



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Imidazolios N- β -cloroetilo y N-vinilo: formación de carbenos
coordinados con borano y plata (I)**

Tesis que presenta:

Germán Rodríguez López

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias

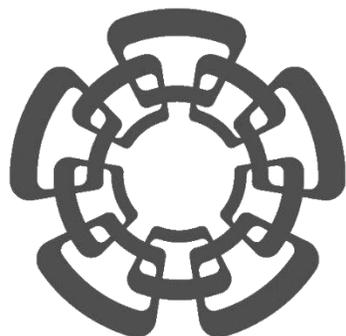
En la Especialidad de

Ciencias Químicas

Directora de Tesis: Dra. María Angelina Flores Parra

Ciudad de México

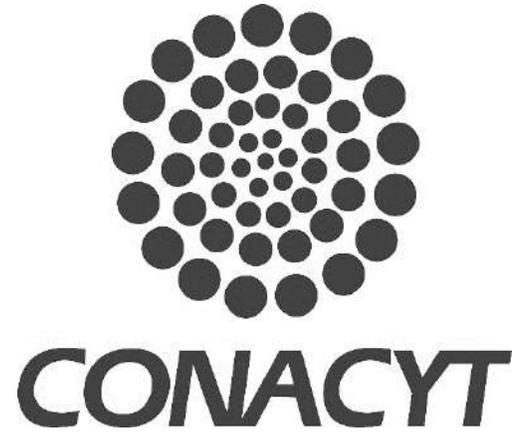
Diciembre, 2017



Cinvestav

Este proyecto de Investigación se desarrolló en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, unidad Zacatenco, bajo la asesoría de la **Dra. Angelina Flores Parra**.

Agradezco a la Coordinación General de Tecnologías de Información y Comunicaciones (CGSTIC) en el Cinvestav por la provisión de recursos en el HPC Cluster superordenador híbrido “Xiuhtl” y al Laboratorio de Matemática Aplicada y Cómputo de Alto Rendimiento del Departamento de Matemáticas del Cinvestav por la provisión de recursos en el Cluster super ordenador ABACUS.



Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero a través de la beca doctoral otorgada 348838 y el proyecto de investigación 178851.

Agradecimientos

Agradezco a la **Dra. Angelina Flores Parra** por brindarme su apoyo y asesoramiento durante el tiempo en el cual se realizó este trabajo. También le agradezco por brindarme un excelente ambiente de trabajo, donde el apoyo y la convivencia entre estudiantes, auxiliares y técnicos, fue de gran importancia para mi desarrollo profesional y humano.

Agradezco a los sinodales:

Dra. María de Jesús Rosales Hoz

Dra. María de los Ángeles Paz Sandoval

Dr. Juan Olguín Talavera

Dra. Virginia Montiel Palma

Dra. Gloria Sánchez Cabrera

Por su tiempo, pero aún más importante, por sus observaciones y aportes, que permitieron mejorar este trabajo.

Al **Dr. Osvaldo Villaseñor Granados**, gracias por su apoyo en el desarrollo de los cálculos computacionales que ayudaron a sostener las hipótesis desarrolladas en este trabajo. A la **Dra. Galdina Suarez Moreno** por los cálculos computacionales de la diiminas y cetoiminas.

Agradezco a las auxiliares de investigación de los laboratorios 22 y 24: **L.C.Q. Sonia Araceli Sánchez Ruiz** y **Q.F.B. Iris Ramos García**, por su valioso apoyo en el laboratorio, en la determinación de los experimentos de infrarrojo, y en la determinación de los análisis elementales.

Quiero agradecer a los auxiliares de investigación: **Q.F.B María Luisa Rodríguez Pérez**, al **Q. Víctor Manuel González Díaz** y a la **Q. María Teresa Cortez Picasso**

por su apoyo en la adquisición de los experimentos de RMN de 300 MHz, 400 MHz y 500 MHz, les doy gracias también por el entrenamiento que me dieron, para el uso de los equipos.

Gracias al **I.Q. Geiser Cuéllar Rivera**, por su apoyo en la espectrometría de masas ESI-TOF-MS, y por el entrenamiento para el uso de este equipo.

Mi sincero agradecimiento a **Marco A. Leyva Ramírez** por la capacitación para poder hacer el uso de los equipos de difracción de rayos-X de monocristal, así también por su tiempo y conocimiento en el asesoramiento en la resolución de estructuras cristalinas.

Gracias al **Dr. Pedro Montes** por la resolución de algunos compuestos cristalinos, agradezco también al **Dr. Vojtech, Dr. Noll y Marco A. Leyva**, por su ayuda en la resolución de la estructura cristalina del compuesto **3.2**.

Agradezco a los técnicos en investigación: **Guadalupe Arceo Rodríguez, Jessica Eva Monroy Gutiérrez y Antonio Gómez Pérez**, por el secado y destilación de disolventes.

Gracias por el apoyo durante mi estancia y por el gran profesionalismo con el cual manejan la biblioteca de química: **Alicia Hernández Monroy, Gonzalo Trejo Santamaría y Alejandra Rodríguez García**.

De la misma manera, agradezco a **María Teresa Contreras** por su apoyo secretarial y a **Gloria León Maturano** por su apoyo secretarial en la coordinación académica.

Agradezco infinitamente a las personas que se han cruzado en mi vida.

Agradezco a mi *Alma máter* la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, la cual me dio las bases para poder entender la Química. A los profesores que con su pasión sembraron en mí el deseo de ser un investigador, en especial a la **Dra. Margarita Tlahuextl** y al **Dr. Rafael Tapia**, por sus consejos y amistad. A mis estimados amigos de la Licenciatura en Química: **Lidia Guerrero, Rigo Nacid, Fernando Mejía, Nubia Olvera, Verónica García, Alejandro Melgarejo y Ángel Ramos** por ser grandes personas, profesionales, y sobre todo, por ser mis amigos. Un nombramiento especial para **Brianda Rodríguez**, por todos estos años de amistad, de comprensión, y de compartir muchos momentos invaluable.

Nelly Daniel, Muchas gracias por todo.

Agradezco al Cinvestav por crear en mí una persona más crítica sobre el bienestar de la ciencia y de la sociedad. A mis compañeros de la primera generación I2Q en especial a **Tania Sánchez** y **Antonio Domínguez** por su amistad, por soportar mi pesimismo, mi horrible letra y redacción.

A mis compañeros de laboratorio, de los que sin duda aprendí mucho, por sus críticas constructivas, su experiencia en el laboratorio, y por su convicción hacia la ciencia: **Dr. Héctor Rojas, Dr. Alfonso Xotlanihua y Dr. Pedro Montes**. Mi admiración y agradecimiento para los tres.

A mi compañero de laboratorio y amigo, **Dr. Pedro Montes**; aprendí mucho de tu ética profesional, tu gusto por la ciencia, la exactitud, y precisión, gracias por tu amistad.

A los estudiantes de prácticas, servicio social y tesis de licenciatura los cuales tuve el gran placer de tener a mi cargo: **Omar Cid, David Gutiérrez, Paty, Karina y Hugo Blancas**. De los estudiantes que no estuvieron a mi cargo pero con los cuales era muy enriquecedor platicar: **Judith, Oscar, Aldo, Belem, Hugo, Sajid, Araceli, Marcos y**

Julián. A todos les deseo el mejor de los éxitos y les agradezco profundamente su amistad.

A mis amigos, muchas gracias por ser parte de esta travesía, por enriquecerme, por formar parte de mi vida, por los buenos momentos: **Brenda, Isaac, Charly, Cesar, Israel, Toño, Itzel, Claudia, Misa y Will.**

Will y Brendis gracias infinitas por ser quienes siempre me apoyaron, por su cariño, por todo.

A las personas con los que recién comencé a convivir, **Tavo, Aldo Catalán, Aldo Gariglio,** ojala la amistad y el cariño sigan creciendo.

Especialmente agradezco:

A mi mamá, no tengo palabras suficientes para agradecerte tu amor infinito, por la vida que nos has entregado a mis hermanos y a mí, por tu apoyo, porque siempre estás ahí impulsándonos. Te amo mamá.

A mi papá, gracias por ser el ejemplo de una persona trabajadora y honesta, por darnos cariño, por preocuparte por nosotros, por apoyarnos en nuestras decisiones. Te amo papá.

A mis hermanos, porque son mis compañeros de vida, a las personas que más admiro, porque en los momentos difíciles siempre estamos juntos.

A mis sobrinos, dieron vida de nuevo a nuestra casa. Sé que les espera un gran futuro, siempre los estaré apoyando: Usiel y Camila, y los que faltan. Los amo.

A mi familia: tías, primos, sobrinos, abuelita, porque esta meta cumplida es tan suya como mía, porque aprendí que lo más importante es el impulso, la unión y el apoyo de la familia, los quiero a todos.

A mi Familia

“Hay personas que solo estar con ellas, callados, sin hacer nada, te hacen sentir que lo tienes todo en la vida.”

Índice

ÍNDICE DE COMPUESTOS	V
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT	3

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

I.I Interacciones no-covalentes	6
I.II Interacciones no-covalentes en imidazolios	9
I.II.I Efecto de las interacciones no covalentes en el fenómeno de fluorescencia	10
I.III Interacciones de halógenos	10
I.IV Enlaces de hidrógeno inusuales.....	11
I.IV.I Interacciones $H^{\delta+} \cdots H^{\delta-}$	11
I.IV.II Interacciones $H^{\delta+} \cdots Ag$	12
I.V Cálculos del análisis de Bader para el estudio de interacciones débiles	12
 OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS PARTICULARES	 14

CAPÍTULO 1: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS IMIDAZOLIOS N- β -CLOROETILO 1.7-1.10

1.1 Introducción	15
1.2 Antecedentes	15
1.2.1 Síntesis de imidazolios	17
1.2.2 Imidazolios con sustituyentes N- β -cloroetilos	19
1.3 Resultados y discusión	22
1.3.1 Síntesis de cloruro de imidazolios con sustituyentes N- β -cloroetilos 1.7 y 1.8	22
1.3.2 Caracterización de los cloruros de imidazolios con sustituyentes N- β -cloroetilo 1.7 y 1.8	25
1.3.3 Conformación en solución de los imidazolios con sustituyentes N- β -cloroetilos 1.7 y 1.8 y el efecto gauche $Cl^{\delta-} \cdots N$	27
1.3.4 Intercambio de anión para la obtención de tetrafenilboratos de imidazolio 1.9 y 1.10 .	29
1.3.4.1 Propiedades físicas de los compuestos 1.7-1.10	30
1.3.4.2 Fluorescencia del compuesto 1.7.....	31
1.3.4.3 Análisis en solución por RMN de los compuestos 1.7-1.10.....	34

1.3.5 Estudio de interacciones en el estado sólido de 1.7, 1.9 y 1.10.	37
1.3.5.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 1.7	37
1.3.5.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 1.9	41
1.3.5.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 1.10.....	44
1.3.6 Cálculos de interacciones débiles N...Cl en los imidazolios con sustituyentes N-cloroetilo 1.7 y 1.8.	44
1.4 Conclusiones.....	46

CAPÍTULO 2: REACCIÓN DE LOS IMIDAZOLIOS N-β-CLOROETILO 1.7 Y 1.0 EN MEDIO
BÁSICO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS IMIDAZOLIOS N-VINÍLICOS 2.1-2.3 Y DE LOS
ADUCTOS cNH→BH₃ 2.4-2.7

2.1 Introducción:	48
2.2 Antecedentes	48
2.2.1 Acidez de los protones del anillo imidazólico	49
2.2.2 Reacciones de los carbenos cNH con derivados halogenados.....	50
2.2.3 Reactividad de imidazolios N-β-clorados.....	51
2.2.4 Síntesis de heterociclos N-vinilo <i>via</i> deshidrocloración de heterociclos N-β-cloroetilo..	52
2.2.5 Reactividad de aductos cNH→BH ₃	55
2.3 Resultados y discusión	57
2.3.1 Síntesis del cloruro de <i>1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazolio (2.1)</i>	57
2.3.2 Reacción de 1.7 con difenilfosfuro de litio.....	60
2.3.3 Síntesis del tetrafenilborato de <i>1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazolio (2.2)</i>	62
2.3.4 Síntesis del <i>tetrafenilborato de 1,3-bis(buten-2-il)-imidazolio (2.3)</i>	63
2.3.5 Reacción de imidazolios con <i>n</i> BuLi y <i>t</i> BuLi y formación de cNH→BH ₃ 2.4-2.7.....	64
2.3.5.1. Reacción del imidazolio 1.7 con <i>t</i> BuLi o <i>n</i> BuLi	65
2.3.5.2. Reacción del imidazolio 2.1 y 2.4 con <i>n</i> BuLi	66
2.3.5.3 Reacción del imidazolio 1.10 con <i>n</i> BuLi y <i>t</i> BuLi	67
2.3.6 RMN de ¹³ C de los aductos cNH→BH ₃ 2.4-2.7.....	69
2.3.7 Estudio de interacciones en el estado sólido de 2.1, 2.3 y 2.4.	70
2.3.7.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.1	70
2.3.7.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.3	71
2.3.7.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.4	72
2.4 Conclusiones.....	75

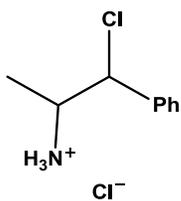
CAPÍTULO 3: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBENOS cNH COORDINADOS CON PLATA (I) 3.1-3.7

3.1 Introducción:	76
3.2 Antecedentes	76
3.2.1 Carbenos metálicos cNH→M	77
3.2.1.1 Naturaleza del enlace de cNH→M	77
3.2.1.2 Efecto estérico de los cNH→M	78
3.2.2 Carbenos de plata (I) cNH→Ag⁺	79
3.2.2.1 Naturaleza del enlace de cNH→Ag ⁺	80
3.3 Resultados y discusión	83
3.3.1 Síntesis y caracterización de los carbenos cNH→Ag 3.1-3.7	83
3.3.2 Estudio del estado sólido de los carbenos de plata 3.2(mezcla de isómeros), 3.5(R,R;R,R), 3.5(mezcla de isómeros), 3.8(R,R;R,R) y 3.8(mezcla de isómeros).	86
3.3.2.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 3.5(R,R;R,R) y 3.5(mezcla de isómeros)	87
3.3.2.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 3.2(R,S)	90
3.3.2.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 3.8(R,R) y 3.8(mezcla de isómeros)	91
3.3.3 Cálculo del porcentaje del espacio o esfera interna (percent buried volume) en los imidazolios N-β-cloroetilo y N-vinilo	93
3.4 Conclusiones	96

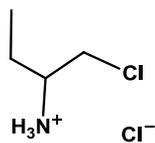
CAPÍTULO 4: ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS CARBENOS DE PLATA [cNH→Ag⁺] 3.2 Y 3.5 EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TIPO A³

4.1 Introducción	98
4.2 Antecedentes	98
4.2.1 Sales de plata en catálisis	99
4.2.1.1 Compuestos de plata como activadores de enlaces múltiples y protones acetilénicos.....	99
4.1.2 Catalizadores cNH→Ag	100
4.1.2 Catalizadores cNH→Ag en reacciones del tipo A ³	102
4.3 Resultados y Discusión	105
4.3.1 Efecto del disolvente en la reacción de acoplamiento A³	105
4.3.2 Efecto del catalizador en la reacción de acoplamiento A³	108
4.3.3 Efecto de la amina en la reacción de acoplamiento A³	111

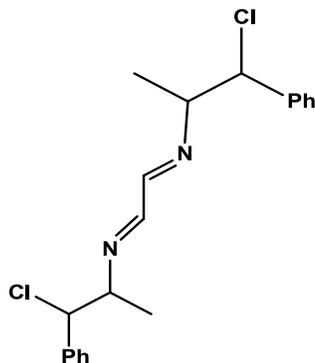
Índice de compuestos



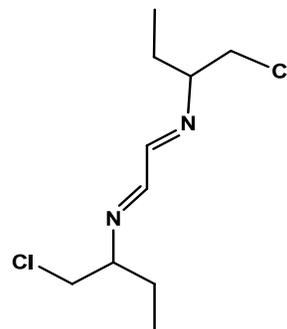
1.3*



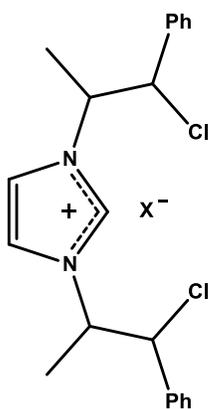
1.4*



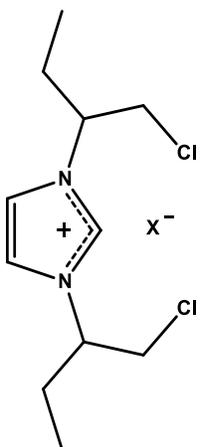
1.5*



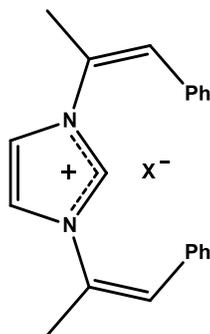
1.6*



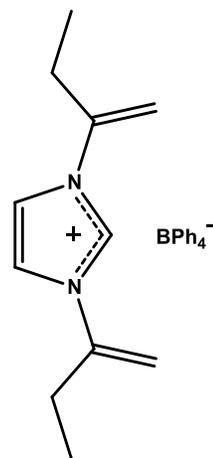
1.7 X=Cl
1.9 X=BPh₄



1.8 X=Cl
1.10 X=BPh₄

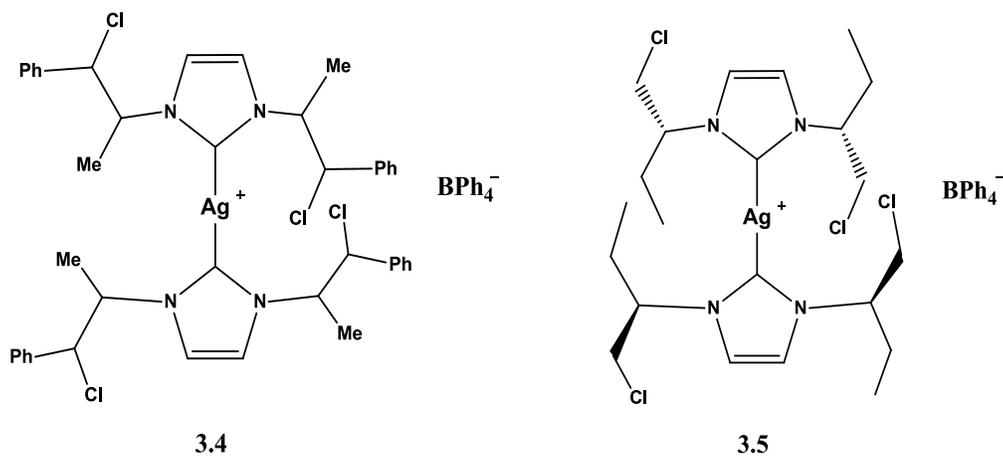
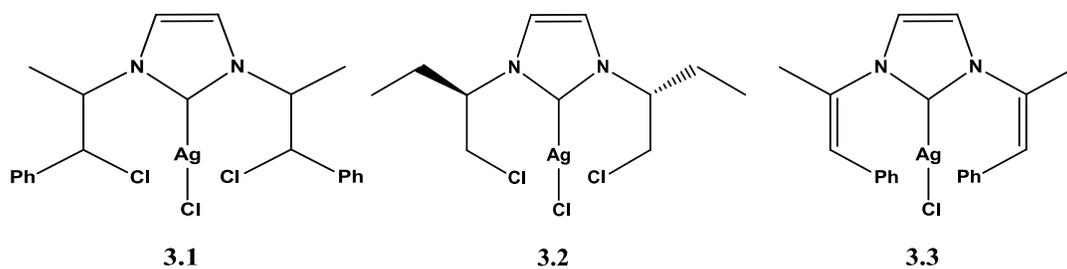
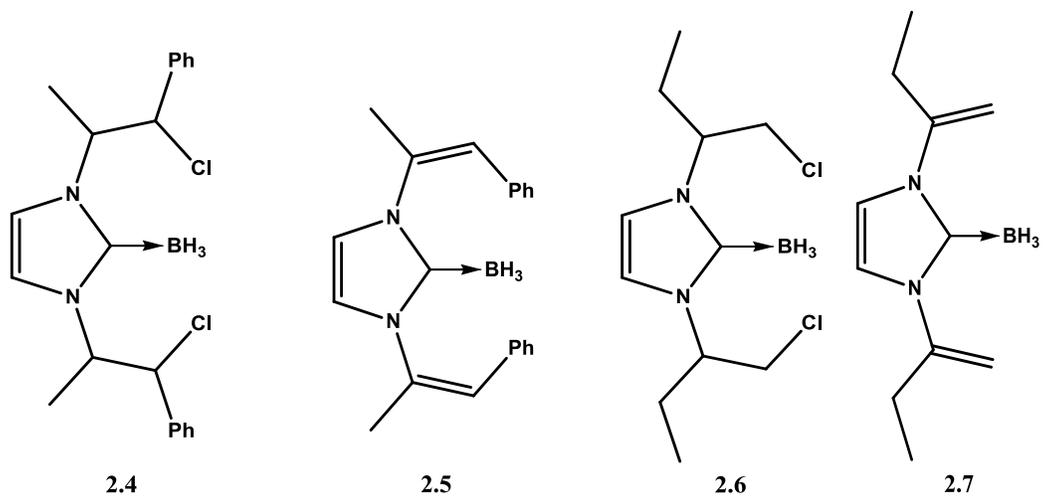


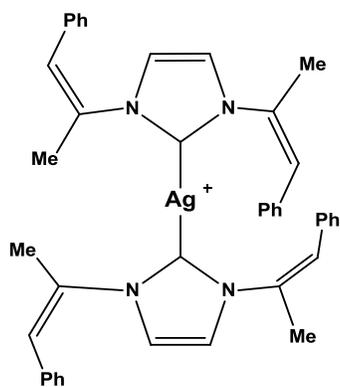
2.1 X=Cl
2.2 X=BPh₄



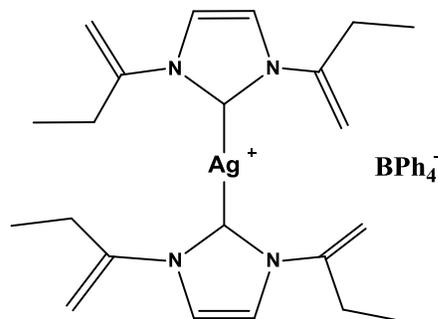
2.3

* Reportadas en la literatura

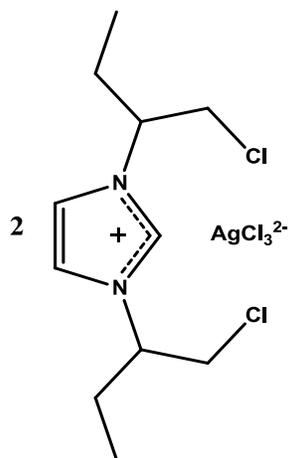




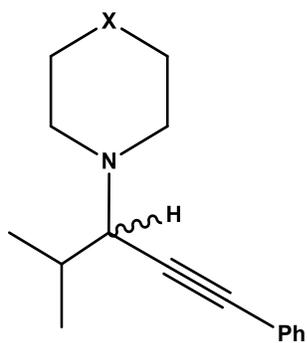
3.6



3.7

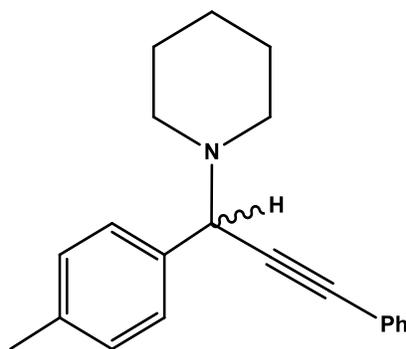


3.8



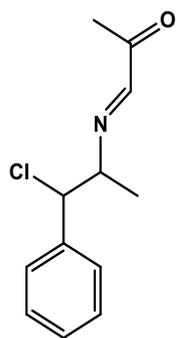
*4.1 X=CH₂

*4.2 X=O

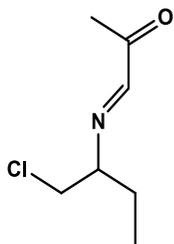


*4.3

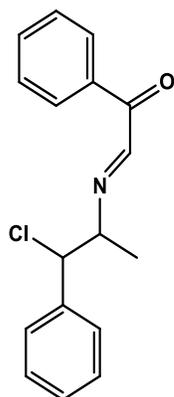
* Reportadas en la literatura



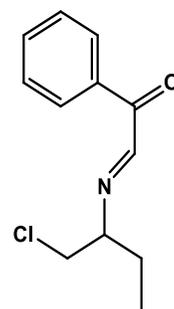
5.1



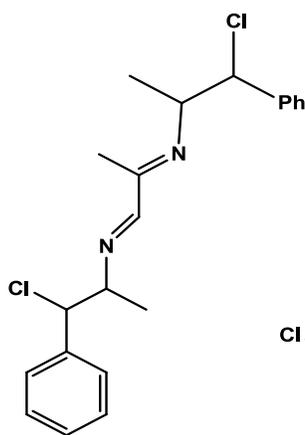
5.2



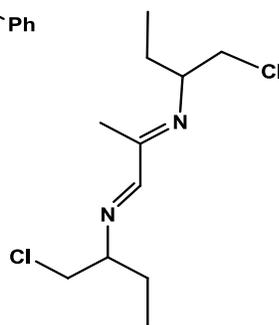
5.3



5.4



5.5



5.6

Símbolos y abreviaturas

cNH	carbeno N-heterociclo
cNH→BH ₃	carbeno N-heterociclo coordinado con borano
cNH→Ag	carbeno N-heterociclo coordinado con plata
cNH→M	carbeno N-heterociclo coordinado con un metal
N→BH ₃	aducto nitrógeno borano
A ³	reacción de acoplamiento entre una amina un alquino y un aldehído
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ppm	partes por millón
sa	señal ancha, en resonancia magnética nuclear
σ	orbital molecular sigma de enlace
σ*	orbital molecular sigma de antienlace
pπ	orbital molecular pi
λ _{ex}	longitud de onda de excitación
λ _{em}	longitud de onda de emisión
Σr _{vdw}	suma de los radios de <i>van der Waals</i>
ΔG [‡]	energía libre de activación
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
KHMDS	<i>bis</i> (trimetilsilil)-amiduro de potasio
LDBB	4,4'-di(<i>ter</i> -butil)-bifenilo de litio
Nu ⁻	nucleófilo
A ⁻	anión
C _p , H _p	carbono <i>para</i> , hidrógeno <i>para</i>
C _o , H _o	carbono <i>orto</i> , hidrógeno <i>orto</i>
C _m , H _m	carbono <i>meta</i> , hidrógeno <i>meta</i>
C _i	carbono <i>ipso</i>
H _{ax}	hidrógeno axial
H _{ec}	hidrógeno ecuatorial
C _{ex}	carbono exocíclico
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -butil-litio
<i>t</i> BuLi	<i>ter</i> -butil-litio
TEP	parámetro electrónico de Tolman
% V _{bu}	porcentaje de volumen que ocupa un ligante en la esfera de coordinación de un metal
caNH	carbeno atípico N-heterociclo
dcNH	dicarbeno aniónico N-heterociclo

Resumen

En esta tesis se presenta la síntesis y el estudio de la reactividad de dos imidazolios N-β-clorados, el cloruro de 1,3-*bis*(1-cloro-1-fenil-propan-2-il)-imidazolio (**1.7**) y el cloruro de 1,3-*bis*(1-clorobutan-2-il)-imidazolio (**1.8**) y de sus derivados carbenos. El estudio pone en evidencia la importancia del átomo de cloro y el efecto estérico del N-sustituyente en la reactividad de los heterociclos.

En el primer capítulo se plantea la síntesis de los cloruros de imidazolio **1.7** y **1.8** por una reacción de ciclación de los diazabutadienos **1.5** y **1.6** con el N,N-dimetilmetileniminio. Se reportan también los efectos estructurales y de estabilidad en los imidazolios, al intercambiar el contraión cloruro por tetrafenilborato para obtener los tetrafenilboratos de imidazolio **1.9** y **1.10**.

En el segundo capítulo se reportan las reacciones de los imidazolios **1.7** y **1.10** con *t*BuLi para la síntesis de carbenos N-heterocíclicos (cNH), los cuales fueron coordinados con borano para formar los compuestos **2.4** y **2.6**. También se analizan las reacciones de deshidrocloración que dieron lugar a imidazolios con sustituyentes N-vinílicos **2.1-2.3**. Los carbenos N-vinílicos se hicieron reaccionar con borano para formar los aductos carbeno→borano **2.5** y **2.7**.

En el tercer capítulo se presenta la formación de carbenos de plata (I) por reacción de los imidazolios **1.7-1.10** y **2.1-2.3** con óxido de plata. Se sintetizaron diferentes complejos: *mono*-carbenos neutros (**3.1-3.3**), *bis*-carbenos catiónicos (**3.4-3.7**) y el tricloroargentato de *bis*[1,3-di(1-clorobutan-2-il)-imidazolio] (**3.8**). Este último es el producto de la descomposición del aducto carbeno→plata (I) **3.2**. El dianión [AgCl₃]²⁻ del compuesto **3.8** cristaliza como monómero con una simetría D_{3h}, hasta donde se sabe este es el primer ejemplo de esta estructura en el estado sólido.

En el cuarto capítulo se discute la evaluación de las propiedades catalíticas de los cNH→Ag **3.2** y **3.5** en la preparación de las propargilaminas **4.1-4.3** y se reporta el análisis de los rendimientos obtenidos al optimizar las condiciones de reacción. También se presenta el estudio del comportamiento fluxional del heterociclo en las propargilaminas **4.1** y **4.2**, que muestra el efecto del centro estereogénico sobre el heterociclo.

El último capítulo contiene la discusión de la síntesis de los diazabutadienos asimétricos **5.5** y **5.6** y de las α-cetoiminas **5.1-5.4**. También se analizan las reacciones de transaminación en los compuestos **5.5** y **5.6** y la metátesis de iminas en los compuestos **5.1** y **5.3**.

Para explicar el comportamiento estructural y la reactividad de los nuevos compuestos **1.7-1.10**, **2.1-2.7**, **3.1-3.7** y **5.1-5.6** se analizaron las interacciones intramoleculares no-clásicas. El estudio se hizo por difracción de rayos-X, cálculos DFT y en algunos casos por RMN. Se encontraron interacciones como enlaces de hidrógeno o $H^+ \cdots \pi$ entre el par iónico, e interacciones inusuales como $Cl \cdots N$, $Ag \cdots H$ y $H^{\delta+} \cdots H^{\delta-}$.

Abstract

This thesis reports the synthesis and reactivity of two N-β-chloro imidazolium salts, 1,3-*bis*(1-phenyl-propan-2-yl)-imidazolium chloride (**1.7**) and 1,3-*bis*(1-chlorobutan-2-yl)-imidazolium chloride (**1.8**) and their carbenes. The study evidences the importance of the chlorine atom and the steric effects in the reactivity of the heterocycles.

In the first chapter, the synthesis of imidazolium chlorides **1.7** and **1.8** is reported. It occurs by a cyclization reaction of the diazabutadienes **1.5** and **1.6** with N,N-dimethylmethyleiminium. The imidazolium tetraphenylborates **1.9** and **1.10** results of the chloride anion exchange. The effects of the chloride or tetraphenylborate anions in the structure and stability of the imidazolium salts **1.7-1.10** are discussed.

In the second chapter, reactions of imidazolium compounds **1.7** and **1.10** with *t*BuLi to obtain N-heterocyclic carbenes (cNH), and their coordination with borane (**2.4**, **2.6**) are described. Dehydrochlorination reactions giving imidazoliums with N-vinyl substituents (**2.1-2.3**) are reported. The N-vinyl carbenes reacted with borane to produce carbene→borane adducts **2.5** and **2.7**.

The third chapter describes the synthesis of silver carbene complexes by reactions of imidazolium compounds **1.7-1.10** and **2.1-2.3** with silver oxide. Two kinds of compounds were obtained: silver *monocarbenes* (**3.1-3.3**) and cationic silver *bis-carbenes* (**3.4-3.7**). Decomposition of *monosilver* carbene **3.2** afforded the *bis*[1,3-di(1-chlorobutan-2-yl)-imidazolium] trichloroargentate (**3.8**). As far as we know, this is the first example of a free monomeric dianion [AgCl₃]²⁻ with D_{3h} symmetry observed in the solid state.

The fourth chapter evaluates the catalytic properties of cationic and neutral cNH→Ag complexes **3.2** and **3.5** as catalyst in the propargylamines (**4.1-4.3**) synthesis. Efficiency and reaction times are discussed. In addition, the fluxional behaviour of the heterocycle in propargylamines **4.1** and **4.2**, which is affected by the chiral center in the exocyclic carbon, was studied.

The last chapter contains the discussion of the synthesis of asymmetric diazabutadienes **5.5** and **5.6**, and α -ketoimines **5.1-5.4**. In addition, the transamination reactions in compounds **5.5** and **5.6** and the imine metathesis in compounds **5.1** and **5.3** are analyzed.

The reactivity and structural behavior of these new compounds **1.7-1.10**, **2.1-2.7**, **3.1-3.7** y **5.1-5.6**, were explained by the presence of intramolecular non-classical interactions. They were studied by X-ray diffraction, DFT calculations and in some cases by NMR. The interactions between the ion pair such as hydrogen bonds or $H^+\cdots\pi$ and unusual interactions like $Cl\cdots N$, $Ag\cdots H$, $H^+\cdots H^-$ were found.

I. Introducción General

Desde el aislamiento y cristalización del primer carbeno estable de un N-heterociclo (cNH) por Arduengo en 1991,¹ el interés por los carbenos aumentó considerablemente. Las propiedades electrónicas y estéricas de los cNH permitieron desarrollar una amplia variedad de aplicaciones como organocatalizadores o ligantes de metales de transición.²

La fuerza del enlace carbeno-metal permite que las reacciones de catálisis se lleven a cabo en agua,³ inmovilizados en materiales⁴ o en disolventes orgánicos típicos.⁵⁻⁷ Las diversas reacciones catalizadas por cNH \rightarrow M establecieron la importancia de la búsqueda de nuevas estructuras de carbenos N-heterociclos que permitieran el desarrollo de una nueva generación de catalizadores.^{2,6,8,9} Además de su uso en la catálisis, los complejos cNH \rightarrow M han sido utilizados como metalo-fármacos,¹⁰ cristales líquidos o materiales luminiscentes,¹¹ entre otras aplicaciones.

La diversificación de las estructuras de los carbenos cNH considera dos aspectos. Primero, el tipo de N-heterociclo, entre los más utilizados se encuentran los imidazolios, imidazolinios o triazolios. Segundo, la variación de los N-sustituyentes exocíclicos que pueden ser rígidos y/o coordinantes, lo que permite establecer los diferentes efectos electrónicos y estéricos.

A pesar de la gran variedad de carbenos N-heterociclos existentes, no se ha explorado el verdadero potencial que estos ligantes representan y la gran cantidad de compuestos con funciones diferentes que pueden ser sintetizados. Como menciona Nolan,¹² «con frecuencia el reto es seleccionar el carbeno correcto para cada aplicación».

En esta tesis se presentan los resultados del estudio de cNH \rightarrow Ag y cNH \rightarrow BH₃ derivados de imidazolios N- β -cloroetilo portadores de centros estereogénicos; el

objetivo del uso de grupos N-β-cloroetilo, es analizar el efecto de los sustituyentes en la conformación y reactividad de los nuevos compuestos.

Además, se analizan las interacciones intramoleculares e intermoleculares no-clásicas como, $\text{Cl}\cdots\text{N}$, $\text{Ag}\cdots\text{H}^+$, $\text{H}^+\cdots\text{H}^-$, enlaces de hidrógeno e interacciones entre el par iónico, que determinan la estabilidad y el efecto estérico de los compuestos.

I.I Interacciones no-covalentes

Uno de los temas de interés en nuestro grupo de investigación es el estudio de las interacciones débiles enlazantes intramoleculares que permiten un mejor entendimiento de la estructura y reactividad de las moléculas. Estas interacciones son colaborativas y la presencia de varias de ellas puede dar lugar a sistemas con gran estabilidad.

Las interacciones no-covalentes presentes en arreglos supramoleculares se pueden clasificar según su naturaleza y energía.¹³ Entre las interacciones direccionales están los enlaces de coordinación (de 100 a 300 kJ mol^{-1}), enlaces de hidrógeno (de 4-120 kJ mol^{-1}), enlaces de halógeno (de 10-50 kJ mol^{-1}) e interacciones $\pi\cdots\pi$ (de 2-50 kJ mol^{-1}). Entre las interacciones poco direccionales se encuentran las de naturaleza ión-dipolo (de 50-200 kJ mol^{-1}) y entre las no direccionales se encuentran las interacciones ión-ión (de 150-450 kJ mol^{-1}), metal-metal (de 5-60 kJ mol^{-1}), y las de *van der Waals*, con valores menores a 5 kJ mol^{-1} .

Las interacciones no covalentes pueden ser definidas como:

- Enlace de coordinación: Es el enlace en el cual el par de electrones proviene de una de las dos entidades enlazadas.¹⁴ Una entidad de coordinación es un ión o una molécula neutra compuesta de un átomo central, usualmente un metal, al cual se encuentra unido a un átomo o grupos de átomos circundantes llamados ligantes.¹⁵
- Enlace de hidrógeno ($\text{X-H}\cdots\text{Y}$): se define como una interacción atractiva de un hidrógeno en una molécula o fragmento molecular (X-H) y un átomo Y,

cuando X y Y son más electronegativos que H, la fuerza del enlace aumenta con el incremento de la electronegatividad entre los átomos Y, X.¹⁶

La fuerza del enlace ha sido catalogada de acuerdo a la distancia y ángulo de la interacción, Tabla 1.1.

Tabla 1.1 Interacción de enlace de hidrógeno y sus propiedades.¹⁷

Interacción	Fuerte	Moderado	Débil
X-H···Y	Principalmente covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Energía de enlace (kJ/mol)	60-120	16-60	<12
Longitud de enlace (Å)			
H···Y	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
X···Y	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulo (°)	175-180	130-180	90-150

X (donador) y Y (aceptor)

- Enlaces de halógeno: Se establecen entre halógenos y átomos electronegativos como los calcógenos (oxígeno, azufre o selenio). Se trata de interacciones atractivas entre un átomo anisotrópico (el halógeno) y un átomo con pares de electrones libres. En la interacción (R–Y···X–R'), el ángulo de Y formado entre el enlace covalente (R–Y) y el halógeno (Y···X), tiende a la linealidad y una elongación del enlace covalente X–R'. Esta interacción se ha explicado por la generación de un «agujero σ » producto de la deformación de la densidad electrónica en el átomo de halógeno. Consiste en la formación de una área con menor densidad electrónica en el halógeno que coincide con el orbital σ^* de antienlace del enlace covalente X–R'.¹³ Sin embargo, el átomo de halógeno en X–R' también puede presentar un contacto lateral como nucleófilo debido a la densidad electrónica circundante, siendo capaz de presentar una interacción angular con un electrófilo.^{18,19}
- Interacciones π ($\pi \cdots \pi$, catión $\cdots \pi$, anión $\cdots \pi$): Las interacciones catión/ π son consideradas como electrostáticas con componentes de polarización. Un catión experimentará una fuerza atractiva con la región negativa o nube electrónica π ,

formando una interacción electrostática. Aunque el acercamiento de aniones a una nube π representaría una repulsión electrónica, los compuestos aromáticos deficientes en electrones (ej. hexafluorobenceno) exhiben una interacción $\pi \cdots$ anión favorable. Por otro lado, las interacciones $\pi \cdots \pi$, tienen contribuciones electrostáticas y de *van der Waals* en las que la atracción o repulsión de la nube electrónica π , depende de los sustituyentes del sistema aromático.²⁰⁻²²

- Ión-dipolo y dipolo-dipolo: Resultan de la atracción electrostática de moléculas neutras con iones (ión-dipolo) o entre dos moléculas neutras con dipolos definidos (dipolo-dipolo), con una orientación dependiente de la naturaleza anisotrópica de las moléculas dipolares. La interacción es de fuerza intermedia a débil. Tanto la fuerza como la direccionalidad dependen de las especies que interaccionan. Sin embargo, la concentración de carga en un ión hace que las interacciones ión-dipolo sean de mayor fuerza que las dipolo-dipolo.^{13,17}
- Ión-ión: Esta interacción se encuentra basada en la atracción coulombica entre cargas opuestas, no es direccional y su energía es comparable con la de enlaces covalentes.^{13,17}
- Interacción metal-metal de capa cerrada: interacción entre dos cationes metálicos de sistemas d^8 , d^{10} , s^2 . Esta interacción es de menor energía comparada con los enlaces iónicos y covalentes y es comparable con los enlaces de hidrógeno. Este tipo de interacción se ha relacionado con el momento multipolar y el efecto relativista, como en los enlaces aurofílicos $Au \cdots Au$.^{23,24}
- Interacciones de *van der Waals*: Estas interacciones surgen de la fluctuación de la densidad electrónica entre dos especies que se encuentran cercanas. Dos dipolos instantáneos se atraen uno al otro para producir una interacción de London, esta interacción es dependiente de la polarizabilidad de las moléculas.¹⁷

I.II Interacciones no-covalentes en imidazolios

Las interacciones de las sales imidazólicas se establecen entre los protones del anillo imidazólico y su par iónico, estas interacciones no son sólo de naturaleza electrostática, ya que las fuerzas de dispersión e inducción juegan un papel importante en la energía y la distancia de equilibrio entre los iones.²⁵

Los enlaces de hidrógeno fuertes determinan las propiedades de los imidazolios y se forman primordialmente con los hidrógenos del anillo imidazólico y el anión, Figura 1.2.

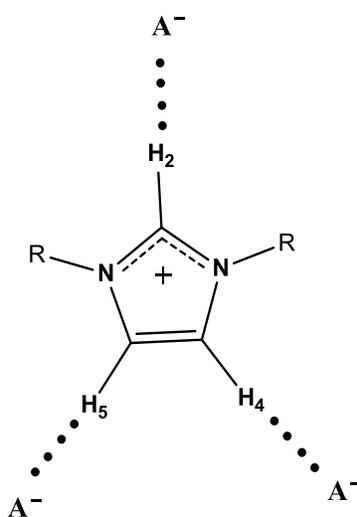


Figura 1.2 Sitios de enlace de hidrógeno con aniones en sales imidazólicas²⁶

En el imidazolio, la presencia de un enlace de hidrógeno en la posición dos, perturba la red coulombica del anillo y provoca la reducción del punto de fusión y la disminución de la viscosidad. Lo anterior también se observa al aumentar el número de átomos de carbono en la cadena alquílica de los N-sustituyentes.^{27,28}

Aunque H4 y H5 también pueden formar enlaces de hidrógeno, la presencia de estos enlaces no tiene efecto alguno en el punto de fusión de los líquidos iónicos, lo cual indica que la importancia recae en el H2, del que dependen las propiedades físicas de estos compuestos.²⁸

Los líquidos iónicos también presentan diferente solubilidad, los aniones como halogenuros, tetrafluoroborato, nitrato o perclorato son hidrofílicos, mientras que los aniones hexafluorofosfato, tetrafenilborato o trifluoracetato son hidrofóbicos. Estas características son útiles para los diferentes usos de los líquidos iónicos, por ejemplo como disolventes de celulosa,²⁹ en la actividad farmacológica,³⁰ en la interacción con superficies y en la formación de nanoestructuras,³¹ entre otros.

1.1.1 Efecto de las interacciones no covalentes en el fenómeno de fluorescencia

La asociación de las sales imidazólicas a corto o largo alcance entre anión-catión y catión-catión^{32,33} por interacciones no covalentes, permite la formación de dímeros hasta nanoestructuras,³¹ presentes en estado líquido a temperatura ambiente o en soluciones concentradas. Estas especies ensambladas contribuyen a la absorción y fluorescencia de los imidazolios, ya que cada especie ensamblada tiene su propio máximo de absorción y fluorescencia. Contrario a lo que se pensaba, los imidazolios no son sustancias ópticamente transparentes, se ha encontrado que el máximo de fluorescencia del par iónico depende de la longitud de onda de la excitación. Los espectros de emisión característicos de estos compuestos, presentan dos bandas que cubren una gran parte de la región visible. Se sugiere que la banda con mayor longitud de onda se debe a diferentes especies asociadas entre los imidazolios y los aniones, ya que esta emisión desaparece cuando los líquidos iónicos se diluyen en disolventes polares, mientras que la emisión de menor longitud de onda es referida a la especie monomérica (la especie sin asociar).³⁴⁻³⁶

1.III Interacciones de halógenos

Al funcionalizar los imidazolios con sustituyentes N-etil- β -clorados se pueden esperar interacciones de los protones del anillo imidazólico, como se menciona en la sección anterior, y de los átomos de halógeno.

Los compuestos halogenados son de gran interés por su actividad biológica. Diversos productos naturales contienen compuestos multihalogenados³⁷ como los clorosulfolípidos quirales que tienen un efecto disruptivo en las membranas celulares.³⁸⁻⁴² Los compuestos halogenados presentan principalmente dos tipos de interacciones, en los enlaces en donde los halógenos funcionan como aceptores de densidad electrónica (enlace de halógeno) y en los que forman la parte nucleofílica del enlace, un ejemplo de la naturaleza nucleofílica de los halógenos son la interacciones protón-halógeno, que han sido descritas en moléculas que envuelven iones halogenuros y que participan en el transporte transmembranal de los iones⁴³ y en la co-cristalización para resolución de mezclas racémicas⁴⁴.

Las interacciones protón-halógeno ($C-H\cdots Cl$) se clasifican según su longitud en cortas ($< 2.6 \text{ \AA}$), medianas (de 2.6 a 3.0 \AA) y largas ($> 3.0 \text{ \AA}$). Como en los enlaces de hidrógeno típicos, la fuerza de las interacciones $C-H\cdots Cl$ tiene una relación inversa ángulo-distancia y depende no sólo de la acidez del protón sino también de la basicidad del cloro. Lo anterior permite plantear que las interacciones $C-H\cdots Cl^-$ y $C-H\cdots Cl-M$ ($M = \text{metal}$) tienen una mayor contribución electrostática distancias entre cortas y medianas, mientras que las interacciones $C-H\cdots Cl-C$ son de menor fuerza, de mayor longitud y están descritas por fuerzas de *van der Waals*⁴⁵.

I.IV Enlaces de hidrógeno inusuales

Otro tipo de enlaces de hidrógeno que se discuten en esta tesis son las interacciones protón-hidruro y plata-protón, descritas a continuación:

I.IV.1 Interacciones $H^+\cdots H^-$

Las interacciones $H^+\cdots H^-$, también llamadas enlaces de dihidrógeno, ocurren cuando un átomo de hidrógeno en un enlace $E-H$ (donde E es menos electronegativo que H) actúa como un aceptor de protones.⁴⁶

En nuestro grupo de investigación, se han realizado estudios sistemáticos de las interacciones $H^- \cdots H^+$,⁴⁷⁻⁵¹ las cuales son intermediarias en la protonación de hidruros metálicos para la generación de H_2 .⁵² Estas interacciones son las responsables del anclaje conformacional de heterociclos $N \rightarrow BH_3$.⁵¹

1.IV.II Interacciones $H^+ \cdots Ag$

Las interacciones protón \cdots metal [metal = Cu(II), Ag(I) o Au(I)] se han catalogado como enlaces de hidrógeno, en donde los electrones apareados en los orbitales d de los metales Cu(II), Ag(I) o Au(I) funcionan como aceptores de protones.⁵³

Las interacciones $H^+ \cdots M$ [M = Cu(II), Ag(I) o Au(I)] han llamado la atención recientemente porque son la base de la construcción de arreglos supramoleculares y también porque permiten profundizar en el entendimiento de este tipo de interacciones.⁵³⁻⁵⁹

Los enlaces débiles $H^+ \cdots M$ [M = (Cu(II), Ag(I) o Au(I))] deben ser distinguidos de las interacciones agósticas de hidruros con metales como Ti y Zr, en los cuales sus orbitales d son deficientes en electrones.⁵³

1.V Cálculos del análisis de Bader para el estudio de interacciones débiles⁶⁰

El análisis de la topología de la densidad electrónica $\rho(r)$ da información de la estructura de las moléculas. Las interacciones atómicas en sistemas moleculares pueden ser caracterizadas por el gradiente $\nabla\rho(r)$ y el Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$.

Las características topológicas de la densidad electrónica $\rho(r)$ que pueden identificarse son máximos, mínimos o puntos de silla, que están asociados con un punto crítico, denotado por la coordenada \mathbf{r}_c donde $\nabla\rho(\mathbf{r}_c) = 0$.

En un enlace, la densidad electrónica $\rho(r)$ se representa como un máximo en cada uno de los átomos enlazados y un mínimo en la trayectoria de la línea de enlace, este punto crítico es un punto de silla.

En los puntos de silla entre dos átomos enlazados se concentra densidad electrónica en las coordenadas perpendiculares a la trayectoria del enlace entre ambos átomos. El cálculo de la función Laplaciana $\nabla^2\rho(r_c)$, de las coordenadas del punto crítico permite establecer la trayectoria y la concentración de densidad electrónica interatómica. Estos cálculos han ayudado a demostrar interacciones iónicas, de dipolos o covalentes, incluyendo enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals.

Objetivo General

El objetivo principal de esta tesis es sintetizar imidazolios con N-sustituyentes β-cloroetilo, los cuales pueden presentar uno o dos centros estereogénicos.

Objetivos Particulares

Analizar los efectos estabilizantes de los cloruros en los imidazolios.

Estudiar las interacciones de los cloruros de alquilo en los N-heterocíclicos como imidazolios y carbenos coordinados con plata y boro, en donde el halógeno puede funcionar como aceptor o donador de electrones.

Estudiar la reactividad de los N-sustituyentes en reacciones de sustitución nucleofílica y la reactividad del anillo con bases litiadas para la formación de carbenos, utilizando la coordinación *in situ* con borano para la detección del lugar de desprotonación.

Para analizar el potencial coordinante de los halógenos se plantea la formación de carbenos coordinados con plata (I), debido a la afinidad de este metal con los halógenos. En este punto también se tiene como objetivo estudiar el efecto del anión del imidazolio en la formación de complejos catiónicos $[\text{cNH} \rightarrow \text{Ag} \leftarrow \text{cNH}]^+$ o neutros $[\text{cNH} \rightarrow \text{Ag} - \text{Cl}]$.

Investigar la actividad catalítica de $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag}$ con estructuras catiónicas y neutras, en reacciones de acoplamiento A^3 para la formación de propargilaminas y examinar las condiciones de reacción y el efecto de la estructura del catalizador en la eficiencia de la reacción.

Sintetizar diiminas no-simétricas como materia prima para la formación de imidazolios con simetría C_1 , los cuales pueden tener una mejor inducción quiral para reacciones catalíticas enantioselectivas.

Capítulo 1: Síntesis y caracterización de los imidazolios N- β -cloroetilo 1.7-1.10.

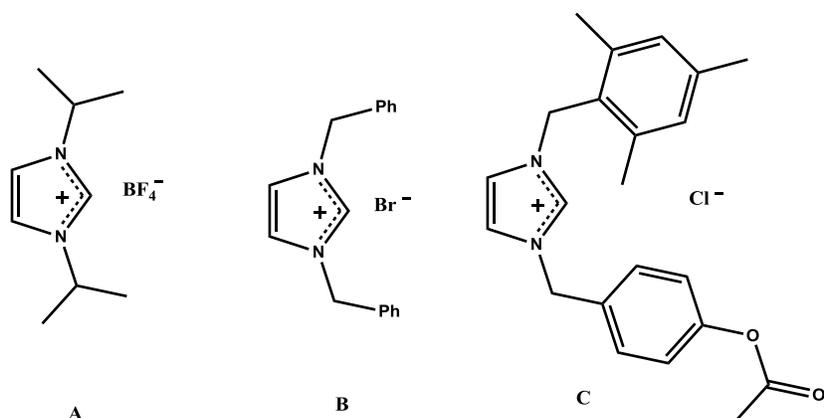
1.1 Introducción

En este capítulo se describe la síntesis de dos imidazolios con sustituyentes N- β -cloroetilos: los cloruros de 1,3-*bis*(1-clorobutan-2-il)-imidazolio y de 1,3-*bis*(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazolio, a partir de la ciclación de los diazabutadienos N-(1-clorobutan-2-il) y N-(1-cloro-1-fenilpropanil) en presencia del N,N-dimetilmetileniminio. Se estudió el efecto de los diferentes aniones (cloruro o tetrafenilborato) en su estructura y reactividad. El análisis de la difracción de rayos-X de las nuevas moléculas, permitió establecer la presencia de interacciones intramoleculares débiles que determinan su conformación preferida. Se encontró la presencia de una interacción débil no-clásica Cl \cdots N, rara vez reportada en la literatura.

1.2 Antecedentes

Los imidazolios son cationes orgánicos aromáticos derivados del imidazol, en los cuales ambos nitrógenos se encuentran N-sustituídos, y son importantes por su uso: en la química verde, como líquidos iónicos y en catálisis como materias primas en la formación de carbenos N-heterociclos (cNH). El interés en estas áreas ha logrado que la síntesis de nuevos imidazolios tenga una gran relevancia. Un tema importante es la funcionalización de los N-sustituyentes. La variación de los sustituyentes es primordial y su naturaleza determina su aplicación como anticancerígenos, agentes de liberación de fármacos⁶¹, secuestradores de CO₂^{62,63} y transportadores transmembranales de iones⁶⁴, entre otros.

La modificación de la estructura de los N-sustituyentes en las sales imidazólicas, genera cambios significativos en su función. Un ejemplo de ello es el reportado por Lang Zhuo, en el que tres sales imidazólicas se probaron como fármacos contra el hepatocarcinoma en ratones xenograft, Esquema 1.1. De las tres, el compuesto A no tiene actividad anticancerígena, mientras que B y C presentan una reducción tumoral importante. Sin embargo, B produce la pérdida de masa corporal, sugiriendo una toxicidad general; mientras que C tuvo el mejor resultado, al provocar una reducción del tumor hasta un 60% sin pérdida de masa corporal⁶⁵. Se sabe que la actividad biológica de las moléculas depende de las interacciones no-covalentes del fármaco con su receptor^{66,67}, lo que indica que las interacciones débiles en los tres compuestos estudiados son diferentes.

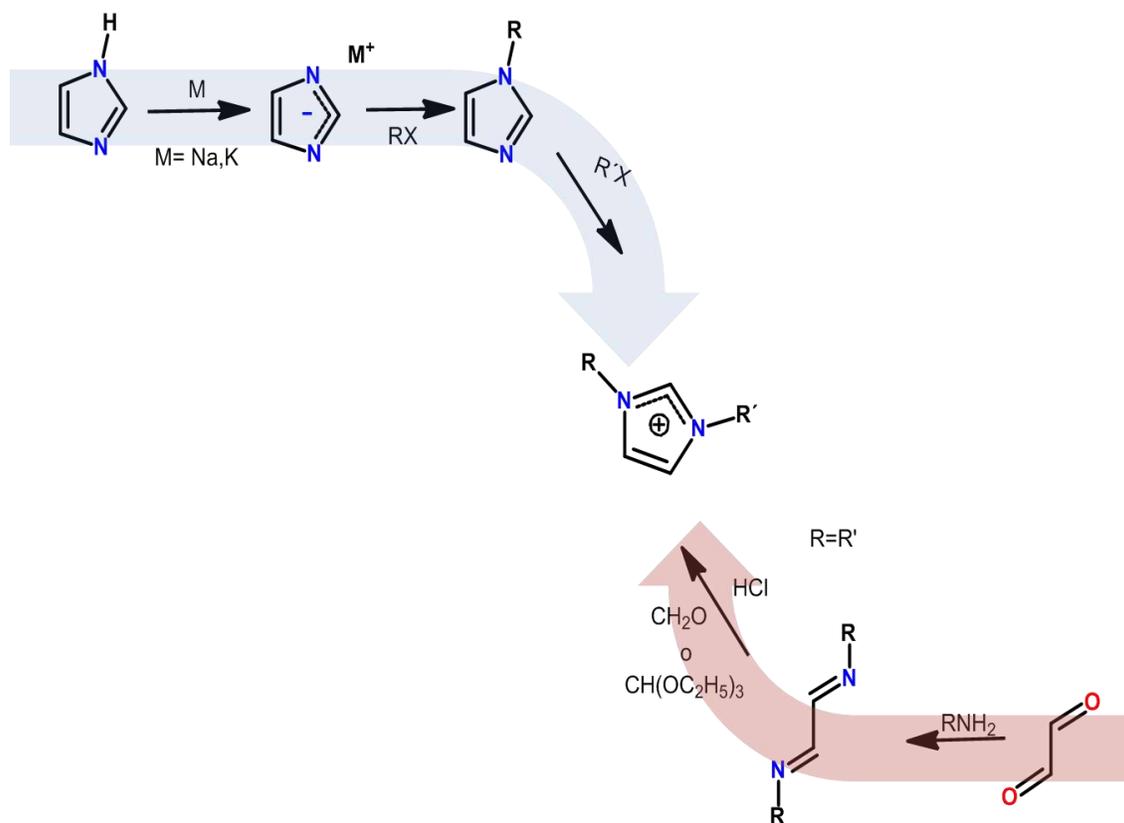


Esquema 1.1 Imidazolios utilizados en pruebas como fármacos anticancerígenos⁶⁵

Las aplicaciones de los imidazolios dependen de las interacciones del par iónico, ya que son las que determinan sus propiedades físicas, como el punto de fusión, viscosidad, fluidez y solubilidad^{31,33,68}. Lo anterior ilustra el interés de la preparación de nuevos imidazolios y del estudio de las interacciones débiles intra- e intermoleculares, como enlaces de hidrógeno entre el imidazolio y su anión (par íntimo) o entre el imidazolio y otros nucleófilos como los disolventes coordinantes.

1.2.1 Síntesis de imidazolios

Entre los métodos de síntesis de imidazolios, los más utilizados se muestran en el esquema 1.2: el primero en azul requiere de dos N-alquilaciones del imidazol para formar el imidazolio. El segundo en rojo ocurre por la ciclación de diiminas (previamente sintetizadas o generadas *in situ*), con formaldehído o trietilortoformiato⁶⁹.



Esquema 1.2 Síntesis de imidazolios por cuaternización de imidazoles o ciclación de diiminas.

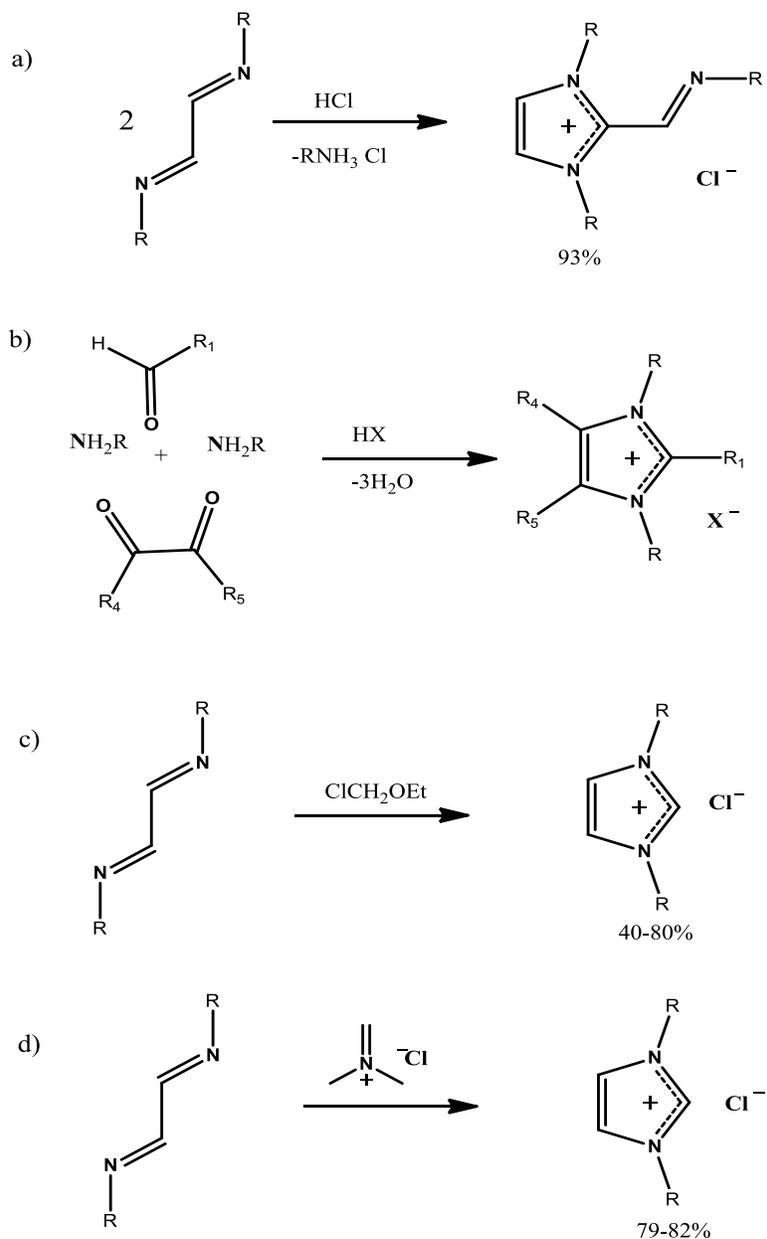
También se han reportado un número importante de variantes de estos métodos⁷⁰. En particular, los imidazolios no-simétricos, con N-sustituyentes diferentes, se preparan por cuaternización de los nitrógenos del imidazol. El interés por la generación de este tipo de compuestos ha permitido un avance en la búsqueda de nuevas metodologías de síntesis.

Así, las N-alquilaciones se llevan a cabo en presencia de halogenuros de alquilo y las N-arilaciones se catalizan con cobre y sales de diariliodinios⁷¹ o ácidos diarilborónicos.⁷²

Se ha reportado la síntesis de imidazolios con N-sustituyentes iguales *via* diiminas o reacciones multicomponentes, en donde se genera el heterociclo en un solo paso, probablemente por formación *in situ* de la diimina. La complejidad de la formación de diiminas con N-sustituyentes distintos hace que esta metodología no sea factible para generar imidazolios no-simétricos (capítulo 5).

La diversificación de los métodos sintéticos con la finalidad de mejorar los rendimientos y la pureza del producto final ha sido muy variada, desde la generación de sales imidazólicas por ciclación de dos diiminas,⁷³ Esquema 1.3a, o a través de la ciclación en un paso (reacción multicomponente), reportada por Arduengo,⁷⁴ Esquema 1.3b. Ocho años después de las síntesis multicomponentes, Arduengo reconocía la falta de pureza del producto final y el difícil proceso de purificación, indicativo de un método de síntesis poco viable para el aislamiento de imidazolios partiendo de cantidades pequeñas de las materias primas. Por lo que se desarrolló una síntesis alterna en dos pasos: en el primero se preparaban las diiminas y en el segundo se formaba el ciclo con clorometiletiléter,⁷⁵ esta metodología permitió el aislamiento del imidazolio en un mayor rendimiento, Esquema 1.3c.

Recientemente, se reportó el uso del cloruro de N,N'-dimetilformiminio como fuente de carbono para la síntesis de imidazolios. A diferencia del método de síntesis en donde se utiliza clorometiletiléter, que requiere de reflujo y tiempos prolongados de reacción (Esquema 1.3C), la ciclación con la sal de iminio tiene buenos rendimientos en tiempos de reacción cortos y a temperatura ambiente, Esquema 1.3d.⁷⁶

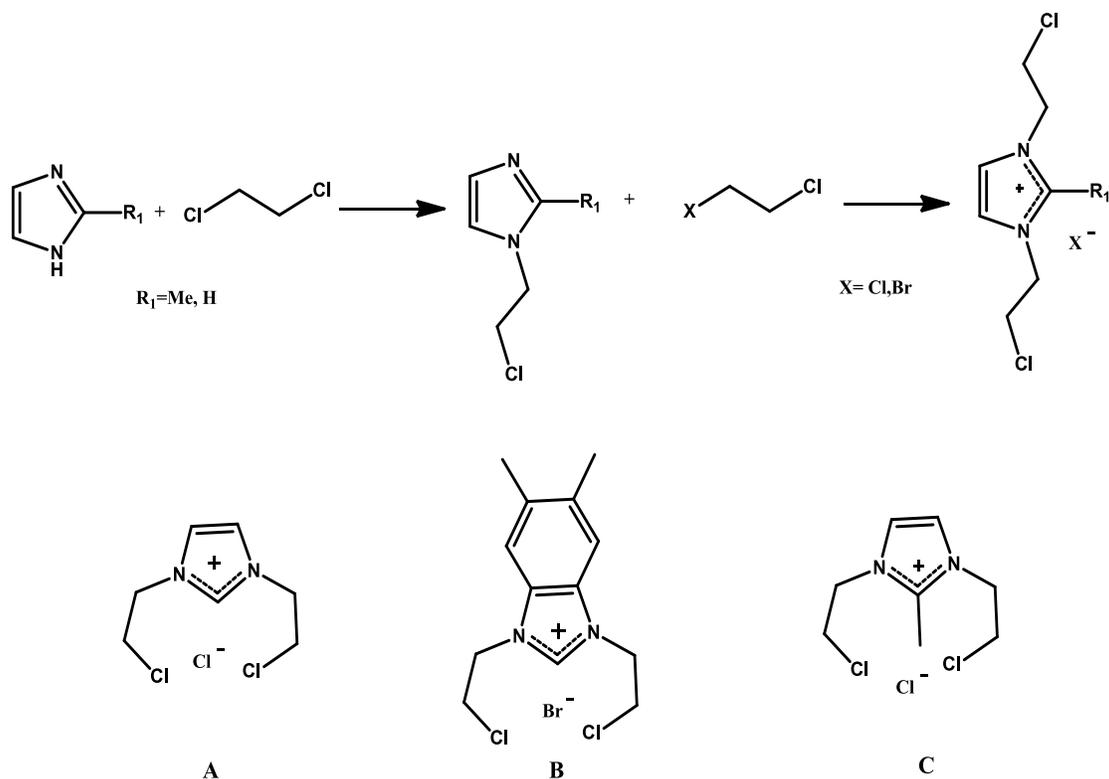


Esquema 1.3 Síntesis de imidazolios a partir de diiminas.

1.2.2 Imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilos

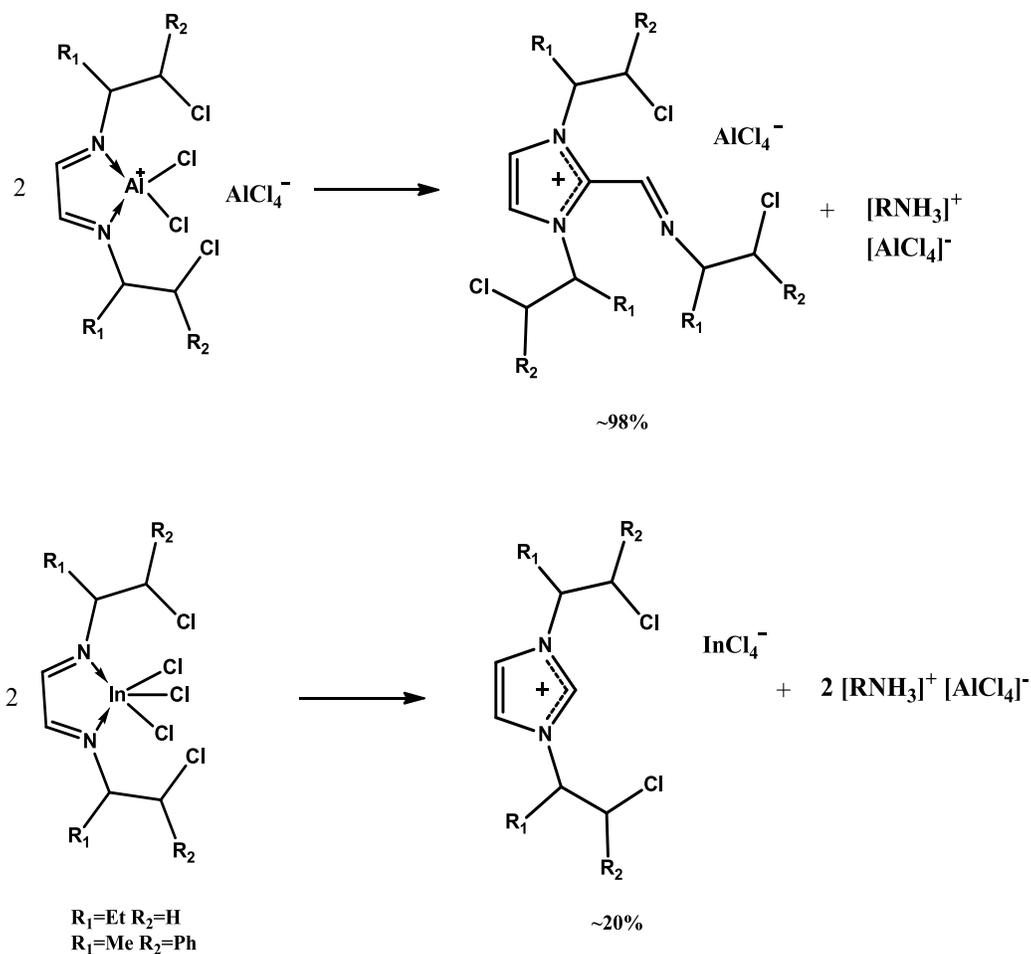
El cloro en la posición β de los N-sustituyentes de los imidazolios es un buen grupo saliente que puede sustituirse por grupos nucleofílicos como el difenilfosfuro⁷⁷⁻⁸⁰.

En la literatura se han reportado pocos ejemplos de imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilios. El método común de síntesis de imidazolios N-β-clorados utiliza la cuaternización del 1H-imidazol. Primero ocurre una reacción de transferencia de fase con cloruros de alquilo, como el 1,2-dicloroetano, para después alquilar con 1-bromo-2-cloroetano, o 1,2-dicloroetano, en reflujo de dos⁷⁹ a siete^{78,80} días y rendimientos del 30% al 77% Esquema 1.4.



Esquema 1.4 Síntesis general de imidazolios N-etil-β-clorados A⁷⁹, B⁷⁸, C⁸⁰

La obtención de imidazolios N-etil-β-clorados con sustituyentes en la cadena etílica y centros estereogénicos, se lleva a cabo con la ciclación de dos diiminas catalizada con AlCl_3 y InCl_3 , generando una amina quiral como subproducto de reacción, que no puede ser recuperada,⁸¹ Esquema 1.5.



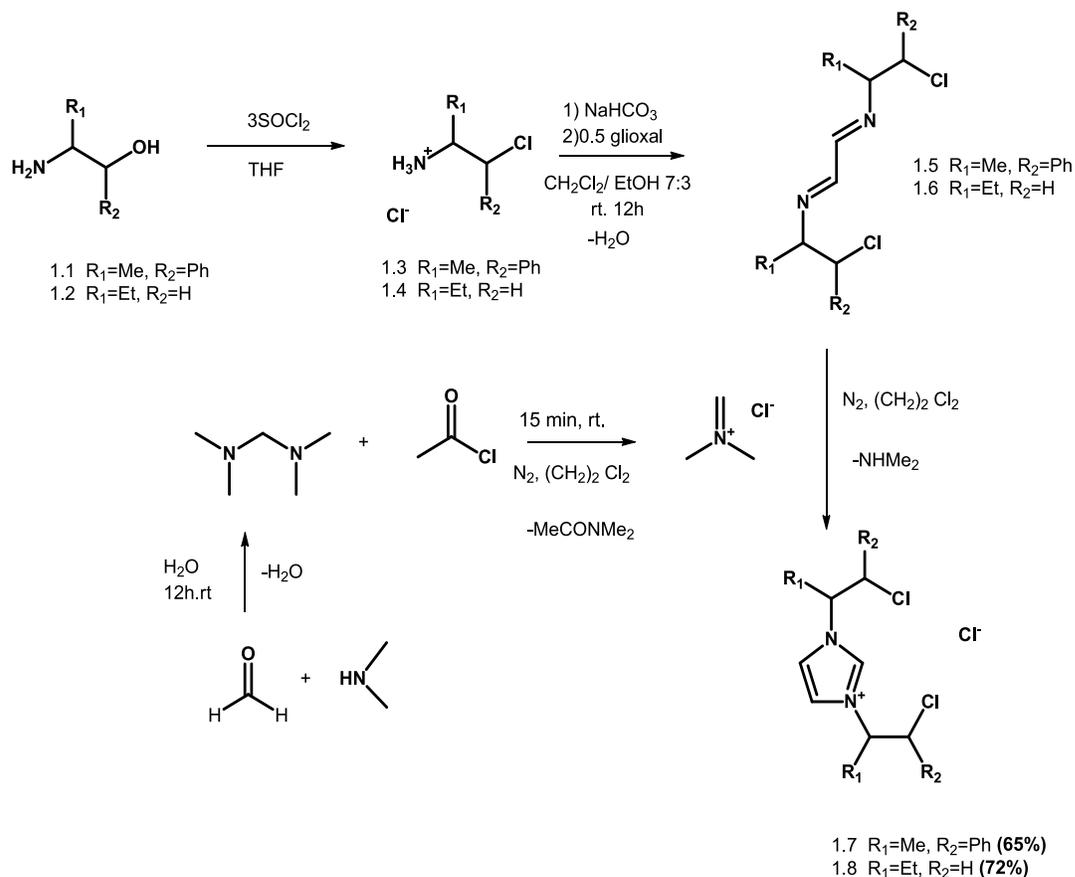
Esquema 1.5 Formación de imidazolios a partir de compuestos de coordinación de diiminas con tricloruros de aluminio e indio.

Este resultado dio la pauta, para implementar un método de síntesis en el cual no hubiera pérdida de amina quiral y con ello lograr mejores rendimientos de reacción en comparación con el método de cuaternización del 1H-imidazol. Además de la síntesis, se planteó estudiar la reactividad y la estructura de nuevos imidazolios N-β-clorados.

1.3 Resultados y discusión

1.3.1 Síntesis de cloruros de imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilos 1.7

y 1.8

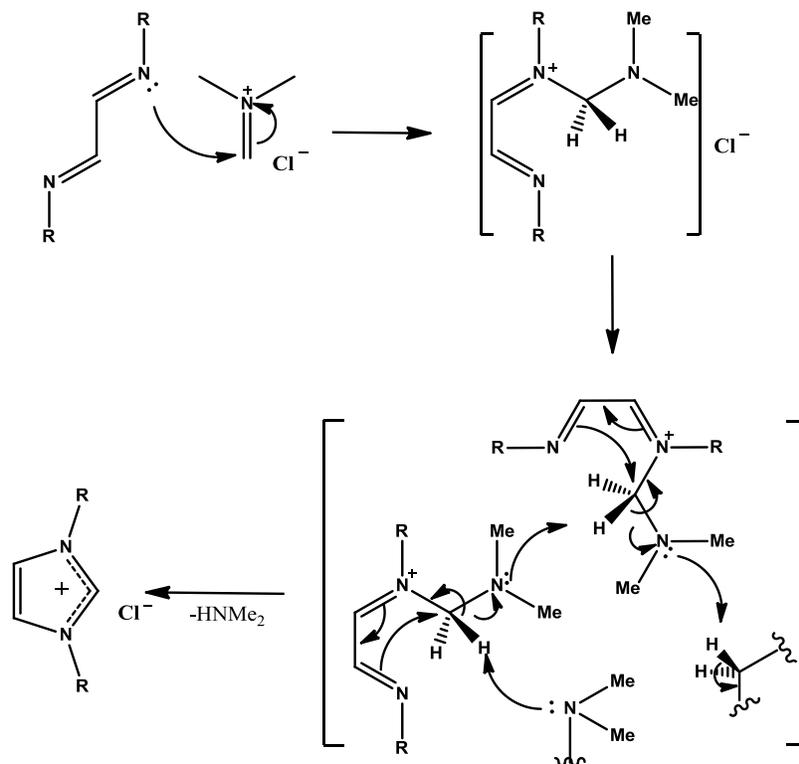


Esquema 1.6 Síntesis de los cloruros de imidazolio **1.7** y **1.8**

Los imidazolios reportados en este capítulo; el cloruro de 1,3-*bis*(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazolio (**1.7**) y el cloruro de 1,3-*bis*(1-clorobutan-2-il)-imidazolio (**1.8**) se sintetizaron en tres pasos: 1) cloración de aminoalcoholes, 2) condensación de β-cloroamonios con glioxal para la formación de diiminas y 3) ciclación de diiminas para formar imidazolios. En los primeros dos pasos se siguieron los métodos reportados⁸¹ mismos que se discuten en detalle en el capítulo 5.

La ciclación de las diiminas se llevó a cabo usando como fuente de carbono C2, el cloruro de N,N-dimetilmetileniminio. La reacción se favorece por la carga formal positiva en el nitrógeno del iminio que polariza el doble enlace. El uso del ión iminio permite un medio de reacción sin liberación de agua ni de ácido, evitando la hidrólisis de las diiminas y aumentando el rendimiento de los imidazolios.

Se propone que el mecanismo de ciclación de esta reacción se lleva a cabo por el ataque nucleofílico del nitrógeno de la imina al carbono del ión iminio. Una vez formado el enlace C–N⁺ entre un nitrógeno de la diimina y el catión iminio, se libera la dimetilamina que interviene en la desprotonación, seguida de un rearrreglo sincronizado para la formación del imidazolio, Esquema 1.7.



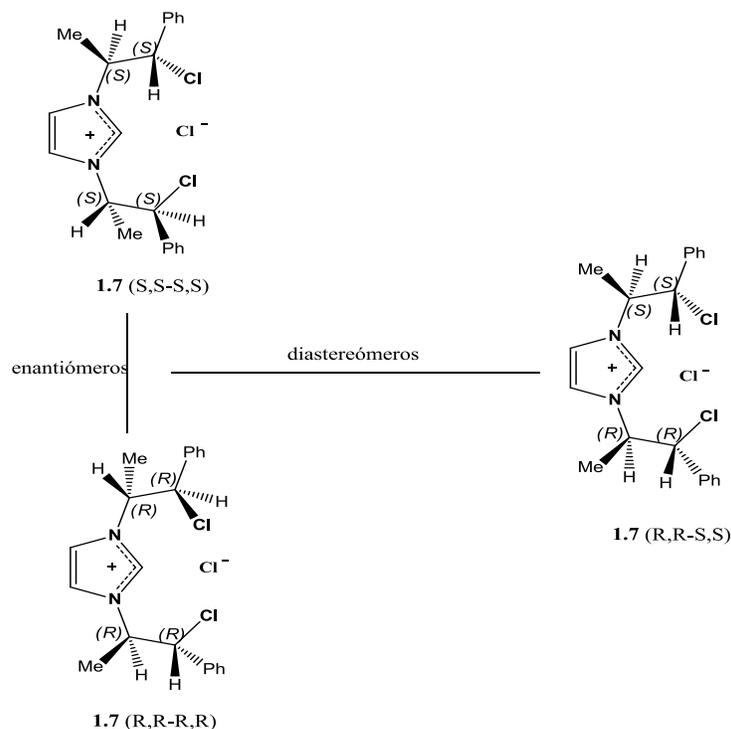
Esquema 1.7 Propuesta de mecanismo de la reacción sincronizada para la ciclación de los diazabutadienos

Cuando la síntesis de los imidazolios **1.7** y **1.8** (Esquema 1.6) se lleva a cabo *in situ*, en la mezcla de reacción se obtiene como subproducto el cloruro de dimetilamonio, que se genera por el medio ácido debido a la hidrólisis del cloruro de acetilo.

La separación de la mezcla de reacción es distinta en cada imidazolio; mientras que **1.7** precipita del medio de reacción (65% de rendimiento), el compuesto **1.8** permanece en solución, haciendo difícil su separación.

La purificación de **1.8** se logra por extracción con una mezcla de agua/acetato de etilo, el imidazolio y el dimetilamonio se obtienen en la fase acuosa y en la orgánica se obtienen la dimetilacetamida y la diimina **1.6** que no reacciona. La fase acuosa se evapora y el residuo se separa por cromatografía en columna, con gradientes de polaridad metanol/diclorometano.

La síntesis de los compuestos **1.7** y **1.8** se llevó a cabo utilizando la sal de amonio ópticamente pura (R)-1-cloro-butan-2-amina·HCl (**1.4**) y la mezcla racémica de los amonios [(S,S) 1-cloro-1-fenil-propan-2-amina·HCl y (R,R) 1-cloro-1-fenil-propan-2-amina·HCl] para generar los compuestos **1.8**(R,R) en el primer caso y la mezcla del par enantiomérico **1.7**(R,R;R,R), **1.7**(S,S;S,S) con el diastereómero **1.7**(R,R;S,S) en el segundo, Esquema 1.8.

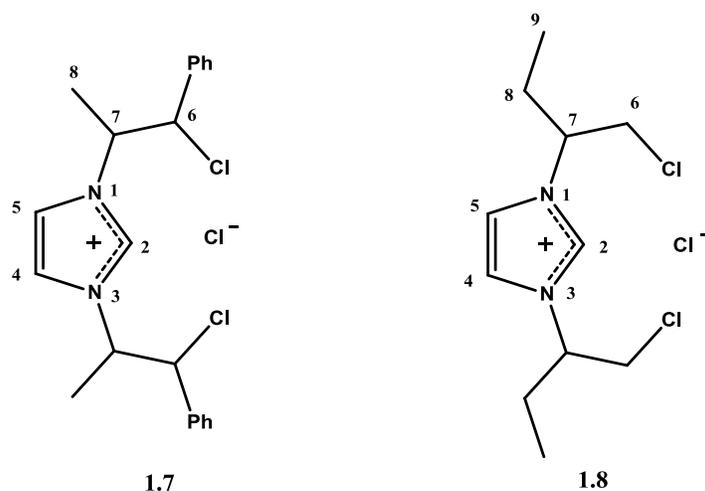


Esquema 1.8 Mezcla de isómeros del compuesto **1.7**

1.3.2 Caracterización de los cloruros de imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilo 1.7 y 1.8

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) dan evidencia de la obtención de los imidazolios **1.7** y **1.8**. En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales características de los carbonos 4 y 5 en 121 ppm y C2 entre 136 y 137 ppm, Tabla 1.2.

Tabla 1.2 Datos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz) de los compuestos **1.7** y **1.8**.

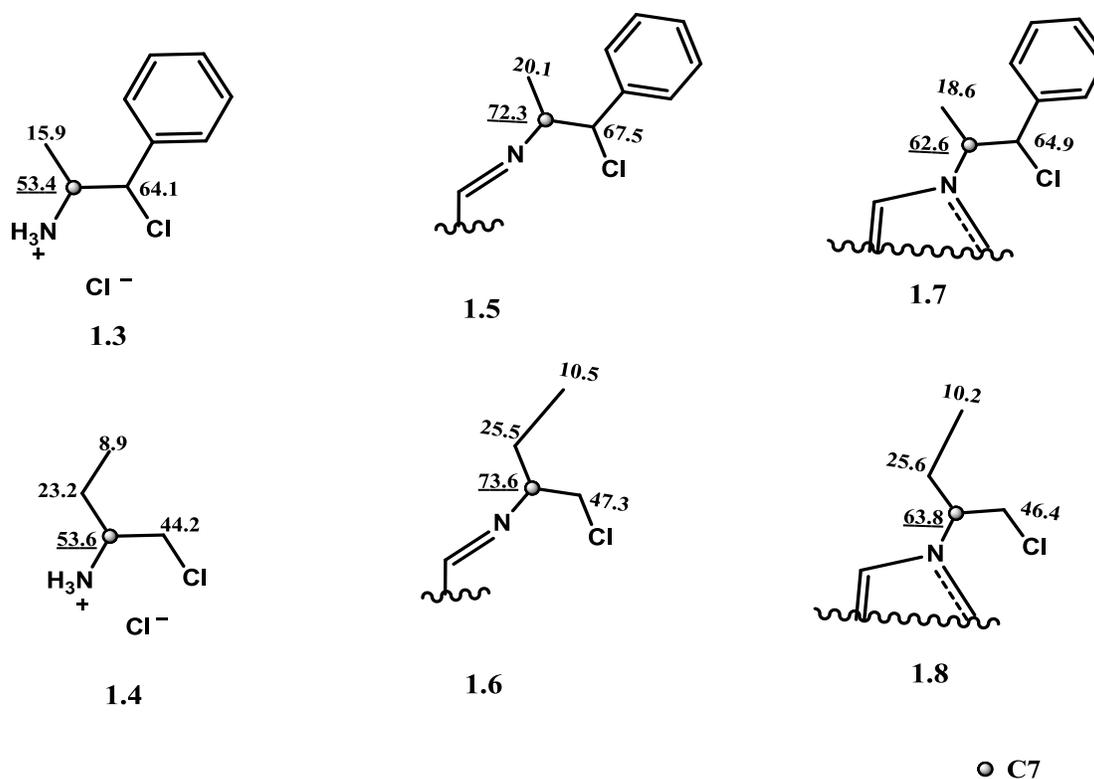


	C2	C4,C5	C6	C7	C8	C9
1.7¹	136.53	121.02	64.92	62.56	18.69	----
	136.45	120.89	64.87	62.56	18.64	
1.8²	137.25	121.47	46.42	63.82	25.56	10.22

(1) **1.7** $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, (2) **1.8** CDCl_3

Uno de los cambios más significativos en el espectro de RMN de ^{13}C es el desplazamiento químico del carbono C7 que refleja la naturaleza del átomo de nitrógeno; cuando el nitrógeno tetravalente sp^3 de la sal de amonio se vuelve trivalente sp^2 en la diimina, la señal de C7 sufre una desprotección de 20 ppm, Esquema 1.9.

A mayor carácter s del nitrógeno de la diimina, mayor la electronegatividad y mayor la desprotección del carbono vecino C7.



Esquema 1.9 Comparación de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de los N-sustituyentes en los compuestos **1.3** – **1.8**.

En las diiminas e imidazolios el nitrógeno presenta una hibridación sp^2 , en los espectros de RMN de ^{13}C se observa que C7 se protege 10 ppm en el imidazolio, lo que podría explicarse con el rol que juega el par de electrones libre en el átomo de nitrógeno. En las diiminas, el par de electrones se encuentra en un ángulo de 120° del sustituyente [orbital $sp^2\text{-N-C7}$], mientras que en el imidazolio los electrones se encuentran deslocalizados en un sistema aromático, con un ángulo de 90° del N-sustituyente [orbital $p\text{-N-C7}$], Figura 1.1.

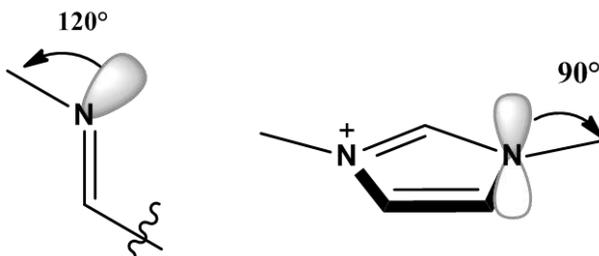
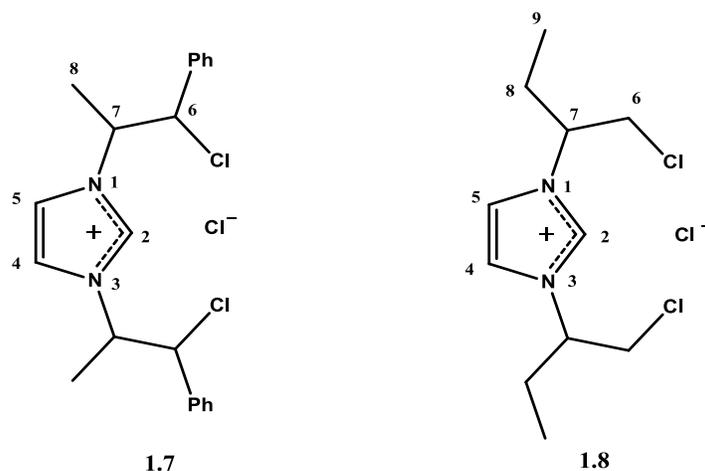


Figura. 1.1 Orientación del par de electrones en las diiminas y los imidazolios.

Con respecto a la RMN de ^1H , es posible identificar el H2 como la señal que se encuentra a mayor frecuencia en los espectros, aproximadamente en 10.6 ppm, mientras que la señal de los protones 4 y 5 aparece en 7.8 ppm.

Tabla 1.3 Datos de RMN (400 MHz) de ^1H del compuesto **1.7** y **1.8**



	H2	H4,H5	H6	H7	H8	H9
1.7 ¹	10.59(s) 10.63(s)	7.82(s) 7.75(s)	5.55(d) 5.52(d)	5.06(m) 5.06(m)	1.49(d) 1.46(d)	----
1.8 ²	10.71(s)	7.83(s)	H _A 4.11(d,d) H _B 3.97(d,d)	4.88(s a)	2.07(m)	0.9(t)

(s) singulete, (d) doblete, (d,d) doble de dobles (t) triplete, (m) multiplete, (s a) señal ancha.

(1) **1.7** CDCl₃/DMSO, (2) **1.8** CDCl₃

1.3.3 Conformación en solución de los imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilos **1.7** y **1.8** y el efecto gauche Cl \cdots N

La conformación de los N-sustituyentes se establece a través de las constantes de acoplamiento $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})$. Dichos valores se relacionan con los ángulos de torsión en la ecuación de Karplus.^{82,83}

Para el compuesto **1.7**, los protones H6 y H7 en los N-sustituyentes de los diferentes diastereómeros presentan constantes de acoplamiento $^3J(\text{H6}, \text{H7})$ de 10.7 y 9.7 Hz, que corresponden a un ángulo diedro aproximado de 180°C.

Las proyecciones de Newman de la figura 1.2 muestran que la única posibilidad de que los protones H6 y H7 se encuentren en relación anti-periplanar, corresponde a una relación gauche entre los heteroátomos N y Cl. Es importante señalar que la configuración R o S en C7 no afecta esta orientación.

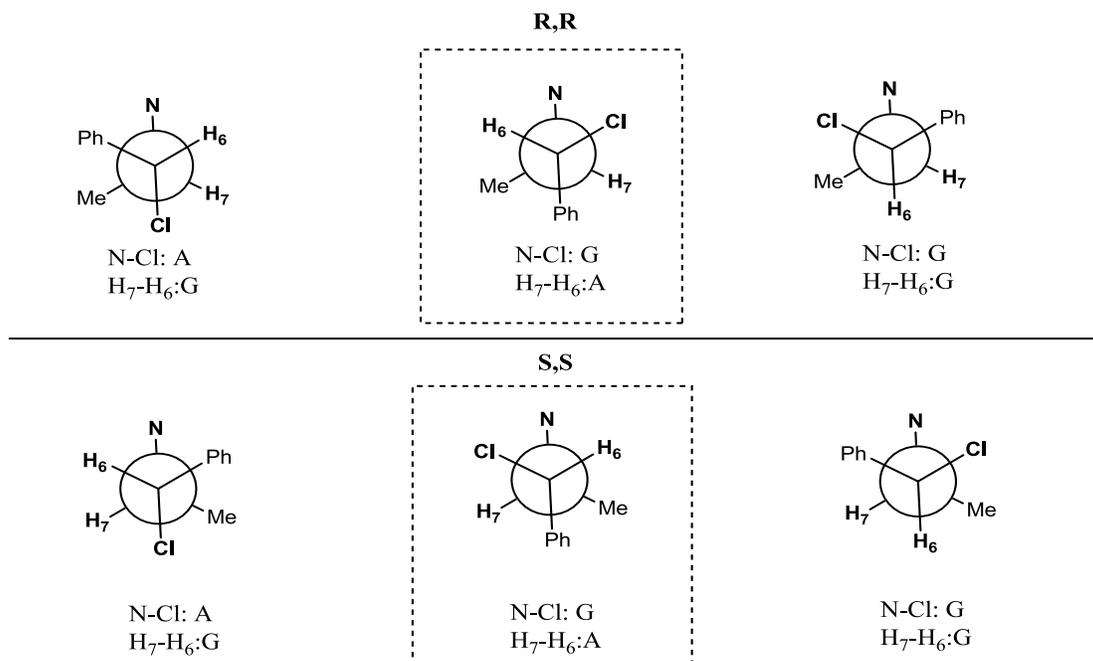


Figura 1.2 Proyecciones de Newman (C6–C7) para los N-sustituyentes del compuesto **1.7**

En el compuesto **1.8**, los protones diastereotópicos H6A y H6B presentan constantes de acoplamiento $^3J(^1\text{H},^1\text{H})$: 7.6 y 3.5 Hz, que representan ángulos de torsión aproximados de 214° y 117° , indicativos de una relación casi eclipsada que deja al halógeno y al nitrógeno en una relación anticlinal.

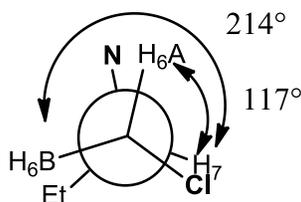


Figura 1.3 Proyección de Newman (C6–C7) para los N-sustituyentes en el compuesto **1.8**

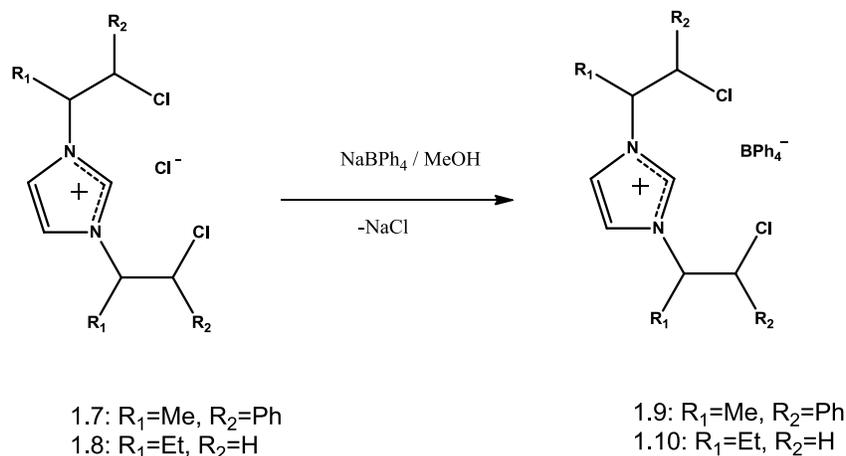
El efecto entre dos átomos electronegativos en posición gauche ha sido observado en diferentes sistemas fluorados. En el 1,2-difluoroetano, los fluoruros se mantienen en una conformación gauche y se ha explicado por un efecto estereoelectrónico donde el átomo de flúor se encuentra antiperiplanar a los enlaces C–H, producto de un efecto de hiperconjugación entre el orbital sigma del enlace C–H y el orbital sigma de antienlace del C–F ($\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$)⁸⁴.

Otra explicación al efecto gauche entre dos átomos electronegativos son las interacciones electrostáticas⁸⁵, las cuales se favorecen en piridinius y amonios con estructura $\text{N}^+-\text{C}-\text{C}-\text{F}$. A la interacción electrostática entre el nitrógeno y el flúor se atribuye la eficiencia en la transferencia de quiralidad observada en algunas reacciones enantioselectivas⁸⁶.

En los imidazolios con N-sustituyentes β-clorados, los nitrógenos están cargados positivamente y se esperaría que la interacción electrostática entre ellos ($\text{Cl} \cdots \text{N}$) tuviera una mayor contribución. Sin embargo la distribución de la densidad electrónica en los átomos de gran tamaño es anisotrópica, lo cual permite el compartimiento de la densidad electrónica entre átomos con pares de electrones libres.

1.3.4 Intercambio de anión para la obtención de tetrafenilboratos de imidazolio 1.9 y 1.10

El contraión de los imidazolios es importante en la modulación de sus propiedades fisicoquímicas, con tal intención se propuso el cambio del anión cloruro por tetrafenilborato en las sales imidazólicas **1.7** y **1.8**. El intercambio aniónico se llevó a cabo con tetrafenilborato de sodio en metanol aislándose los terafenilboratos de imidazolio **1.9** y **1.10** en un 79 y 83% de rendimiento respectivamente, Esquema 1.10.



Esquema 1.10 Reacción de intercambio de aniones, cloruro por tetrafenilborato en los compuestos **1.7** y **1.8**.

1.3.4.1 Propiedades físicas de los compuestos 1.7-1.10

El intercambio de contraión en los imidazolios **1.7** y **1.8** permitió obtener dos nuevos compuestos: **1.9** y **1.10**, con propiedades físicas completamente diferentes, entre ellas la disminución del punto de fusión con respecto a los cloruros, en **1.7** de 197-199 °C a 165-166 °C en el tetrafenilborato **1.9**, mientras que **1.8** tiene un punto de fusión de 176-178 °C y **1.10** de 148-149 °C.

La solubilidad de los nuevos compuestos también es diferente, mientras los cloruros de imidazolio **1.7** y **1.8** se disuelven principalmente en CHCl₃, CH₂Cl₂, MeOH y H₂O y son insolubles en THF, los tetrafenilboratos de imidazolio **1.9** y **1.10** son solubles en THF y poco solubles en los otros disolventes mencionados. Otro cambio significativo es la alta higroscopicidad del compuesto **1.8**, en comparación con su análogo tetrafenilborato **1.10** que es un polvo estable en condiciones ambientales. Esto es debido a que el anión cloruro puede formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua del ambiente, lo cual no es posible para el anión tetrafenilborato, debido a que éste es un anión hidrofóbico de carga difusa generalmente considerado poco coordinante.

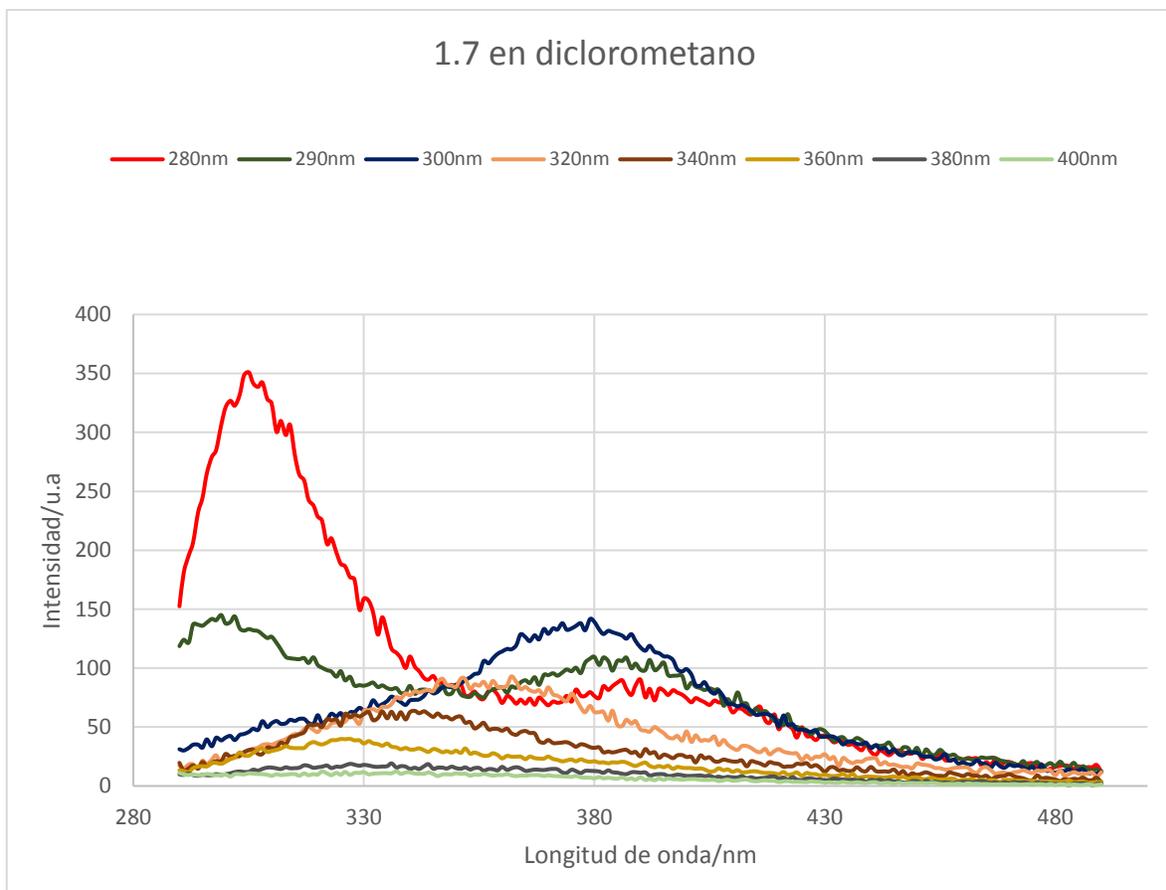
1.3.4.2 Fluorescencia del compuesto **1.7**

El compuesto **1.7** en solución de metanol fluoresce al irradiarse en la cámara de UV, Figura 1.4. Esta intensidad en fluorescencia no se observó en los otros compuestos, por lo tanto, se realizó el estudio de fluorescencia de **1.7** en solución de diclorometano o metanol a la misma concentración (0.7 mM). Con el antecedente de la dependencia de la fluorescencia de los imidazolios con respecto a la longitud de onda de excitación³⁴⁻³⁶, se realizó el estudio de la emisión de **1.7** a longitudes de onda de excitación $\lambda/nm = 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380$ y 400, en ambos disolventes



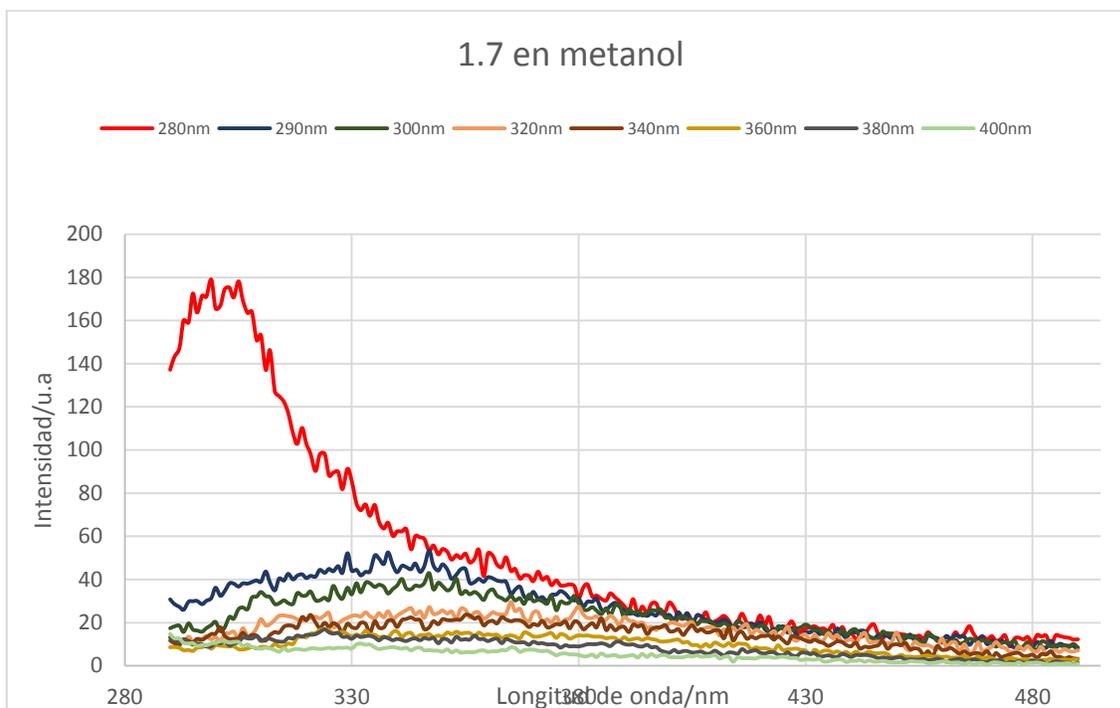
Figura 1.4. Fluorescencia del compuesto **1.7** en la cámara de luz UV

En la gráfica 1.1 se muestra la dependencia de la longitud de onda de emisión (λ_{em}) con respecto a la longitud de onda de excitación (λ_{ex}), para la solución de **1.7** en diclorometano. La emisión en 305 nm se observa solamente cuando la muestra se excita a 280 nm, esta banda se debe al imidazolio no asociado (monomérico), mientras que las emisiones a longitudes mayores son de especies imidazólicas ensambladas por interacciones no covalentes, que pueden formar desde dímeros hasta nanoestructuras³¹ (Sección I.II.I). Cuando **1.7** se excita a λ_{ex} : 300 nm, un máximo de emisión de una especie asociada se observa en λ_{em} : 380 nm.



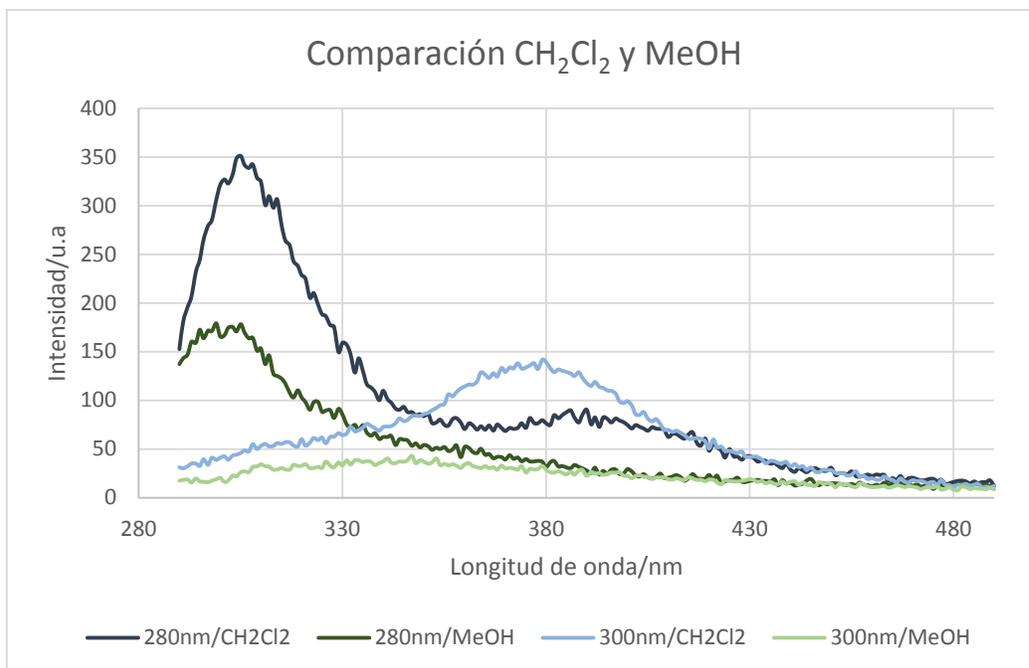
Gráfica 1.1 Espectro de emisión de **1.7** a 0.7 mM, en diclorometano a diferentes longitudes de onda de excitación ($\lambda_{ex}/nm = 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380$ y 400), slit de excitación y emisión = 5.

Cuando **1.7** se disuelve en metanol, el número de especies asociadas entre pares iónicos y entre cationes disminuye y por lo tanto la intensidad de la emisión a longitudes de ondas mayores disminuye, Gráfica 1.2. Sin embargo, la emisión de la especie sin asociar (λ_{em} : 305 nm, λ_{ex} : 290 nm) se observa claramente.



Gráfica 1.2 Espectro de emisión de **1.7** a 0.7 mM en metanol a diferentes longitudes de onda de excitación ($\lambda_{ex}/nm = 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380$ y 400), slit de excitación y emisión = 5.

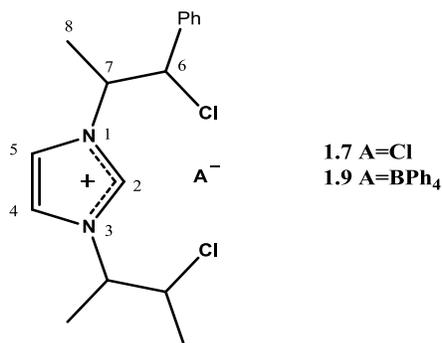
En la gráfica 1.3 se comparan los espectros de emisión cuando se realiza la excitación a λ_{ex} : 290 nm para ambos disolventes [diclorometano (verde) y metanol (azul)] y a λ_{ex} : 300 nm [diclorometano (verde claro) y metanol (azul claro)]. La emisión a 380 nm (λ_{ex} : 300 nm), solo se observa en diclorometano, en el cual se espera tener un mayor número de especies asociadas, mientras que en metanol no se observa esta emisión. La emisión específica de la especie no asociada (λ_{em} : 305 nm) en ambos disolventes no presenta un corrimiento importante, pero la intensidad varía en cada uno de los disolventes, debido probablemente a las interacciones de enlace de hidrógeno del metanol con el imidazolio, lo cual retira densidad electrónica del anillo disminuyendo la intensidad de emisión⁸⁷.



Gráfica 1.3 Comparación de los espectros de emisión de **1.7** a 0.7 mM en metanol y CH₂Cl₂ a longitudes de onda de excitación ($\lambda_{ex}/nm = 280$ y 300), slit de excitación y emisión = 5)

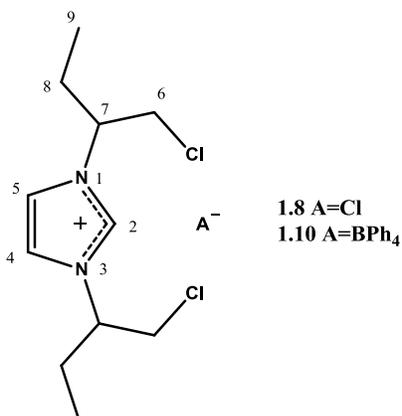
1.3.4.3 Análisis en solución por RMN de los compuestos 1.7-1.10

El estudio en solución de los imidazolios **1.7-1.10** por RMN de ¹H y ¹³C no muestra cambios importantes en los desplazamientos químicos de los N-sustituyentes al cambiar el contraión, lo que no sucede con las señales del anillo imidazólico, en donde la sustitución del cloruro por el tetrafenilborato provoca la protección de las señales del carbono C2. Este efecto de protección es más evidente en la resonancia de protón de H2, H4 y H5, Tabla 1.4. El cambio del cloruro por el tetrafenilborato suprime las interacciones del par íntimo imidazolio-cloruro. Esto debido a que el anión tetrafenilborato tiene una carga difusa y un mayor efecto estérico, lo cual hace pensar que en solución el anión no interacciona con el catión.

Tabla 1.4 Desplazamientos químicos (δ /ppm) de ^1H (400 MHz) y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz), de los imidazolios **1.7-1.11**.


^{13}C	C2	C4,C5	C6	C7	C8
1.7¹	<u>136.5</u>	121.0	64.9	62.6	18.7
	<u>136.4</u>	120.9	64.9	62.6	18.6
1.9¹	<u>135.5</u>	121.1	65.2	62.5	18.6
		120.8		62.4	

^1H	H2	H4,H5	H6	H7	H8
1.7¹	<u>10.59(s)</u>	7.82(s)	5.55(d)	5.06(m)	1.49(d)
	<u>10.63(s)</u>	7.75(s)	5.52(d)	5.06(m)	1.46(d)
1.9¹	<u>8.38(s a)</u>	6.81(s)	4.99(d)	4.48(m)	1.23(d)
			4.97(d)		1.18(d)

 (1) CDCl₃/DMSO


^{13}C	C2	C4,C5	C6	C7	C8	C9
1.8²	<u>137.2</u>	121.5	46.4	63.8	25.6	10.2
1.10¹	<u>134.9</u>	120.6	45.5	62.9	24.4	9.9

^1H	H2	H4,H5	H6	H7	H8	H9
1.8²	<u>10.71(s)</u>	7.83(s)	H _A 4.11(d,d) H _B 3.97(d,d)	4.88(s a)	2.07(m)	0.9(t)
1.10¹	<u>7.13</u>	6.39	3.31	3.66(m)	1.56(m)	0.7(t)

(1) CDCl₃/DMSO, (2) CDCl₃

Debido a la acidez de H2, la formación de enlaces de hidrógeno es recurrente y la fuerza del enlace depende de la basicidad del anión.

En la figura 1.5, el compuesto **1.8** en CDCl₃ (A) presenta la señal de H2 desplazada a frecuencias altas (10.71 ppm), debido al enlace de hidrógeno del par iónico íntimo (H2···Cl⁻); mientras que, en los otros espectros se observa que el compuesto **1.10** en CDCl₃ (C) presenta la señal para H2 en frecuencias menores debido a que no hay una interacción entre los iones. Cuando el compuesto se disuelve en una mezcla CDCl₃/DMSO (B), la presencia del disolvente polar favorece los enlaces de hidrógeno DMSO···H2 ejerciendo un efecto electroattractor sobre el protón.

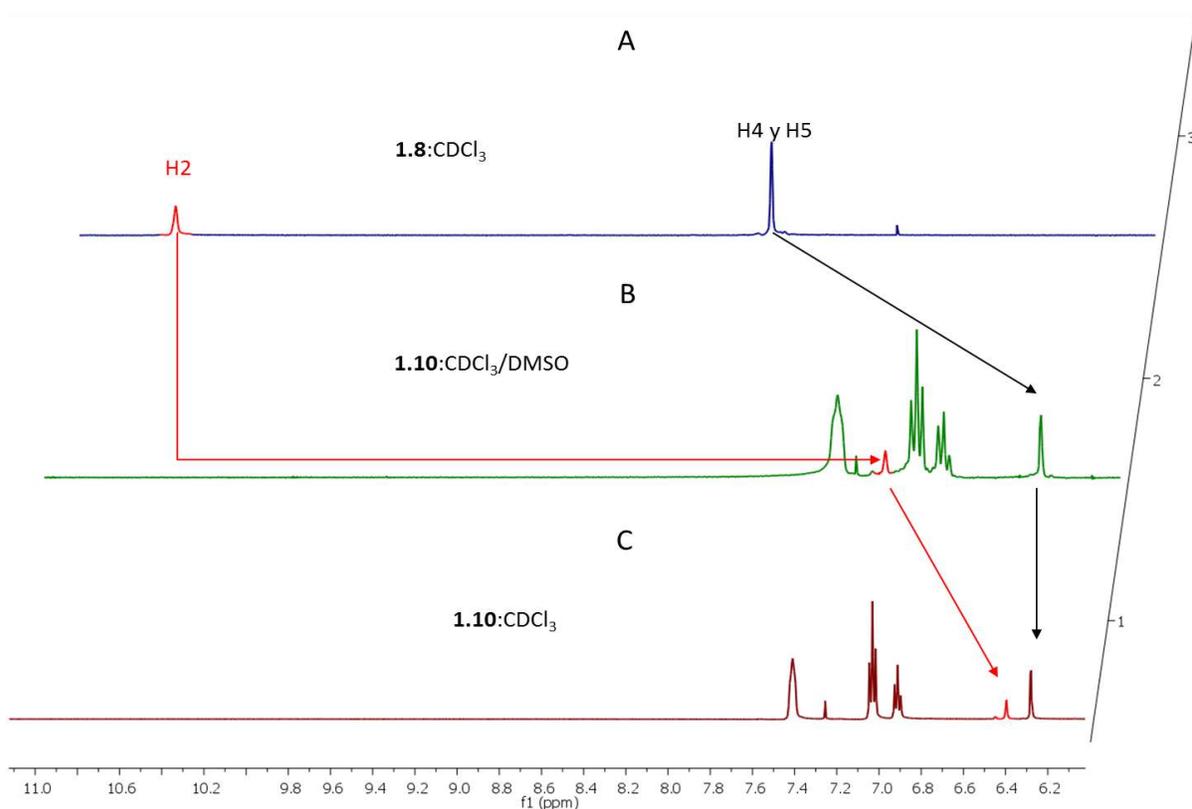


Figura 1.5 Cambios en el desplazamiento químico de H2, en los espectros de RMN de ¹H (400 MHz), de los compuestos **1.8** y **1.10** provocados por el disolvente. (A) **1.8** en CDCl₃, (B) **1.10** en CDCl₃/DMSO y (C) **1.10** en CDCl₃.

1.3.5 Estudio de interacciones en el estado sólido de **1.7**, **1.9** y **1.10**.

La cristalización de los compuestos **1.7**, **1.9** y **1.10** permitió el estudio de las interacciones intramoleculares propuestas en solución, entre ellas el efecto gauche $N\cdots Cl$ y las interacciones entre pares iónicos íntimos como las $C2-H\cdots Cl^-$, $C4-H\cdots Cl^-$ y $C5-H\cdots Cl^-$.

1.3.5.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto **1.7**

El cloruro **1.7** cristaliza de una solución de metanol-acetonitrilo, en un grupo espacial Pbc_a. De la mezcla de estereoisómeros (Esquema 1.8) del compuesto **1.7** los cristales aptos para difracción de rayos X fueron la mezcla enantiomérica **1.7**(S,S;S,S) y **1.7**(R,R;R,R) que co-cristaliza con una molécula de agua, Figura 1.6.

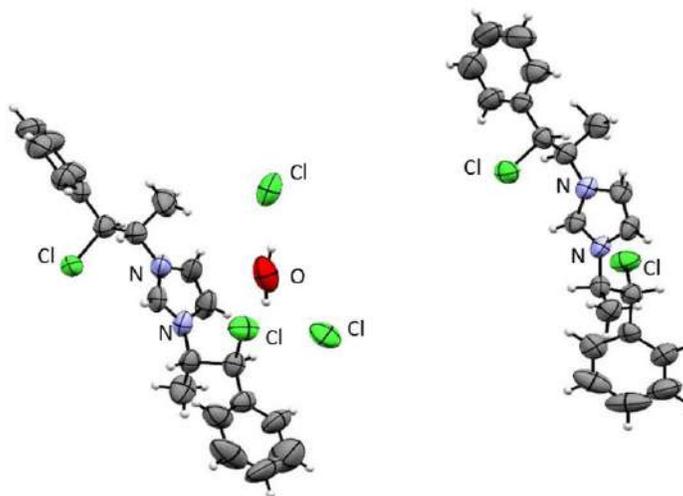


Figura 1.6. Estructura cristalina de dos isómeros **1.7**(A) y **1.7**(B)

Los isómeros de la unidad asimétrica **1.7** (A) y **1.7** (B), tienen configuración opuesta (R,R;R,R) y (S,S;S,S), sin embargo por tratarse de una estructura cristalina centrosimétrica, para cada una de las diferentes moléculas en la unidad asimétrica hay un equivalente simétrico de configuración opuesta debido a los planos de deslizamiento o puntos de inversión. Así, el plano de deslizamiento de la molécula **1.7** (S,S;S,S) genera moléculas simétricamente equivalentes pero con configuración opuesta, Figura 1.7.

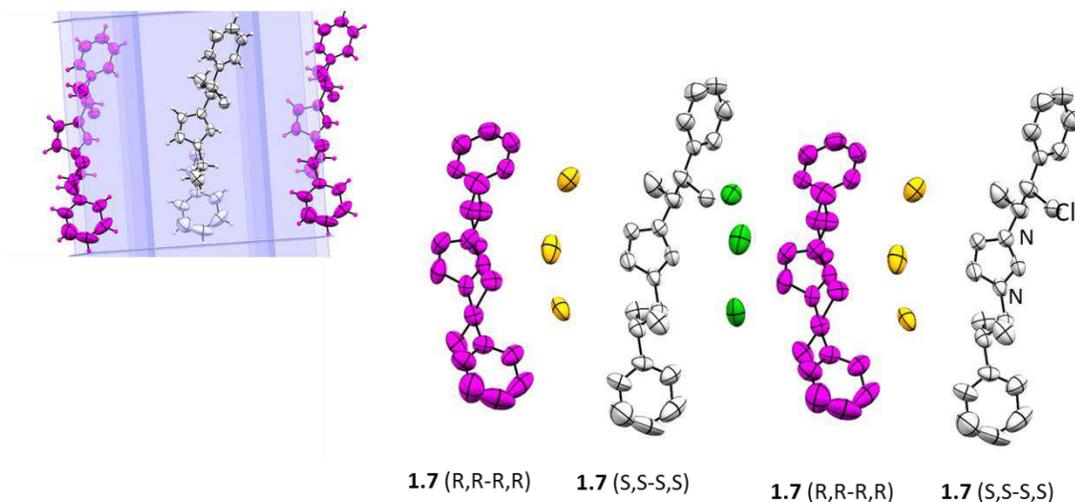


Figura 1.7 Plano de deslizamiento y generación de moléculas equivalentes, con configuración opuesta.

La interacción intramolecular $N \cdots Cl$, observada en solución en el derivado **1.7**, se encontró también en el estado sólido, Figura 1.8. Los protones H6 y H7 mantienen una relación anti-periplanar, con ángulos torsionales N-C6-C7-Cl significativamente diferentes entre cada uno de los N-sustituyentes en la mezcla de isómeros.

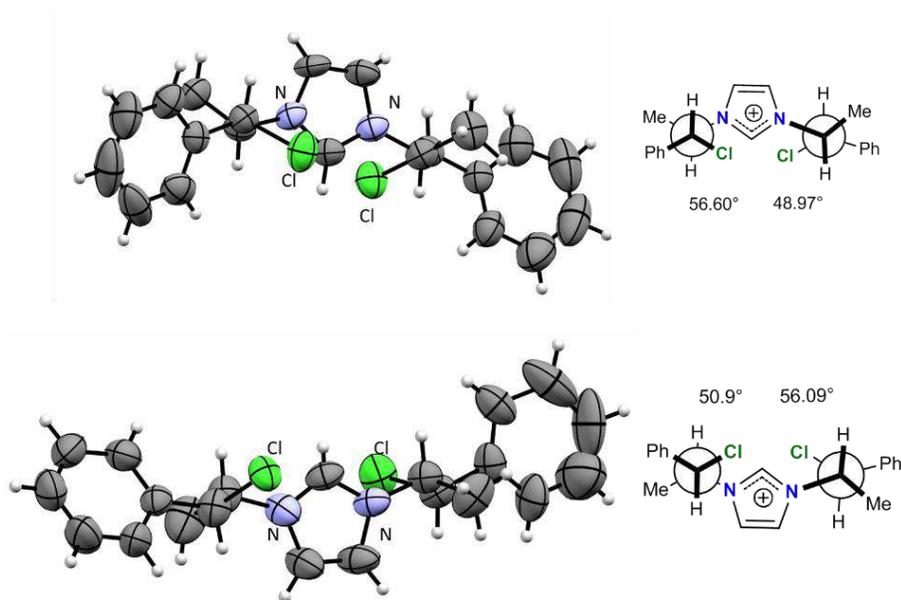
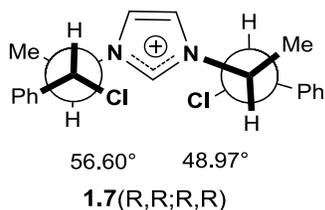


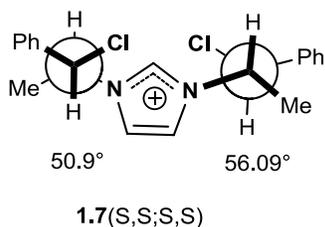
Figura 1.8 Conformación de los N-sustituyentes y ángulos torsionales Cl-C-C-N

En estas conformaciones las distancias de enlace $\text{Cl}\cdots\text{N}$ y $\text{Cl}\cdots\text{C2}$ son menores a la suma de los radios de van der Waals [$\Sigma r_{\text{vdW}}(\text{Cl}\cdots\text{C}) = 3.5 \text{ \AA}$ y $\Sigma r_{\text{vdW}}(\text{Cl}\cdots\text{N}) = 3.4 \text{ \AA}$].

Tabla 1.5 Ángulos ($^\circ$) y distancias (\AA) selectos de los dos conformeros de la celda cristalina de **1.7**



Cl-C7-C6-Cl ($^\circ$)	Distancia (\AA) Cl \cdots N	Distancia (\AA) Cl \cdots C2
48.97	2.963(5)	3.117(6)
56.6	3.002(5)	3.412(6)



Cl-C7-C6-Cl ($^\circ$)	Distancia (\AA) Cl \cdots N	Distancia (\AA) Cl \cdots C2
50.9	2.959(6)	3.413(8)
56.6	3.027(6)	3.359(8)

Como se mencionó anteriormente, la relación gauche entre los átomos de nitrógeno y cloro está determinada por interacciones electrostáticas entre los pares de electrones libres del cloro y la carga positiva del imidazolio, deslocalizada en los átomos N1-C2-N3.

En las estructuras **1.7**, las interacciones predominantes son los enlaces de hidrógeno. En la unidad asimétrica del cristal, el isómero **1.7** (A) presenta enlaces de hidrógeno de fuerza moderada³⁷ entre el oxígeno del agua y H2 [$\text{H2}\cdots\text{O}$, 2.15(7) \AA ; C2-H \cdots O, 162(6) $^\circ$]. Se establecen enlaces de hidrógeno de distancia media entre H4, H5 y iones cloruro [distancias/ \AA : 2.79(4) y 2.67(5) con ángulos ($^\circ$): 156(3) y 175(5) respectivamente], también se observan enlaces de hidrógeno H \cdots Cl entre los protones del agua y los iones cloruro [distancias (O \cdots H \cdots Cl $^-$) de 3.146(9) y 3.10(1) \AA , Figura 1.9.

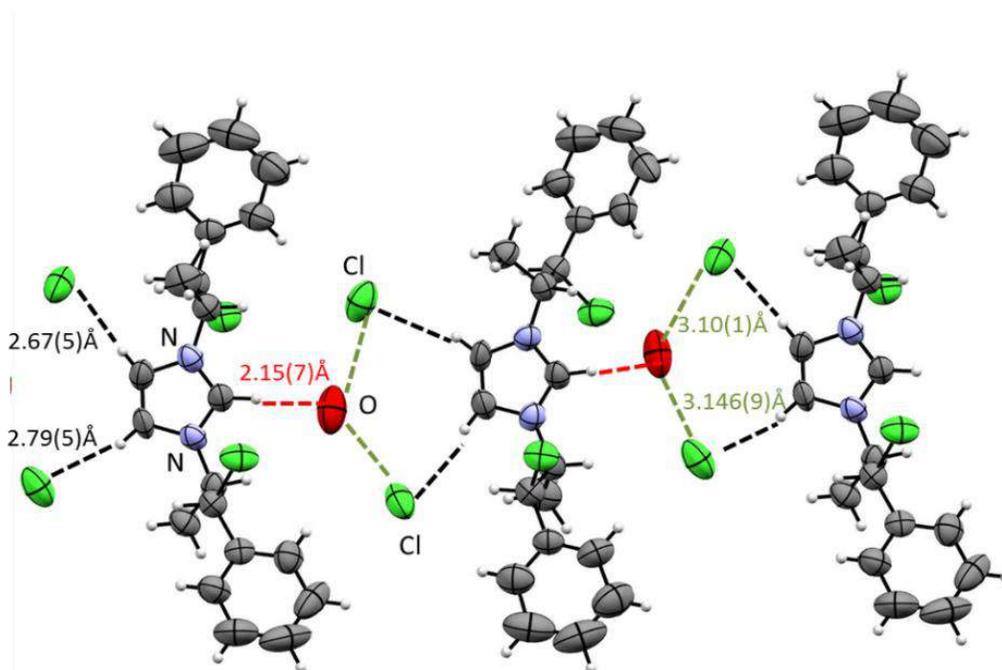


Figura 1.9 Interacciones de enlace de hidrógeno del compuesto **1.7** (A)

El isómero **1.7** (B) tiene una interacción débil H2⋯O (distancia 2.8 Å; ángulo C2–H⋯O 153.2°). Se puede observar que la interacción del imidazolio con la molécula de agua es bifurcada, en la que el átomo de oxígeno interacciona con dos protones, C2–H y C7–H (distancia/Å: 2.80 y 2.61 respectivamente). Mientras que en el isómero **1.7** (A) los protones que participan en enlaces de hidrógeno son los C2–H, C4–H y C5–H del imidazolio. En el isómero **1.7** (B) se observan enlaces de hidrógeno con un protón del fenilo (2.93 Å) y con el protón del metino unido al nitrógeno (2.99 Å), además de las interacciones de los protones del anillo imidazólico, Figura 1.10.

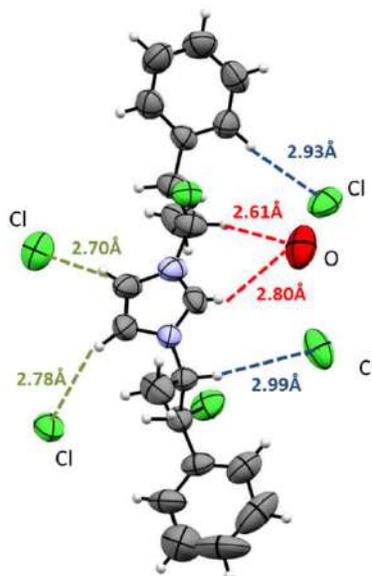


Figura 1.10 Distancias de contactos intermoleculares H \cdots O y H \cdots Cl $^-$ del isómero **1.7** (B).

1.3.5.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 1.9

El isómero *meso* **1.9** (R,R;S,S) cristaliza en un grupo espacial P2₁/c. La estructura cristalina presenta interacciones del par iónico del imidazolio con el anión BPh₄⁻, Figura 1.11. La cercanía de los iones impide que la conformación del compuesto sea igual a la observada en su análogo con un ión cloruro **1.7**.

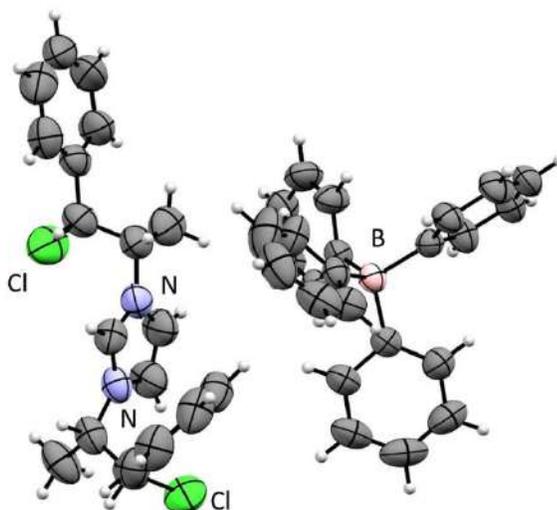


Figura 1.11. Unidad asimétrica de la estructura cristalina del compuesto **1.9** (*meso*)

En la estructura de **1.9** (*meso*), el análisis de las interacciones N \cdots Cl mostró que los ángulos N–C7–C6–Cl y la conformación de los dos brazos son diferentes. En los dos sustituyentes, la relación *gauche* entre el nitrógeno y el cloro se mantiene. Sin embargo, en el sustituyente de N1, el fenilo se coloca *anti* al metilo, mientras que en N3, el nitrógeno y el fenilo, así como H6 y H7 mantienen una relación *anti*, Figura 1.12. Las distancias interatómicas N \cdots Cl (N1 \cdots Cl: 3.208(3) Å y N3 \cdots Cl: 2.957(3) Å) son menores a la suma de radios de van der Waals [Σr_{vdW} (Cl \cdots N) = 3.4 Å] con valores similares a los de la estructura cristalina de **1.7**, Tabla 1.5.

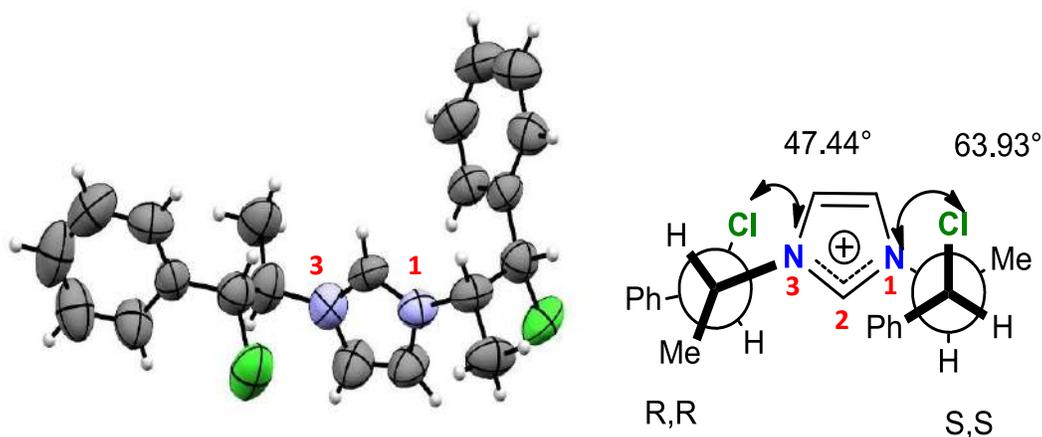


Figura 1.12 Estructura cristalina y conformación del compuesto **1.9** (*meso*)

En la celda cristalina del compuesto **1.9** (*meso*) se observan tres interacciones H \cdots π diferentes, del tipo T. Dos de ellas con el grupo fenilo de los N-sustituyentes y otra más con el H2, Figura 1.13. Las distancias de los hidrógenos con los centroides de los grupos fenilos BPh $_4^-$ son similares a las reportadas^{88,89}.

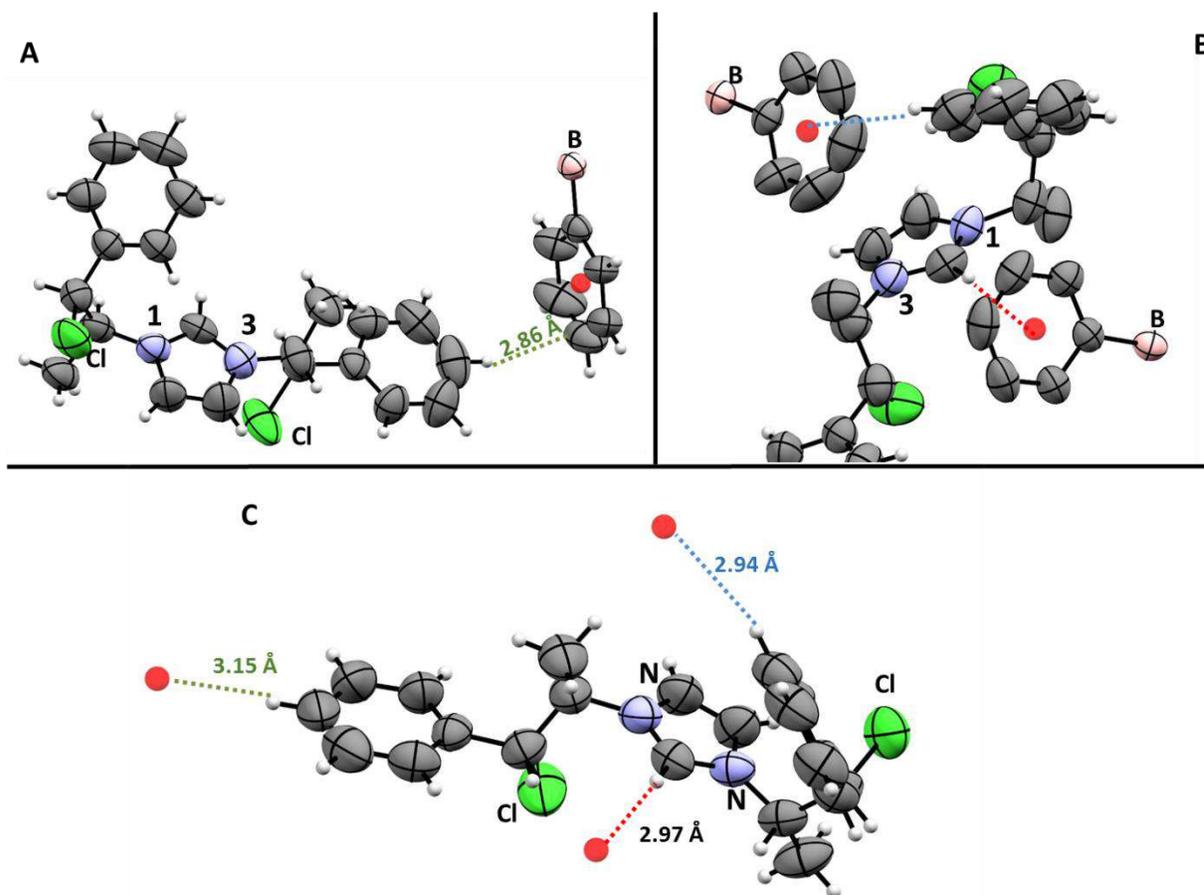


Figura 1.13 Estructura cristalina y distancias de las interacciones H $\cdots\pi$ en el **1.9**(*meso*): (A) interacción H $\cdots\pi$ entre H_p del fenilo del sustituyente con el enlace C_p del BPh₄⁻, (B) H_p del sustituyente y H2 con el centroide de los fenilos del BPh₄⁻, y (C) representación de las tres interacciones con sus distancias correspondientes.

Las interacciones H $\cdots\pi$ presentan ángulos C–H $\cdots\pi$ diferentes, Figura 1.13. En el sustituyente de N3, el H_m del grupo fenilo forma un ángulo de 161.5° con el centroide de un anillo del anión, mientras que en N1, el H_p se encuentra dirigido a los C_p y C_m de uno de los anillos del tetrafenilborato con un ángulo de 168.17° y una distancia de 2.86 Å a C_p. La interacción C2–H $\cdots\pi$ forma un ángulo de 176.1° indicativo de una interacción de mayor fuerza, que se explica debido a la acidez de H2.

1.3.5.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 1.10

La cristalización del compuesto **1.10** ($P2_12_12_1$) permite observar las interacciones $CH\cdots\pi$ del imidazolio con el BPh_4^- . A diferencia del compuesto **1.9**, las interacciones $H\cdots\pi$ ocurren con los protones del anillo imidazólico, H4 (2.96 Å, 162.5°) y H5 (2.81 Å, 157.8°). El protón H2 (2.93 Å, 150.63°) y el protón metínico H7 (2.86, 156.2 Å) presentan una interacción bifurcada con un anillo del BPh_4^- , Figura 1.14.

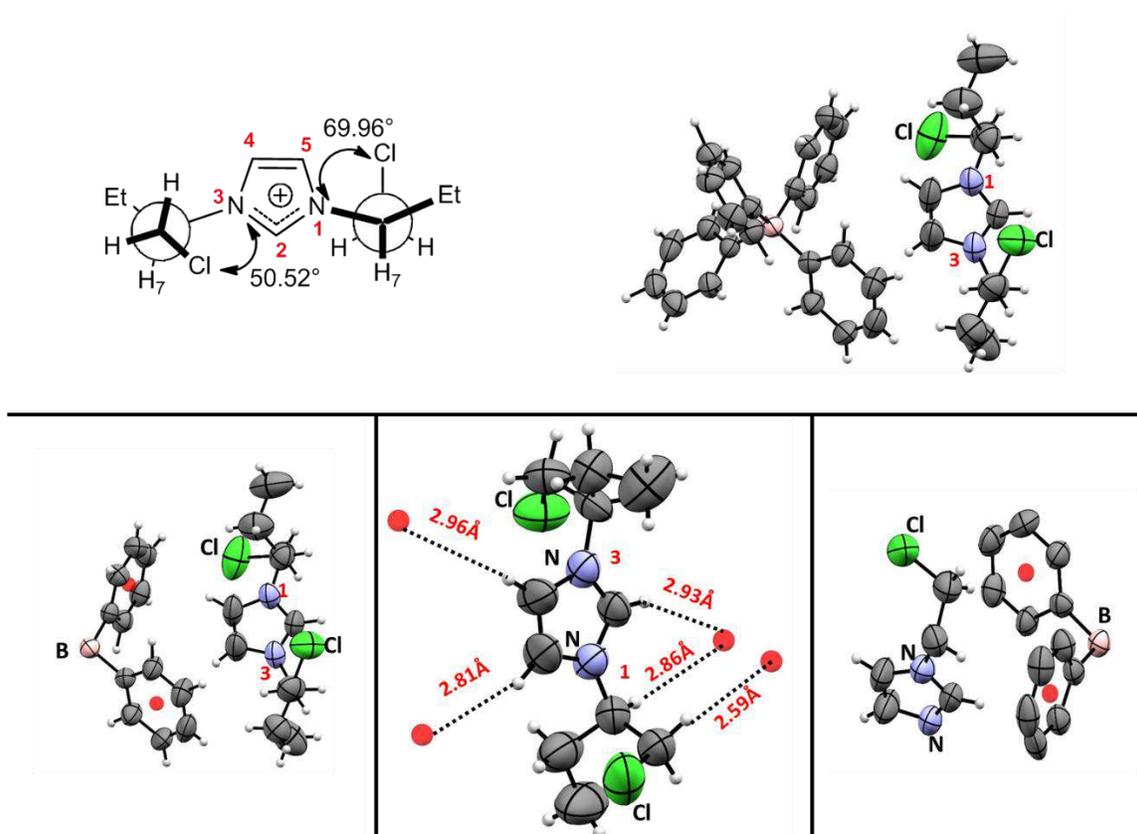


Figura 1.14 Estructura cristalina y distancias de enlace de hidrógeno $CH\cdots\pi$ en el compuesto **1.10**

1.3.6 Cálculos de interacciones débiles $N\cdots Cl$ en los imidazolios con sustituyentes N-cloroetilo 1.7 y 1.8.

Como se observa en la difracción de rayos-X de los compuestos **1.7**, **1.9** y **1.10**, la conformación de la cadena alifática de los N-sustituyentes puede ser variada.

Aun así, el efecto gauche $N\cdots Cl$ se mantiene constante, lo que resultó interesante y condujo al estudio de las interacciones establecidas por datos experimentales. Se decidió llevar a cabo un estudio teórico de los conformeros optimizados de los cationes de **1.7** y **1.8**, a un nivel de cálculo [B3LYP/6311++G(2d,2p)], Figura 1.15. Se estudió también la naturaleza de las interacciones por cálculos de funciones Laplacianas de la densidad electrónica. Los conformeros optimizados se compararon con las estructuras cristalinas **1.7**, **1.9** y **1.10** y se encontraron desviaciones en longitud y ángulo de enlace. Los cálculos dieron información sobre cambios conformacionales estructurales importantes al eliminarse las interacciones íntimas entre los iones, por lo que la persistencia del acercamiento $Cl\cdots N$ es notable.

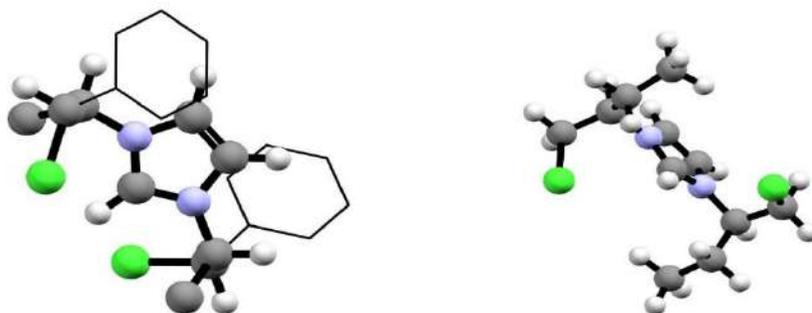


Figura 1.15 Optimización de las estructuras del anión imidazolio de **1.7** (S,S;S,S) y **1.8** (R,R) por cálculos B3LYP/6311++G(2d,2p).

El cálculo de los Laplacianos muestra una concentración de densidad entre los átomos de nitrógeno y cloro que indica su interacción. Aunque se espera que la interacción entre el nitrógeno y el cloro tenga un mayor componente electrostático, el cálculo de Laplacianos muestra la presencia de densidad entre ambos átomos y por lo tanto se puede considerar como un enlace débil. Figura 1.16

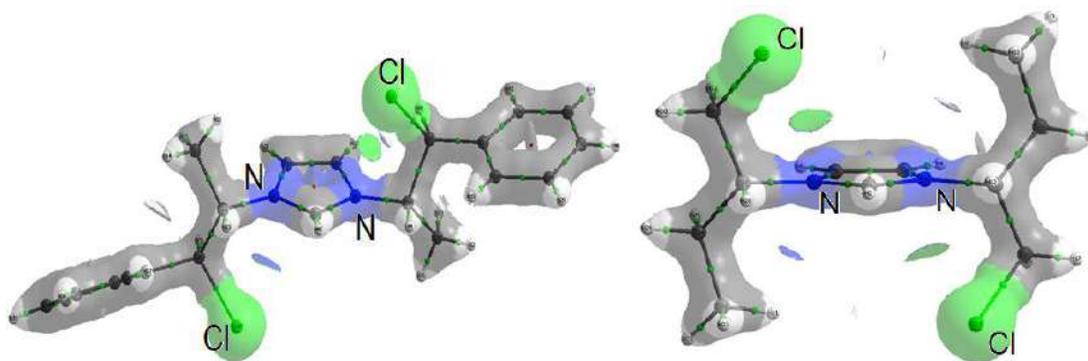


Figura 1.16. Laplacianos de **1.7** (S,S;S,S) y **1.8** (R,R)

1.4 Conclusiones

- Se realizó la síntesis y purificación de dos cloruros de imidazolios con sustituyentes N-β-cloroetilos con centros estereogénicos en su estructura (**1.7** y **1.8**)
- La formación de los imidazolios es evidente por la aparición de las señales de RMN de ^{13}C : C2 (~ 136.5 ppm) y H2 (~ 10.6 ppm) a frecuencias altas. El desplazamiento de H2 es debido a la interacción $\text{H2}\cdots\text{Cl}^-$, que forma un par íntimo de iones.
- El compuesto **1.7** fue estudiado por fluorescencia, se observó que su emisión depende de la longitud de onda de excitación, con una emisión a 305 nm para el imidazolio en su forma monomérica. Las interacciones de las sales imidazólicas entre cationes y aniones, pueden formar estructuras ensambladas. La emisión de mayor importancia de las especies asociadas de **1.7** en diclorometano aparece en 380 nm y cuando el disolvente es metanol, esta emisión desaparece debido a que el disolvente polar evita las interacciones entre las sales imidazólicas.

- El intercambio de anión del cloruro por el tetrafenilborato, deja en evidencia la importancia del par íntimo de iones. El anión BPh_4^- tiene una carga dispersa y gran volumen y está separado en solución del imidazolio, en el espectro de RMN de ^1H se observa el desplazamiento químico a frecuencias menores de H_2 .
- La influencia del anión se observa en varios aspectos: el punto de fusión disminuye con el ion tetrafenilborato debido a que las interacciones entre los iones disminuyen. Los derivados tetrafenilboratos, a diferencia de los cloruros, no son higroscópicos debido a su ineficacia para formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua del ambiente.
- En los imidazolios, resalta la acidez de los protones α al nitrógeno (H_2 , H_4 , H_5 y H_7). Estos protones presentan enlaces de hidrógeno $\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{H}\cdots\text{Cl}^-$ y $\text{H}\cdots\pi$ con el agua o con los aniones Cl^- y BPh_4^- en la estructura cristalina de los compuestos **1.7**, **1.9** y **1.10**.
- En las tres estructuras cristalinas se encuentran los heteroátomos $\text{N}\cdots\text{Cl}$ en una disposición gauche. Se propone que este contacto tiene un componente electrostático importante debido a la carga positiva resonante entre los átomos $\text{N}_1\text{-C}_2\text{-N}_3$, pero también ambos átomos ($\text{N}\cdots\text{Cl}$) comparten densidad electrónica como lo muestra el cálculo de las funciones Laplacianas, que comprueban una interacción enlazante entre el $\text{N}\cdots\text{Cl}$.

Capítulo 2: Reacción de los imidazolios N-β-cloroetilo 1.7 y 1.0 en medio básico para la obtención de los imidazolios N-vinílicos 2.1-2.3 y de los aductos $cNH \rightarrow BH_3$ 2.4-2.7

2.1 Introducción

La formación de complejos o aductos con carbenos N-heterociclos es un tema de interés en la química moderna. La desprotonación de los imidazolios es una de las formas de síntesis más utilizada para la obtención de carbenos cNH y la posterior formación de enlaces con ácidos de Lewis.

En este capítulo se presenta el estudio de la reactividad de los imidazolios N-β-clorados con bases. La presencia de un grupo saliente cloro en la posición β en el N-sustituyente, permitió llevar a cabo un estudio de las reacciones de eliminación. La desprotonación del H2 del anillo imidazólico o la deshidrocloración de los sustituyentes permitieron la formación de imidazolios N-vinílicos y especies carbenos $[cNH]$. En los imidazolios N-β-cloroetilo, es interesante conocer el efecto del volumen de la base en la desprotonación de protones con diferente acidez, C2-H y C7-H. Como parte importante de esta investigación los carbenos cNH se estabilizaron mediante la formación de aductos con borano.

2.2 Antecedentes

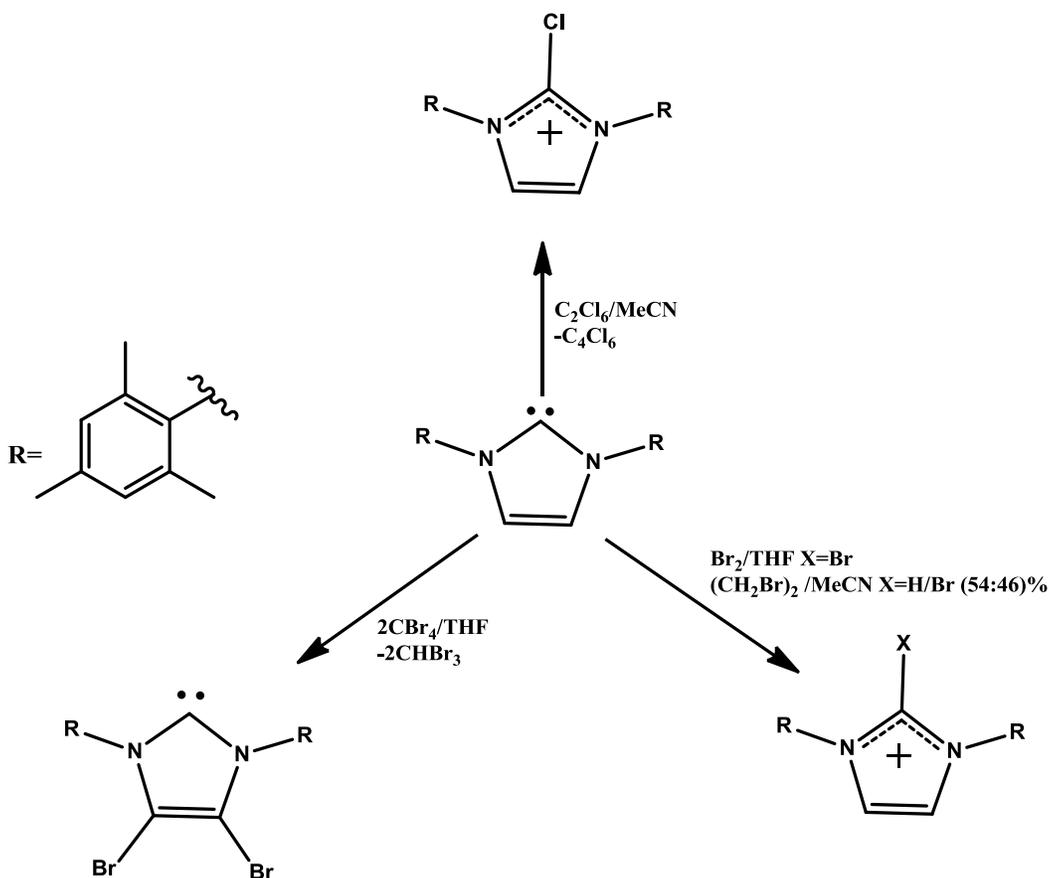
Las reacciones de los carbenos cNH con elementos del bloque p son conocidas y han servido para sintetizar compuestos que estabilizan estados de oxidación inusuales o especies reactivas de estos elementos como P_2 ,⁹⁰ $Si=Si$,⁹¹ entre otros.^{2,92}

En particular, los aductos de borano con carbenos cNH han sido de gran interés por su estabilidad. Estos aductos han sido utilizados, por ejemplo, en reacciones de hidrogenación por radicales libres y en la activación de moléculas pequeñas como ácidos de Lewis frustrados, entre otros. La mayor parte de las reacciones señaladas incluyen intermediarios inusuales en donde el boro se puede encontrar como catión, anión o radical libre.⁹³

En este capítulo se discute la síntesis de los carbenos cNH a partir de imidazolios y la formación de sus aductos de borano, lo anterior debido al interés que en general presentan los carbenos cNH \rightarrow BH₃ y la búsqueda de interacciones inusuales como H⁺ \cdots H⁻, las cuales dan lugar al anclaje cooperativo de conformaciones preferidas⁵¹.

2.2.1 Acidez de los protones del anillo imidazólico

La desprotonación del compuesto 1,3-diadamantil-imidazolio con NaH y cantidades catalíticas de DMSO dio lugar al aislamiento del primer carbeno en C2, estable y cristalino¹. Desde ese momento, el estudio de su reactividad como nucleófilo con otros elementos ha sido de gran interés. La formación del carbeno en C2 (Esquema 2.1-I) no es la única reacción que presenta el anillo de imidazolio, también se ha formado el carbeno anormal en C4 (Esquema 2.1-II). Recientemente se reportó que los cNH reaccionan con butil-litio formando un dicarbeno aniónico (Esquema 2.1-III) en donde la segunda desprotonación sucede en las posiciones C4 o C5 de los imidazolios⁹⁴, Esquema 2.1.



Esquema 2.2 Reacciones de carbenos cNH con halogenuros de alquilo y bromo molecular.

2.2.3 Reactividad de imidazolios N-β-clorados

El estudio de la reactividad de los imidazolios con ambos sustituyentes N-β-cloroetilo (Esquema 1.4) no ha sido amplio, tampoco se conoce ningún reporte que señale la formación de carbenos (cNH) por desprotonación, cuando los dos N-sustituyentes son β-clorados. Según sabemos, en la literatura sólo hay un reporte de la formación *in situ* de un carbene cNH, en el que uno de los dos N-sustituyentes es un β-cloroetilo, seguido de su coordinación con compuestos de rutenio⁹⁹.

Por otro lado, se ha estudiado la sustitución nucleofílica de los átomos de cloro de los imidazolios N-β-cloroetilo por difenilfosfuro de potasio en DMSO, para la preparación de compuestos tipo pinza⁷⁷⁻⁸⁰.

Estos compuestos se usan en la preparación de complejos de coordinación por efecto quelato con un mismo átomo metálico, Figura 2.1 B, o en la formación de complejos trinucleares de plata⁷⁷, Figura 2.1 A.

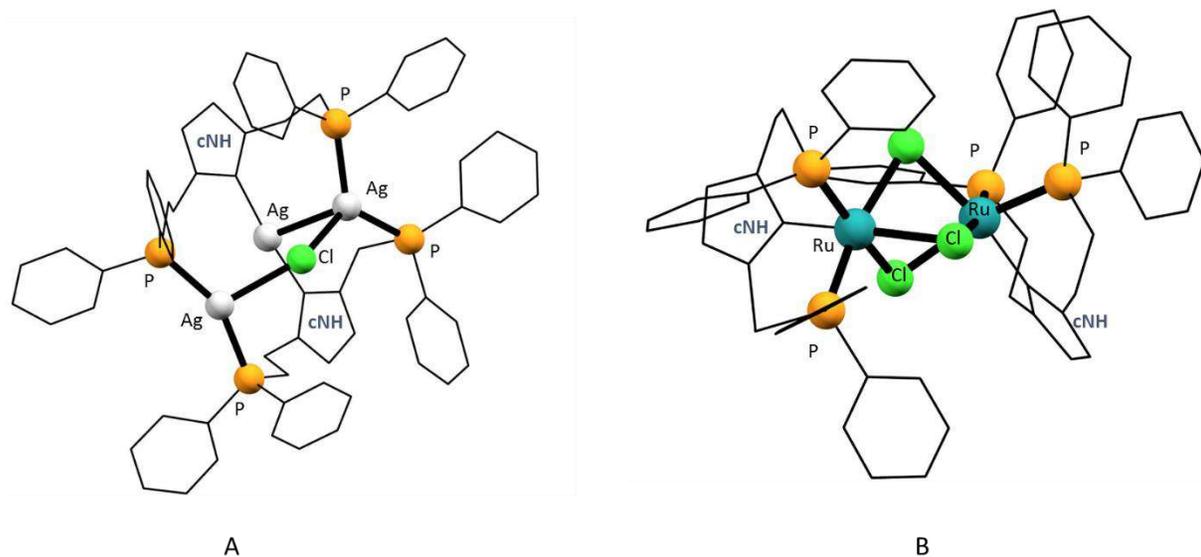
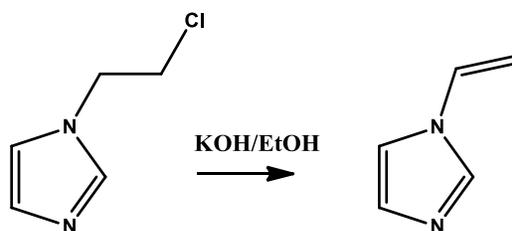


Figura 2.1 (A) Compuesto trinuclear de plata unido por carbenos y fosfinas, (B) compuesto tipo pinza PCP de rutenio⁷⁷.

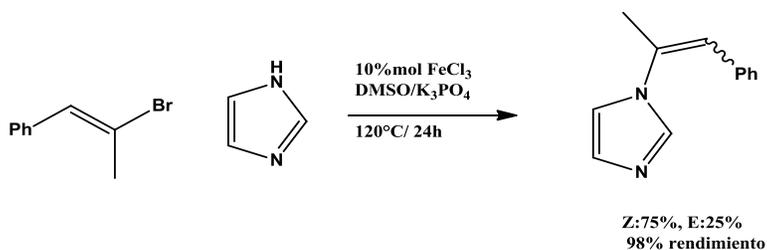
2.2.4 Síntesis de heterociclos N-vinilo *via* deshidrocloración de heterociclos N-β-cloroetilo

Los heterociclos N-vinilo son ampliamente utilizados como monómeros en polimerizaciones.¹⁰⁰ Una de las metodologías para la síntesis de sustituyentes N-vinilos es la deshidrocloración de los sustituyentes N-β-cloroetilos, Esquema 2.3.¹⁰¹



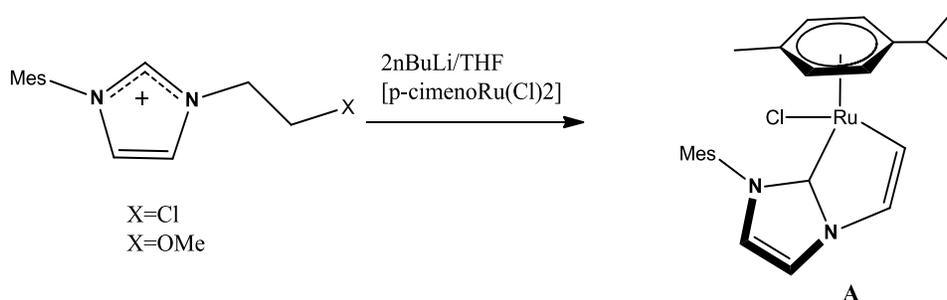
Esquema 2.3 Síntesis de N-vinil imidazol.¹⁰¹

Sin embargo, es importante señalar que la síntesis de imidazoles vinílicos sustituidos, que se encuentra en la literatura, como la del (1-fenilpropen-2-il)-imidazol, se lleva a cabo por acoplamiento de (E)-vinil bromuro y el 1H-imidazol catalizado por FeCl₃, y no por reacciones de deshidrocloración. Los autores reportan la formación de los isómeros Z y E en relación 75:25 respectivamente (Esquema 2.4), observando en el espectro de RMN de ¹³C dos juegos de señales, uno para cada isómero. La diferencia en el desplazamiento del metilo de estos isómeros es de 7 ppm (24.7 y 17.6 ppm).¹⁰²



Esquema 2.4 Síntesis de (1-fenilpropen-2-il)imidazol.¹⁰²

El único ejemplo encontrado en la literatura de la síntesis de vinil imidazolios y formación de carbenos *in situ*, es a través de la reacción de un imidazolio N-β-cloroetilo o N-β-metoxietilo, en presencia de *n*BuLi y de [*p*-cimeno-Ru-(Cl)₂]₂. Esta reacción conduce a la formación *in situ* de una olefina que, por activación de un enlace C-H, forma un metalaciclo⁹⁹, Esquema 2.5.



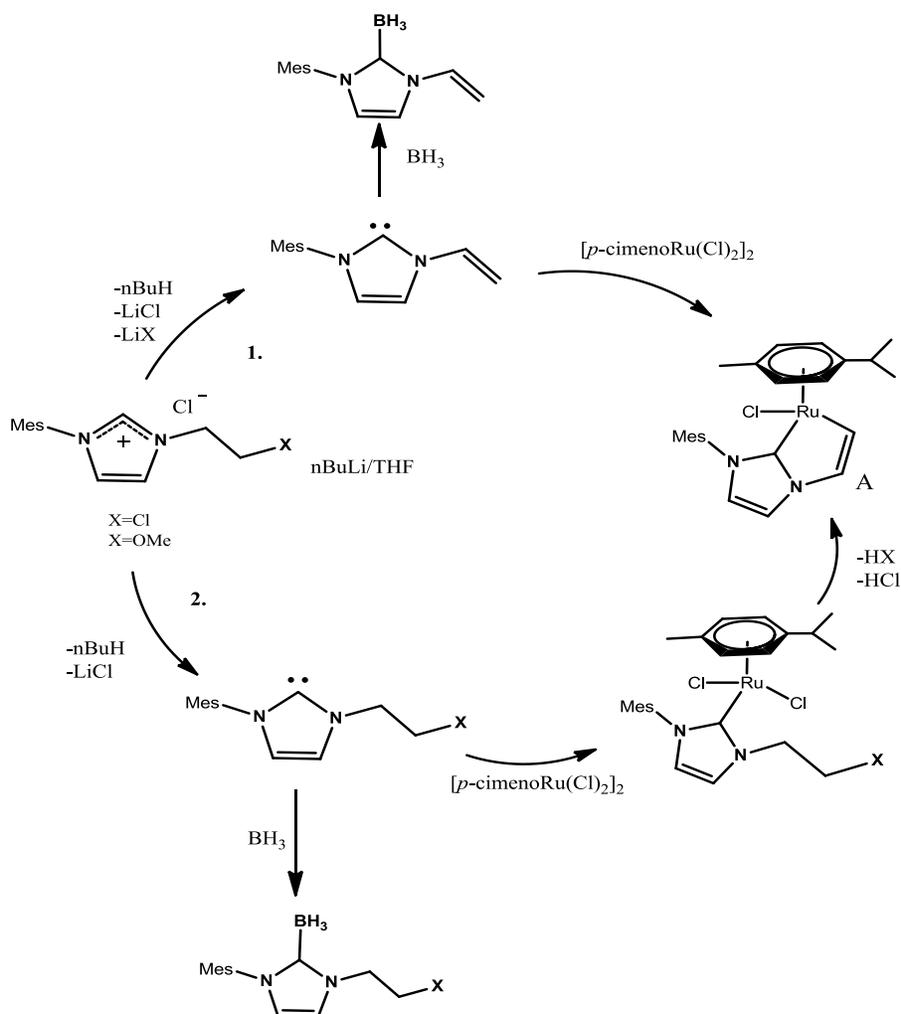
Esquema 2.5 Reacciones de imidazolios β-cloroetilo y β-metoxietilo con bases y compuestos de rutenio II.

Para explicar la formación del metalaciclo A (Esquema 2.6) se han propuesto dos mecanismos:

1) Por deshidrocloración y abstracción del protón H-2 que conduce al carbeno vinílico, seguido de la coordinación al rutenio y activación del enlace C-H de la olefina para formar el metalociclo.

2) Un segundo mecanismo propuesto consiste en la formación del carbeno, sin eliminación del grupo metoxilo o el átomo cloro. El carbeno se coordina al metal y provoca la activación del enlace C-H y su eliminación para formar la olefina y el metalociclo.

Para establecer cuál de los mecanismos ocurre, los autores capturaron los carbenos intermedios con la adición de borano, Esquema 2.6.



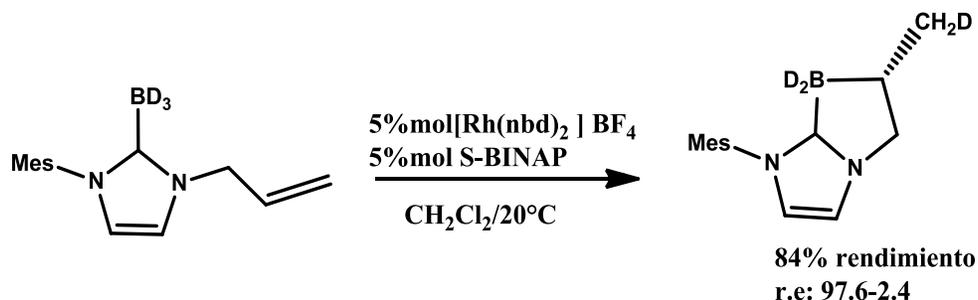
Esquema 2.6 Mecanismo de formación del metalociclo A

Cuando se usa un equivalente de *n*BuLi ambos caminos se favorecen, ya que al final, los dos aductos $cNH \rightarrow BH_3$ se observan por RMN de 1H ; mientras que, en presencia de dos equivalentes de base el primer camino tiene lugar y se observa la formación del aducto con un grupo N-vinílico, Esquema 2.6.

2.2.5 Reactividad de aductos $cNH \rightarrow BH_3$

Es importante señalar que los aductos $cNH \rightarrow BH_3$ presentan una gran estabilidad, ejemplo de ello son los aductos que tienen en su estructura un sustituyente N-vinílico, el cual no es reducido por el borano, a pesar del potencial reductor de los aductos de borano como $DMS \rightarrow BH_3$, que reduce olefinas fácilmente.

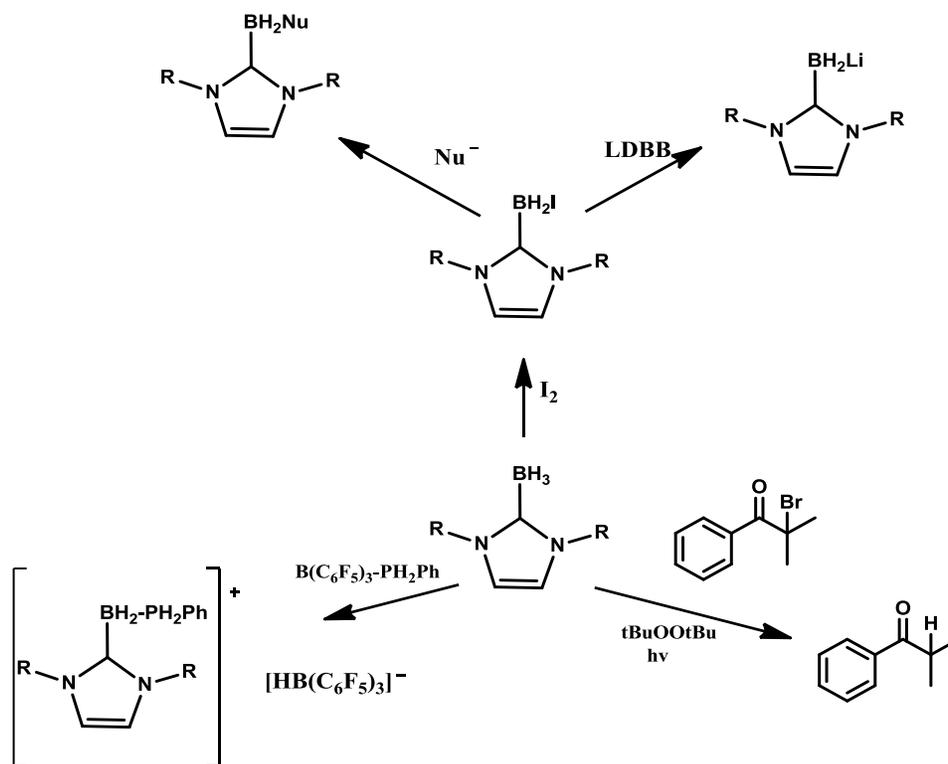
Para que una reacción de ciclación entre el borano y el sustituyente vinílico suceda es necesaria la activación del sistema con un catalizador como Rh y que el doble enlace no se encuentre en el carbono α del N-sustituyente. En donde, posiblemente una interacción agóstica B-H-Rh y la coordinación de la olefina al metal son los intermediarios para la activación del sistema. Este medio catalítico permite también la hidroborcación asimétrica¹⁰³, Esquema 2.7.



Esquema 2.7 Reducción de doble enlace y ciclación del aducto $cNH \rightarrow BH_3$

La reactividad de los carbeno boranos ha sido estudiada y es diversa, por ejemplo, las reducciones por radicales libres¹⁰⁴, la halogenación del borano con yodo o bromo molecular para formar aductos $cNH \rightarrow BH_2X$. Los compuestos mono-halogenados pueden a su vez reaccionar en sustituciones nucleofílicas con azidas y cianuros. También, los aductos $cNH \rightarrow BH_2X$ en presencia de LDBB [4,4'-di(*ter*butil)bifenilo

de litio] «Reactivo de Freeman» forman el anión $cNH \rightarrow BH_2Li$ útil en adiciones nucleofílicas⁹³, Esquema 2.8.



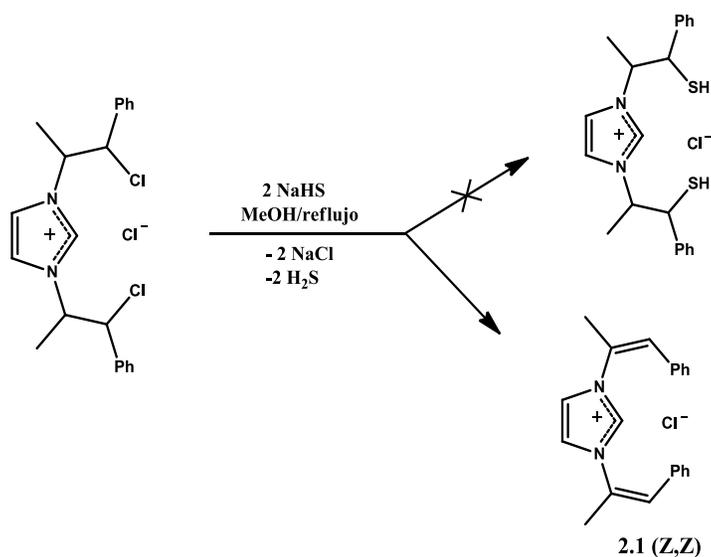
Esquema 2.8 Algunas reacciones de los aductos $cNH \rightarrow BH_3$.

Este capítulo está enfocado al estudio de la reactividad de los imidazolios N-β-cloroetilo con bases. Se presenta el análisis de la competencia entre las reacciones de eliminación en los N-sustituyentes y la desprotonación de H2. Este estudio se basa en el uso de diferentes bases en la desprotonación de los imidazolios y la identificación de los productos: imidazolios N-vinílicos y/o especies carbeno [cNH]. También se busca la estabilización de las especies carbeno por la formación de sus aductos de borano debido a la fuerza del enlace $C \rightarrow BH_3$.

2.3 Resultados y discusión

2.3.1 Síntesis del cloruro de *1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazolio* (2.1)

Como se ha mencionado (Sección 2.2.3), el uso de los imidazolios β-cloroetilos se encuentra limitado a la sustitución de los halógenos con fosfuros de potasio para la obtención de imidazolios β-fosfinas utilizados como compuestos pinza. Con la premisa de no sólo sustituir los cloros por fosfinas, sino adicionar otros átomos coordinantes o que formaran enlaces covalentes para la estabilización de los compuestos tipo pinza, se optó por la formación de tioles. Los compuestos R-S-H pueden ser desprotonados fácilmente y formar enlaces covalentes o funcionar como átomos coordinantes. Con este propósito se utilizó el hidrosulfuro de sodio, que es un nucleófilo que reacciona fácilmente con halogenuros de alquilo primarios y secundarios. La mezcla de isómeros **1.7** se hizo reaccionar con el NaHS en reflujo de metanol durante 12 h. El disolvente se evaporó y el producto de reacción se disolvió en diclorometano para la eliminación del cloruro de sodio. El producto fue un imidazolio con dos N-β-sustituyentes insaturados, producto de una reacción de eliminación, Esquema 2.9.



Esquema 2.9 Reacción de deshidrocloración de **1.7** con hidrosulfuro de sodio

La RMN de ^1H mostró la desaparición de las señales del protón H7 (5.0 ppm) y el corrimiento de H6 de 5.55 (d) y 5.52 (d) a 6.59 (s) ppm, además de la pérdida de acoplamiento de H6 con H7 y de H7 con H8, Figura 2.2.

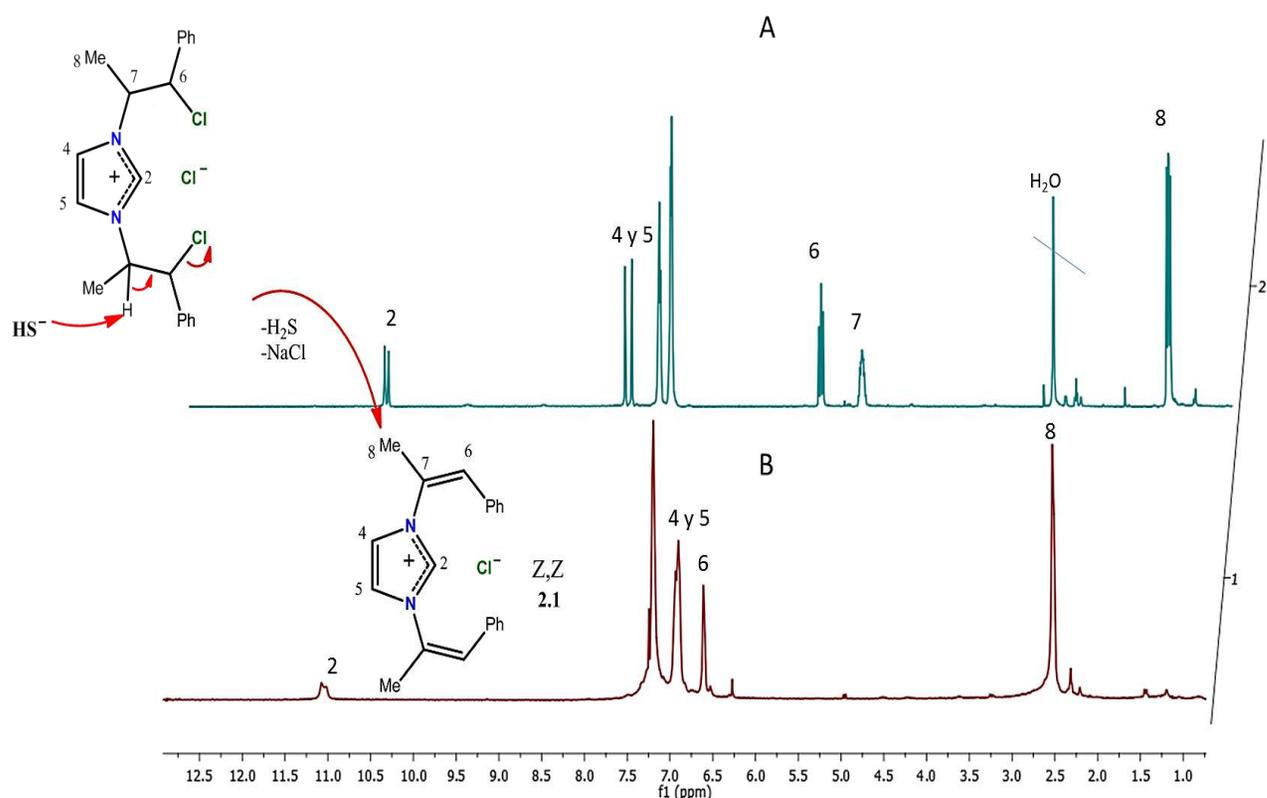


Figura 2.2 RMN de ^1H (270 MHz, CDCl_3), (A) imidazolio **1.7** y (B) producto de la deshidrocloración **2.1**

En la reacción de **1.7** con NaHS , la eliminación es completamente estereoselectiva. Esto es deducido, debido a que en el espectro de RMN de ^{13}C sólo se observa un juego de señales que indican la formación de un único isómero (Figura 2.3). Este tipo de deshidrocloraciones selectivas en los N-sustituyentes de imidazoles e imidazolios no ha sido reportada antes en la literatura (Sección 2.2.4). La asignación de los carbonos cuaternarios se basó en un experimento HMBC.

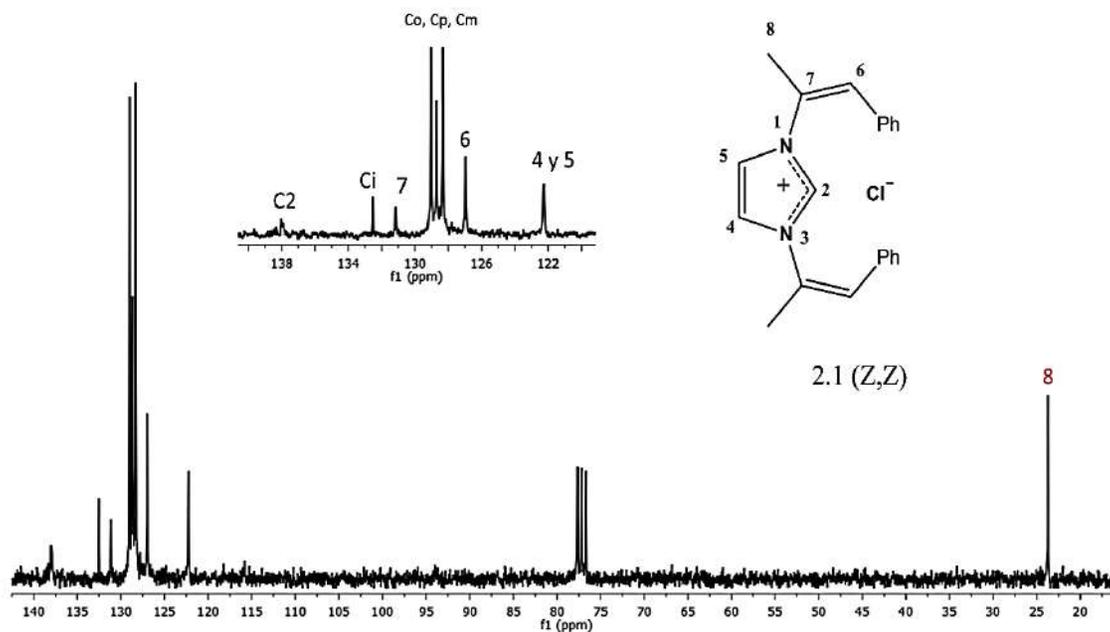
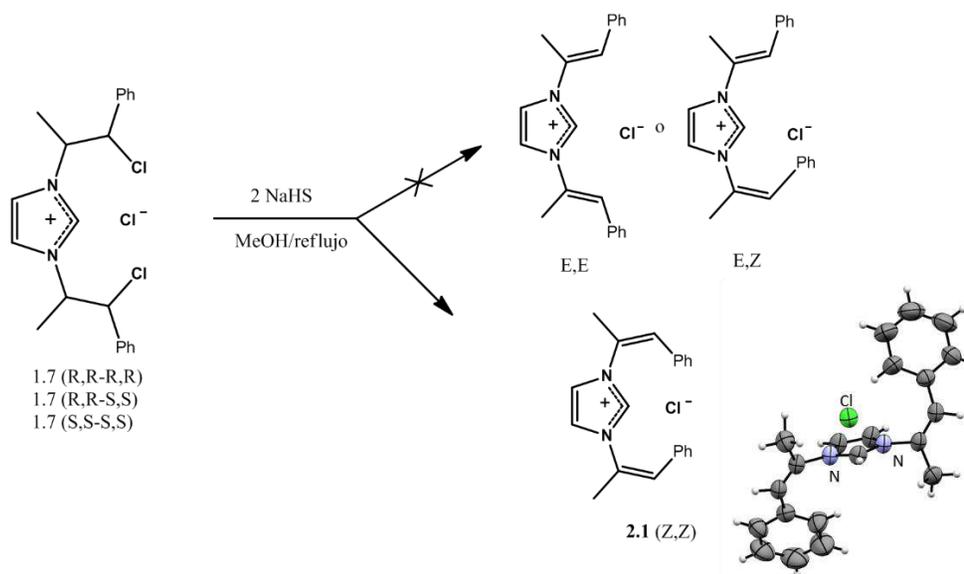


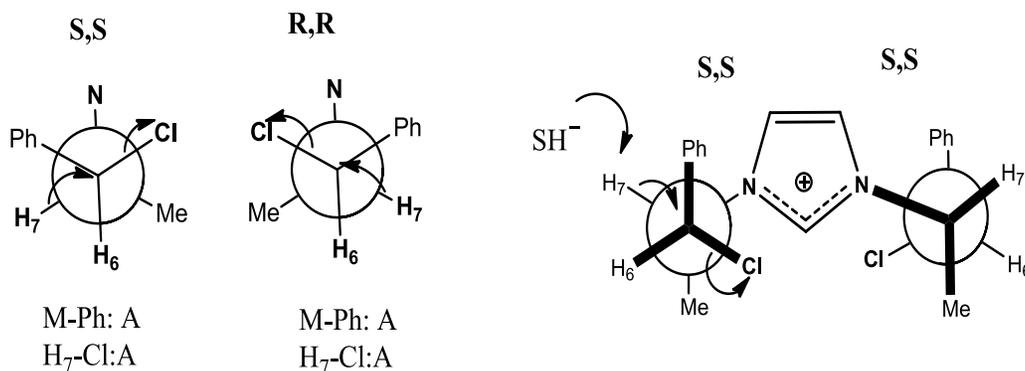
Figura 2.3 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (68 MHz, CDCl_3) del compuesto **2.1**

La configuración del compuesto **2.1** se confirmó por el estudio por difracción de rayos-X de mono-cristal (grupo espacial C2/c), Esquema 2.10.



Esquema 2.10 Estereoselectividad en la síntesis del compuesto **2.1**.

La obtención de un solo isómero en la reacción de eliminación de la mezcla de isómeros **1.7**, indica una eliminación E2. La preferencia para que el producto Z,Z se forme se debe a la orientación antiperiplanar del hidrógeno H7 y el Cl en el grupo etilo, lo que permite la eliminación concertada para dar el producto Z, Esquema 2.11.



Esquema 2.11 Conformación de los N-sustituyentes del compuesto **1.7** para dar lugar a la reacción E2.

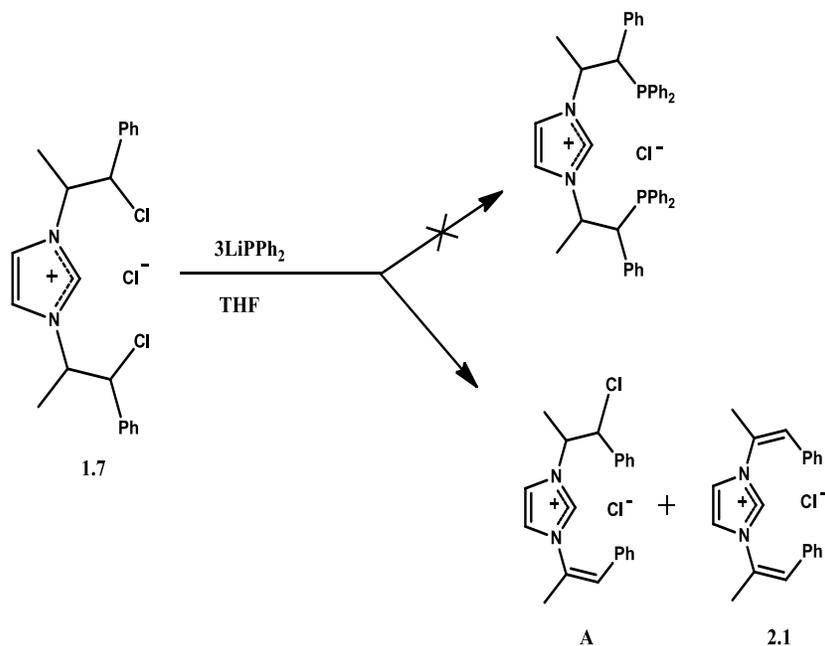
La acidez de los protones H7 se debe al efecto inductivo de la carga positiva del anillo imidazólico. En los compuestos **1.7** y **1.10**, la acidez de H7 favorece la formación de los enlaces de hidrógeno en las estructuras cristalinas. Los hidrógenos de los carbonos α al nitrógeno son los que presentan la mayor incidencia de enlaces de hidrógeno (Sección 1.3.5).

2.3.2 Reacción de **1.7** con difenilfosfuro de litio

La reacción del compuesto **1.7** con difenilfosfuro de litio, el cual es preparado *in situ* por reacción de la clorodifenilfosfina y litio metálico lleva a una mezcla de compuestos, Esquema 2.12.

En el espectro de RMN de ¹³C es evidente que no hay sustitución del átomo de cloro por el fosfuro de litio, ya que no se observan carbonos alifáticos acoplados a fósforo.

El aumento en el número de señales observadas en la zona aromática en la RMN de ^{13}C y la presencia de difenilfosfina en el producto de reacción, identificada a través de la RMN de ^{31}P ($\delta = -40$ ppm), indica el comportamiento del fosforo de litio como base de Brønsted, que provoca las reacciones de eliminación en los N-sustituyentes.



Esquema 2.12 Reacción del imidazolio **1.7** con LiPPh_2

En el espectro de masas se observan algunas señales (373.1238, 337.1472 y 301.1704 uma) que se pueden atribuir al imidazolio N-β-cloroetilo **1.7** y a los imidazolios insaturados mono **A** y di-N-vinílico **2.1** respectivamente, Figura 2.4. La señal del compuesto fosforilado (673.2901 uma) no se detecta.

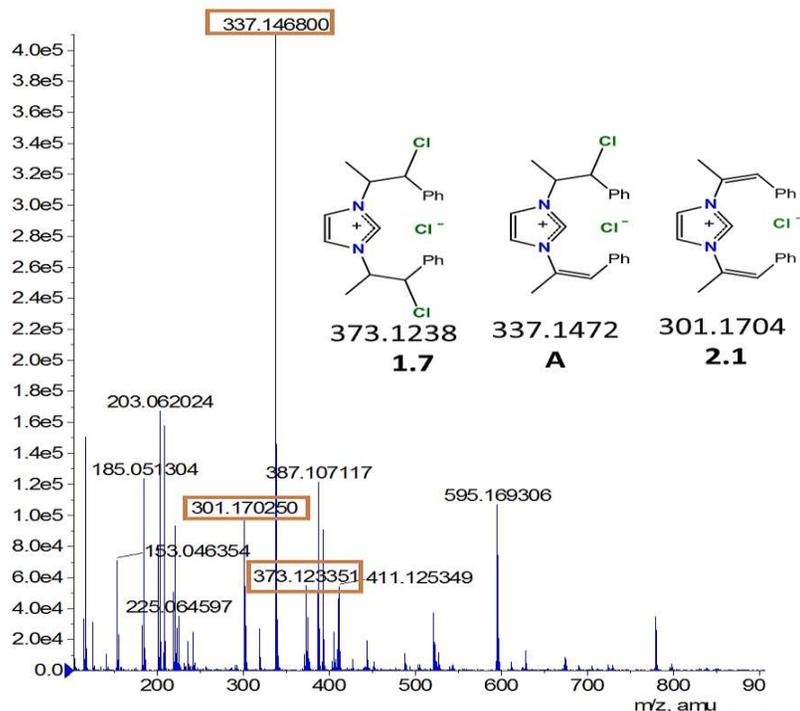
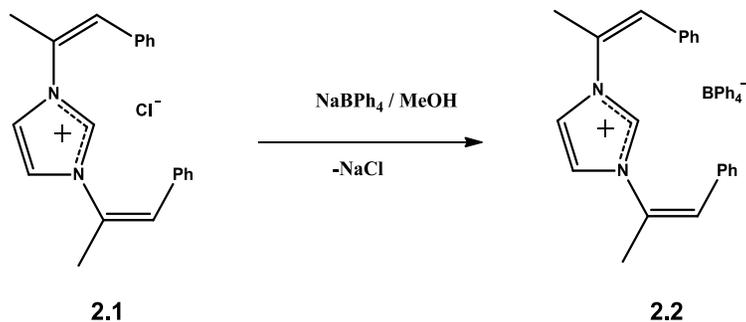


Figura 2.4 Espectro de masas TOF(+) de la mezcla de reacción del compuesto **1.7** con difenilfosfuro de litio y m/z calculado para los compuestos **1.7**, **A** y **2.1**.

2.3.3 Síntesis del tetrafenilborato de 1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazolio (2.2)

La síntesis del tetrafenilborato de 1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazolio (**2.2**) implica un cambio de contraión del compuesto **2.1** con tetrafenilborato de sodio, Esquema 2.13.

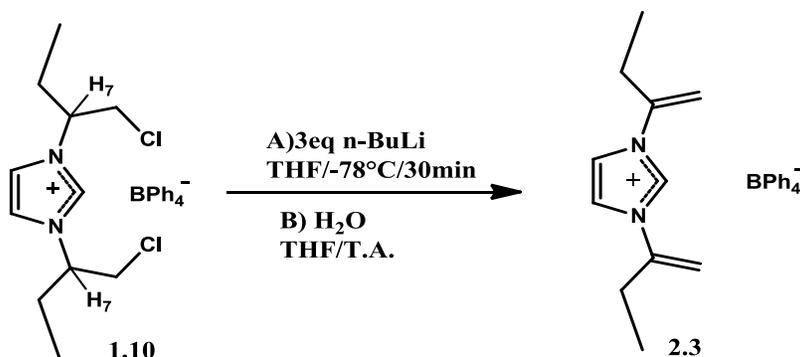


Esquema 2.13 Síntesis del compuesto **2.2**

El efecto del cambio de anión en el punto de fusión es muy drástico (**2.2** pf = 57-58 °C y **2.1** pf = 240-241 °C), debido a que las interacciones $\text{Cl}^- \cdots \text{H}^+$ en los cloruros de imidazolio son de mayor fuerza que las interacciones $\pi \cdots \text{H}^+$ en los tetrafenilborato de imidazolio.

2.3.4 Síntesis del tetrafenilborato de 1,3-bis(buten-2-il)-imidazolio **2.3**

Para la deshidrocloración de los N-sustituyentes del imidazolio **1.8** se decidió probar con bases fuertes. La reacción de **1.8** con *n*BuLi no da una reacción limpia, probablemente debido a la baja solubilidad del imidazolio **1.8** en THF. Para resolver el problema de solubilidad en THF, el compuesto **1.10** se hizo reaccionar con tres equivalentes de *n*BuLi, y después de 30 min se adicionó una gota de agua para protonar el carbeno, se obtuvo el tetrafenilborato del 1,3-di(buten-2-il)-imidazolio **2.3** cuantitativamente, Esquema 2.14.



Esquema 2.14 Síntesis del compuesto **2.3**.

El resultado anterior es diferente al reportado por Wang⁹⁴, sobre la desprotonación de carbenos con bases litiadas, que ocurre en las posiciones 4 o 5 del anillo generando un dicarbeno aniónico, Esquema 2.1(III). En los imidazolios N-β-cloroetilo, la acidez de los protones H7 permite la formación de carbenos con sustituyentes N-vinílicos.

En la Figura 2.5 se presentan los espectros de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **2.3**.

En los espectros de protón de los compuestos **2.2** y **2.3** se observa la protección de las señales de H2, respecto a las de **1.7** y **1.8**, debido a que no hay una interacción entre el par iónico cuando el anión es el tetrafenilborato.

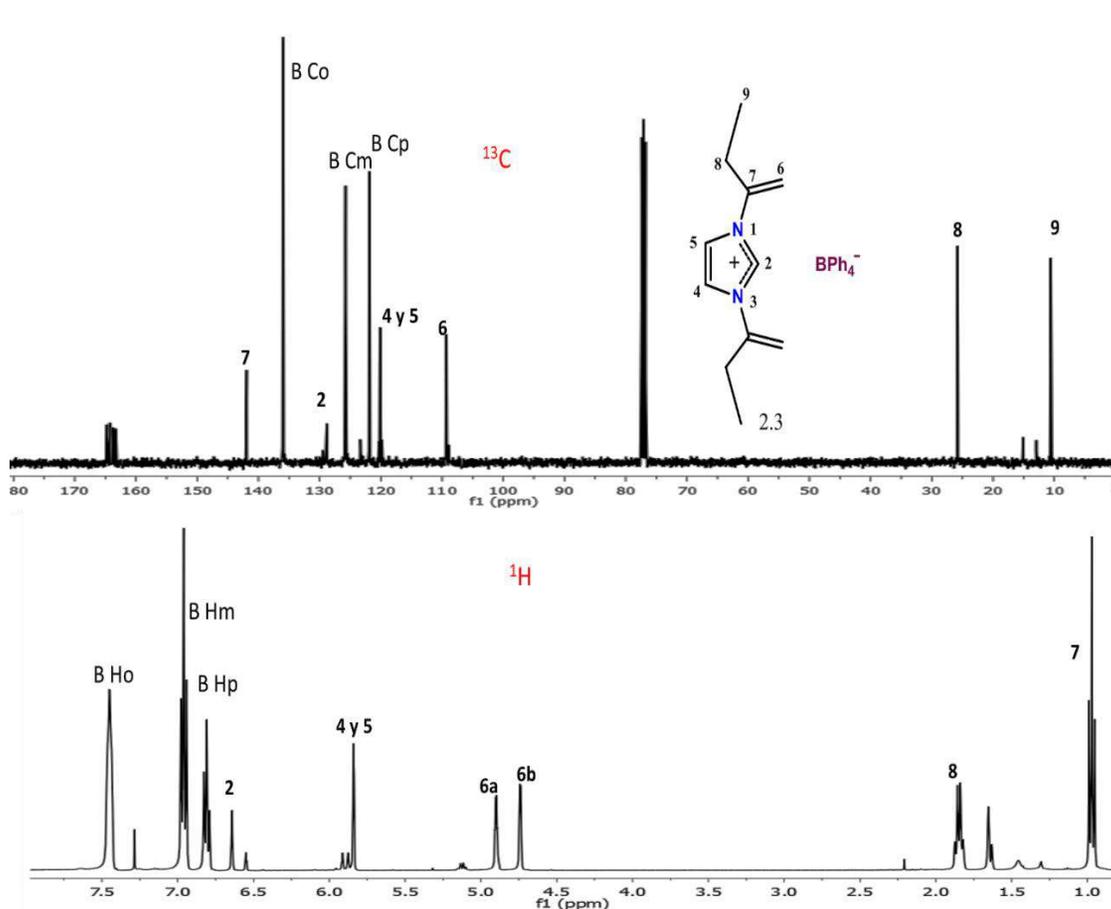


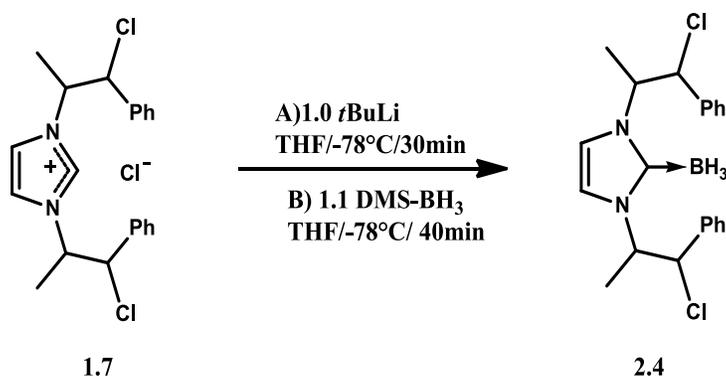
Figura 2.5. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CD_2Cl_2) y ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2.3**

2.3.5 Reacción de imidazolios con *n*BuLi y *t*BuLi y formación de $\text{cNH}\rightarrow\text{BH}_3$ 2.4-2.7

En la reacción de los imidazolios con una base se pretendía la extracción del protón ácido H2 para formar el carbeno cNH y la formación *in situ* de los aductos $\text{cNH}\rightarrow\text{BH}_3$ (**2.4-2.7**). Con ese fin se llevaron a cabo experimentos para establecer las mejores condiciones de reacción. Los aductos **2.4-2.7** se caracterizaron por RMN de ^{13}C , ^1H y ^{11}B y por espectrometría de masas.

2.3.5.1. Reacción del imidazolio 1.7 con *t*BuLi o *n*BuLi

(a) La reacción de la mezcla isomérica de **1.7** con un equivalente de *t*BuLi permite la desprotonación completa del protón H2 del imidazolio sin productos secundarios. La adición posterior del DMS→BH₃, para la obtención de la mezcla de isómeros del aducto **2.4**, Esquema 2.15. El producto **2.4** se identificó por RMN, de ¹³C en donde se observa una señal ancha para C2 en 172 ppm y en el espectro de RMN de ¹¹B se observa una señal cuádruple en -36.6 ppm [¹J(¹H,¹¹B) = 81.75 Hz] del aducto cNH→BH₃. De la mezcla isomérica de **2.4** se obtuvieron cristales de la mezcla enantiomérica **2.4**(R,R;R,R) y **2.4**(S,S;S,S), adecuados para ser analizados por difracción de rayos-X.

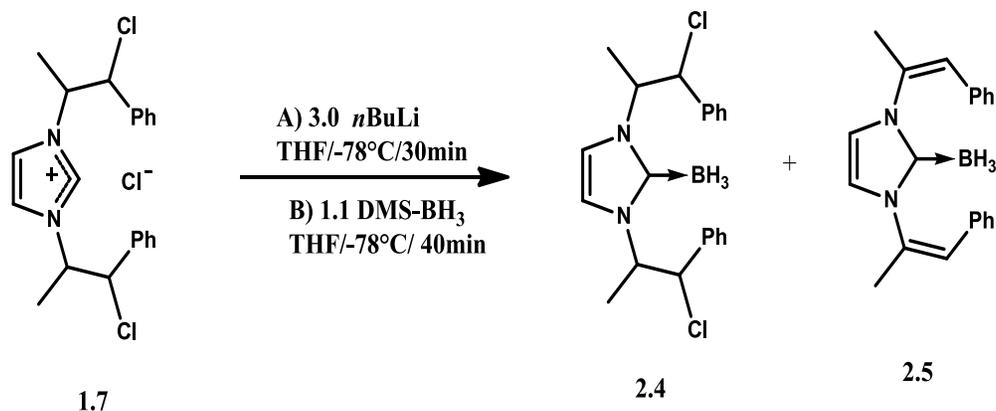


Esquema 2.15 Síntesis del aducto cNH→BH₃ **2.4**.

(b) La mezcla de isómeros **1.7** se hizo reaccionar con 1.2 equivalentes de *n*BuLi para formar el carbeno, seguida de la adición de 1.1 equivalentes de DMS→BH₃ para formar el aducto cNH→BH₃. En estas condiciones, la reacción no es completa, ya que se observa sólo el 50% de formación del aducto **2.4**.

(c) Cuando la mezcla de isómeros **1.7** se hace reaccionar con 2.4 equivalentes de *n*BuLi, la desprotonación es completa, y al adicionar 1.1 equivalentes de DMS→BH₃, se obtiene como producto mayoritario el compuesto **2.4**. Sin embargo, la reacción no es selectiva. En el espectro de RMN de ¹³C se observan productos minoritarios cercanos a la zona aromática, probablemente pertenecientes a compuestos con sustituyentes N-vinílicos.

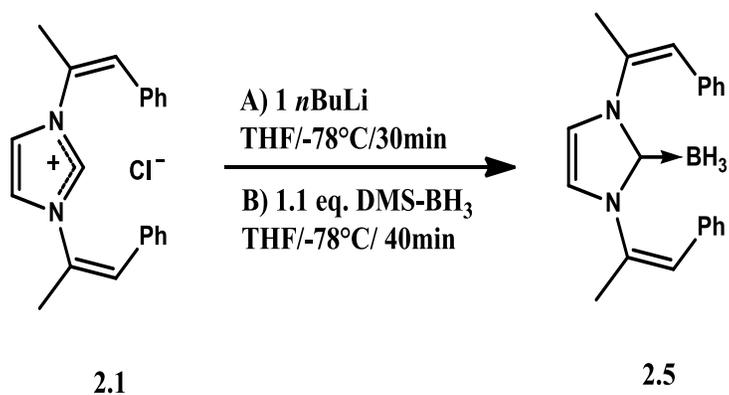
(d) Cuando el cloruro de imidazolio **1.7** se hace reaccionar con tres equivalentes de *n*BuLi, seguido de borano-DMS para la formación *in situ* del aducto cNH→BH₃, la deshidrocloración de ambos N-sustituyentes no se favorece. El producto mayoritario es el aducto **2.4** con trazas del compuesto **2.5**, Esquema 2.16.



Esquema 2.16 Reacción de **1.7** con 3 equivalentes de *n*BuLi y DMS-BH₃

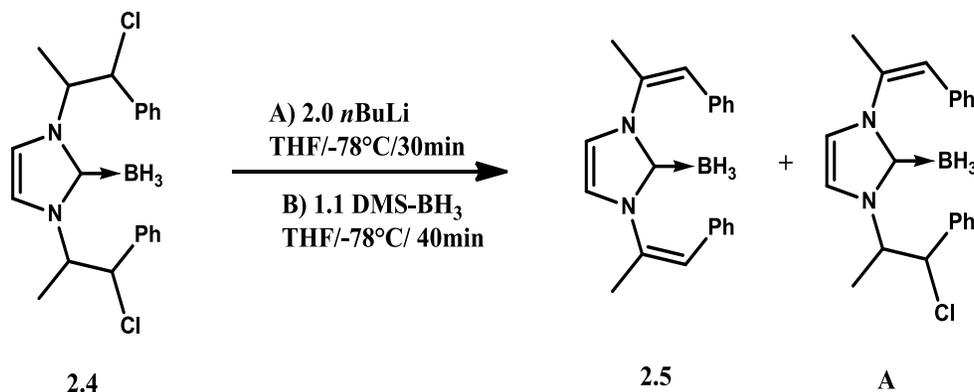
2.3.5.2. Reacción del imidazolio **2.1** y **2.4** con *n*BuLi

(a) Las mejores condiciones para sintetizar el aducto cNH→BH₃ **2.5**, se obtienen al hacer reaccionar el cloruro de imidazolio **2.1** con un equivalente de *n*BuLi y borano. La reacción conduce cuantitativamente a un solo producto **2.5**, Esquema 2.17.



Esquema 2.17 Síntesis del aducto cNH→BH₃ **2.5**

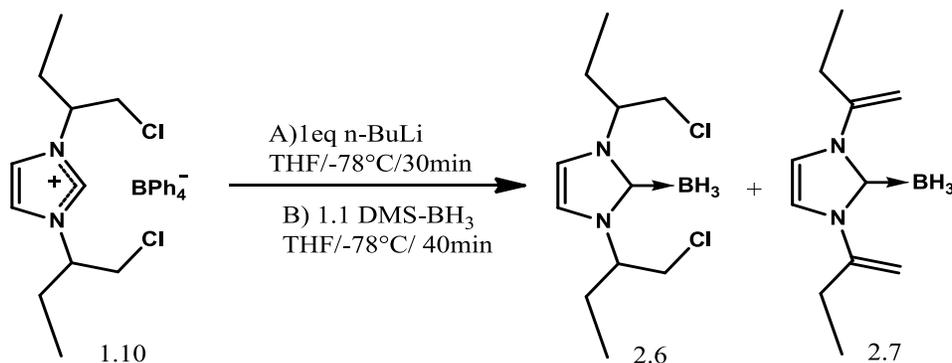
(b) Si el aducto **2.4** se pone en presencia de dos equivalentes de *n*BuLi, para extraer los protones H7, la reacción no es selectiva. Por resonancia de ¹¹B se observan tres señales de tres cNH→BH₃ que indican la presencia de derivados con uno o dos brazos deshidroclorados y la materia prima **2.4**, Esquema 2.18.



Esquema 2.18 Reacción de **1.7** con exceso de *n*BuLi

2.3.5.3 Reacción del imidazolio **1.10** con *n*BuLi y *t*BuLi

El volumen de la base organolitiada influye en la selectividad en la abstracción de los protones ácidos del compuesto **1.10** que conducen a la formación del carbeno y/o la deshidrocloración de los N-sustituyentes.



Esquema 2.19 Reacción de **1.10** con un equivalente de *n*BuLi y BH₃-DMS.

a) La adición de un equivalente de *n*BuLi al compuesto **1.10**, no conduce a una reacción selectiva, forma una mezcla de dos aductos $cNH \rightarrow BH_3$, uno con sustituyentes N-β-cloroetilo **2.6** y otro con sustituyentes N-vinilos **2.7**, además de materia prima, Esquema 2.19.

En RMN de $^{11}B\{^1H\}$ se observaron tres señales, una señal fina en -6.57ppm , característica del anión BPh_4^- y dos señales en -36 y -37 ppm que corresponden a especies $cNH \rightarrow BH_3$. En el espectro de 1H , la integración de los grupos metilo indica un 64% de transformación, **2.7** (18.7%) y **2.6** (45.6%).

(b) El compuesto **2.7** se obtiene puro en la reacción de **1.10** con tres equivalentes de *n*BuLi, seguida de la adición de un equivalente de $DMS \rightarrow BH_3$.

(c) Por otro lado, la formación del compuesto **2.6** (80%) se favoreció, cuando el imidazolio **1.10** se hizo reaccionar con un equivalente de *t*BuLi. En estas condiciones de reacción, el compuesto **2.7** no se observa; lo que significa que el protón H7 se encuentra más impedido estéricamente y su extracción depende del volumen de la base.

Los experimentos anteriores permitieron establecer que el efecto estérico de los sustituyentes y la base determinan la preferencia de formación de los carbenos **2.6** o **2.7**. El uso de una base voluminosa evita la reacción de los H7 de los N-sustituyentes y favorece la formación exclusiva del carbeno en C2, Figura 2.6 c.

En la figura 2.6 se presentan los espectros de $^{11}B\{^1H\}$ de las reacciones de **1.10** con diferentes bases y relaciones estequiométricas.

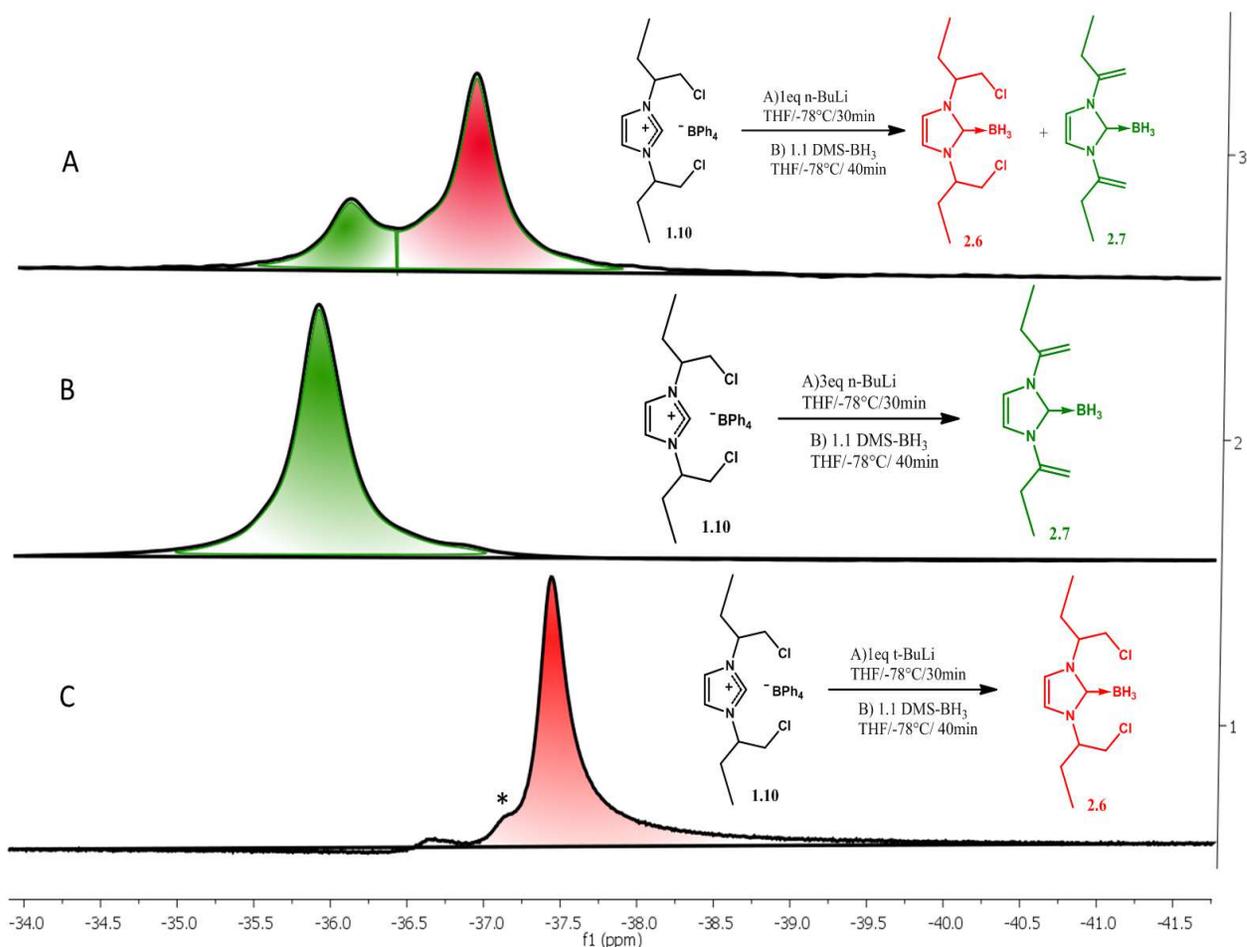
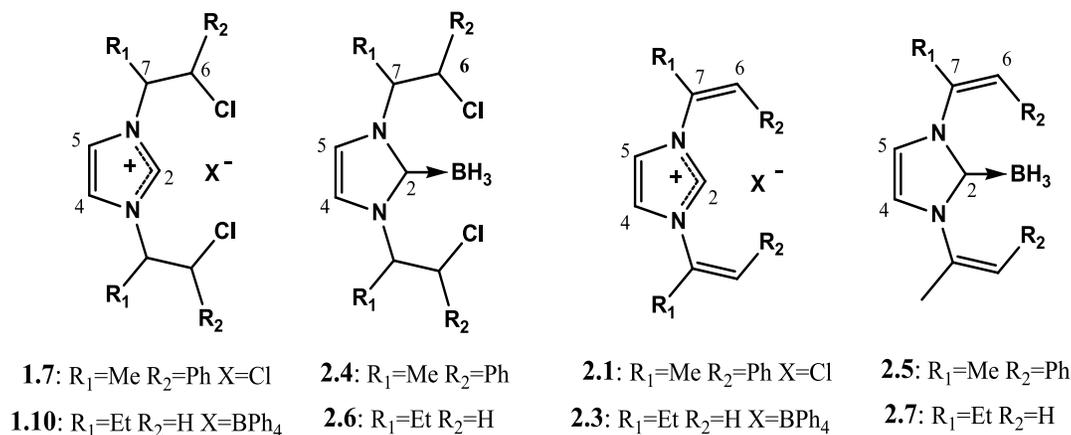


Figura 2.6 RMN $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ (128.16 MHz) de la reacción de **1.10** con: (a) un equivalente de $n\text{BuLi}$, (b) tres equivalentes de $n\text{BuLi}$ y (c) un equivalente de $t\text{BuLi}$. [* subproducto no identificado].

2.3.6 RMN de ^{13}C de los aductos $\text{cNH}\rightarrow\text{BH}_3$ 2.4-2.7

La diferencia de los aductos de borano **2.4-2.7** con respecto a su materia prima **1.7**, **1.10**, **2.1** y **2.3**, en la RMN de ^{13}C , es el corrimiento de las señales del C2, C4 y C5, Tabla 2.1. El C2 es una señal ancha en los compuestos **2.4-2.6** en 172.7, 167.2 y 172.9 ppm respectivamente, mientras que la señal de los C4 y C5 en los aductos pasa de 121.9 ppm (**1.7**) y 120.6 (**1.10**) en las materias primas a 116.9 (**2.4**) y 117.2 ppm (**2.6**). Esta diferencia de desplazamiento químico se atribuye a la disminución de la aromaticidad del aducto $\text{cNH}\rightarrow\text{BH}_3$.

Tabla 2.1 Datos selectos de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5MHz) para aductos $\text{cNH}\rightarrow\text{BH}_3$ y sus materias primas


	C2	C4, C5	C7
1.7	136.45	121.9	62.6
	136.5	121.0	62.6
2.4	172.7	116.9	58.16
1.10	134.91	120.56	62.92
2.6	167.2	117.2	59.3
2.1	137.9	122.3	131.1
2.5	172.9	120.1	134.0
2.3	128.9	120.2	141.3
2.7	N.O	120.2	147.8

2.3.7 Estudio de interacciones en el estado sólido de 2.1, 2.3 y 2.4.

2.3.7.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.1

En el primer capítulo se reporta que las interacciones de los enlaces de hidrógeno con el anión son predominantes en las estructuras cristalinas de **1.7**, **1.9** y **1.10**. Los cristales de los imidazolios vinílicos **2.1** y **2.3** muestran interacciones similares, $\text{H}\cdots\text{Cl}^-$ y $\text{H}\cdots\pi$. En el compuesto **2.1**, la interacción del H2 del imidazolio con el cloruro tiene un ángulo $\text{C2-H}\cdots\text{Cl}$ de 180° y una distancia $\text{H2}\cdots\text{Cl}$ de 2.47 Å. Los protones H4 y H5 tienen distancias $\text{H4}\cdots\text{Cl}$ y $\text{H5}\cdots\text{Cl}$ de 2.96 Å con ángulos $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ de 110.7° , Figura 2.7.

En el compuesto **2.1**, el anión tiene un mayor número de interacciones que en **1.7**, Figura 1.8. Los protones H7 y H_p del fenilo interactúan con el cloruro a una distancia de 2.69 y 2.83 Å respectivamente.

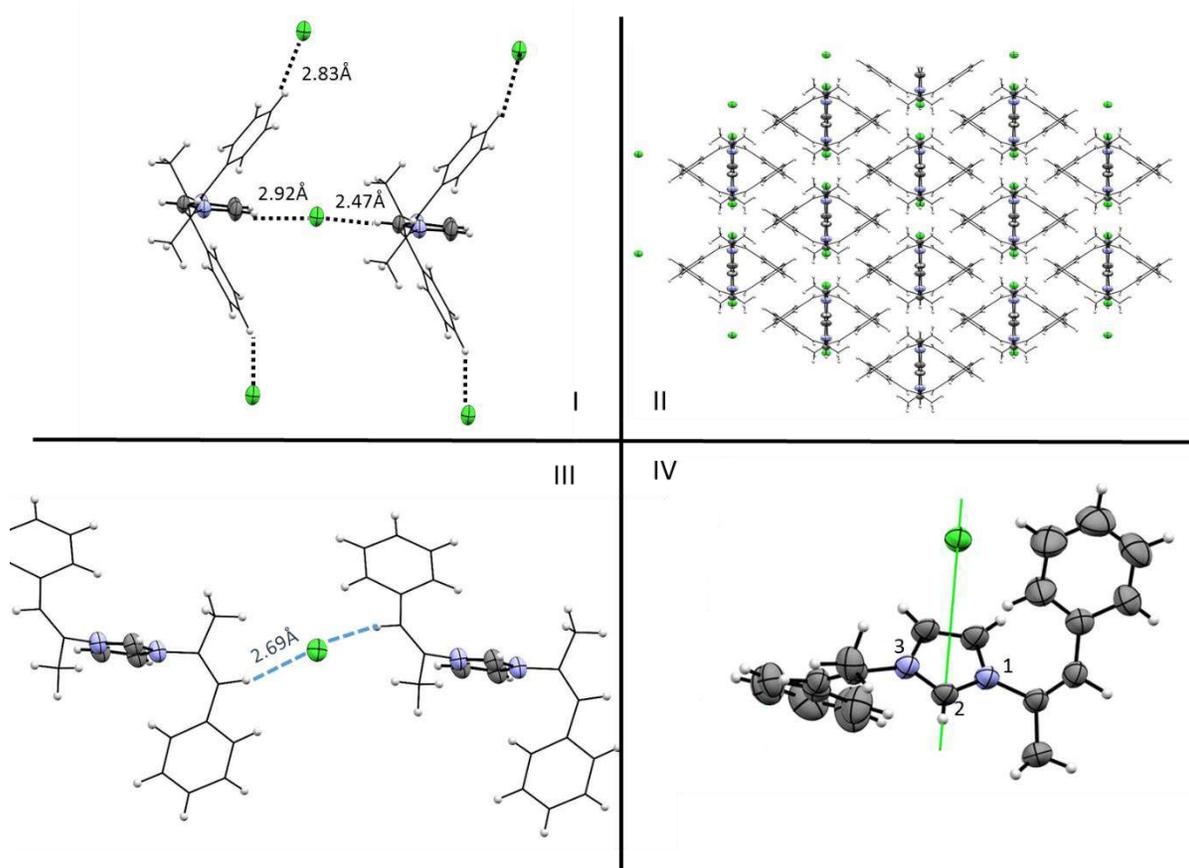


Figura 2.7 Estructura cristalina del compuesto **2.1**: I) interacciones de H2, H4, H5 y H_p con el ion cloruro, II) estructura ensamblada por interacciones H···Cl, III) interacciones de H7···Cl; IV) eje de simetría de rotación del imidazolio **2.1**, su unidad asimétrica es la mitad de la molécula.

2.3.7.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.3

El compuesto **2.3** presenta interacciones C–H···π entre el H2 del imidazolio y el anión terafenilborato. El H2 no se encuentra dirigido al centroide del fenilo del anión BPh₄⁻ (3.21 Å), tiene distancias mucho más cercanas a los carbonos C_o (2.67 Å) y C_m (2.80 Å) del anillo. El protón H4 en el imidazolio está cerca del centroide del mismo fenilo a 2.62 Å.

Además, se observan distancias cortas de dos carbonos de un fenilo del anión BPh₄⁻ y C2 [Co (3.383(4) Å) y Cm (3.382(4) Å)], Figura 2.8. El C2 del imidazolio tiene un orbital p vacío y la cercanía de los carbonos de uno de los fenilos del anión contribuye a la estabilización del sistema.

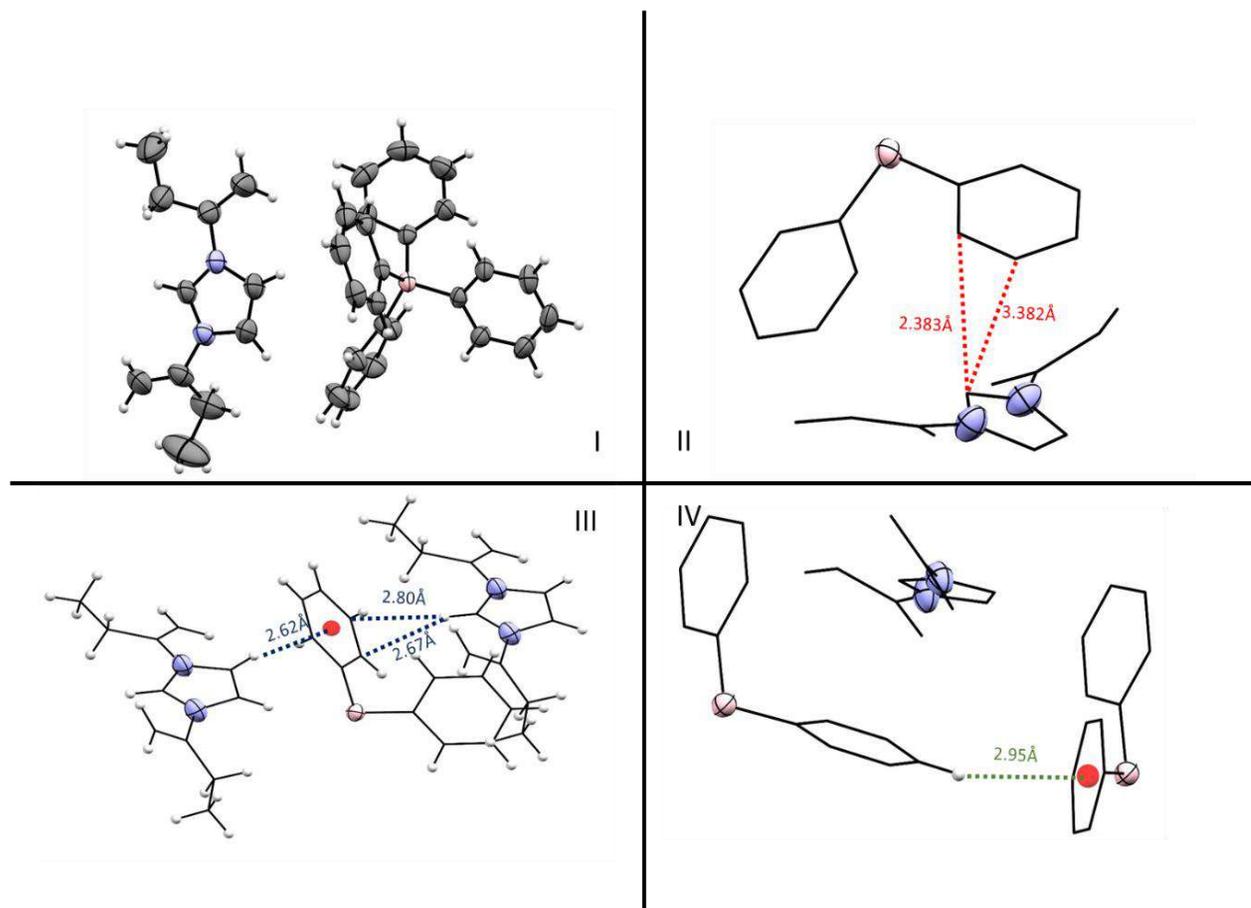


Figura 2.8 (I) Estructura cristalina del compuesto, **2.3**, (II) interacción $\pi \cdots \pi$, (III) interacciones CH/ π imidazolio-tetrafenilborato y (IV) interacción CH $\cdots\pi$ tetrafenilborato-tetrafenilborato.

2.3.7.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 2.4

De la mezcla de los aductos $cNH \rightarrow BH_3$ cristalizaron los isómeros **2.4** (R,R;R,R) y **2.4** (S,S;S,S).

En la estructura cristalina del compuesto **2.4** (mezcla racémica) se observan interacciones $H^- \cdots H^+$, intra (2.10, 2.22 y 2.54 Å) e intermoleculares (2.52, 2.54 y 2.68 Å), las últimas de mayor longitud y muy cercanas a la suma de radios de van der Waals

$[\Sigma r_{vdW}(H^- \cdots H^+)] = 2.65 \text{ \AA}]^{50}$, este tipo de interacciones ha sido ampliamente estudiado en nuestro grupo de investigación que ha reportado que las interacciones acumulativas de hidruros y protones en aductos $N \rightarrow BH_3$ pueden estabilizar y anclar la conformación de un heterociclo⁵¹, Figura 2.9.

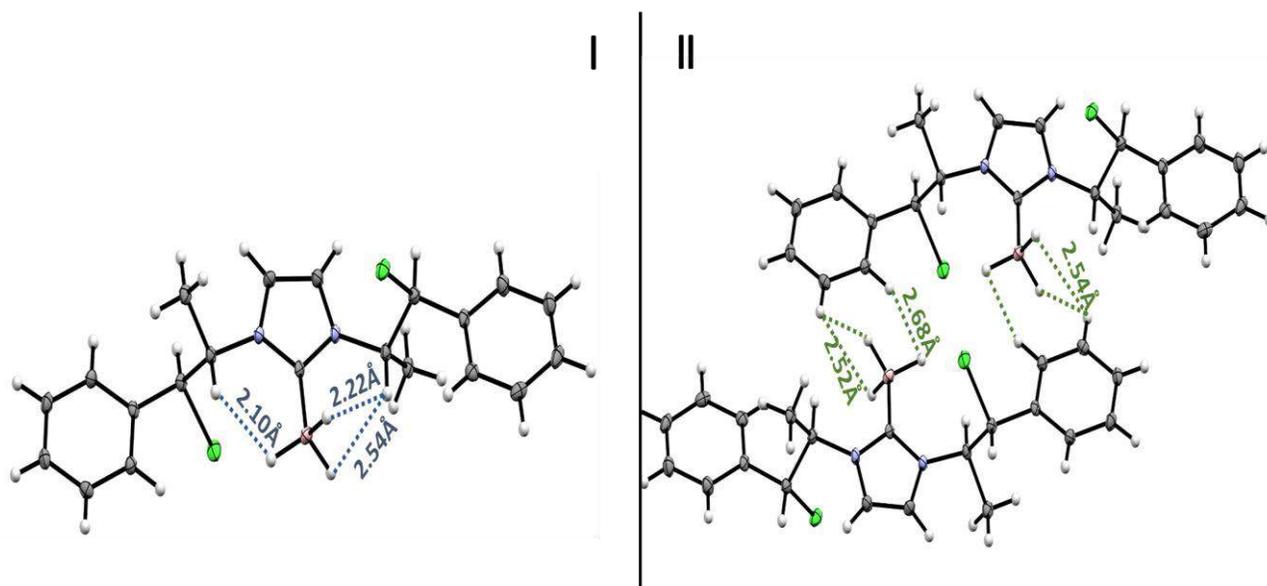
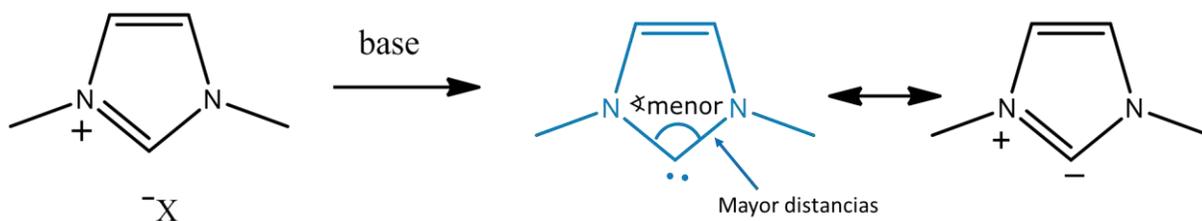


Figura 2.9 La estructura cristalina del compuesto **2.4** muestra las interacciones $H \cdots H^+$ (I) intramoleculares e (II) intermoleculares

Es importante señalar que la distancia C2–B [1.609(3) Å] es más corta que la del tetrafenilborato Csp^2-B 1.642(4) Å, lo que indica que es un enlace fuerte. La difracción de rayos X del compuesto **2.4** muestra un ángulo N1–C2–N3 de 105.09 (14)° menor que en las sales imidazólicas 109.2(5)° (**1.7**) y 109.3(3)° (**1.9**). El promedio de las distancias de enlace N–C2 del aducto de borano es de 1.35 Å, mientras que en las sales imidazólicas es de 1.32 Å, la elongación del enlace C–N y la disminución del ángulo N–C2–N en el carbeno con respecto al imidazolio se explica por un mayor carácter σ del enlace N–C¹⁰⁵ y por la disminución del efecto mesomérico $N\pi \cdots C\pi_{vacío}$, debido a la naturaleza de carbeno del C2, Esquema 2.20.



Esquema 2.20 Comparación estructural de imidazolios y carbenos

En el cálculo de las funciones Laplacianas del compuesto **2.4**, basado en la minimización de energía, realizada con las coordenadas atómicas del cristal, se encontraron concentraciones de densidad electrónica entre hidruros y protones, que corroboran sus interacciones $\text{H}^- \cdots \text{H}^+$ en el estado sólido, Figura 2.10.

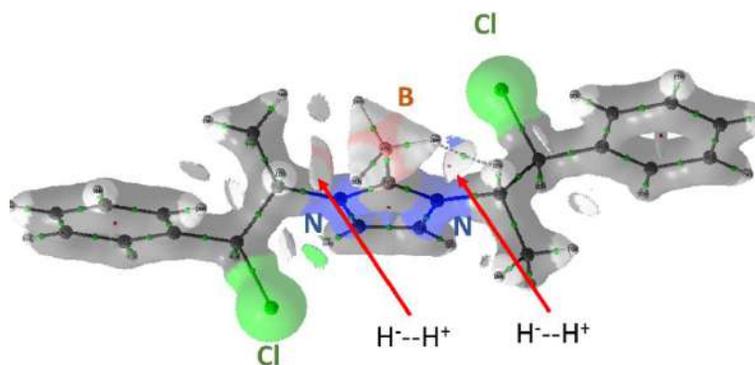


Figura 2.10 Interacción $\text{H}^{\delta-} \cdots \text{H}^{\delta+}$, cálculo de las funciones Laplacianas de la estructura cristalina del compuesto **2.4**

El estudio teórico de los puntos críticos y las funciones Laplacianas en los nuevos carbeno-boranos mostraron las interacciones enlazantes $\text{H}^{\delta-} \cdots \text{H}^{\delta+}$ (Apéndice B).

2.4 Conclusiones

- Las reacciones de deshidrocloración de los imidazolios β -clorados con NaHS son más limpias para el compuesto **1.7** y generan el compuesto vinílico **2.1** que se obtiene estereoselectivamente con configuración *Z*, por un mecanismo concertado E2.
- Los imidazolios N- β -cloroetilo en presencia de bases organolitadas sufren reacciones de eliminación y formación de carbenos. La selectividad de la desprotonación del compuesto **1.10** depende del volumen de la base, mientras que un equivalente de *n*BuLi desprotona los N-sustituyentes y el C2 del imidazolio, el *t*BuLi desprotona únicamente al C2.
- La obtención del imidazolio con sustituyentes N-vinílicos **2.3** ocurre por la desprotonación de los tres sitios (los dos H7 y H2) con tres equivalentes de *n*BuLi y la protonación posterior del carbeno con agua.
- Los imidazolios vinílicos cristalizados presentan interacciones H \cdots Cl o H \cdots π . Los cristales del aducto **2.4** muestran interacciones H $\delta^- \cdots$ H δ^+ y longitudes de enlace C–B cortas que indican un enlace fuerte. El cálculo de las funciones Laplacianas es útil en la determinación de interacciones débiles como H $\delta^- \cdots$ H δ^+ y N \cdots Cl.
- Es necesario precisar que los protones más ácidos son los que se encuentran en los átomos de carbono α a los átomos de nitrógeno (H2, H4, H5 y H7). La reacción de los imidazolios N- β -clorados con bases litiadas confirma que los protones de mayor acidez son H2 y H7. Es interesante hacer notar que no se observa la desprotonación de H4 y H5.

Capítulo 3: Síntesis y caracterización de carbenos cNH coordinados con plata (I) 3.1-3.7

3.1 Introducción:

En este capítulo se presenta la síntesis de carbenos coordinados con plata. Se obtuvieron dos tipos de compuestos, unos con estructura neutra, en el que el átomo metálico se coordina al carbeno y a un átomo de cloro $cNH \rightarrow Ag-Cl$, y otros compuestos con estructura catiónica, en el que el átomo de plata está coordinado con dos carbenos $[cNH \rightarrow Ag \leftarrow cNH]^+$. En estado sólido, se estudió la diversidad estructural de los nuevos compuestos derivados de imidazolios N-β-cloroetilo. También se analizó el posible efecto quelato de los átomos de cloro con la plata (I). En las estructuras del estado sólido se encontraron interacciones no-clásicas, rara vez mencionadas, del tipo $H \cdots Ag$, $Cl \cdots Ag$ y $N \cdots Cl$, las cuales contribuyen a la conformación de los sustituyentes N-β-cloroetilo del carbeno. Se reporta además un nuevo imidazolio con el dianión $AgCl_3^{2-}$ que representa a nuestro conocimiento, el primer ejemplo de esta especie libre en el estado sólido.

3.2 Antecedentes

Se sabe que la estabilidad de los cNH y su aislamiento dependen de dos fenómenos; el estérico y el electrónico. Con respecto al efecto estérico, se conoce que los N-sustituyentes voluminosos evitan la dimerización de los carbenos, a excepción de los derivados de imidazolio, en los que ésta no es termodinámicamente favorecida, aún con N-sustituyentes pequeños¹⁰⁶.

Los efectos electrónicos que estabilizan a los carbenos singuletes son: a) el efecto inductivo σ -electroatractor de los heteroátomos, que disminuye la energía del orbital σ de no-enlace del carbeno y aumenta su carácter s y b) el efecto mesomérico que

consiste en la interacción de los pares de electrones de los nitrógenos con el orbital p vacío del carbeno que aumenta la energía del orbital p vacío, Figura 3.1. Lo anterior produce un aumento en la diferencia de energía entre los orbitales σ - $p\pi$ que evita la formación del carbeno triplete.^{107,108}

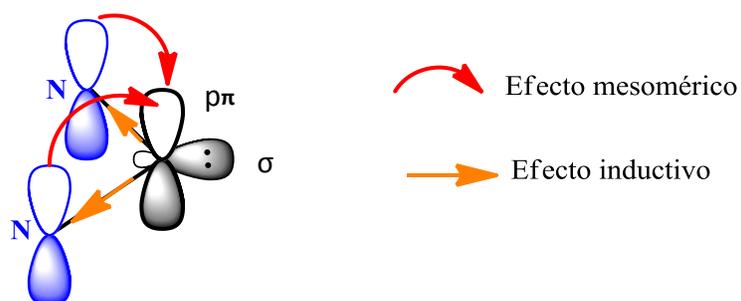


Figura 3.1 Estabilización del carbeno por efecto inductivo y mesomérico

3.2.1 Carbenos metálicos $cNH \rightarrow M$

3.2.1.1 Naturaleza del enlace de $cNH \rightarrow M$

Los orbitales $p\pi$ y σ de los cNH pueden contribuir a la naturaleza del enlace con los metales de transición. Se sabe que los carbenos cNH son donadores σ fuertes y pueden ser donadores π o participar en la retrodonación π del metal¹⁰⁹, Figura 3.2.

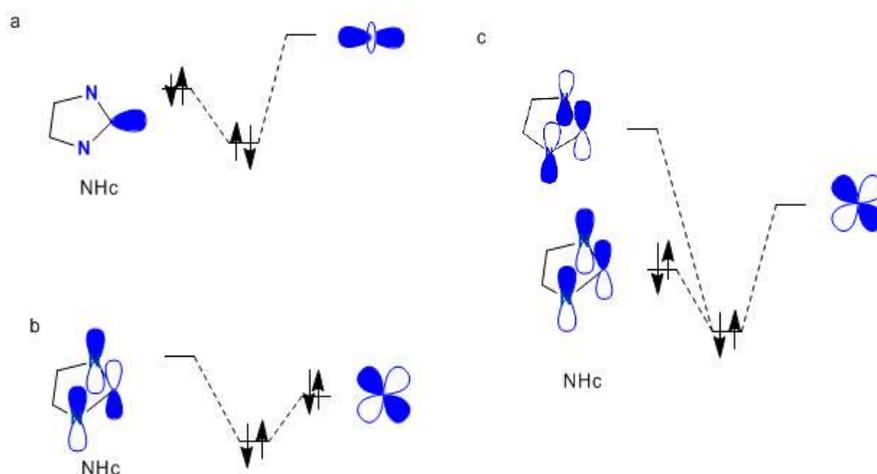


Figura 3.2 Formas de enlace con metales de transición a) $\sigma \rightarrow dz^2$ b) $d \rightarrow \pi ne$ c) $\pi \rightarrow d$

De las propiedades electrónicas de los carbenos, se deduce que el cambio de N-sustituyentes no tiene un efecto marcado en la fuerza de la donación σ hacia el metal. Sin embargo, se puede decir que los sustituyentes N-alquilo son ligeramente mejores electrodonadores que los arilos y que la variación de la cadena alquílica no tiene un efecto electrónico importante, sino más bien estérico¹⁰⁷.

La medición de las propiedades electrónicas se ha realizado por medio del parámetro electrónico de Tolman (TEP por sus siglas en inglés), por RMN y por estudios electroquímicos¹⁰⁷. La naturaleza del carbeno es de vital importancia en la fuerza de donación σ hacia el metal, por lo que entre los carbenos cNHs, los atípicos o mesoiónicos (carbeno en las posiciones C4 o C5 del anillo) son mejores donantes que los carbenos derivados de imidazolinios, y estos a su vez mejores que los carbenos derivados de imidazolios.¹⁰⁷

3.2.1.2 Efecto estérico de los $cNH \rightarrow M$

Por otra parte, el efecto estérico es medido por el porcentaje de volumen que el ligante ocupa en la esfera de coordinación del metal (%Vbur), Figura 3.3. El cálculo es restringido a un radio de la esfera de 3.5 Å con una longitud del metal y el ligante de 2.00 a 2.28 Å, en donde casi siempre los átomos de hidrógeno del carbeno se omiten. Este tipo de cálculos se lleva a cabo en la base de datos SambVca^{110,111}, la nueva versión genera mapas estéricos por cuadrante utilizado principalmente para carbenos no simétricos, es decir, con N-sustituyentes distintos. Este tipo de cálculo permite observar el espacio en el que se lleva a cabo la catálisis, y el cual puede generar un proceso de estereoselectividad.¹²

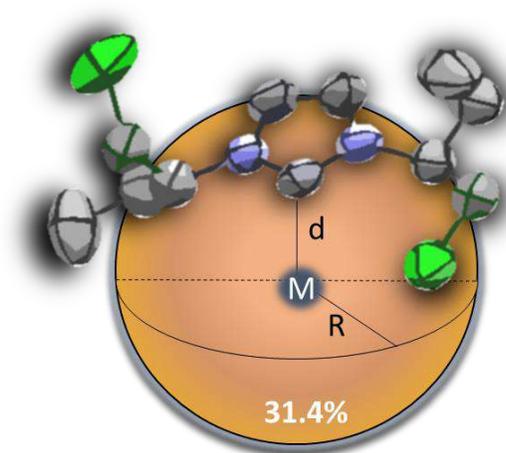


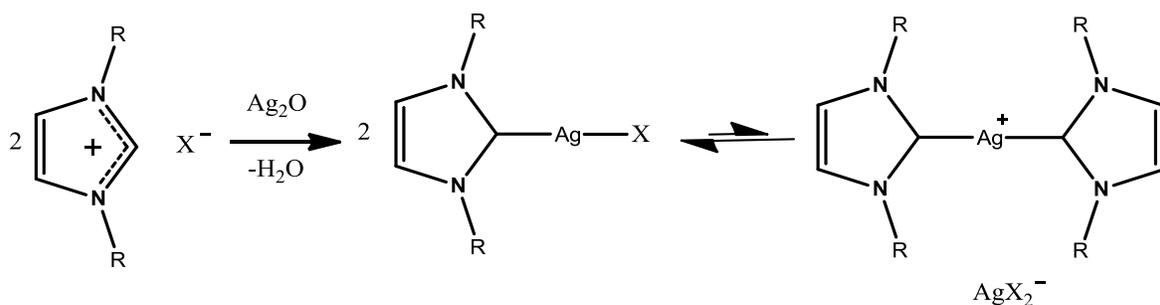
Figura 3.3 Porcentaje de volumen de esfera (%Vbu).

3.2.2 Carbenos de plata (I) $cNH \rightarrow Ag^+$

Una gran ventaja de los carbenos N-heterociclos es la posibilidad de modular sus propiedades electrónicas y estéricas que ha permitido que estos ligandos sean tan importantes en la química inorgánica como las fosfinas y los ciclopentadienilos. Los carbenos cNH han sido ampliamente utilizados para dirigir la actividad catalítica¹¹² e inducir asimetría⁹. Los $cNH \rightarrow M$ también se utilizan como metalo-fármacos,^{10,113,114} materiales luminiscentes¹¹, entre otras aplicaciones^{2,11}.

La plata es uno de los metales de transición más utilizados en la formación de carbenos metálicos, esto debido a que los $cNH \rightarrow Ag^+$ son fáciles de preparar,¹¹⁵ son estables y se utilizan como intermediarios en las reacciones de transmetalación para generar otros metalocarbenos $cNH \rightarrow M$ ($M = Pd, Pt, Ni$ o Rh , entre otros)¹¹⁶. Los compuestos de plata por si solos son de gran interés en la química estructural, ya que dependiendo del carbeno, es posible que en estado sólido presenten interacciones intermetálicas $Ag \cdots Ag$ o con halógenos $Ag \cdots X$ formando estructuras diméricas o poliméricas¹¹⁷⁻¹¹⁹. Además de su interés estructural, estos compuestos se utilizan como catalizadores (Capítulo 4) y fármacos antibacterianos¹²⁰ o anticancerígenos¹²¹.

3.2.2.1 Naturaleza del enlace de $cNH \rightarrow Ag^+$



Esquema 3.1 Formación *in situ* de los complejos $cNH \rightarrow Ag^+$

Los complejos $cNH \rightarrow Ag^+$ pueden ser moléculas neutras, en las que el anión X^- se coordina al átomo metálico, o también se pueden obtener moléculas catiónicas con dos cNH coordinados con la plata y un anión AgX_2^- . Se ha reportado que cuando X es un halógeno, ambas especies están en equilibrio en solución,¹²² el cual, a baja temperatura ($-85\text{ }^\circ\text{C}$) se encuentra desplazado hacia el complejo neutro¹²², Esquema 3.1. Por otro lado, la formación de especies catiónicas $[cNH \rightarrow Ag \leftarrow cNH]^+$ depende de las condiciones de reacción. El uso de un disolvente polar aumenta la formación del par iónico $[cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH] [AgX_2]^-$, esta tendencia crece cuando X es más polarizable, como por ejemplo el yodo en la serie de los halógenos, sin embargo la fuerza del enlace $Ag-X$ hace que la especie neutra sea la favorecida^{118,122}. Cuando X no es halógeno y es un anión de carga difusa $[Y]^-$ se forma el par iónico $[cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH] Y^-$ como único compuesto.

Hu *et al* reportaron que en los cálculos de los orbitales moleculares realizados para complejos catiónicos $[cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH]$, se observa una interacción entre los orbitales d del metal y el orbital $p\pi$ vacío del carbeno y propusieron que esta retrodonación plata-carbeno contribuye entre un 15-30 % de la energía total de todas las interacciones en los orbitales moleculares^{123,124}. Por otro lado, los imidazolinos (compuestos saturados en las posiciones 4 y 5 del anillo) son pobres aceptores π , por

lo tanto sus carbenos de plata no presentan un enlace de retrodonación π por parte del metal¹¹⁹.

En el estado sólido, la diversidad estructural de complejos de plata ha sido ampliamente reportada^{117,118}. En la figura 3.4 se presentan dos ejemplos, el primero con dos N-heterociclos distintos y con el mismo N-sustituyente dando lugar a dos estructuras diferentes. En el número I, el imidazolio con N-metilos forma un par iónico con derivados de plata $[\text{NHc} \rightarrow \text{Ag} \leftarrow \text{cNH}]^+$ y $[\text{AgBr}_2]^-$, mientras que en el II el derivado del 1,4-dimetil-1,2,4-triazolio es un compuesto neutro $\text{NHc} \rightarrow \text{Ag}-\text{Br}$ ¹²⁵. Por otro lado, un mismo imidazolio puede tener dos estructuras distintas, el complejo de plata con el carbeno derivado del yoduro de 1-alil-3-metil-imidazolio cristaliza en diclorometano en la forma III y en DMSO caliente y precipitación en frío, en la forma IV¹²⁶. La diversidad estructural que estos complejos $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag}$ presentan, está relacionada con la naturaleza del heterociclo y el anión de la sal imidazólica.

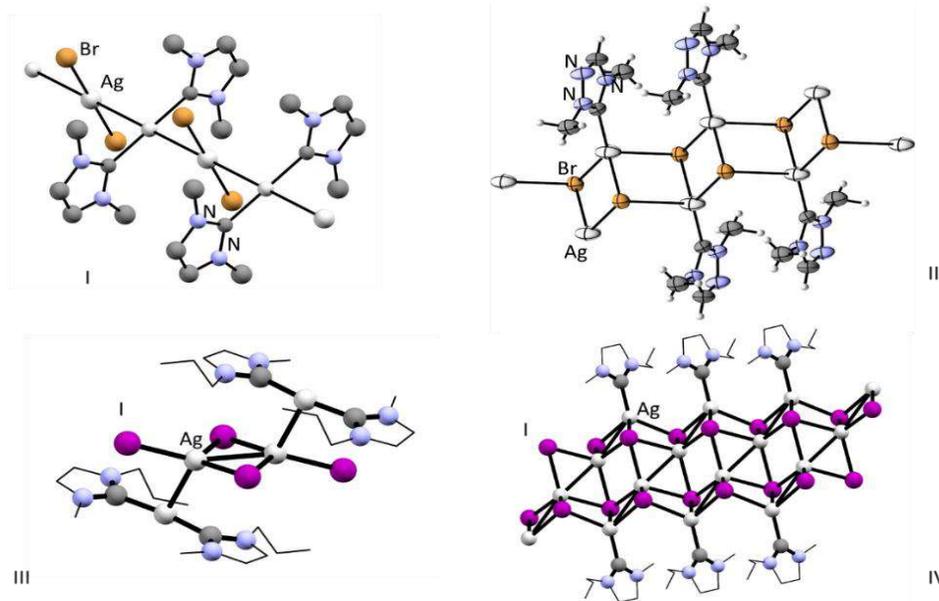


Figura 3.4. Diversidad de estructuras cristalinas de complejos de plata (I y II) derivados de 1,3-dimetilimidazolio (III y IV) de 1-alil-3-metil imidazolio.

Existe una gran afinidad de los halógenos hacia la plata, esto puede ser observado en la formación de enlaces entre los halogenuros y la plata, como se muestra en la figura

3.4, pero también se han observado interacciones de un catión de plata con halogenuros de alquilo como el diclorometano¹²⁷⁻¹²⁹ o el 1,2-dicloroetano^{130,131}.

En la figura 3.5¹³⁰ se muestra la coordinación de seis átomos de cloro hacia un ión de plata (I), lo cual muestra el potencial coordinante de los halogenuros de alquilo con este átomo metálico.

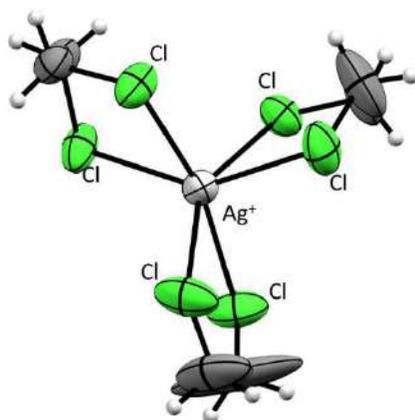


Figura 3.5 Cation de plata con 1,2-dicloroetano

En este capítulo se reporta la síntesis de carbenos cNH coordinados con plata, con dos tipos de estructura: neutra [cNH→Ag-Cl] y catiónica [cNH→Ag←cNH]⁺ derivadas de imidazolios con N-β-cloroetilo, con uno o dos centros estereogénicos (**1.7 – 1.10**) y de imidazolios N-vinílicos (**2.1-2.3**). Se discute la diversidad estructural de los nuevos complejos en el estado sólido y se analiza en los imidazolios N-β-cloroetilo, el efecto quelante efectivo del átomo de plata, Figura 3.6.

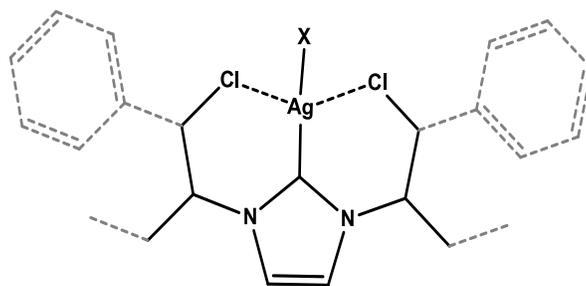
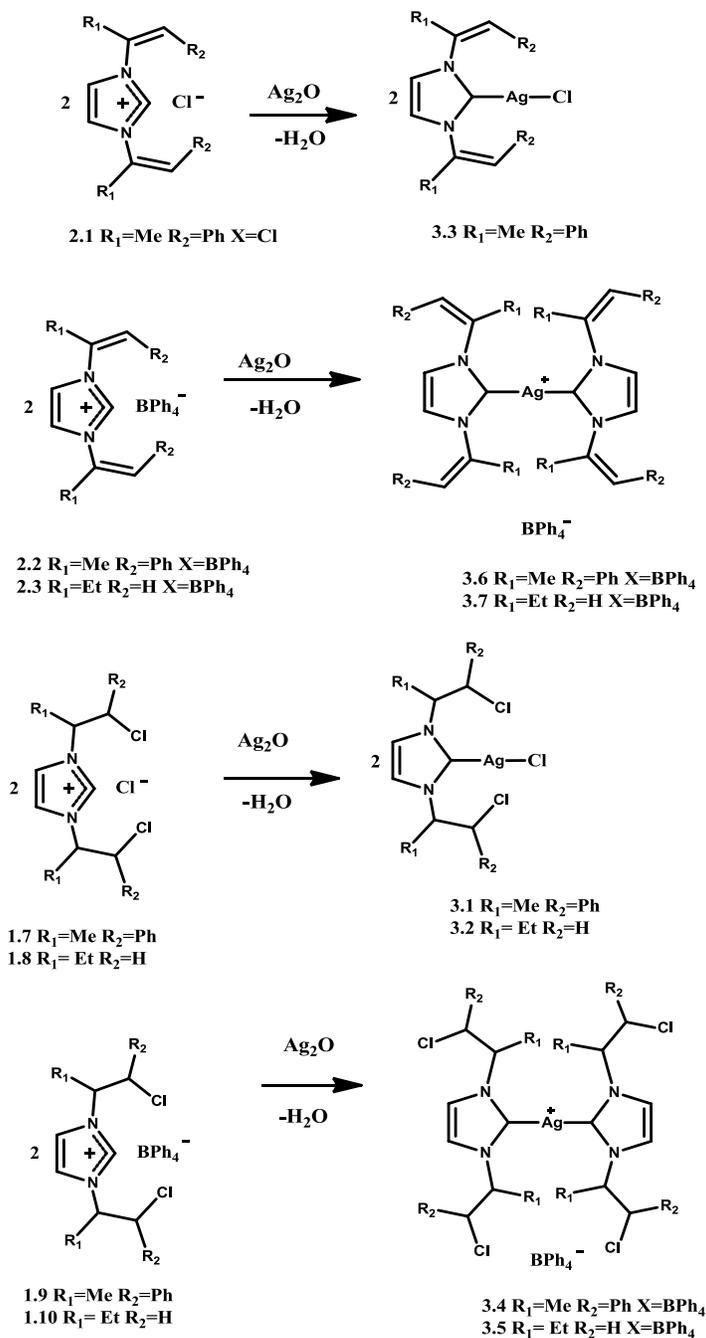


Figura 3.6 Propuesta de la coordinación de la plata con imidazolios β-cloroetilo.

3.3 Resultados y discusión

3.3.1 Síntesis y caracterización de los carbenos cNH→Ag 3.1-3.7

La síntesis de carbenos N-heterociclos coordinados a iones de plata (cNH→Ag⁺), se realizó por reacción de las sales de imidazolio con Ag₂O, Esquema 3.2.



Esquema 3.2 Síntesis de carbenos N-heterociclos coordinados con plata (I).

La síntesis de los $cNH \rightarrow Ag^+$ con óxido de plata no requiere del uso de condiciones anhidras ni de bases fuertes para la desprotonación. La reacción de los cloruros de los imidazolios N-β-cloroetilos (**1.7**, **1.8** y **2.1**) con Ag_2O se lleva a cabo en diclorometano, aislándose los carbenos neutros $cNH \rightarrow Ag-X$ (**3.1** - **3.3**), mientras que con los tetrafenilboratos de imidazolio (**1.9**, **1.10**, **2.2** y **2.3**) se obtienen los pares iónicos del tipo $[cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH] BPh_4^-$ (**3.4** - **3.7**), Esquema 3.2.

Los carbenos de plata se pueden identificar por RMN de ^{13}C . En el espectro, la señal del C2 se encuentra entre 170 y 180 ppm, debido al enlace $C2 \rightarrow Ag$, Tabla 3.1. Un cambio en los desplazamientos químicos es apenas perceptible en los C4 y C5 en los imidazolios N-β-cloroetilo. El $\Delta\delta = 2$ ppm es menor que el observado en los aductos $cNH \rightarrow BH_3$ ($\Delta\delta = 5$ ppm), Tabla 2.1.

Tabla 3.1 Datos de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (100.5 MHz, δ ppm, $CDCl_3$) de los imidazolios **1.7-1.10**, **2.1-2.3** y de los carbenos de plata $[cNH \rightarrow Ag^+]$ **3.1-3.7**

	C2	C4y5	C7
1.7	136.45	121.9	62.6
	136.5	121.0	62.6
3.1	180.2 sa	119.3	64.1
		119.2	64.1
1.8	137.2	121.5	63.8
3.2	179.8 sa	119.3	63.8
2.1	137.9	122.3	131.1
3.3	179.3	121.9	133.6
1.9	135.54	121.1	62.5
	135.54	120.8	62.4
3.4	181.2 sa	119.9	63.4
	178.3 sa	119.1	63.4
1.10	134.91	120.56	62.92
3.5	174.3	119.3	65.9
2.2	132.7	122.6	131.8
3.6	180.0	122.2	133.6
2.3	128.9	120.2	141.3
3.7	N.O	121.0	144.5

En los carbenos de plata, se espera que el C2 esté acoplado con los dos isótopos de plata (^{107}Ag 52% y ^{109}Ag 48%) ambos con un espín de $\frac{1}{2}$. Sin embargo, la observación del acoplamiento depende de la labilidad del enlace $Ag-C2$, es decir de la velocidad

de disociación y asociación del enlace Ag–C2 respecto al tiempo de observación de la resonancia magnética nuclear. Cuando el fenómeno ocurre lentamente, por ejemplo, al bajar la temperatura, los acoplamientos pueden observarse. Este comportamiento también es responsable de la anchura de la señal de C2. En el espectro a -60°C del compuesto **3.2** se observa la transformación de la señal de C2, en un doblete ancho, con constantes de acoplamiento de $^1J(^{13}\text{C}, ^{107/109}\text{Ag}) = 230\text{ Hz}$. El compuesto **3.6** presenta un doblete ancho a temperatura ambiente con una constante de acoplamiento de $^1J(^{13}\text{C}, ^{107/109}\text{Ag}) = 186\text{ Hz}$. En el compuesto **3.3**, es posible diferenciar el acoplamiento de cada uno de los isótopos de la plata, $^1J(^{13}\text{C}, ^{107}\text{Ag}) = 239\text{ Hz}$ y $^1J(^{13}\text{C}, ^{109}\text{Ag}) = 273\text{ Hz}$, Figura 3.7, con valores parecidos a los reportados para complejos de plata neutros^{117,122}.

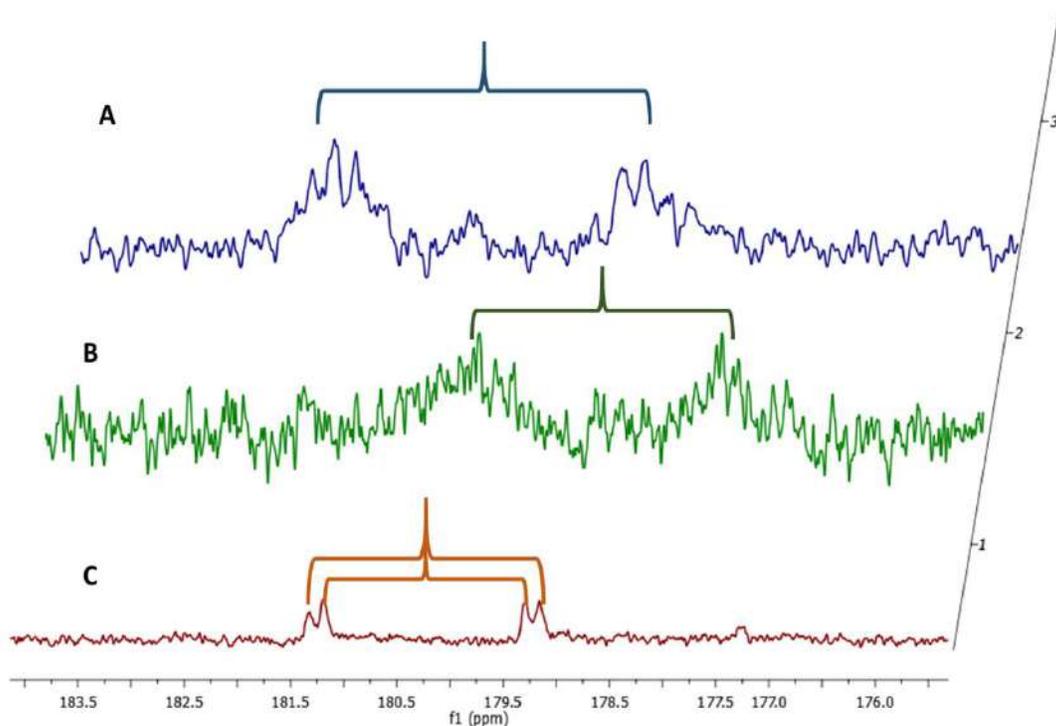


Figura 3.7 Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 175 a 184 ppm. A) **3.2** (100.5 MHz, CD_2Cl_2 , -60°C) $^1J(^{13}\text{C}, ^{107/109}\text{Ag}) = 230\text{ Hz}$ B) **3.6** (100.5 MHz, CDCl_3 , 20°C) , $^1J(^{13}\text{C}, ^{107/109}\text{Ag}) = 186\text{ Hz}$ C) **3.3** (100.5 MHz, CDCl_3 , 20°C) $^1J(^{13}\text{C}, ^{107}\text{Ag}) = 239\text{ Hz}$ y $^1J(^{13}\text{C}, ^{109}\text{Ag}) = 273\text{ Hz}$

Por espectrometría de masas, en todos los espectros de los compuestos de plata **3.1-3.7** se observa el pico m/z de los *biscarbenos* $cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH$. En los compuestos **3.1-3.3** las especies *biscarbena* de plata se forman durante el experimento de determinación de peso molecular. El espectro de masas TOF(+) del compuesto **3.2** mostró las reacciones de deshidrocloración sucesivas de los N-sustituyentes, Figura 3.8.

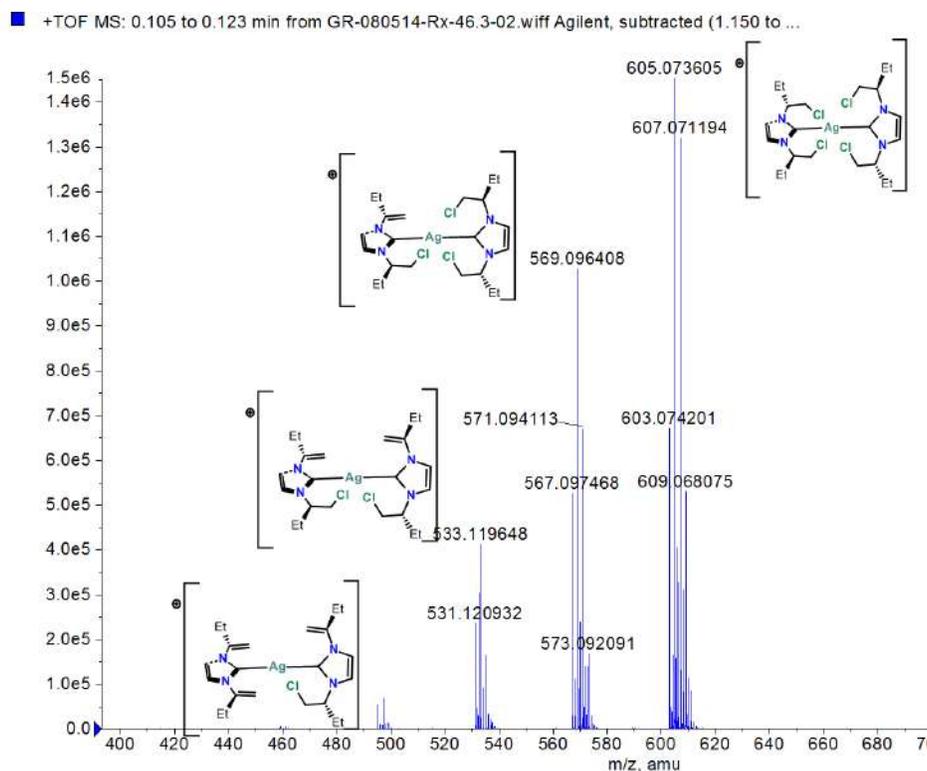


Figura 3.8 Espectro de masas (+)TOF del compuesto 3.2

3.3.2 Estudio del estado sólido de los carbenos de plata 3.2 (mezcla de isómeros) 3.5 (R,R;R,R) 3.5 (mezcla de isómeros) 3.8 (R,R;R,R) y 3.8 (mezcla de isómeros).

Para la cristalización de los complejos de plata $cNH \rightarrow Ag-Cl$ **3.2** y $cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH$ **3.5**, se utilizaron los compuestos ópticamente puros **3.2** (R,R) y **3.5** (R,R;R,R), que se obtienen cuando se utiliza el amonio (R)-1-cloro-butan-2-amina·HCl en la síntesis del imidazolio **1.8** y las mezclas de isómeros **3.2** (R,R), **3.2** (S,S), **3.2** (R,S), **3.5** (R,R;R,R), **3.5** (S,S;S,S), **3.5** (R,R;S,S), **3.5** (R,R;R,S), **3.5** (S,S;R,S) y **3.5** (R,S;R,S)

que se obtienen cuando se utiliza el amonio racémico (\pm)-1-cloro-butan-2-amina-HCl como materia prima.

El estudio por difracción de rayos-X de los cristales obtenidos del complejo neutro **3.2** (mezcla de isómeros) [Cc], del complejo catiónico enantioméricamente puro **3.5** (R,R;R,R) [P₂₁2₁2₁] y de la mezcla de isómeros **3.5** [P₂₁/n], corroboran las estructuras propuestas en solución.

Se observó el producto final de la transformación del compuesto **3.2** (mezcla de isómeros y ópticamente puro) al compuesto **3.8** por pérdida de óxido de plata. En la estructura cristalina de **3.8** se encuentran dos conformeros del 1,3-*bis*(1-clorobutan-2-il)-imidazolio con [AgCl₃]²⁻ como dianión.

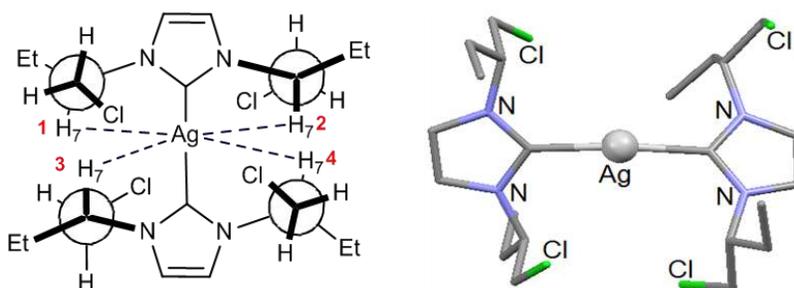
El compuesto **3.8** se obtiene cuando **3.2** cristaliza por evaporación lenta (3 semanas) de una solución de metanol/diclorometano sin protección de la luz en condiciones ambientales, o por recristalizaciones sucesivas por difusión lenta del compuesto **3.2** en diclorometano/hexano, obteniendo una mezcla de cristales de los compuesto **3.2** y **3.8** en una relación 10:1 respectivamente. El nuevo compuesto **3.8** se obtuvo ópticamente puro, **3.8** (R,R;R,R) [P₂₁] y en mezcla de isómeros [Pbca]. Los estudios cristalográficos permitieron analizar las interacciones débiles deducidas de distancias más cortas que la suma de los radios de van der Waals y de la direccionalidad de los átomos.

3.3.2.1 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 3.5 (R,R;R,R) y 3.5 (mezcla de isómeros)

La estructura cristalina del compuesto iónico **3.5** (R,R;R,R) presenta un ángulo de enlace C2–Ag–C2 de 169.21° y los planos de ambos anillos tienen un ángulo diedro de 47.15°, los sustituyentes se encuentran perpendiculares al plano de anillo imidazólico y cada uno de los cloros en caras opuestas del plano del anillo. Además, se observa que los cuatro átomos de cloro están en relación gauche con los átomos de

nitrógeno. En esta estructura, los átomos de cloro están dirigidos al centro de la molécula y los cuatro protones H7 al átomo de plata.

La distancia de los protones al átomo de plata es menor que la suma de sus radios de van der Waals $\Sigma r_{vdW} (Ag \cdots H) = 3.3 \text{ \AA}^{132}$. Las distancias de los átomos de cloro al átomo metálico son cercanas a la suma de radios de van der Waals, sin embargo hay una mayor direccionalidad y una menor distancia entre los átomos de cloro y nitrógeno [$3.03(7)$, $3.01(7)$, $2.730(6)$ y $2.91(7) \text{ \AA}$, $\Sigma r_{vdW} (Cl \cdots N) = 3.4 \text{ \AA}$], Figura 3.9.



Distancia/Å	
H1 \cdots Ag	3.03 (7)
H2 \cdots Ag	2.730 (6)
H3 \cdots Ag	3.01 (7)
H4 \cdots Ag	2.91 (7)

Figura 3.9 Distancias H \cdots Ag de la estructura cristalina del compuesto **3.5** (R,R;R,R)

Como se mencionó en la introducción general las interacciones protón \cdots metal [M = Cu(II), Ag(I) o Au(I)] se han catalogado como enlaces de hidrógeno y en las interacciones intramoleculares Ag \cdots H del compuesto **3.5** (R,R;R,R), el metal Ag(I) es el aceptor de los protones ácidos H7.

La conformación del compuesto **3.5** (mezcla de isómeros) presenta la misma situación de los átomos de cloro y H7. El cristal presenta un desorden sustitucional entre el cloro y el grupo metilo debido a la presencia de isómeros, Figura 3.10.

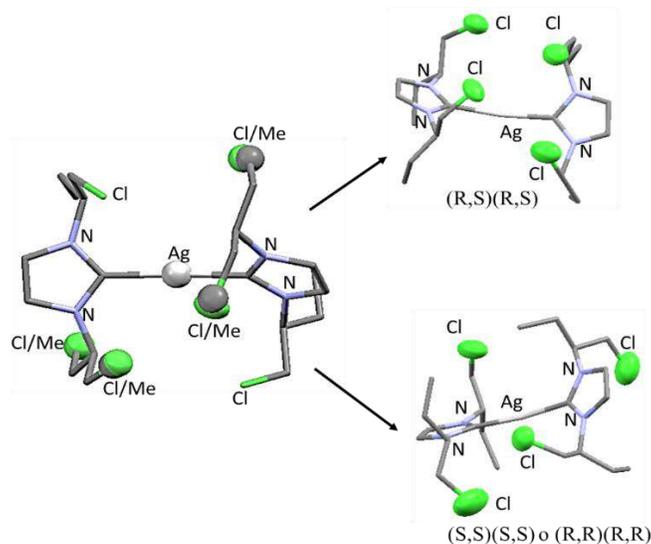


Figura 3.10 La estructura cristalina del compuesto **3.5** es una mezcla de isómeros (R,S;R,S) (R,R;R,R) (S,S;S,S), se presentan dos de los seis isómeros posibles.

En la conformación más estable en ambos cristales **3.5** (R,R;R,R) y **3.5** (mezcla de isómeros) los átomos de cloro se dirigen al centro de la molécula y los cálculos de los Laplacianos confirman la presencia de las interacciones $N \cdots Cl$ y $Ag \cdots H^+$ Figura 3.11. La validación del método de cálculo empleado se obtuvo por la comparación de la estructura cristalina **3.5** (R,R;R,R) con la estructura calculada, la sobreposición de ambas mantiene 67 átomos alineados y un valor de $RMSD = 0.482$. El RMSD es un valor cuantitativo que representa la similitud en conformación y distancias de enlace entre dos moléculas, un valor cercano a cero representa una mayor coincidencia entre ambas estructuras.

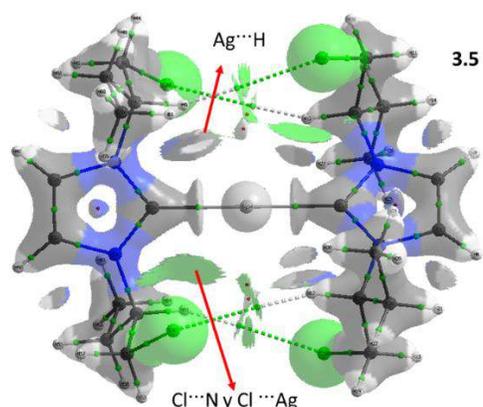


Figura 3.11. Laplaciano del compuesto **3.5** (R,R;R,R)

3.3.2.2 Análisis de la estructura cristalina del compuesto **3.2** (R,S)

La estructura cristalina de **3.2** muestra un desorden posicional estático, en el cual dos moléculas coinciden en la unidad asimétrica, ambas son compuestos *meso* (R,S) de distintos conformeros, Figura 3.12. En ellos, sólo uno de los dos H7 se encuentra dirigido hacia el átomo de plata; mientras que, en la estructura calculada, en la que no existen interacciones intermoleculares, la posición de los dos H7 se encuentra dirigida hacia el átomo metálico. En esta estructura optimizada, las funciones Laplacianas muestran interacciones $\text{Ag}\cdots\text{H}$ y $\text{Cl}\cdots\text{N}$ (Apéndice B).

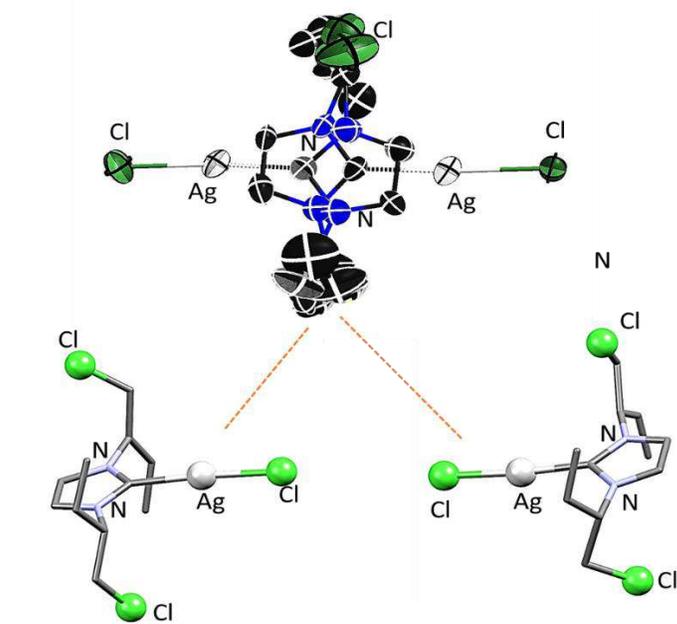


Figura 3.12 Estructura cristalina del compuesto **3.2** unidad asimétrica y los conformeros que la componen.

3.3.2.3 Análisis de la estructura cristalina del compuesto 3.8 (R,R) y 3.8 (mezcla de isómeros)

Es importante señalar que la descomposición del compuesto **3.2** conduce a dos confórmeros del imidazolio 1,3-bis(1-clorobutan-2-il)-imidazolio y al dianión $[\text{AgCl}_3]^{2-}$ (compuesto **3.8**), el cual se obtiene por pérdida de Ag_2O durante la recristalización.

El óxido de plata aparece como precipitado negro entre los cristales. Los imidazolios **3.8** se obtuvieron uno del compuesto ópticamente puro (R,R) cristalizado en metanol y otro de la mezcla de isómeros por cristalizaciones sucesivas en CH_2Cl_2 /hexano. El compuesto **3.8** (mezcla de isómeros) presenta un desorden por sustitución entre el cloruro y el grupo metilo, al igual que en el compuesto **3.5** (mezcla isomérica), Sección 3.3.2.1.

Las dos estructuras cristalinas presentan múltiples enlaces de hidrógeno, $\text{C-H}\cdots\text{Cl}-\text{Ag}$ con el dianión tricloruro de plata, provocado por la alta basicidad de estos cloruros.⁴⁵

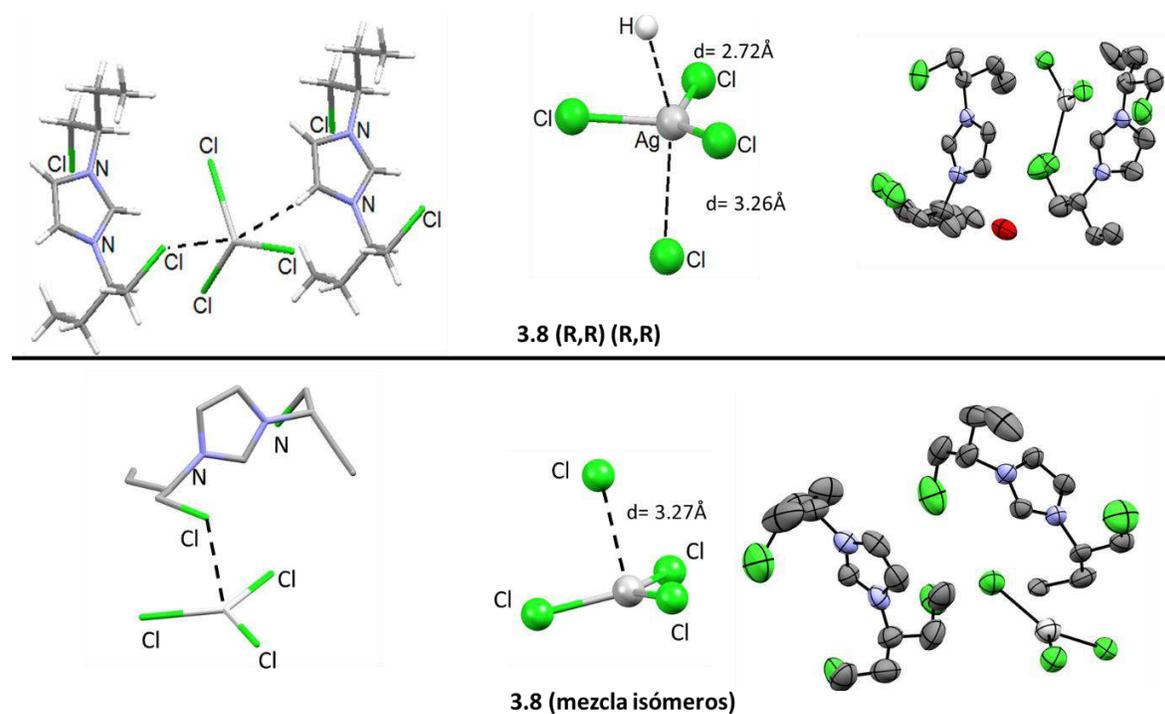
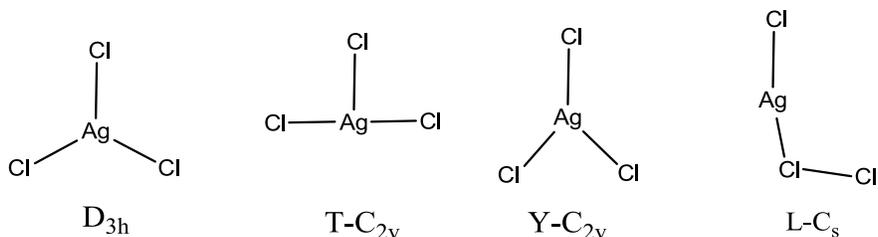


Figura 3.13 Diferentes estructuras cristalinas del compuesto **3.8**(R,R;R,R) y **3.8**(mezcla isomérica).

En el compuesto **3.8** (R,R;R,R) se observa una interacción $\text{Ag}\cdots\text{H4}$ [2.72 Å, $\Sigma_{\text{r}_{\text{vdw}}}(\text{Ag}\cdots\text{H}) = 3.3 \text{ Å}^{132}$]. En los dos cristales, del enantioméricamente puro y de la mezcla isomérica, también se observan las interacciones intermoleculares $\text{Cl}\cdots\text{Ag}$ de los sustituyentes N-β-cloroetilo [**3.8** (mezcla de isómeros), 3.272(6) Å y **3.8** (R,R), 3.26(1) Å, $\Sigma_{\text{r}_{\text{vdw}}}(\text{Ag}\cdots\text{Cl}) = 3.9 \text{ Å}^{132}$].

Se puede concluir que el cloro del N-β-cloroetilo si puede interaccionar con la plata como se observa en Figura 3.13 y a su vez mantener la relación gauche entre los átomos $\text{Cl}\cdots\text{N}$, a pesar de los grados de libertad del brazo de los imidazolios.

Un dato muy importante en la Figura 3.13, es la presencia del dianión tricloroargentato libre $[\text{AgCl}_3]^{2-}$, que según podemos saber después de la búsqueda de la base cristalográfica de Cambridge (mayo, 2017), no se encuentra reportado en su forma monomérica. En un trabajo teórico sobre la estructura de diferentes haluros de plata, Rösing y colaboradores, encontraron que en el trihaluro de plata AgCl_3 , la geometría L es la de menor energía mientras que la D_{3h} es la de mayor energía con una diferencia de 125 kJ/mol¹³³, Esquema 3.3. Por lo tanto, es sorprendente el descubrimiento, en esta investigación, de este dianión libre con geometría D_{3h} . Esto indica que aún queda un largo camino en el entendimiento de la formación de halogenuros de plata, los cuales pueden obtenerse en sistemas discretos o complejos.



Esquema 3.3 Geometrías de menor energía calculadas para el tricloruro de plata.¹³³

3.3.3 Cálculo del porcentaje del espacio o esfera interna (percent buried volume) en los imidazolios N-β-cloroetilo y N-vinilo

Como se mencionó en los antecedentes de este capítulo, una de las propiedades que pueden variar en los N-sustituyentes es el porcentaje del volumen que estos carbenos ocupan en la esfera de coordinación de un metal. La relevancia de este tema en los compuestos de coordinación, amerita también su estudio en los imidazolios sintetizados en esta tesis^{110,111}.

Con una longitud de 2.1 Å de C2 al centro de la esfera de coordinación de los imidazolios y un radio de 3.5 Å de la esfera de coordinación en las estructuras cristalinas de **1.9**, **1.10**, **2.1** y **2.6**, Tabla 3.2. se establece que el porcentaje de volumen de la esfera en estos imidazolios, es cercano al de los carbenos cNH con mayor demanda estérica como el 1,3-diadamantil (39.8%) y el 1,3-dimesitil-imidazolilidenos (36.5%), en comparación a la menor demanda estérica de los imidazolilidenos con sustituyentes alquílicos como el 1,3-diisopropil (27.4%), y el 1,3-dimetil-imidazolilidenos (26.3%).¹⁰⁵

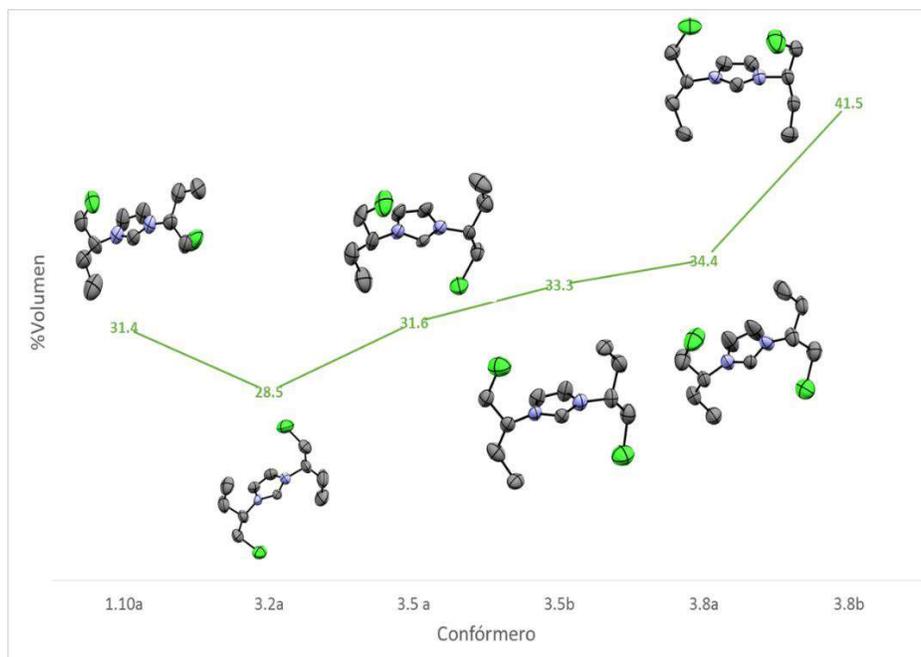
Tabla 3.2 Porcentaje de volumen de esfera para los imidazolios sintetizados en este trabajo, obtenidos de sus estructuras cristalinas.

compuesto	% Volumen
1.9	36.5
1.10	31.4
2.1	32.9
2.6	35.9

Estos valores corresponden a confórmeros definidos en el estado sólido. En solución, las moléculas tienen rotación y vibración. La rotación de los enlaces N-C, C-C o C-Cl de los imidazolios, permiten tener una variedad de confórmeros con diferente demanda estérica. Un ejemplo son los diferentes confórmeros observados en las estructuras cristalinas de los compuestos **1.10**, **3.2**, **3.5** y **3.8**. Para tener sólo una variable de cada uno de ellos se realizaron los cálculos del porcentaje de volumen con

una longitud de 2.1 Å de C2 al centro de la esfera de coordinación y se consideró un radio de 3.5 Å en la esfera de coordinación.

Los carbenos N-heterociclos de los complejos de plata **3.2** (R,S) y **3.5** (R,R;R,R) presentan una conformación similar, en la cual los cloros se alternan en las caras de los heterociclos. Sin embargo las distancias Cl \cdots N son distintas para cada N-heterociclo, obteniéndose un conformero para **3.2** (R,S) y dos conformeros cNH distintos en la estructura cristalina de **3.5** (R,R;R,R) cNH(a) \rightarrow Ag \leftarrow cNH(b). La variación más importante se observa en uno de los dos isómeros conformacionales del compuesto **3.8** (R,R), en el cual ambos cloros están en la misma cara del imidazolio, este imidazolio tiene mayor demanda en el volumen ocupado de la esfera de coordinación.



Gráfica 3.1 Relación de distintos conformeros y el porcentaje de volumen de la esfera de coordinación de las estructuras cristalinas de **1.10** y **3.2**, los conformeros de **3.5** de **3.8**.

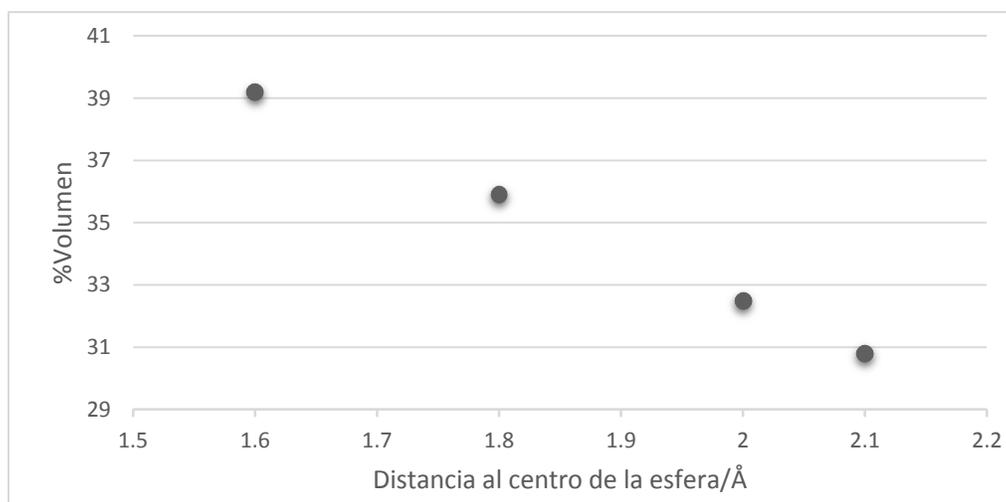
En la gráfica 3.1 se presentan los porcentajes de volumen que ocupan en la esfera de coordinación cada uno de los conformeros de las estructuras cristalinas **3.2** (R,S), **5.5** (R,R;R,R) y **3.8** (R,R).

La variación conformacional de una misma molécula [1,3-*bis*(1-clorobutan-2-il)-imidazolio], puede tener una variación importante en el porcentaje de volumen que ocupa en la esfera de coordinación de 28.5% a 41.5%.

La distancia del C2 al centro de la esfera (o al ácido de Lewis aceptor del carbeno) se encuentra relacionada con la demanda estérica. Lo que se explica al considerar que a menor distancia de C2 al ácido de Lewis, la incrustación del ligante en la esfera de coordinación es mayor y por lo tanto también el volumen que ocupa. La relación inversa de la distancia del C2 al centro de la esfera de coordinación y el porcentaje de volumen se encuentra claramente representada en la gráfica 3.2.

El confórmero del cNH del compuesto **2.4** (cNH \rightarrow BH₃) se utilizó para el cálculo de los diferentes porcentajes de volumen variando la distancia del C2 al centro de la esfera con un radio de 3.5 Å.

A una distancia de 1.6 Å de C2 al centro de esfera (longitud del enlace C2 \rightarrow BH₃) el imidazolio ocupa el 39.2 % de la esfera de coordinación, al aumentar esta distancia a 2.1 (valor cercano a la longitud del enlace C2 \rightarrow Ag)¹¹⁷, este ligante ocupa 30.8 % de volumen de la esfera, Gráfico 3.2.



Gráfica 3.2 Relación de distancia de C2 al centro de la esfera de coordinación y el porcentaje de volumen para el carbeno de **2.4**

Esta diferencia de porcentaje de volumen ha sido estudiada en el ámbito de la catálisis en donde se piensa que la flexibilidad de la rotación del enlace N-sustituyente permite un mejor acercamiento de los sustratos.^{12,134}

3.4 Conclusiones

- La naturaleza del contraión en los imidazolios permitió la síntesis de dos diferentes tipos de carbenos de plata. Los tetrafenilboratos de imidazolios formaron los complejos de dicarbenos iónicos de fórmula $[\text{cNH}\rightarrow\text{Ag}\leftarrow\text{cNH}]^+ [\text{BPh}_4]^-$ (**3.4-3.7**), mientras que los cloruros de imidazolios llevaron a la formación de los complejos neutros de fórmula general $\text{cNH}\rightarrow\text{Ag}-\text{Cl}$ (**3.1-3.3**) debido a que la segunda sustitución de la plata se ve impedida por la fuerte coordinación $\text{Ag}-\text{Cl}$.
- La RMN de ^{13}C es una espectroscopía útil para establecer la coordinación del carbeno a la plata, por el desplazamiento de la señal de C2 a ~ 180 ppm. Al mismo tiempo, el acoplamiento de C2 con los núcleos de ^{107}Ag y ^{109}Ag de espín $\frac{1}{2}$ da información de la fuerza del enlace $\text{C2}\rightarrow\text{Ag(I)}$. El compuesto **3.2** a temperatura de -60 °C muestra un doblete ancho indicativo de una disminución en la labilidad del enlace $\text{C2}\rightarrow\text{Ag(I)}$, mientras que la señal de C2 a temperatura ambiente del compuesto **3.3** presenta dos dobles por el acoplamiento de C2 con los núcleos de ^{107}Ag y ^{109}Ag , lo cual indica una mayor fuerza del enlace entre el carbono y la plata (I).
- La descomposición del carbeno $\text{cNH}\rightarrow\text{Ag}-\text{Cl}$ **3.2** produce el imidazolio **3.8** con un dianión $[\text{AgCl}_3]^{2-}$. Los cristales de **3.8** muestran el monómero del dianión tricloroargentato con una geometría D_{3h} plana. Este resultado es de importancia. Primero, porque no se encontró ningún otro ejemplo en la base de datos de Cambridge y segundo porque según un estudio teórico de la literatura, se propone que es una geometría de alta energía. Esto indica que se necesita ahondar en la investigación de la familia de los haluros de plata.

- La acidez de los H7 permite la formación de enlaces C-H⁺...Ag la cual es definida como un enlace de hidrógeno en donde la plata es el aceptor de protones.
- La conformación de los brazos está determinada por las interacciones Cl...N.
- En el *biscarbena* de plata **3.5**, los átomos de cloro se encuentran dispuestos perpendicularmente al plano de los anillos y en caras opuestas del imidazolilideno, lo cual permite disminuir las repulsiones electrónicas entre los halógenos, al encontrarse dirigidos al centro de la molécula.
- Se observaron interacciones intermoleculares Cl...Ag de los brazos β -cloroetilo y C4-H...Ag en los cristales de los imidazolios con el anión [AgCl₃]²⁻, lo cual permite concluir que los átomos de cloro en los N-sustituyentes pueden funcionar como coordinantes de metales.
- El compuesto **3.2** presentó una estructura cristalina con un desorden posicional estático donde dos conformeros del carbena neutro coinciden en la unidad asimétrica, este fenómeno de cristalización fue reproducible en todos los intentos de cristalización de este compuesto.
- Las distancias de enlace Cl...N y los diferentes ángulos en las cadenas alifáticas permiten una variación en el porcentaje de volumen de los conformeros en la esfera de coordinación. Debe decirse que, en solución el efecto del porcentaje de volumen depende de la libertad de rotación de los N-sustituyentes.

Capítulo 4: Actividad catalítica de los carbenos de plata [cNH \rightarrow Ag⁺] **3.2** y **3.5** en reacciones de acoplamiento tipo A³

4.1 Introducción

La facilidad de síntesis de los compuestos de coordinación cNH \rightarrow Ag⁺ ha permitido su uso como reactivos de transmetalación. Su aplicación como metalofármacos y catalizadores, ha llamado la atención en los últimos años.

En este capítulo se reporta el estudio de dos compuestos de plata, el monocarbene de cloruro de plata (I) [**3.2**(R,R)] y el *biscarbene* de plata (I) [**3.5**(R,R;R,R)] como catalizadores en reacciones de acoplamiento A³. En el estudio se hicieron pruebas de síntesis de las propargilaminas **4.1-4.3** y se buscaron las mejores condiciones de reacción. También se presenta el análisis de la estructura y el efecto dinámico del heterociclo de las propargilaminas **4.1** y **4.2** derivadas de piperidina y morfolina.

4.2 Antecedentes

La capacidad de modulación de volumen y la diversificación de los N-sustituyentes conforme a las necesidades catalíticas han hecho de estos carbenos los ligantes de vanguardia en la catálisis.

El estudio de los carbenos cNH \rightarrow Ag(I) como catalizadores es escaso, solamente se tienen ejemplos del uso de sales de plata en transformaciones orgánicas como heterociclaciones,¹³⁵ activaciones de enlace C_{sp}-H y C_{sp}-Si¹³⁶ o catalizadores en reacciones asimétricas.⁵

4.2.1 Sales de plata en catálisis

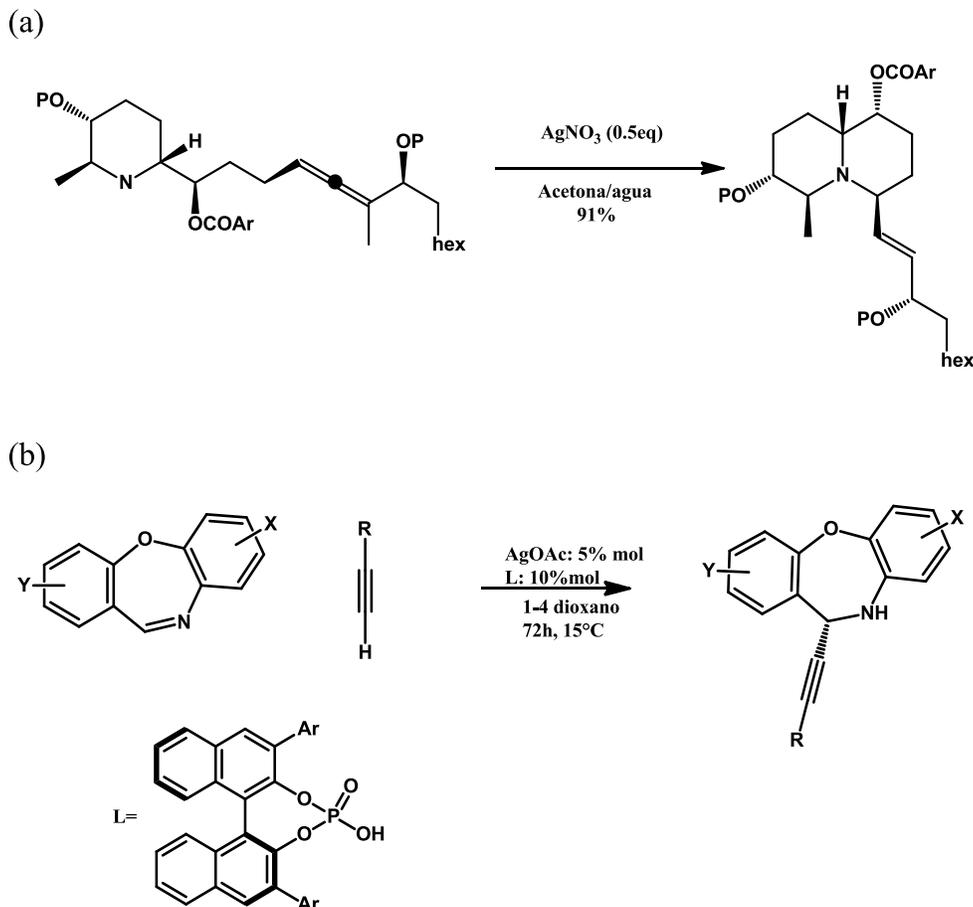
4.2.1.1 *Compuestos de plata como activadores de enlaces múltiples y protones acetilénicos*

Los complejos de Ag (I) son conocidos por interactuar con compuestos orgánicos de enlaces múltiples como alquinos, alquenos y alenos a través de una coordinación $\pi \rightarrow \text{Ag}$ fundamental en las reacciones catalizadas por este metal.

Una de las principales aplicaciones de las sales de plata como catalizadores se encuentra en las reacciones de heterociclación, un ejemplo de ello es la síntesis de los alcaloides calvepictina A y B con propiedades fungicidas, antibacterianas y antitumorales. En la reacción, la activación del aleno por las sales de Ag(I) permite un ataque nucleofílico para formar un biciclo, que conforma el esqueleto para la síntesis total de estos metabolitos, Esquema 4.1(a).¹³⁷

Además de la activación por ataque nucleofílico en los enlaces múltiples, también se conoce que la coordinación $\pi \rightarrow \text{Ag}$ con alquinos terminales permite la activación del enlace $\text{C}_{\text{sp}}-\text{H}$ formando acetiluros de plata, para la síntesis de enlaces C-C. Un ejemplo de este tipo de adiciones se muestra en la Figura 4.1(b) en el que un alquino se adiciona a una oxazepina.¹³⁸ Las sales de plata también han sido utilizadas en la activación del enlace $\text{C}_{\text{sp}}-\text{TMS}$.¹³⁶

A diferencia de otros compuestos organometálicos usados para formar enlaces C-C, como los organolitios o los reactivos de Grignard, los acetiluros de plata pueden ser aislados y cristalizados en condiciones ambientales.¹³⁹

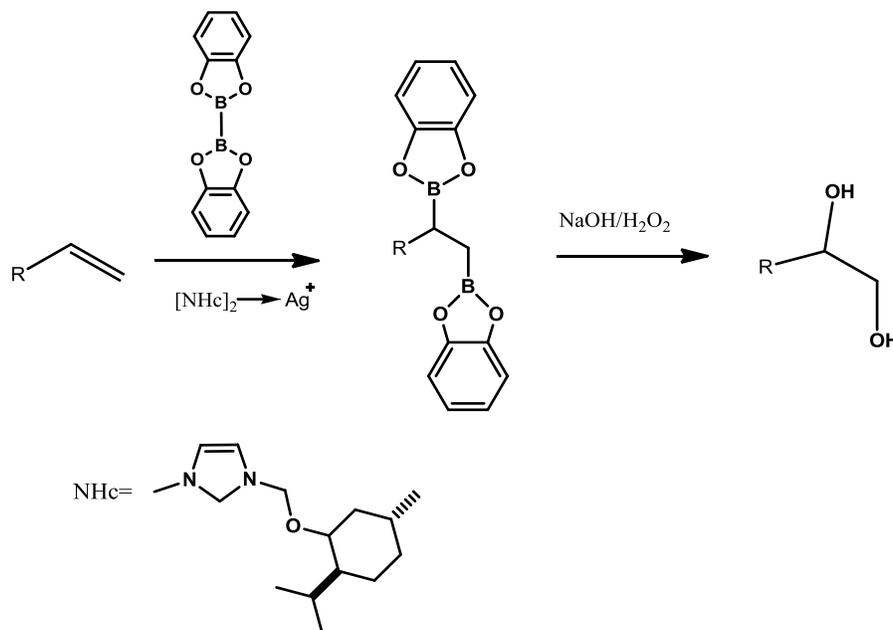


Esquema 4.1 (a) Heterociclación en la síntesis de calvepictinas A y B¹³⁷, (b) adición de alquinos a iminas¹³⁸ catalizada por plata.

4.1.2 Catalizadores cNH→Ag

Mientras que el primer reporte de la síntesis de carbenos de plata (cNH→Ag) y su uso como reactivo en transmetalaciones data de 1998¹¹⁵, la aplicación de estos complejos como catalizadores ocurrió hasta 2005¹⁴⁰, esto debido a que los carbenos cNH→Ag son utilizados primordialmente en reacciones de transmetalación con Pd, Rh, Ir, Pt, Ru, estos últimos ampliamente conocidos por su actividad catalítica en transformaciones orgánicas.

El primer ejemplo del uso de catalizadores $cNH \rightarrow Ag^+$ fue la síntesis de ésteres 1,2-bisboronatos, en esta reacción el metal rompe el enlace B–B de un alcoxodiborano, para una posterior adición de los dos boros a una olefina, Esquema 4.2.



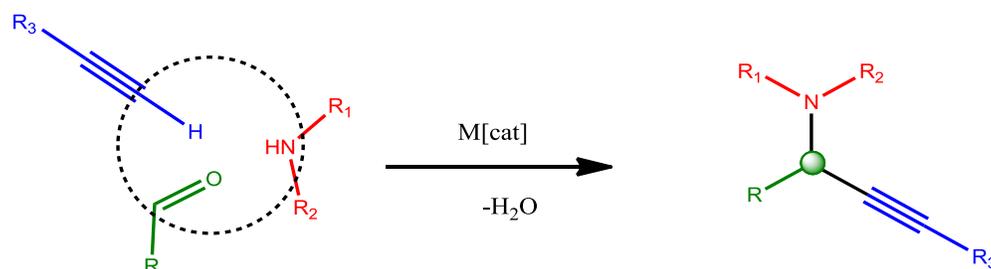
Esquema 4.2 Formación del éster *bisboronato* catalizada por un carbeno $[cNH]_2 \rightarrow Ag^+$

Un aspecto importante del uso de los carbenos $[cNH]_2 \rightarrow Ag^+$ en las diboraciones de alquenos es que dan reacciones selectivas en las que no se presenta la β -H-eliminación aun cuando ésta sea posible, como en las reacciones catalizadas por Rh(I) en las cuales se establece una competencia con la formación de hidruros metálicos por extracción de protones ácidos¹⁴⁰.

Algunos reportes de reacciones catalizadas por complejos $cNH \rightarrow Ag^+$ son la cianosilación de iminas¹⁴¹, adición de reactivos de Grignard a alquinos¹⁴², cicloadiciones de imino ésteres y *ter*-acrilatos¹⁴³, oxidaciones aeróbicas selectivas de alcoholes¹⁴⁴, hidrosilación de aldehídos¹⁴⁵ y O-glicosilaciones¹⁴⁶.

4.1.2 Catalizadores cNH→Ag en reacciones del tipo A³

Otras reacciones catalizadas por carbenos coordinados con plata son las reacciones multicomponentes del tipo A³. La reacción A³ consiste en la condensación de tres compuestos, un alquino, una amina y un aldehído, para generar propargilaminas intermediarias importantes en la síntesis de productos naturales y compuestos biológicamente activos¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, Esquema 4.3.

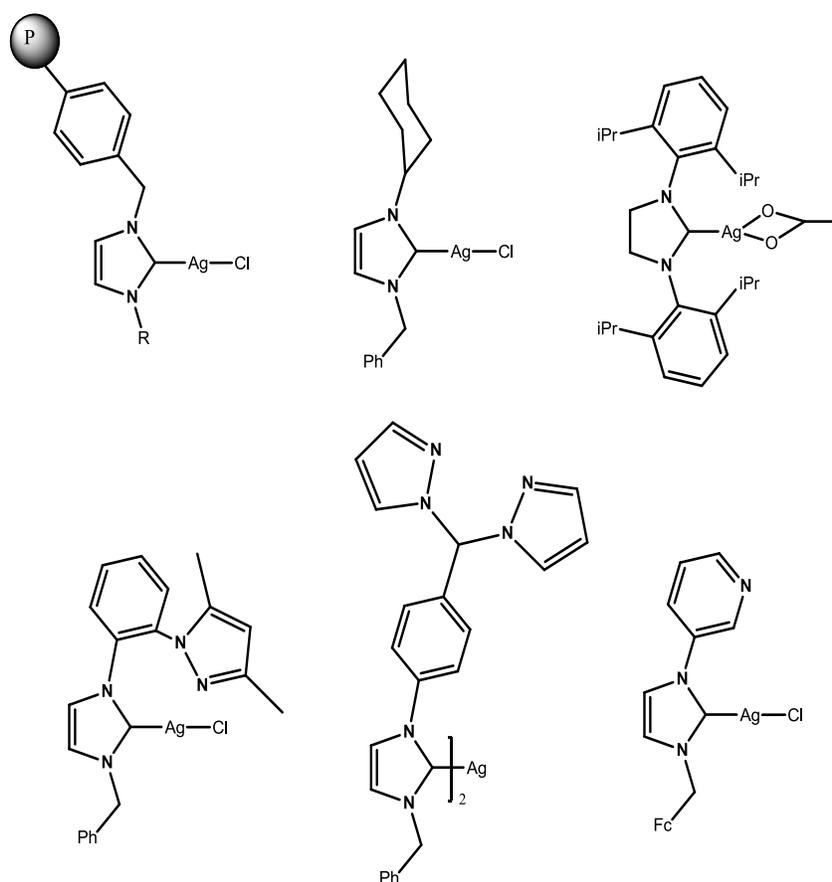


Esquema 4.3. Representación de la reacción de acoplamiento A³

Los primeros reportes de la síntesis de propargilaminas por acoplamiento A³ aparecieron en 1998.^{150,151} En éstas se usaron reacciones catalizadas por sales de cobre. No fue sino hasta 2002 que se agregó RuCl₃ con CuBr como co-catalizadores para mejorar los rendimientos de la reacción hasta en un 90%¹⁵². La primera vez que apareció un reporte de reacciones catalizadas por sales de oro¹⁵³ y plata¹⁵⁴ fue en el 2003, las sales que dieron los mejores rendimientos fueron el tribromuro de oro y el yoduro de plata.

En el 2008, Wang *et al.* desarrollaron un carbeno tipo NHc→Ag-Cl soportado en poliestireno, utilizado en catálisis de acoplamientos A³ con rendimientos de 85 a 97%. En la reacción de acoplamiento de aldehídos aromáticos se requirió calentar hasta 50 °C por 5 h¹⁵⁵. En 2011, Zou¹⁵⁶ desarrolló nuevos carbenos cNH N-bencilo y N-ciclohexilo para estudiar su actividad catalítica, las reacciones requirieron de temperaturas altas (100 °C) con rendimientos de 61 a 99 %.

Un estudio posterior, del efecto de la naturaleza de X en la actividad catalítica del $\text{NHc} \rightarrow \text{Ag-X}$ de las reacciones A^3 estableció que los rendimientos disminuyen al cambiar X, en el orden $\text{OAc} > \text{Cl} > \text{Br} \gg \text{I}$ ¹⁵⁷. En 2013, se reportaron complejos de plata del tipo $\text{NHc} \rightarrow \text{Ag}$, dos de ellos con carbenos N-pirazolilo^{158,159} y otro con N-ferrocililo,¹⁶⁰ sin embargo no se observa un efecto de los N-sustituyentes en los rendimientos de reacción. En todos los casos se utilizaron aminas secundarias, temperaturas altas y los rendimientos fueron bajos para los aldehídos aromáticos, Esquema 4.4.

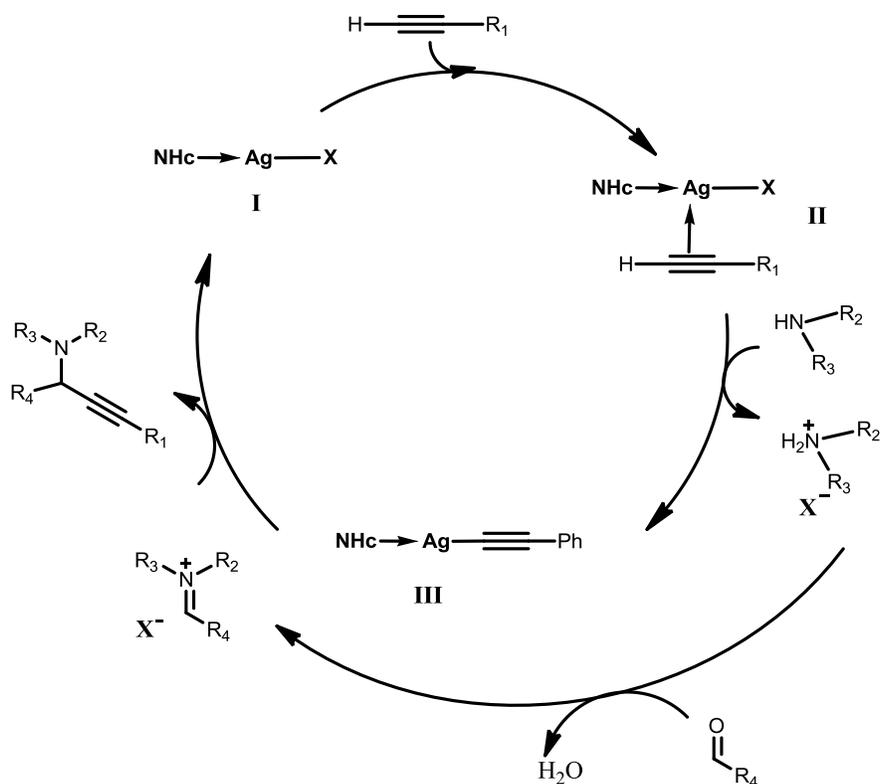


Esquema 4.4 Catalizadores de $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag}$ utilizados en reacciones de acoplamiento A^3

En la propuesta del ciclo catalítico de reacciones A^3 , se plantea que el cNH es un ligante espectador en el catalizador $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag-X}$, Esquema 4.5 (I).

En un primer paso ocurre la coordinación del alquino con el complejo de plata $cNH \rightarrow Ag-X$ [Esquema 4.5 (II)] seguida por la desprotonación del alquino con una amina, que genera el acetiluro de plata y una sal de amonio, Esquema 4.5 (III).

La sal de amonio, por una condensación con un aldehído, forma un iminio que reacciona con el acetiluro de plata para formar la propargilamina¹⁵⁶.

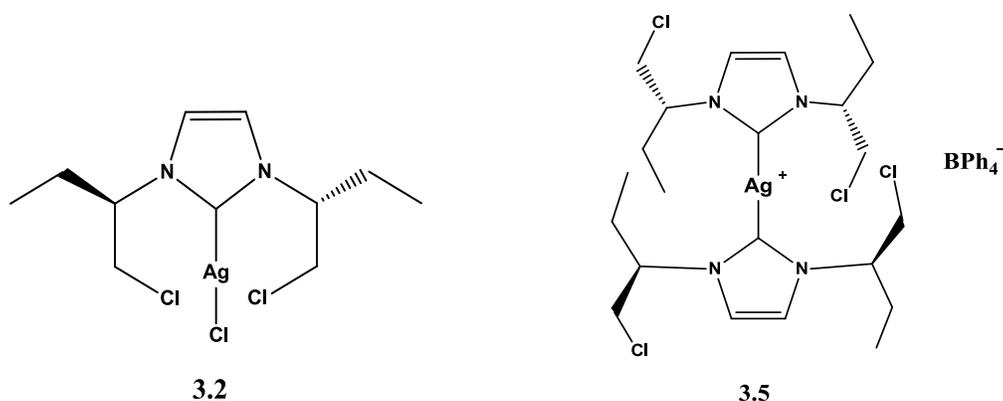


Esquema 4.5 Ciclo catalítico de $cNH \rightarrow Ag-X$ en la formación de propargilaminas

Al utilizar un aldehído sustituido en la síntesis de propargilaminas se genera un centro quiral en el $C\alpha$ -exocíclico. Sin embargo no hay reportes de catalizadores $cNH \rightarrow Ag$ que induzcan quiralidad en las reacciones de acoplamiento del tipo A^3 . En este capítulo se plantea utilizar los $cNH \rightarrow Ag$ ópticamente puros **3.2** (R,R) y **3.5** (R,R;R,R), que presentan interacciones $Cl \cdots N$, ya que se ha reportado que el efecto gauche puede mejorar la transferencia de quiralidad en reacciones enantioselectivas.⁸⁶

4.3 Resultados y Discusión.

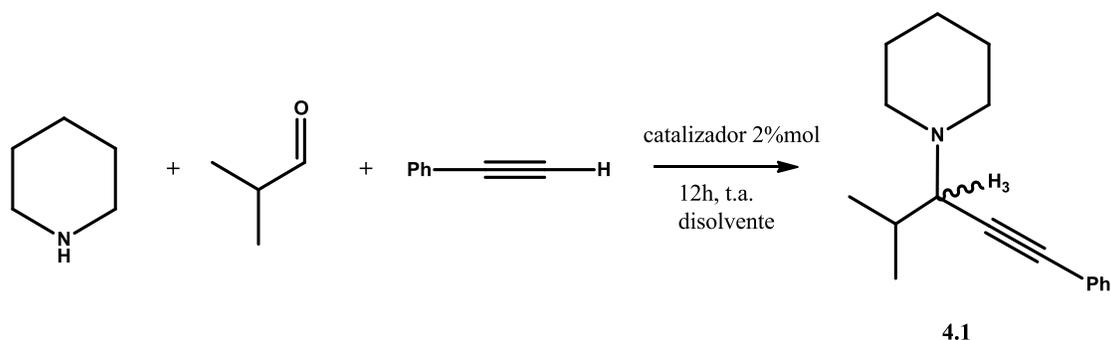
Con el fin de probar la actividad catalítica de los compuestos de coordinación $\text{NHc} \rightarrow \text{Ag-X}$, donde X puede ser NHc o Cl, se emplearon los derivados **3.2** (R,R) y **3.5** (R,R;R,R) como catalizadores de las reacciones A^3 , Esquema 4.6. Se hicieron estudios del efecto del disolvente, se analizó el cambio de aminas saturadas, la morfolina o la piperidina cada una con diferente basicidad (pK_a : 11.2 y 8.4). También se estudió el efecto de la naturaleza del aldehído, con uno alifático (*isobutiraldehído*) y otro aromático (*paratolilaldehído*).



Esquema 4.6 Estructuras de los catalizadores **3.2** y **3.5** utilizados en la síntesis de propargilaminas

4.3.1 Efecto del disolvente en la reacción de acoplamiento A^3 .

Para establecer las condiciones idóneas para las reacciones de acoplamiento A^3 en presencia de **3.2** y **3.5**, se realizó primero el estudio del efecto del disolvente. Se tomó como modelo la reacción de acoplamiento de la piperidina con *isobutiraldehído* y fenilacetileno utilizando el catalizador **3.2** en 2 % mol, Esquema 4.7.



Esquema 4.7 Síntesis del compuesto **4.1**.

En las síntesis de la propargilamina se usaron un disolvente prótico (metanol) y tres apróticos de diferente polaridad (THF, DMF y acetona). Los porcentajes de conversión se calcularon por RMN de ^1H integrando la señal del protón terminal del fenilacetileno (3.07 ppm) y la señal doble en 2.98 ppm correspondiente al protón (H3) del centro estereogénico de la propargilamina. Los rendimientos con cada disolvente se muestran en la Tabla 4.1. Es importante mencionar que el blanco de la reacción (esquema 4.7 sin catalizador) no forma la propargilamina **4.1**, con ningún disolvente.

Tabla 4.1 Efecto del disolvente en la síntesis de **4.1**.

Disolvente	Rendimiento de reacción /%	Constante dieléctrica	Momento dipolar/D
MeOH	17 (0.53)	32.7	1.70
acetona	20 (0.76)	20.7	2.88
THF	97 (0.72)	7.52	1.8
DMF	90 (0.68)	36.7	3.82

*Los experimentos se realizaron por triplicado, (desviación estándar).

Los mejores rendimientos se obtuvieron en THF (97 %) y en DMF (90 %) y el rendimiento más bajo se obtuvo en metanol, Figura 4.1. Al analizar la naturaleza del disolvente, no se observó ninguna relación del porcentaje de conversión con la constante dieléctrica del disolvente o con su momento dipolar.

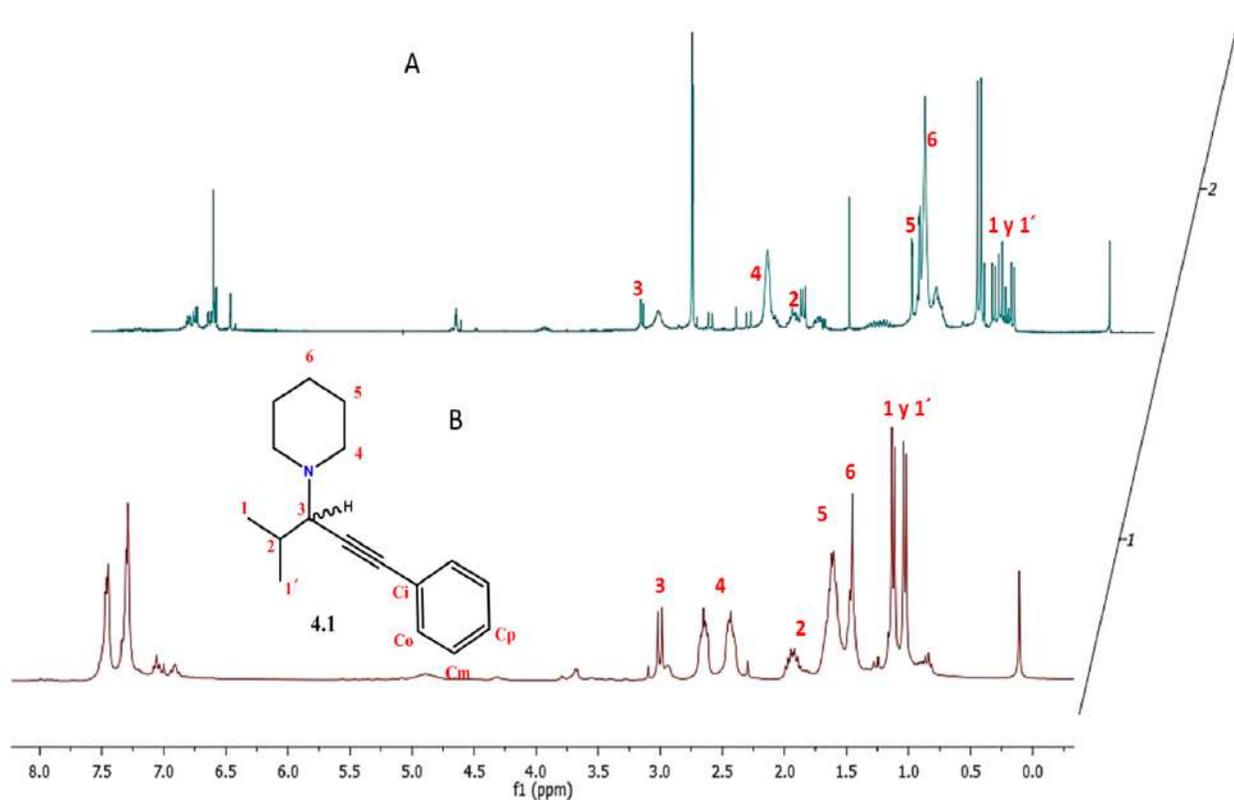


Figura 4.1 Espectros de ¹H de crudos de reacción con el catalizador **3.2**, en (A) metanol y (B) THF.

En el gráfico 4.1 se compara el rendimiento de la síntesis del compuesto **4.1** con diferentes catalizadores. En azul se representan los rendimientos con sales metálicas, algunas de ellas soportadas en materiales porosos o en nanoestructuras^{161–168}. La barra café es de reacciones con carbeno cNH→CuI soportado en sílice¹⁶⁹, en gris se representan las reacciones con catalizadores cNH→Ag^{155,158,160} y la barra roja es del catalizador **3.2** en THF. En comparación con lo reportado, la reacción con el catalizador **3.2** disminuye el tiempo de reacción de 24^{155,162,164,169} a 12h y no es necesario calentar la reacción.^{158,160–168}

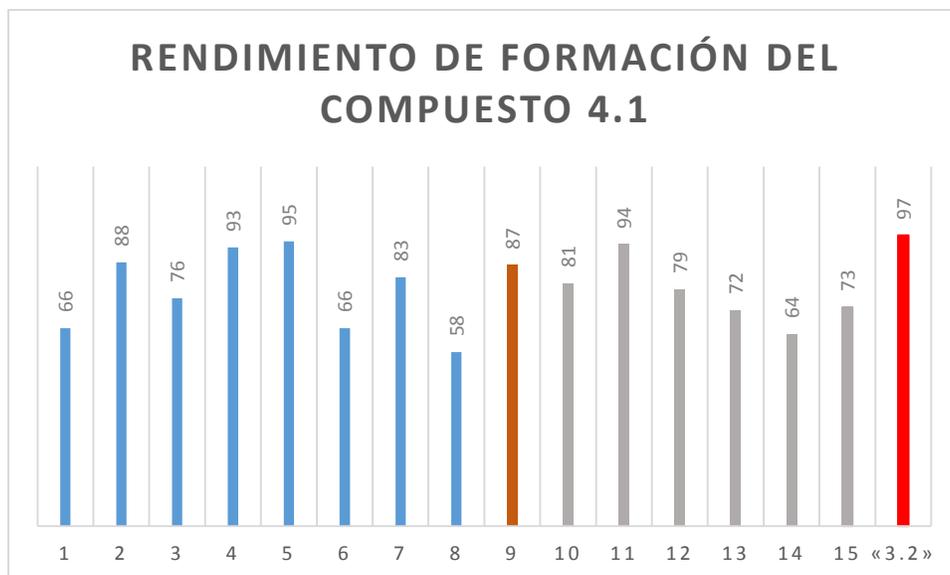


Gráfico 4.1. Comparación del rendimiento de la síntesis de **4.1** con diferentes catalizadores 1^{162} , 2^{163} , 3^{164} , 4^{165} , 5^{166} , 6^{167} , 7^{168} , 8^{161} , 9^{169} , 10^{158} , 11^{155} y 12, 13, 14 y 15^{160} respecto del de **3.2**.

4.3.2 Efecto del catalizador en la reacción de acoplamiento A^3 .

En el ciclo catalítico propuesto, para la formación de propargilaminas¹⁵⁶, es importante el grupo saliente unido a la plata y la formación posterior del acetiluro de plata, Esquema 4.5.

En el estudio del efecto del grupo saliente (X)¹⁵⁷ se establece que el rendimiento disminuye en el orden de: acetato > Cl > Br >> I y se propone que los aniones menos voluminosos permiten un mejor acercamiento del alquino al centro metálico facilitando la formación del acetiluro **III**, Esquema 4.5.

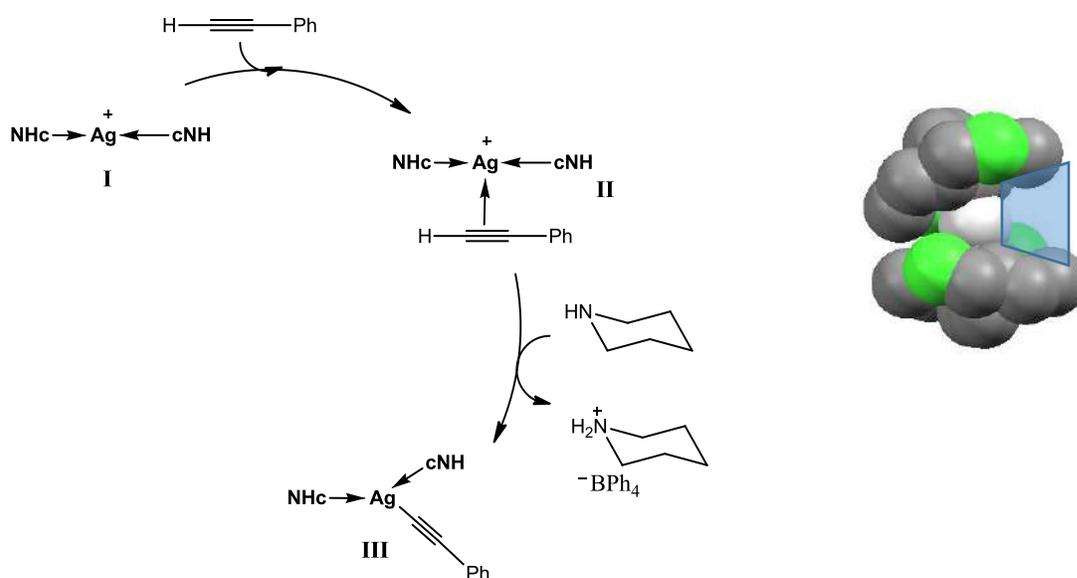
En contraste con el enlace Ag–Cl en el *monocarbeno*, en el *dicarbeno* $cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH$ no se espera que el carbeno sea buen grupo saliente, debido a que los carbenos son fuertes donadores σ . Al utilizar el *biscarbeno* **3.5**, el rendimiento del producto final no es significativamente diferente, Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Rendimiento del compuesto **4.1** con los catalizadores **3.2** y **3.5**

Disolvente	Rendimiento (3.2)	Rendimiento (3.5)
THF	97 (0.72)	95 (0.25)
DMF	90 (0.68)	88 (0.20)

- Los experimentos se realizaron por triplicado, (desviación estándar).

Por otra parte, se sabe que los cNH coordinados con plata presentan una gran diversidad estructural, en ellas el átomo metálico puede tener un gran número de interacciones y mantener la coordinación con los carbenos¹¹⁷. Por lo tanto, lo anterior hace suponer que los iones $\text{NHc} \rightarrow \text{Ag}^+ \leftarrow \text{cNH}$ **I** en solución podrían coordinarse al acetiluro **II**, sin liberar un carbeno cNH, Esquema 4.8.

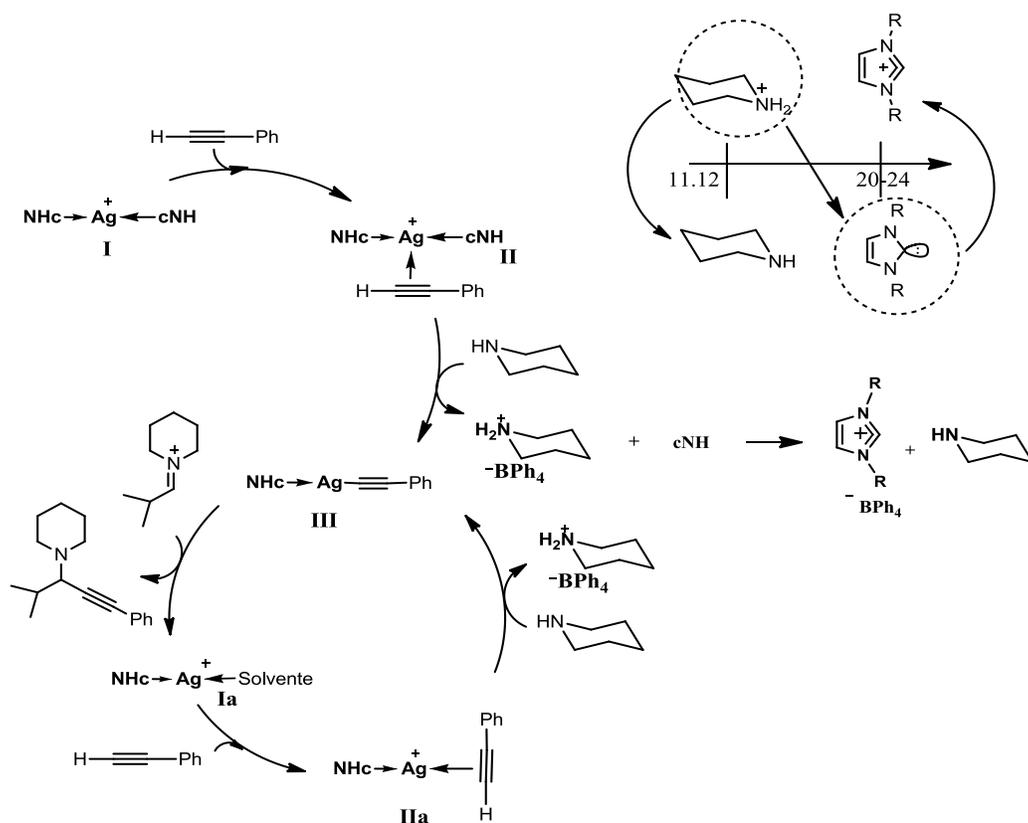


Esquema 4.8 (a) Fragmento del mecanismo propuesto en el que interviene el catalizador tipo $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag}^+ \leftarrow \text{cNH}$. (b) Cavidad observada en la difracción de rayos-X del compuesto **3.5**.

En la estructura de difracción de rayos-X de **3.5** se puede medir una cavidad en la cual podría coordinarse el fenilacetileno y la posterior adición del acetiluro, Esquema 4.8. También se ha propuesto la movilidad de los sustituyentes¹³⁴ para modular los efectos estéricos en el centro metálico y así tener el espacio apropiado para una mejor interacción con los sustratos en la metátesis de olefinas.

Este tipo de modulación podría permitir un mayor espacio para la coordinación del alquino sobre el átomo de plata, debido a que además de la rotación del N–C, también puede haber rotación de los enlaces C–C o C–Cl de los brazos del carbeno. En el capítulo anterior (Gráfico 3.1) se demostró que los cambios conformacionales de los N-sustituyentes, así como la distancia en la interacción N⋯Cl varían el porcentaje de volumen que ocupan en la esfera de coordinación (de 28.5 a 41.5 %).

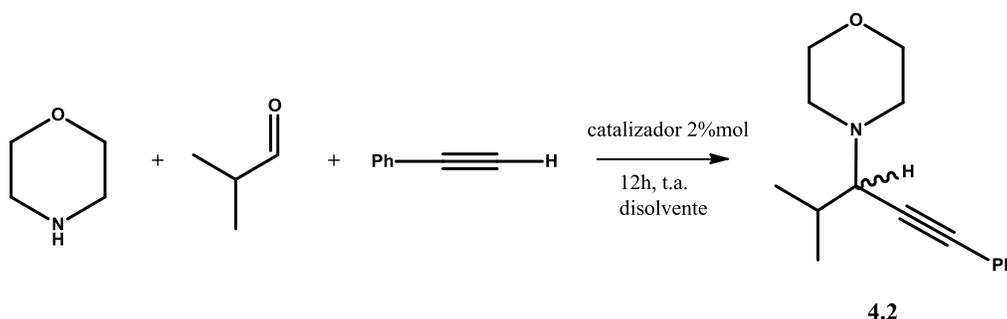
Otra opción viable es la liberación de los carbenos en ciclos catalíticos lo cual ha sido reportado en la literatura¹⁷⁰. En el caso de que uno de los carbenos fuese liberado y protonado en el medio, en el ciclo catalítico propuesto se esperaría la especie activa **Ia** (Esquema 4.9). Sin embargo se necesita un estudio más detallado para poder discernir entre los ciclos catalíticos, o si ambos se llevan a cabo en la misma reacción, Esquema 4.8 y Esquema 4.9.



Esquema 4.9 Ciclo catalítico propuesto con un catalizador $\text{cNH} \rightarrow \text{Ag}^+ \leftarrow \text{cNH}$ que se podría llevar a cabo si el ligante cNH fuera liberado.

4.3.3 Efecto de la amina en la reacción de acoplamiento A³.

La amina tiene una doble función en el ciclo catalítico, ya que además de ser parte del producto final, también funciona como base para la desprotonación del fenilacetileno, por lo que su basicidad es de vital importancia, Esquema 4.5. El cambio de la piperidina (pKa: 11.2) por una amina de menor basicidad como la morfolina (pKa: 8.4)¹⁷¹ repercute en el rendimiento de la reacción, Esquema 4.10, Tabla 4.3. Esto es indicativo de que la amina es la base que desprotona al alquino, Esquema 4.5.



Esquema 4.10 Síntesis del compuesto **4.2**

Tabla 4.3 Rendimientos de la síntesis del compuesto **4.2** con los catalizadores **3.2** y **3.5**.

Disolvente	3.2/%	3.5/%
THF	78 (0.21)	10 (0.26)
DMF	98 (0.35)	78 (0.43)

- Los experimentos se realizaron por triplicado, (desviación estándar).

En la Tabla 4.3 se puede observar una disminución importante en el rendimiento del producto. En esta prueba es más visible la participación del disolvente, en comparación con la reacción con la piperidina, en la que los rendimientos no son significativamente diferentes cuando se cambia de disolvente. La reacción con morfolina en DMF procede con mejor rendimiento. Al usar disolventes de momento dipolar y constante dieléctrica mayor se espera favorecer reacciones iónicas y aumentar la polarización del enlace C–H del fenilacetileno facilitando su desprotonación por la morfolina.

Por otro lado, la disminución de la basicidad de la amina, permite observar el efecto estérico en los catalizadores **3.2** y **3.5**, pues disminuye drásticamente el rendimiento con el catalizador con mayor impedimento estérico (**3.5** en THF). Al tener un efecto estérico mayor se espera una coordinación más débil del alquino y menor acidez del protón en el fenilacetileno, Figura 4.2. En esas condiciones, sería insuficiente la basicidad de la morfolina para el proceso de desprotonación.

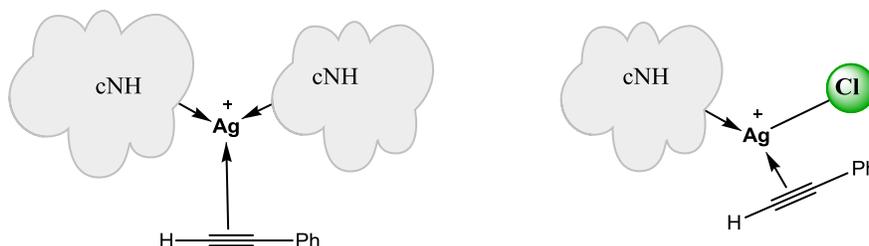
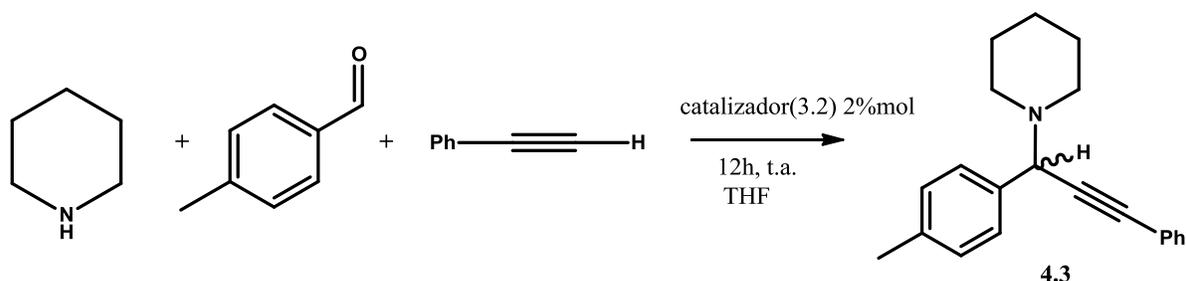


Figura 4.2 Representación del efecto estérico de los cNH en la coordinación del fenilacetileno: (a) coordinación débil a **3.5** y (b) coordinación fuerte a **3.2**.

4.3.4 Efecto del aldehído en la reacción de acoplamiento A³.

Como ya se ha mencionado (Sección 4.1.3), la naturaleza del aldehído influye en la eficiencia del catalizador. Esto se comprobó al hacer reaccionar el *paratolilaldehído* con piperidina, fenilacetileno y en presencia del catalizador **3.2**, en este caso el rendimiento de la propargilamina **4.3** fue de 15%, Esquema 4.11.



Esquema 4.11 Síntesis del compuesto **4.3**

En este trabajo se propone un estado de transición de cuatro centros, en la formación del enlace C–C de la propargilamina.

El espectro de protón (300 MHz, CDCl₃) de la propargilamina **4.1** se muestra en la Figura 4.3. En el espectro se aprecia la diastereotopía de los metilos 1 y 1', que aparecen en 1.14 y 1.05 ppm como dos señales dobles [$^3J(^1H, ^1H) = 6.5$ Hz] acoplados con el protón metínico H2. Se pueden observar también dos señales múltiples diferentes asignadas a los protones H4 ($\delta = 2.61$ y 2.46 ppm), diferencia provocada por la presencia del centro estereogénico en C3. La asignación de H4 conduce a tres posibles situaciones: (1) que los protones metilénicos de las posiciones 4 y 4' se diferencien, (2) que únicamente los dos protones axiales y ecuatoriales en las posiciones 4 y 4' se vean diferentes o (3) que se observe la diferenciación de los cuatro protones axiales y ecuatoriales de las posiciones 4 y 4', de tal forma que en un multiplete se encuentren los protones axiales y en el otro los ecuatoriales.

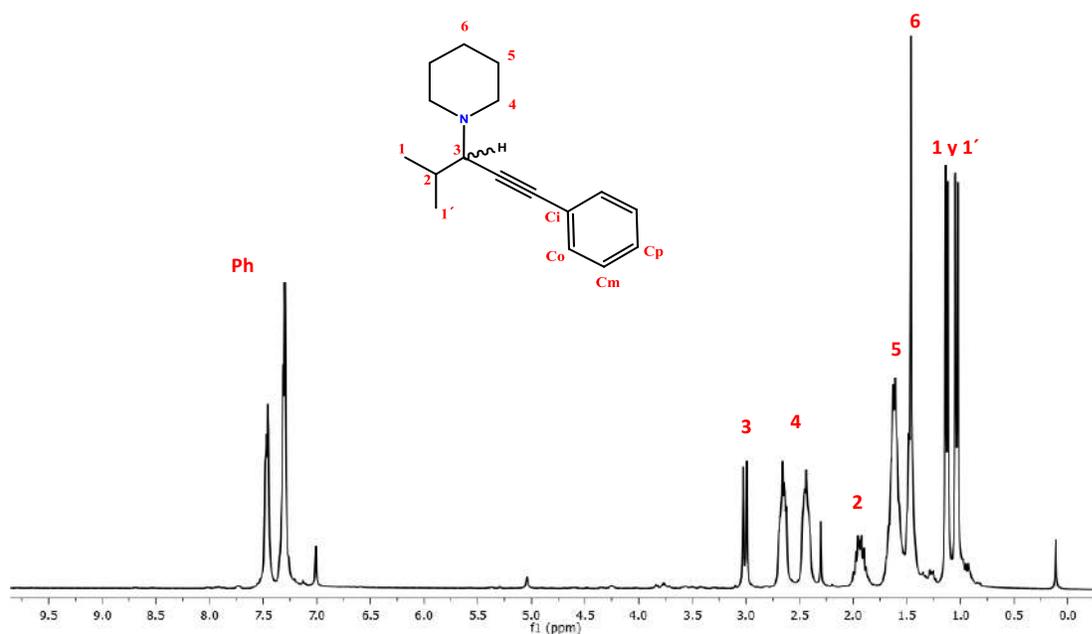


Figura 4.3. Espectro de RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) del compuesto **4.1** a temperatura ambiente.

Para hacer la asignación inequívoca de las señales se realizó un experimento de irradiación selectiva de los protones H5. Al saturar los protones H5, la pérdida de acoplamiento dejaría patrones de acoplamientos diferentes de los protones H4 en cada caso mencionado.

En el primero se esperarían dos señales sencillas, en el segundo un acoplamiento AB, mientras que en el tercero se esperarían dos sistemas AB, uno para 4 y otro para 4´.

La irradiación selectiva se muestra en la Figura 4.4, el espectro indica que los multipletes asignados a los protones H4 se deben a la diferenciación de los protones axiales y ecuatoriales. El mismo efecto entre los protones H1 y H1´ así como los H4ax, H4ec ocurre en el compuesto **4.2**. En el compuesto **4.3** no se observa esa diferencia entre H4ax y H4ec.

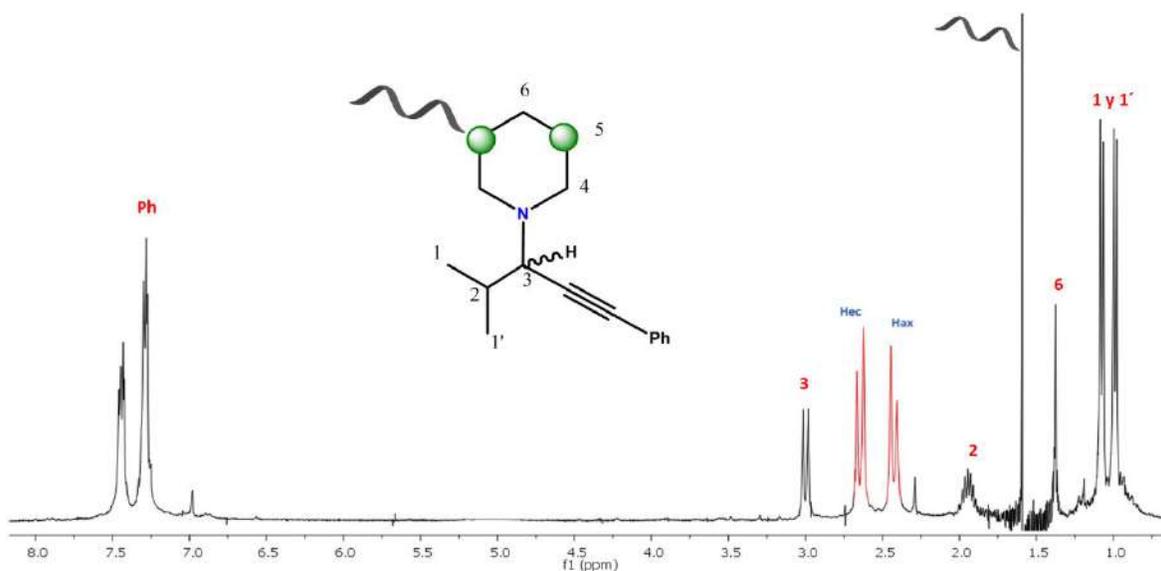


Figura 4.4. Experimento de RMN ¹H{¹H} con irradiación selectiva en H5 (270 MHz, 25 °C, CDCl₃) del compuesto **4.1**.

Los espectros de RMN de ¹³C de las tres propargilaminas muestran una señal ancha para los carbonos C4 del heterociclo, lo cual indica un efecto fluxional, Figura 4.5.

Para asignar las señales y proponer el conformero preferido a baja temperatura, se discutirá la asignación del compuesto **4.1**. Los mismos experimentos se llevaron a cabo para el compuesto **4.2**.

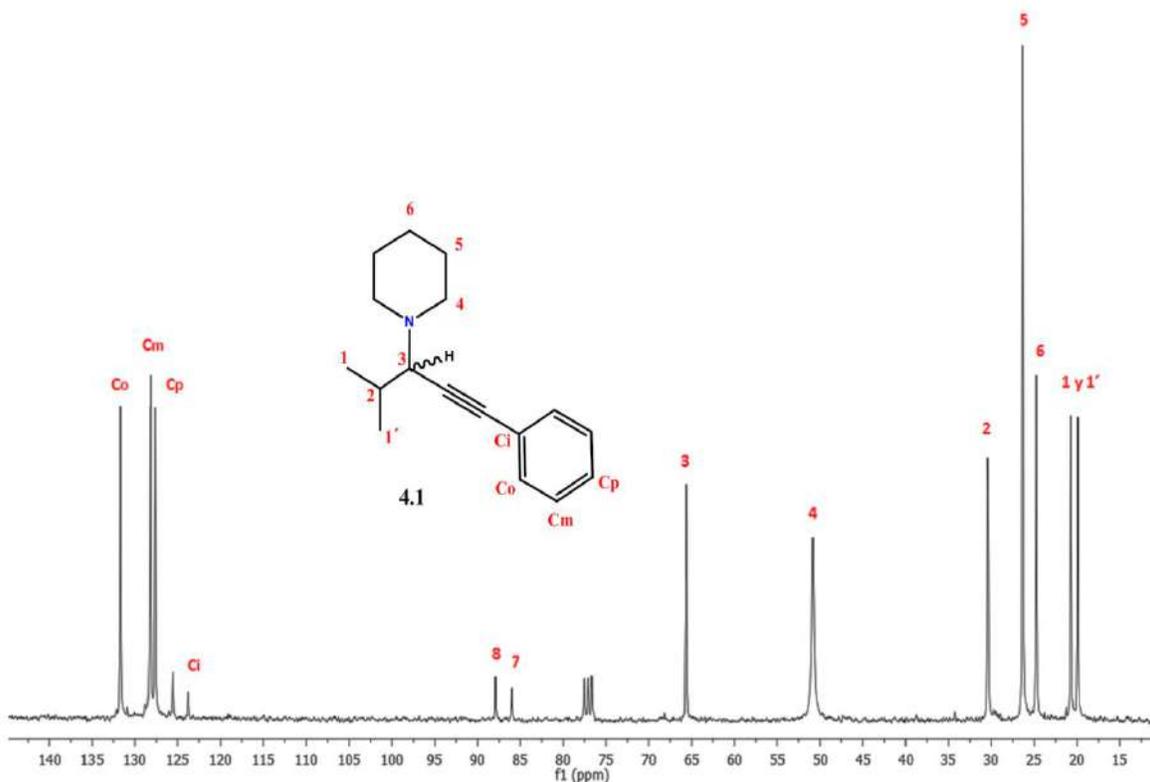


Figura 4.5. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, 25 °C, CDCl_3) del compuesto **4.1**

El comportamiento fluxional de los compuestos organonitrogenados cíclicos es muy complejo, ya que se pueden observar diferentes fenómenos, como la inversión del ciclo, la inversión del nitrógeno, la inversión del nitrógeno con la rotación del enlace nitrógeno-carbono exocíclico (inversión-rotación) o la simple rotación del enlace N-C. La energía que requiere cada fenómeno fluxional es distinta y cada una de ellas depende de diferentes variables como los efectos electrónicos y estéricos. Esto hace difícil la designación de la energía de cada fenómeno, por experimentos de resonancia magnética nuclear de temperatura variable. Aunque se pensaría que la energía de rotación es la de menor energía, seguida de la de inversión-rotación, en algunos casos como el de la *terbutildimetilamina*, la barrera de rotación del enlace N-*terbutil* es mayor que la energía de inversión-rotación (31 y 25 kJ/mol respectivamente), lo cual es ocasionado por la demanda estérica del grupo *terbutilo* que disminuye la energía de la inversión del nitrógeno.¹⁷²

En todo caso, los experimentos de temperatura variable solo pueden dar información del fenómeno que tiene la barrera de energía más alta.

En los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **4.1** a temperatura ambiente se puede observar que 1 y 1' son diferentes, debido al centro estereogénico. Además, los protones axiales y ecuatoriales en la posición 4 se diferencian sin que haya un efecto en los protones axiales y ecuatoriales de 5 y 6, e indica que no hay un anclaje del ciclo, sino una diferenciación por la presencia del centro quiral.

El espectro de **4.1** a baja temperatura muestra en ^{13}C un desdoblamiento de la señal de C4 y C5, esto indica que el ciclo se ancla lo cual permite diferenciar los carbonos 4, 4', 5 y 5' debido al efecto del centro estereogénico C3, Figura 4.6.

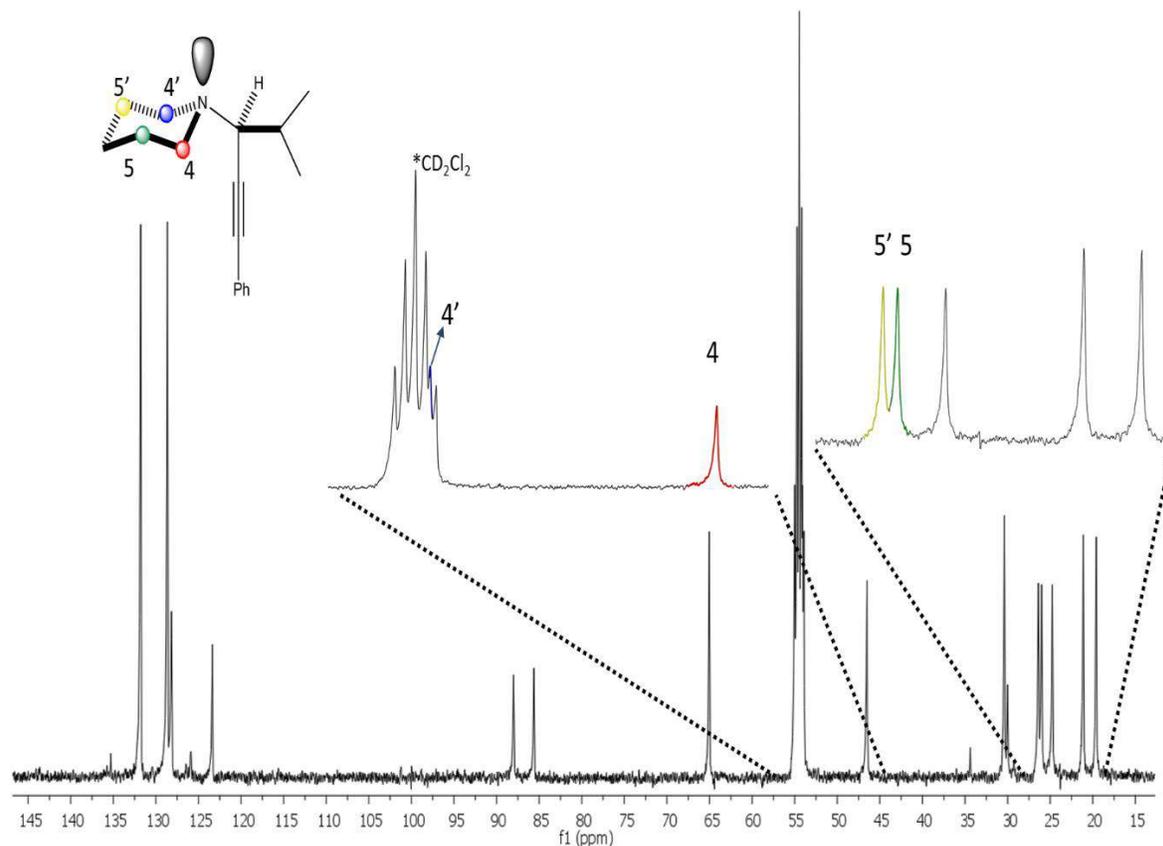


Figura 4.6. Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, $-90\text{ }^\circ\text{C}$, CD_2Cl_2) del compuesto **4.1** y ampliación de las señales de los carbonos 4 (45 a 57 ppm) y 5 (19 a 28 ppm)

Al bajar la temperatura se observa el anclaje del ciclo, en la diferenciación de los protones H_{ax} y H_{ec} de todo el heterociclo y la diferenciación por RMN de ¹³C de C₄, C₅, C_{4'} y C_{5'} lo anterior también indica que la rotación N-C_{exo} disminuyó su velocidad, Figura 4.7.

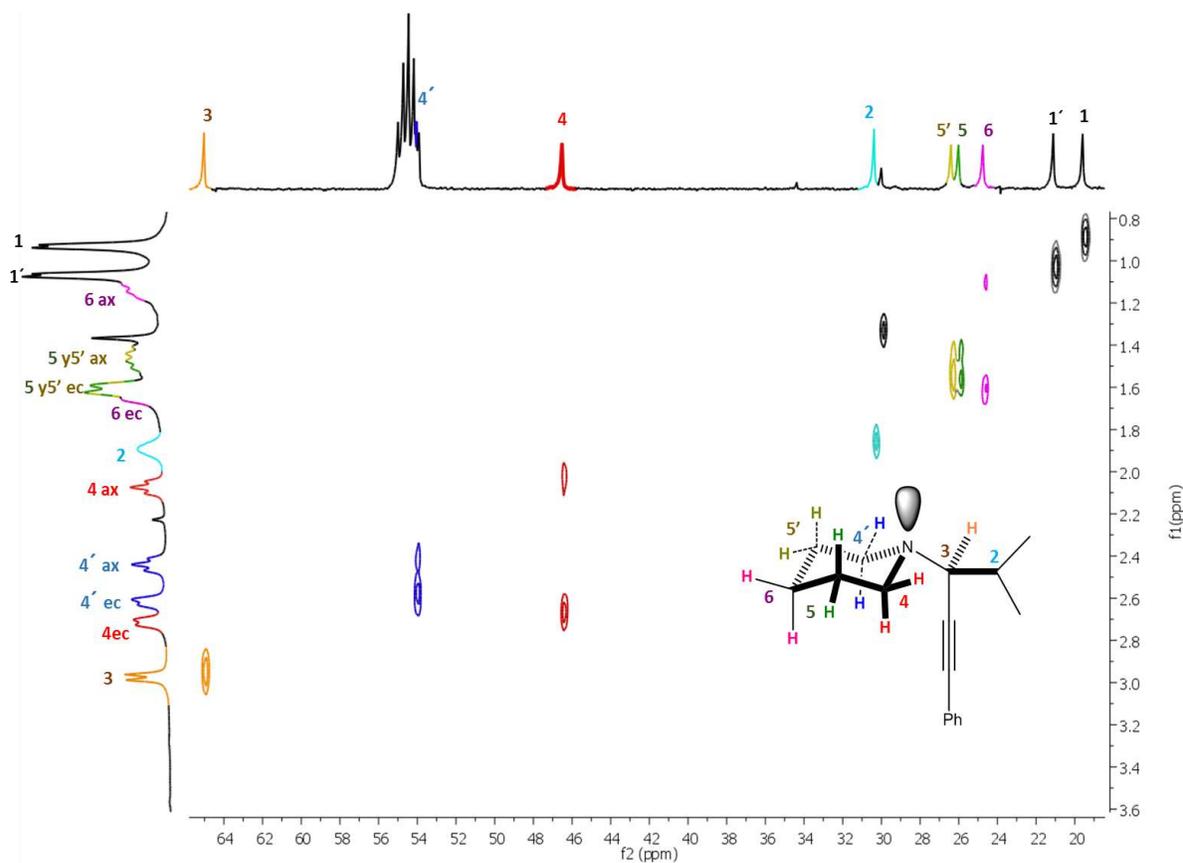


Figura 4.7. Experimento 2D HETCOR (400 MHz, -90 °C, CD₂Cl₂) del compuesto **5.1**.

La disminución de la velocidad de rotación o la restricción completa de la rotación del enlace N-C₃ llevaría a tres posibles rotámeros. Los reportes previos de estudios conformacionales por IR, microondas y cálculos *ab initio*,^{173–176} han concluido que el rotámero más estable de las propargilaminas acíclicas es el conformero anti-periplanar entre el par de electrones del nitrógeno y el triple enlace, Figura 4.8.

Esta preferencia se debe a la disminución de repulsiones electrostáticas y a la disminución de energía cuando ambos dipolos se encuentran opuestos¹⁷⁴. En la mayoría de estos estudios no hay indicios de la formación de los isómeros gauche.

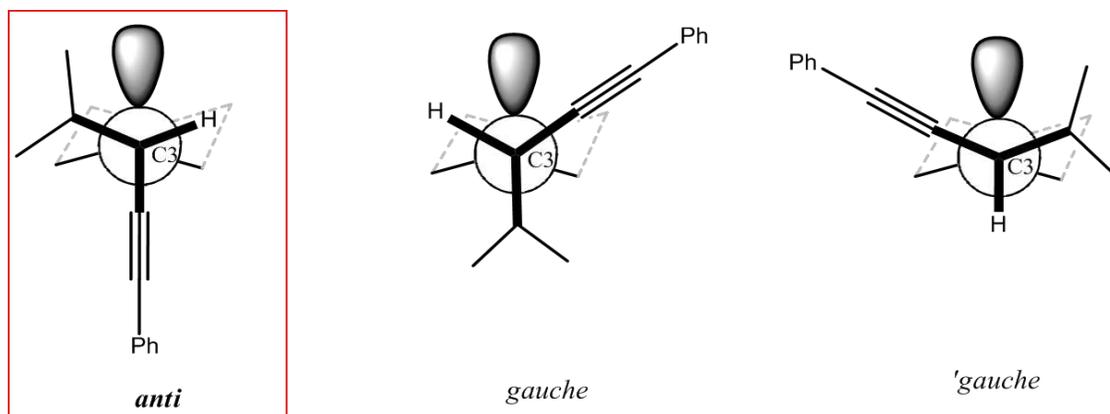


Figura 4.8 Proyecciones de Newman C3-N de los rotámeros probables de **4.1**.

La asignación del espectro de RMN de ^1H a -90°C se realizó con ayuda de un experimento de dos dimensiones, HETCOR, Figura 4.7. A -90° , el anclaje del ciclo permite la diferenciación de los Hax y Hec, a cada carbono del heterociclo le corresponden dos señales de protón. Los protones H4 fueron los más desplazados a frecuencias altas. De ellos, los protones H4ax se encuentran a menores frecuencias que los H4ec debido a la interacción del par de electrones libres del nitrógeno con el orbital σ^* C–Hax. La asignación de las señales de RMN de ^{13}C a -90°C se propone considerando el conformero anti, Figura 4.8. La señal en 45.9 ppm se asignó al carbono C4, en posición gauche a los grupos alquino e *isopropilo* (45.9 ppm). Mientras que C4' (52.5 ppm) se asignó a la posición gauche a H3 y al alquino. Usando el mismo razonamiento se asignaron 5 y 5' en el compuesto **4.1**.

La constante de acoplamiento $^3\text{J}(\text{H}2, \text{H}3)$ de 10.4 Hz corresponde a una relación anti entre H2 y H3, con respecto a la curva de Karplus, lo que indica que el conformero más estable es anti, Figura 4.9.

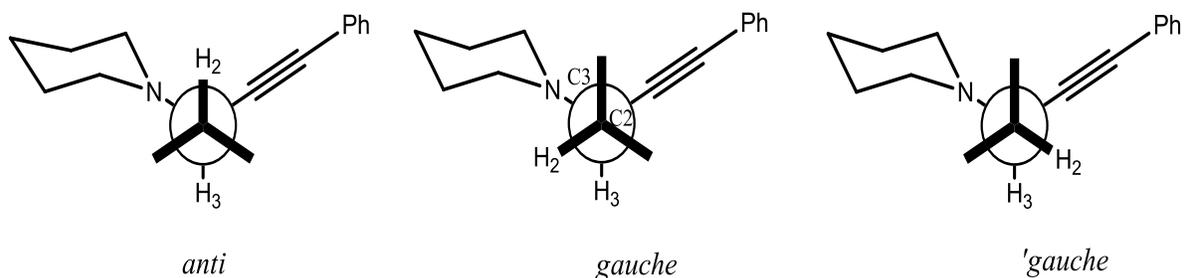


Figura 4.9 Proyecciones de Newman H2-H3 de los rotámeros probables de **4.1**

La asignación del conformero más estable se confirmó también por cálculos [B3LYP/6-311++G(2d,2p)], Figura 4.10. En donde se observa que el conformero más estable es en relación anti (par de electrones libres-alquino) y anti (H2,H3), Figuras 4.8 y 4.9.

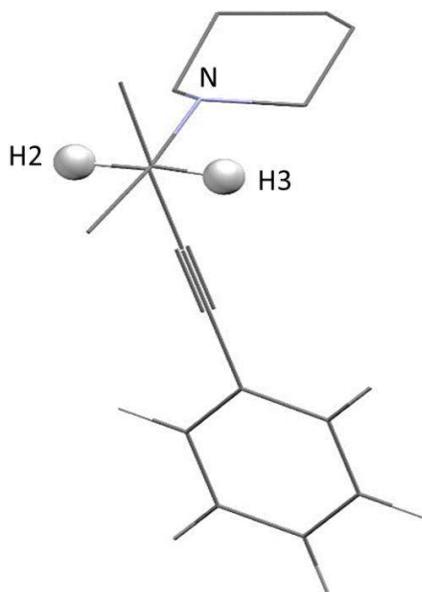
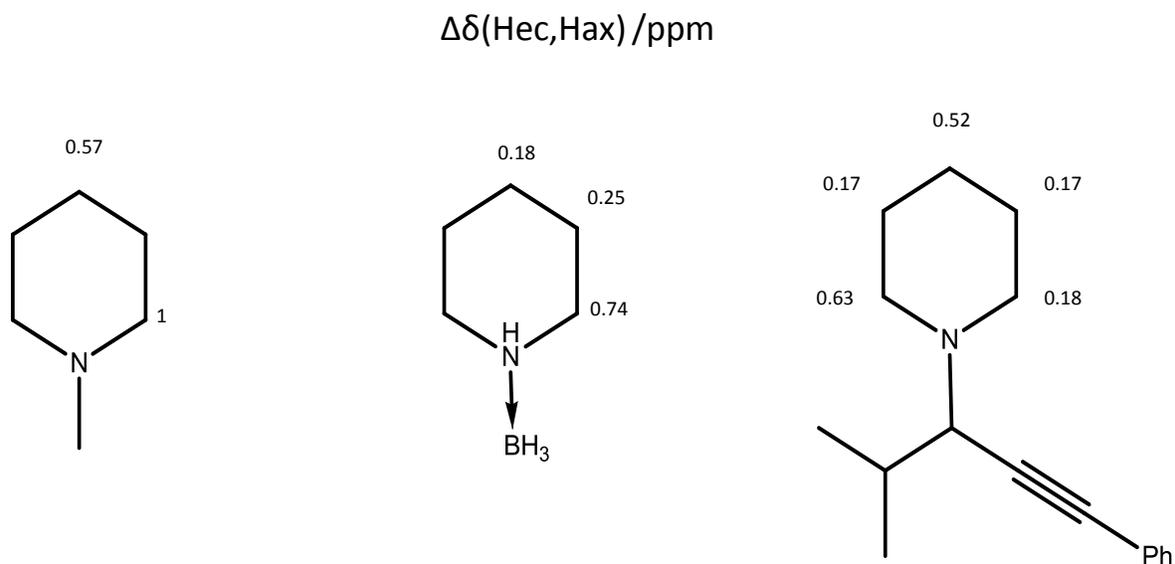


Figura 4.10 Conformero de **4.1**, de menor energía calculado por [B3LYP/6-311++G(2d,2p)].

La diferencia de desplazamiento de H α x y H ϵ c [$\Delta\delta(\text{Hec,Hax})$] en todo el ciclo indica que la densidad electrónica no está distribuida uniformemente. La $\Delta\delta(\text{Hec,Hax})$ es similar para 4' y 5, 5'; mientras que para los protones 4 y 6 son valores mayores. A diferencia de lo observado en sistemas similares donde los protones γ tienen una $\Delta\delta(\text{Hec,Hax})$ más pequeña respecto a la $\Delta\delta$ entre los H α .

Lo anterior puede ser debido a interacciones intramoleculares o a sistemas rígidos con demanda electrónica y/o estérica importante, Esquema 4.13.

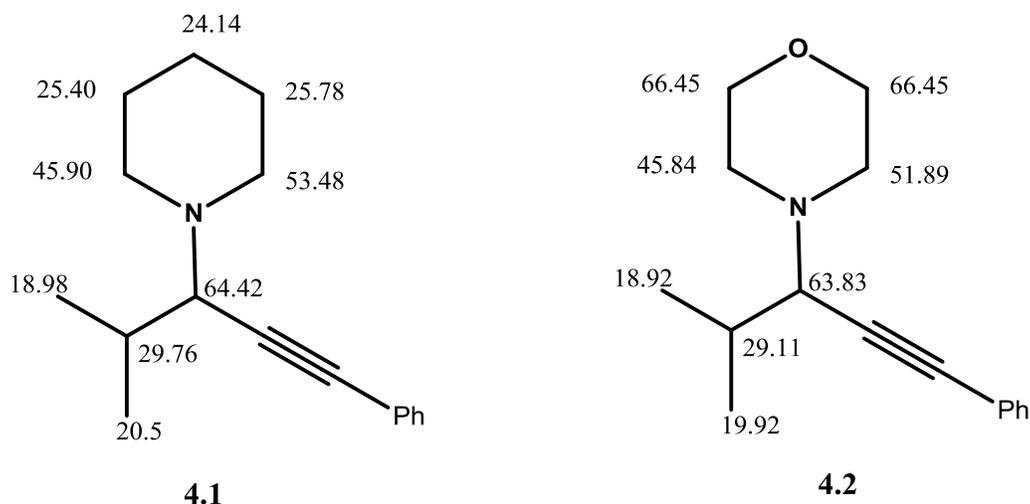


Esquema 4.13 Comparación de los $\Delta\delta(\text{Hax}, \text{Hec})$ en: metilpiperidina (a $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$), aducto piperidina-borano ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)⁴⁹ y propargilamina **4.1** ($-90\text{ }^{\circ}\text{C}$).

En el espectro de protón del compuesto **4.2** a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, la constante de acoplamiento de H3 con H2 [$^3J(\text{H2}, \text{H3})$] es de 10.16 Hz que indica que el conformero anti es el preferido, como en **4.1**.

En ningún compuesto se observa un cambio significativo en los desplazamientos químicos de los carbonos exocíclicos ni en los carbonos α al nitrógeno del ciclo (C4). Como es de esperarse, los carbonos α al oxígeno (C5) muestran una mayor desprotección respecto a C4.

Los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ de **4.1** y **4.2** se muestran en la Esquema 4.14.



Esquema 4.14 Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ **4.1** y **4.2**.

Cálculos de la energía de activación (ΔG^\ddagger).

En los experimentos de temperatura variable, por RMN de carbono-13 del compuesto **4.1**, se puede observar el desdoblamiento de la señal de C4 y C5 a baja temperatura y el anclaje del anillo, Figura 4.11.

Los fenómenos esperados que se afectarían con la temperatura pueden relacionarse con el equilibrio conformacional del anillo de piperidina y la rotación del enlace N-Cexo. Se espera que la energía más alta sea la de la inversión de anillo y la cual sea posible medir en el experimento de RMN de temperatura variable.

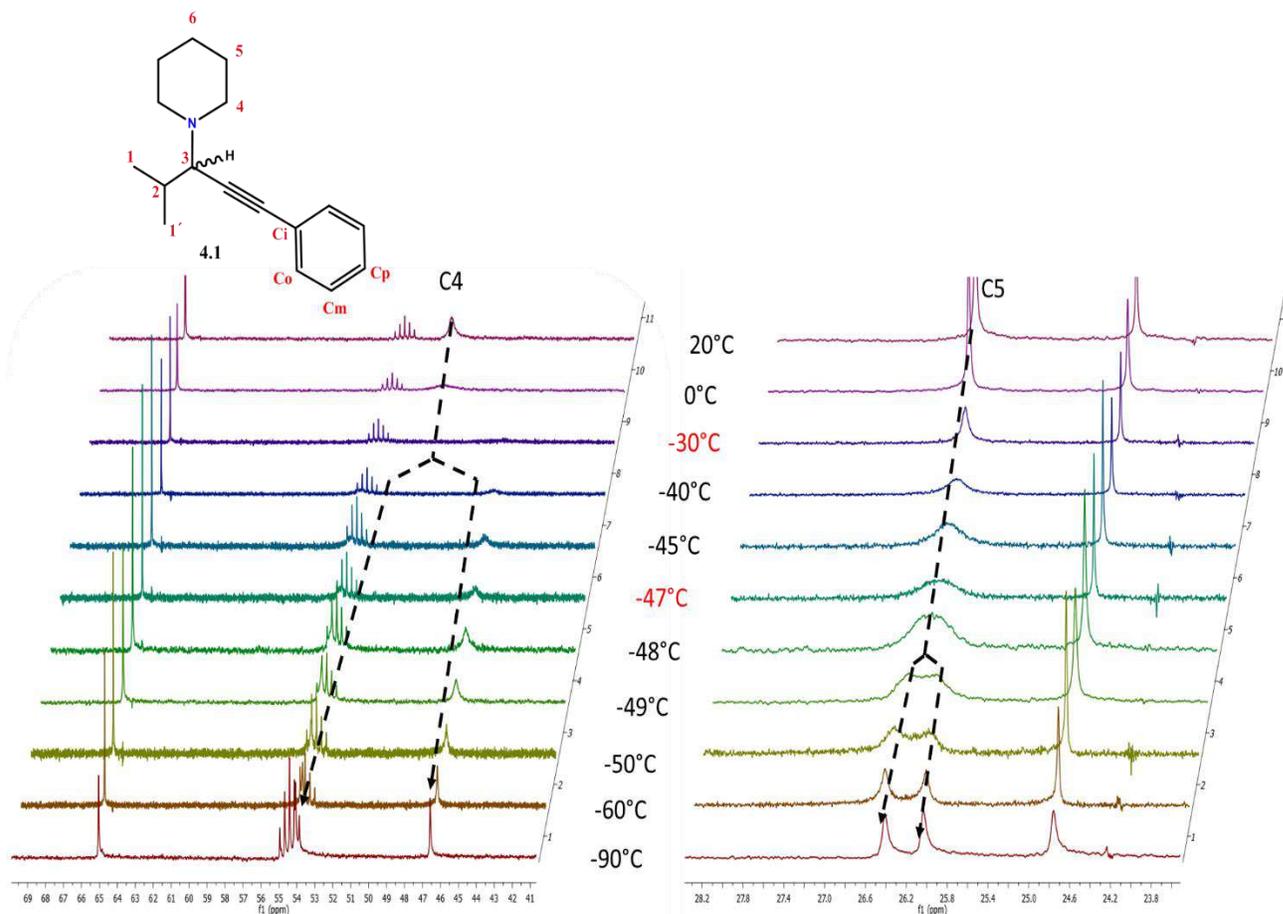


Figura 4.11. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CD_2Cl_2) de temperatura variable, de 20 a -90°C , del compuesto **4.1**

En el compuesto **4.1**, la energía de activación (ΔG^\ddagger) que se requiere en los procesos fluxionales de la molécula, se calculó con la ecuación de Gutowsky Holm¹⁷⁷.

$$\Delta G^\ddagger = 1.914 \times 10^{-2} T_c \left[9.972 + \log \left(\frac{T_c}{\Delta \nu} \right) \right]$$

Eq.4.1 Ecuación de Gutowsky-Holm para calcular la energía de activación (ΔG^\ddagger) a partir de los datos de RMN.

De los espectros de RMN de ^{13}C se tienen los valores de $\Delta \nu$ (3032 Hz), T_c (243.1 K) y se calcula para C4 un ΔG^\ddagger de 41.3 kJ/mol y para C5 un ΔG^\ddagger de 43.9 kJ/mol, con un valor de $\Delta \nu$ de 152 Hz y de T_c de 226.1 K.

La diferencia entre ambos valores no es significativa, lo que indica que describen el mismo fenómeno, para el cual el valor promedio es de 42.6 kJ/mol.

La comparación de la energía de la barrera de inversión del anillo del compuesto **4.1** [42.6 kJ/mol] con el derivado de la morfolina **4.2**, $\Delta G^\ddagger = 43.5$ kJ/mol, indica que se trata del mismo fenómeno. La energía de activación de **4.1** y **4.2** es similar a la de la inversión de la morfolina (NH) es de 41.4 kJ/mol y la de la piperidina (NH) de 43.5 kJ/mol¹⁷⁸. El efecto de la diferenciación de los carbonos es debido al centro estereogénico C3 diferenciándose los carbonos diastereotópicos C4, C4', C5 y C5', este fenómeno también ha sido observado previamente en ditiazinanos con un N-sustituyente quiral. La N-[(R)-1-metilbenzil]ditiazina presenta una energía de inversión del ciclo de 49.5 kJ/mol¹⁷⁹, la cual se encuentra en el rango de los valores observados en este trabajo.

4.4 Conclusiones

- Se encontraron las condiciones adecuadas para la síntesis de propargilaminas por reacciones de acoplamiento A^3 , catalizadas por los compuestos $cNH \rightarrow AgX$ (**3.2**) y $cNH \rightarrow Ag^+ \leftarrow cNH$ (**3.5**). La reacción en blanco (sin catalizador) no genera la propargilamina y demuestra que es necesario el metal para que la reacción se lleve a cabo.
- La repercusión del rendimiento en el cambio de la amina, sugiere que ésta es la base que desprotona el alquino coordinado al catalizador. Además, es de observarse el efecto estérico del catalizador **3.5**, el cual merma el rendimiento de obtención de **4.2** cuando se utiliza la morfolina como base. Observando un efecto sinérgico del volumen del catalizador y la basicidad de la amina, el cual disminuye el rendimiento de la reacción.
- Se encontró que la reacción de acoplamiento A^3 , en las condiciones establecidas, da mejores rendimientos con aldehídos alifáticos. Las condiciones de reacción y el método de purificación de los crudos de reacción con aldehídos aromáticos, así como el mecanismo de reacción, requieren de un estudio más detallado.
- La formación del centro estereogénico y el efecto estérico en las propargilaminas **4.1** y **4.2** permitió estudiar los equilibrios conformacionales de los anillos.
- Se calcularon las energías de activación de la inversión de los heterociclos. La presencia del centro estereogénico en C3 diferencia los carbonos del heterociclo, en los compuestos **4.1** y **4.2**.
- Se estableció que conformero preferido en **4.1** y **4.2** a -90 °C mantiene una relación anti entre H2-H3 y par de electrones libres del nitrógeno-alquino.

Capítulo 5: Síntesis y caracterización de α-cetoiminas (5.1-5.4) y diiminas no-simétricas N-β-cloroetilo (5.5 y 5.6)

5.1 Introducción

En este capítulo se presenta la síntesis de dos diiminas no-simétricas derivadas del metilglioxal con el propósito de obtener imidazolios no-simétricos que puedan funcionar como ligantes para la formación de catalizadores enantioselectivos. Se reporta también la caracterización de α-cetoiminas derivadas de metilglioxal y fenilglioxal, intermediarios en la formación de diiminas. También se discuten las reacciones de síntesis de diiminas con dos N-sustituyentes distintos y sus reacciones de transaminación.

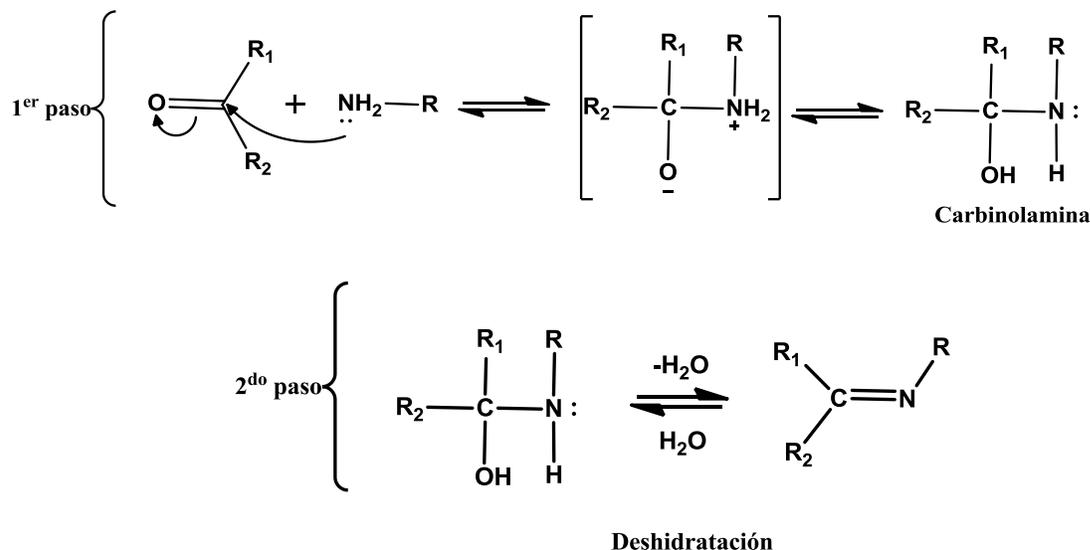
5.2 Antecedentes

Las iminas o azometinos son grupos funcionales con estructura $RR_1C=NR_2$. Estos compuestos se obtienen por condensación de aldehídos o cetonas con aminas primarias o amoníaco. Este grupo funcional es ampliamente estudiado en la química orgánica debido a su presencia en toxinas¹⁸⁰ o su uso como farmacóforo¹⁸¹, entre otros.

La primera síntesis de iminas fue reportada en 1864 por Schiff (bases de Schiff)¹⁸². La obtención de iminas a través de la reacción de aldehídos o cetonas con aminas se puede llevar a cabo en agitación y a temperatura ambiente. También se han reportado otros métodos de síntesis de iminas con diferentes fuentes de energía como: reflujo de metanol o tolueno e irradiación con microondas¹⁸³, IR¹⁸⁴ o ultrasonido¹⁸⁵.

La formación de iminas por condensación, ocurre en dos pasos; primero la adición nucleofílica de una amina al carbonilo de una cetona o un aldehído, que forma una

carbinolamina, y segundo la deshidratación de la carbinolamina que genera el enlace imínico. Esquema 5.1

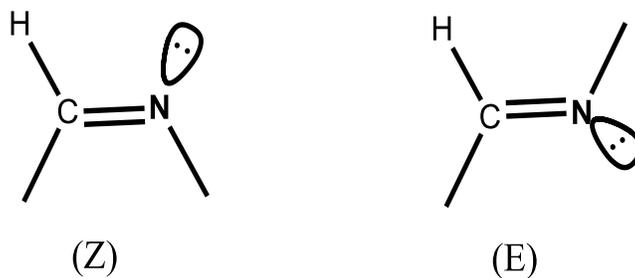


Esquema 5.1. Mecanismo de formación de iminas

Las iminas se clasifican dependiendo del grado de sustitución: en aldiminas derivadas de aldehídos y cetiminas derivadas de cetonas. Cada una de ellas se puede dividir en primarias, cuando el sustituyente R es hidrógeno o secundarias cuando es un grupo alquílico o arílico, Esquema 5.1.

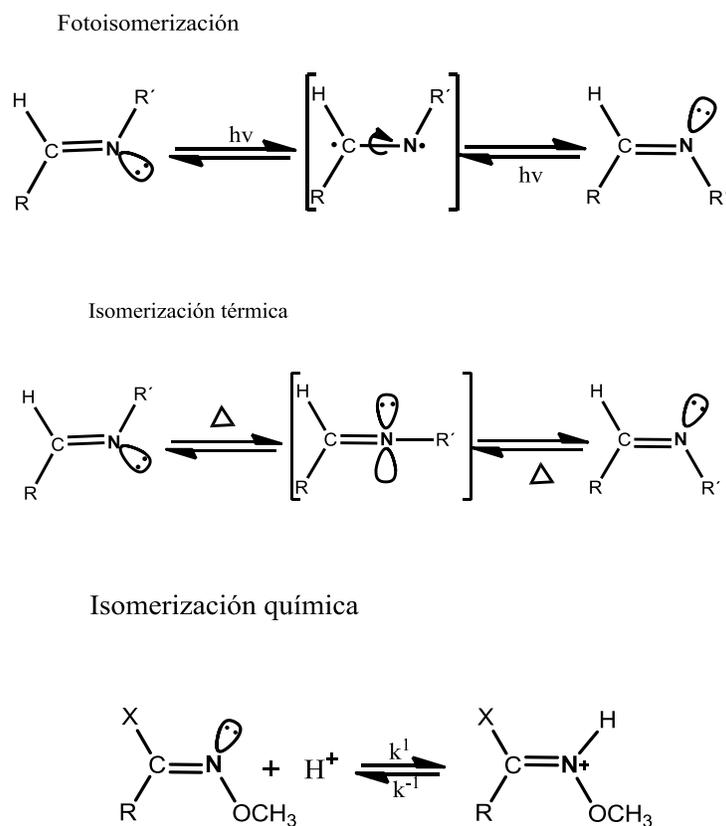
5.2.1 Isomería en las iminas

Al igual que los alquenos, las iminas presentan isomería Z y E, Esquema 5.2.



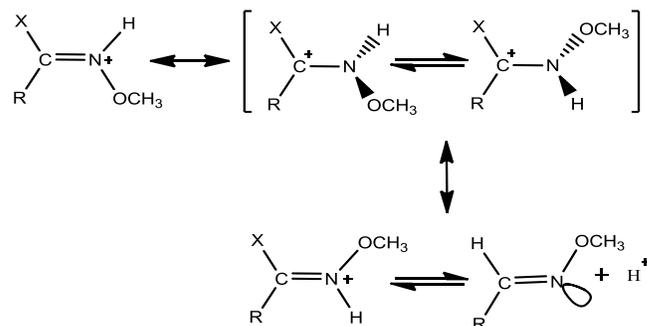
Esquema 5.2. Isomería Z/E en las iminas

La isomerización entre las especies Z y E puede darse por procesos: (a) Fotoquímicos que involucran una especie diradical en el estado excitado y la rotación del enlace C–N.¹⁸⁶ (b) Térmicos que producen la inversión del nitrógeno a través de un estado de transición lineal.¹⁸⁷ (c) Catálisis ácida a través de un catión iminio, Esquema 5.3. Este último, puede isomerizarse por dos mecanismos: (1) El doble enlace de la imina se polariza después de la protonación del nitrógeno y genera un carbocatión, que por el giro del enlace C⁺–N provoca el cambio de posición relativa de los sustituyentes en el nitrógeno. (2) La especie protonada establece un equilibrio con una especie nucleofílica presente en la reacción, al enlazarse al carbón imínico y polarizar el doble enlace genera un intermediario neutro. La inversión del nitrógeno se da cuando gira el enlace C–N y la imina se regenera con la eliminación del nucleófilo¹⁸⁸, Esquema 5.4.

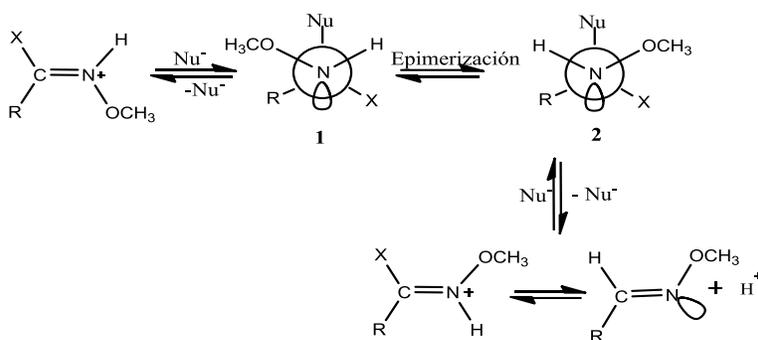


Esquema 5.3. Procesos de isomerización de las iminas

Mecanismo 1



Mecanismo 2



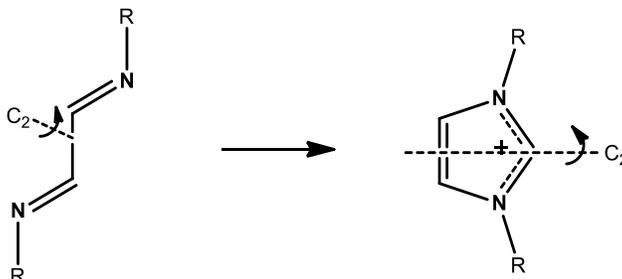
Esquema 5.4. Mecanismos de isomerización química de iminas

5.2.1 α- Diiminas disimétricas

Desde los reportes de Brookhart^{179,190} sobre el uso de α-diiminas como ligantes en catalizadores de polimerización de olefinas, estos compuestos han sido ampliamente usados y su estudio no ha perdido interés^{191,192}.

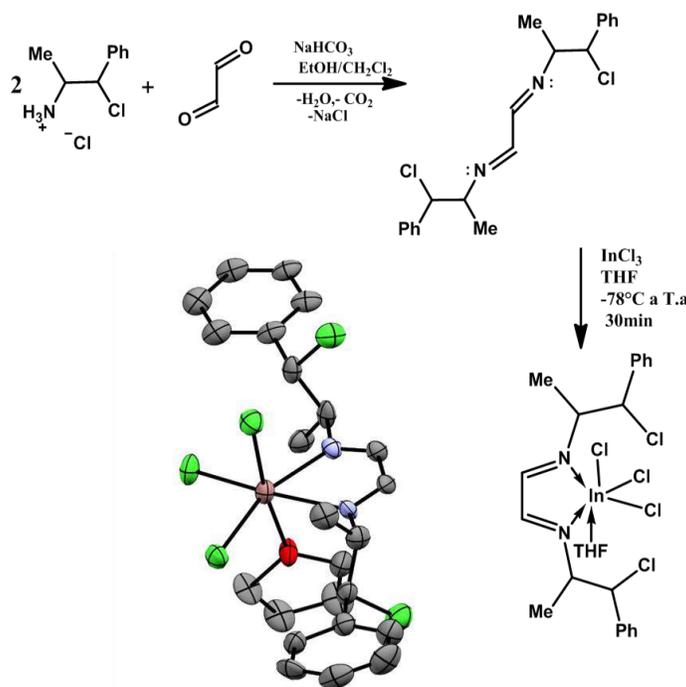
Tanto las diiminas como las cetoiminas son importantes en la química orgánica e inorgánica, por su alquilación o reducción para formar amino-alcoholes¹⁹³⁻¹⁹⁸, diaminas¹⁹⁹ alquiladas o hidrogenadas. En la formación de complejos metálicos se pueden estabilizar radicales libres^{200,201} y en síntesis orgánica son materia prima para la formación de β-lactamas²⁰² o bis-β-lactamas²⁰³, entre otros.

Como ya se ha discutido (Sección 1.2.1), uno de los métodos más importantes para la síntesis de imidazolios, es la ciclación de α-diiminas, primordialmente α-diiminas disimétricas, que dan lugar a imidazolios con la misma simetría, Esquema 5.5



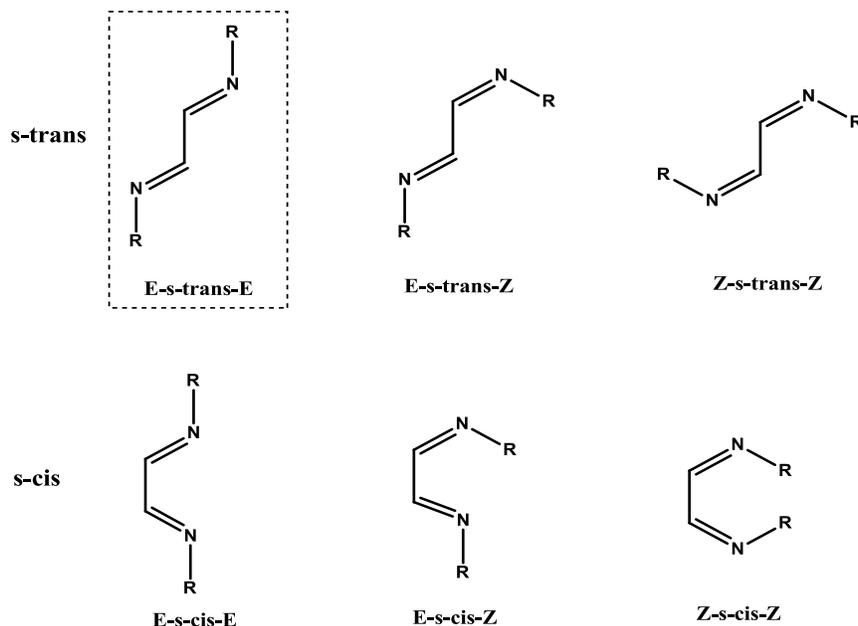
Esquema 5.5 Diiminas e imidazolios disimétricos

Recientemente en nuestro grupo, se reportó la síntesis de diiminas disimétricas a partir de β-cloroamonios⁸¹. Estas diiminas son ligantes apropiados para coordinar metales del grupo 13⁸¹, Esquema 5.6. En los últimos años, compuestos metálicos similares han sido utilizados como catalizadores en epoxidaciones²⁰⁴ y alquilaciones con rearrreglos interesantes²⁰⁵.



Esquema 5.6. 1,4-Bis-[(S,S)-1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-1,4-diazabutadieno coordinado con tricloruro de indio.

La conformación que adquieren las diiminas para generar heterociclos es sinperiplanar (s-cis), Esquema 5.6, aun cuando no es la conformación más estable. El estudio teórico de las conformaciones de mínima energía de diiminas⁸¹ y la comparación con estructuras cristalinas, indican que la conformación más estable en las diiminas es la conformación E-s-trans-E, con los grupos funcionales imínicos antiperiplanares (s-trans) y cada imina con isomería E²⁰⁶, Esquema 5.7.



Esquema 5.7. Isómeros posibles de α -diiminas

Además, en la difracción de rayos-X de las diiminas estudiadas⁸¹ es posible observar que su conformación también guarda la simetría C_2 , Figura 5.1.

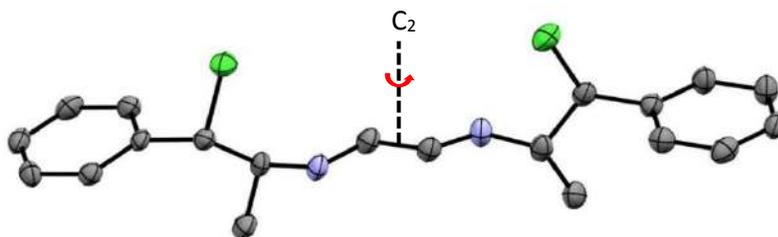
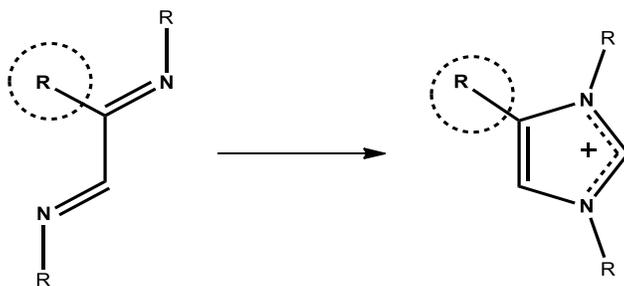


Figura 5.1. Estructura cristalina de la diimina disimétrica, 1,4-*bis*-[(*S,S*)-1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-1,4-diazabutadieno

5.2.1 α- Diiminas no-simétricas

Se sabe que los ligantes disimétricos en catálisis disminuyen el número de posibles complejos isoméricos, los diferentes arreglos sustrato-catalizador y el número de reacciones alternas tienen un efecto en el aumento de la enantioselectividad.²⁰⁷ Ejemplo de ello, son los ligantes quirales: BINOL, BINAP, BOX, MeDuPhos y complejos de Salen, entre otros, que originan catalizadores enantioselectivos usados en un amplio rango de reacciones.²⁰⁸

Por otro lado, los ligantes no-simétricos han dado mejores resultados enantioselectivos en comparación con los disimétricos, debido a que los ligantes no-simétricos permiten un mayor control en la enantioselectividad²⁰⁷, Esquema 5.8.

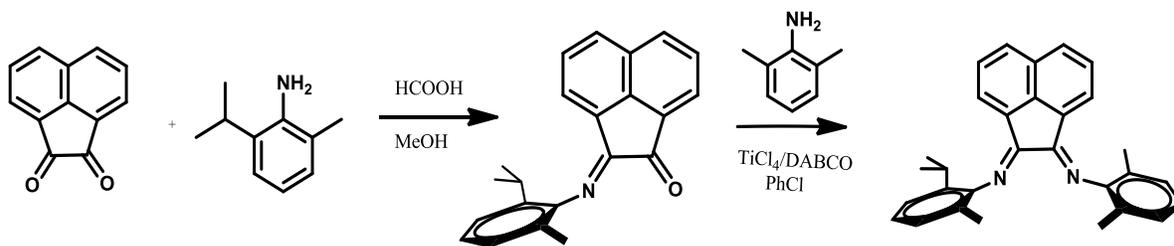


Esquema 5.8 Propuesta de síntesis de diiminas e imidazolios no-simétricos

Las diiminas no-simétricas se han reportado como ligantes en catálisis de polimerizaciones^{209,210} y como materias primas de imidazolios, en la formación de carbenos²¹¹.

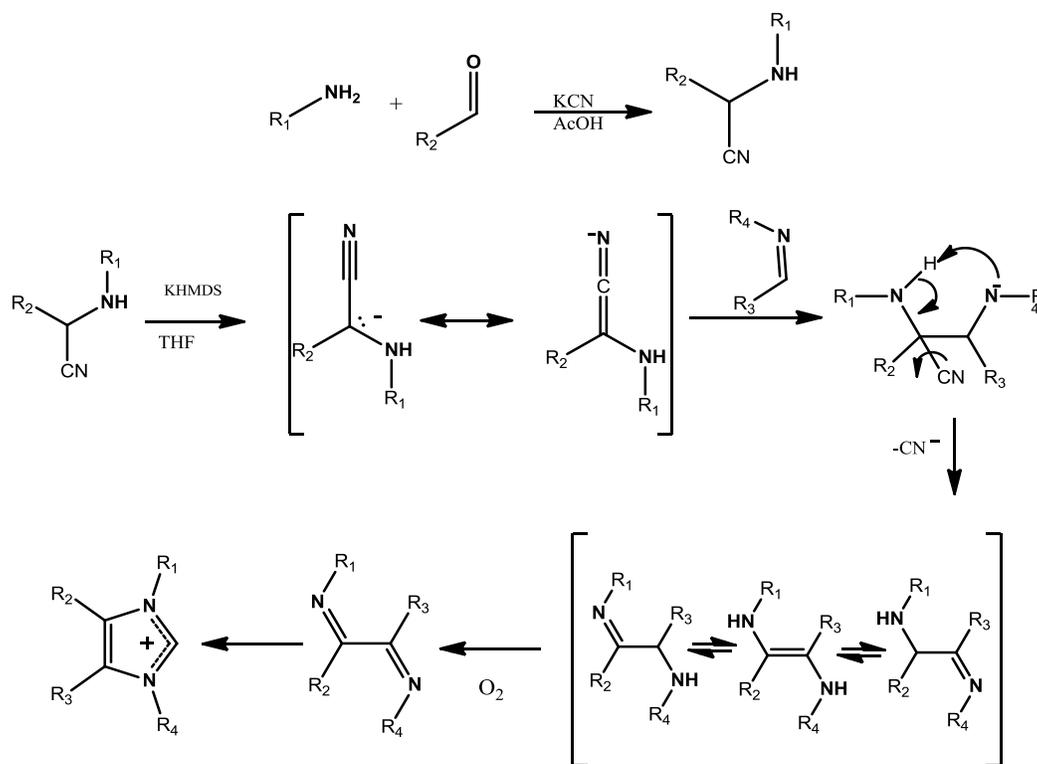
5.2.1.1 Síntesis de α- Diiminas no-simétricas

Uno de los métodos de síntesis de diiminas no-simétricas es la condensación de anilinas, Esquema 5.9. En un primer paso ocurre una monocondensación que genera una cetoimina, seguida de una condensación catalizada por TiCl_4 , en una reacción irreversible.²⁰⁹



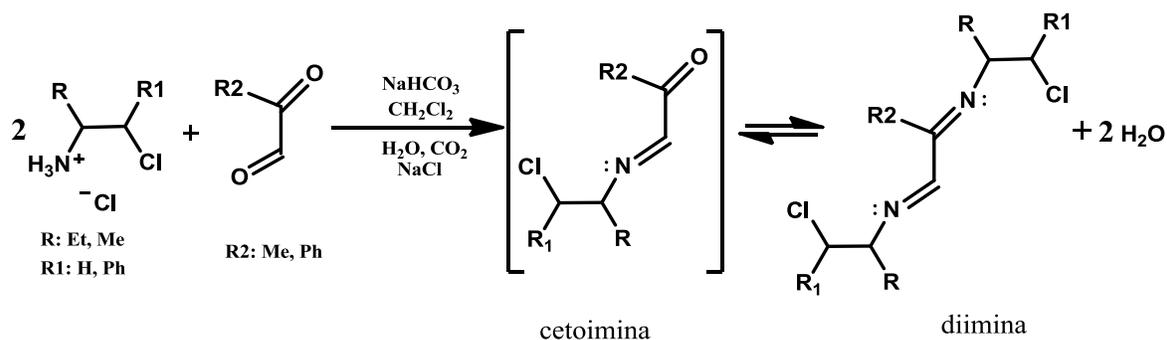
Esquema 5.9 Síntesis de diimina no-simétrica por condensación de anilina.

Otro método de síntesis parte de α -aminonitrilos sintetizados por la reacción de Strecker, Esquema 5.10. La desprotonación del α -aminonitrilo y la adición de una imina dan una reacción de acoplamiento cruzado de aldiminas, seguida de oxidación al medio ambiente de la enediamina resultante que genera la diimina. Esta última por ciclación da lugar al imidazolio.²¹¹



Esquema 5.10 Síntesis de diiminas no-simétricas por acoplamiento aldiimínico con α -aminonitrilos.

En este capítulo se presenta el estudio de reacciones de condensación para sintetizar diiminas no-simétricas a partir de los cetoaldehdos derivados de metil y fenil glioxal, con el objetivo de sintetizar imidazolios con simetría C₁ los cuales puedan funcionar como ligantes quirales para la catálisis estereoselectiva de reacciones multicomponentes. También se discute la separación y caracterización de los intermediarios cetoimínicos, Esquema 5.11.

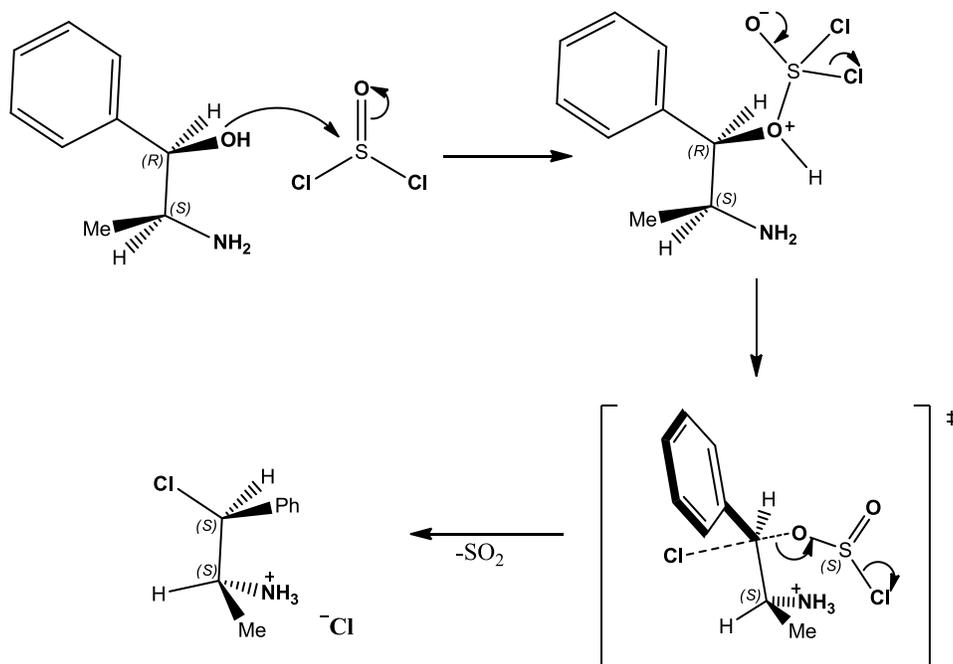


Esquema 5.11 Síntesis de diiminas no-simétricas a partir de cetoiminas

5.3 Resultados y discusión

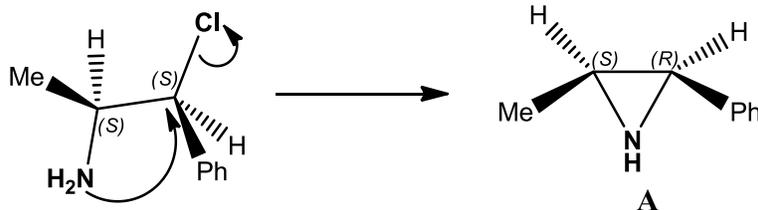
5.3.1 Síntesis de los β-cloroamonios 1.3 y 1.4

La síntesis de los clorhidratos de las: [(R)-1-clorobutan-2-il]-amina **1.4**,⁸¹ y la mezcla racémica [(S,S) 1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-amina y [(R,R) 1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-amina **1.3**,²¹² se lleva a cabo por la cloración con cloruro de tionilo de los aminoalcoholes (R)-2-aminobutanol y la mezcla racémica (1S,2R) y (1R,2S) del 1-fenil-2-aminopropan-1-ol. La reacción ocurre por un mecanismo S_N², con inversión de la configuración de C1. En el esquema 5.12 se muestra el mecanismo de reacción del (1R,2S) 1-fenil-2-aminopropan-1-ol que genera el cloruro (1S,2S) 1-cloro-1-fenil-2-propanamónio.



Esquema 5.12 Mecanismo de la reacción de cloración de aminoalcoholes *vía* S_N2 .

La formación de la sal de amonio resulta conveniente porque protege al nitrógeno al impedir la formación de aziridinas, moléculas cíclicas de tres miembros que se forman por un ataque nucleofílico intramolecular en la cloramina²¹³, Esquema 5.13.



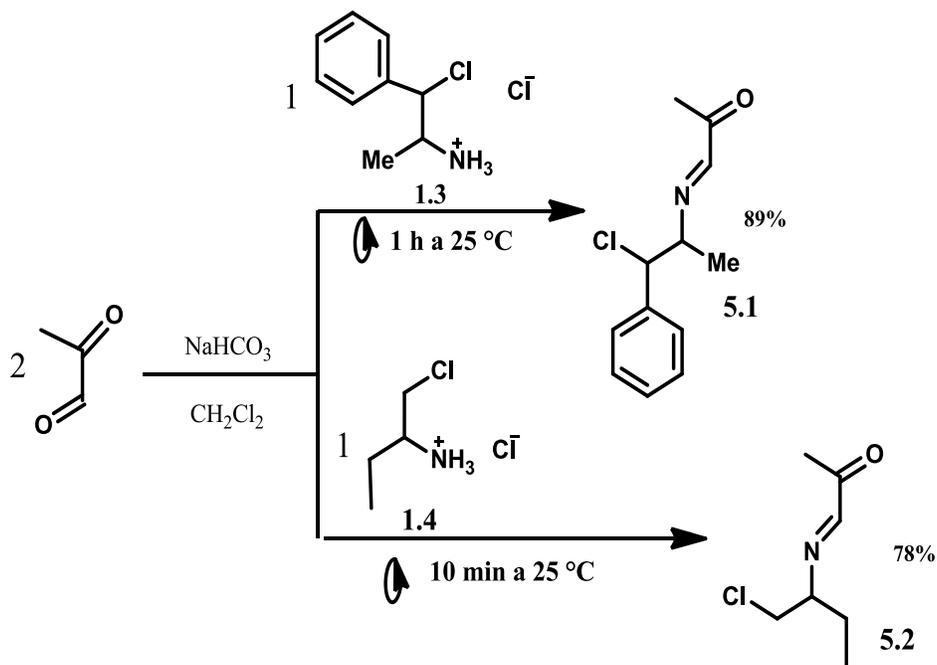
Esquema 5.13. Formación de aziridina A [(2S,3R)-2-metil-3-fenil-aziridina]

La condensación de uno o dos equivalentes de cloroetilamonio con glicoxal produce la diimina. En esta reacción, la α -aldehído-imina no se pudo aislar debido a que el glicoxal contiene dos grupos α -aldehídicos con la misma reactividad. No siendo así en el metilglicoxal o fenilglicoxal, que son moléculas α -cetoaldehídicas. En estas moléculas se espera una reacción quimioselectiva en donde la primera condensación se de en la función aldehídica ya que el mayor efecto estérico e inductivo en el grupo ceto disminuye su reactividad.

5.3.2 Síntesis y caracterización de α-cetoiminas 5.1-5.4

Para la síntesis de las α-cetoiminas preparadas en esta tesis se escogieron dos métodos: las condiciones de reacción por agitación a temperatura ambiente^{81,206} o con irradiación de ultrasonido¹⁸⁵, debido a los buenos rendimientos de estas técnicas.

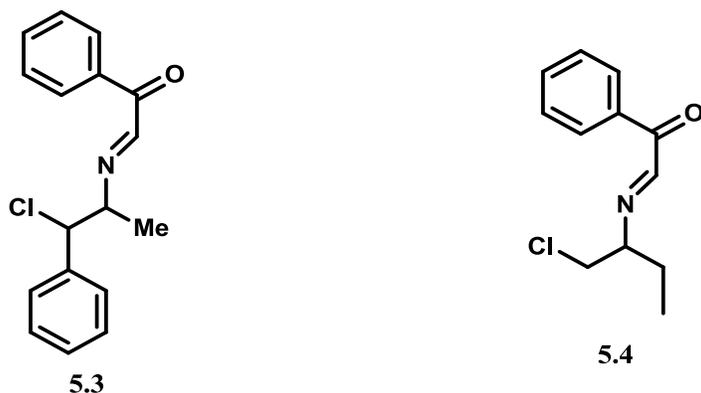
La condensación de las sales de amonio **1.3** y **1.4** con el metilglioal, en solución acuosa al 40 % y en presencia de NaHCO₃ en CH₂Cl₂, en agitación, permitió aislar las α-cetoiminas **5.1** (89%) y **5.2** (78%), en tiempos de reacción de 1h y 10 min respectivamente. Mientras que el uso de ultrasonido o tiempos mayores de reacción, condujeron a mezclas de las α-cetoiminas **5.1** o **5.2** y de la diimina correspondiente (**5.5** o **5.6**). Para obtener como producto único las α-cetoiminas **5.1** o **5.2**, fue necesario agregar dos equivalentes de metilglioal, Esquema 5.14.



Esquema 5.14. Síntesis de cetoiminas por agitación

Por otro lado, la condensación con fenilgloxal no requiere de exceso del cetoaldehído. Los mejores rendimientos se obtuvieron en ultrasonido. Las cetoiminas **5.3** y **5.4** son el único producto de la condensación.

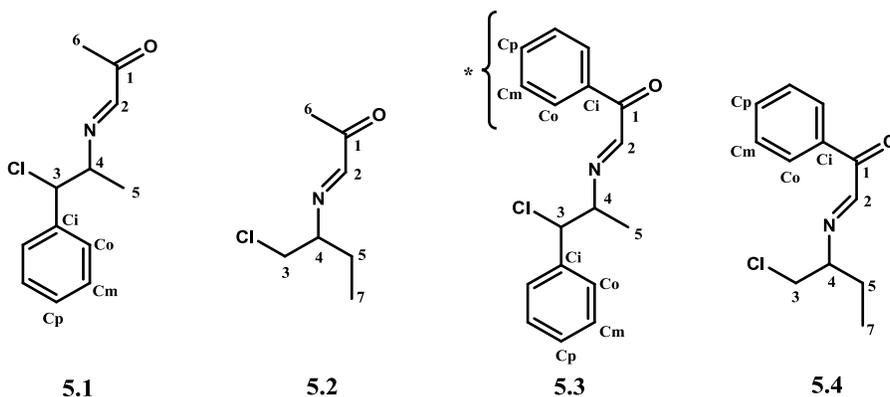
Tabla 5.1. Comparación de los rendimientos de **5.3** y **5.4** usando ultrasonido o agitación.



	5.3		5.4	
	Ultrasonido 55 KHz	Agitación	Ultrasonido 55 KHz	Agitación
1 h	68%	48%	80%	60%
2 h	76%	51%	87%	78%
3 h	80%	62%	-	-

Las estructuras de las α-cetoiminas **5.1-5.4** se elucidaron por RMN de ^{13}C y ^1H , experimentos APT y correlaciones HETCOR y COSY. En los espectros de RMN de ^{13}C se observan los dos grupos funcionales, la señales de los carbonos: imínico (C2) en ~160 ppm, del metilcetónico (C1) en ~200 ppm y del fenilcetónico (C1) en ~190 ppm, Tabla 5.2.

Como se observa en la Tabla 5.2, el desplazamiento químico del carbono imínico (C2) no cambia significativamente con la naturaleza del N-sustituyente, en todos los casos la señal de C2 aparece 160 ppm.

Tabla 5.2. Desplazamientos químicos (δ /ppm) de ^{13}C (68 MHz, CDCl_3) de las α -cetoiminas **5.1-5.4**.


	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C _i	C _o	C _m	C _p
5.1	200.0	160.3	66.8	71.8	20.0	24.9		138.7	128.8	127.9	128.8
5.2	199.6	160.6	47.1	73.1	26.4	24.7	10.3				
5.3	191.0	160.0	67.3	73.0	20.1			138.7	128.8	128.0	128.8
								*135.0	*130.9	*128.6	*133.8
5.4	190.5	160.4	47.5	74.4	26.0		10.6	*135.0	*130.6	*128.5	*133.7

*señales aromáticas del sustituyente fenilcetónico

Con respecto a la RMN de ^1H , el cambio del sustituyente cetónico es perceptible en el protón imínico, H2 en las metilcetoiminas **5.1** y **5.2** que aparecen a frecuencias menores que las fenilcetoiminas **5.3** y **5.4** ($\Delta\delta = \sim 0.5$ ppm), Tabla 5.3.

Tabla 5.3: Desplazamientos químicos (δ /ppm) de ^1H (270 MHz, CDCl_3) de las α -cetoiminas **5.1-5.4**.

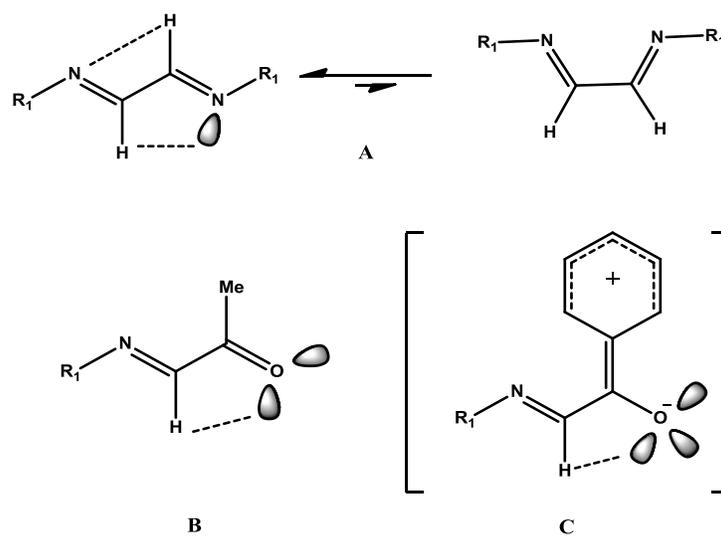
	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H arom
5.1	7.64	4.91	3.77	1.05	2.43		7.36
5.2	7.44	3.48 y 3.58	3.15	1.52 y 1.63	2.26	0.73	
5.3	8.16	5.04	3.86	1.10			7.83
5.4	8.01	3.65 y 3.71	3.27	1.65 y 1.71		0.85	7.87

5.3.1.1 Influencia de enlaces de hidrógeno en la conformación de las cetoiminas

Se ha reportado que las señales de los protones C–H aldiimínicos de α -diiminas se encuentran a frecuencias mayores cuando están en una conformación *s-trans* respecto a la *s-cis*²¹⁴.

La desprotección de estos protones se atribuye a su interacción con los heteroátomos por lo que la conformación *s-trans* es la de menor energía, Esquema 5.13(a).

En las cetoiminas, la diferencia de desplazamientos de H₂ entre los derivados metil (5.1 y 5.2) y fenilcetonas (5.3 y 5.4) se debe a una mayor interacción del protón con las cetoiminas derivadas de fenilgloxal, provocado por la deslocalización del grupo fenilo y el carbonilo que aumenta la polarización del doble enlace C=O, Esquema 5.15(c).



Esquema 5.15 Enlaces de hidrógeno en diiminas y cetoiminas.

Esta polarización del enlace en el carbonilo cetónico también se observa en la banda de infrarrojo del C=O que aparece a menor frecuencia en los compuestos 5.3 y 5.4, respecto a las de los derivados metilcetoiminas 5.1 y 5.2. Lo anterior indica un menor carácter de doble enlace que refuerza la teoría de una mayor polarización del enlace hacia el oxígeno y por ende una mayor afectación del H₂.

Tabla 5.4: Frecuencia de las bandas en IR de las α-cetoiminas 5.1-5.4

	ν_{\max} C=O (cm ⁻¹)	ν_{\max} C=N (cm ⁻¹)	ν_{\max} C-Cl (cm ⁻¹)
5.1	1703	1646	714
5.2	1704	1647	740
5.3	1665	1644	729
5.4	1661	1634	739

5.3.1.2 Optimización de las estructuras y confórmero preferido en las cetoiminas 5.1- 5.4.

Se llevó a cabo un estudio teórico (B3LYP/6-311++G(2d,2p)) sobre los confórmeros de menor energía para las estructuras cetoimínicas **5.2** y **5.4**. El mismo tipo de cálculos en derivados diimínicos mostraron que el confórmero de mayor estabilidad es el E-*trans*.

En las fenilcetoiminas, las estructuras optimizadas presentan un ángulo de torsión O–C–N menor al esperado de 180°. Se encontraron ángulos de 149.5° (**5.3**) y 147.4° (**5.4**) que indican que el sistema cetoimínico no es plano y que los grupos fenilo y carbonilo son coplanares. A diferencia de lo observado en los derivados metilcetoiminas **5.1** y **5.3**, el ángulo diedro O–C–N es de 176.2°, cercano a una disposición anti-periplanar.

En la figura 5.2 se muestra el cálculo del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) de las estructuras **5.2** y **5.4** donde se observa el traslape entre los lóbulos del átomo de oxígeno y el protón aldiimínico que refleja la interacción del enlace de hidrógeno C=O···H–C=N.

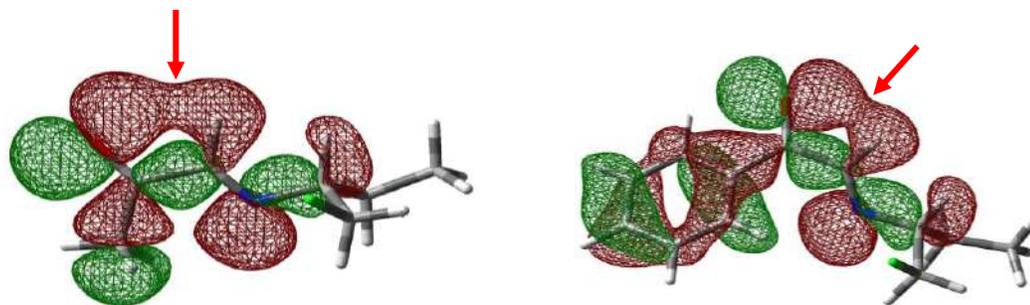
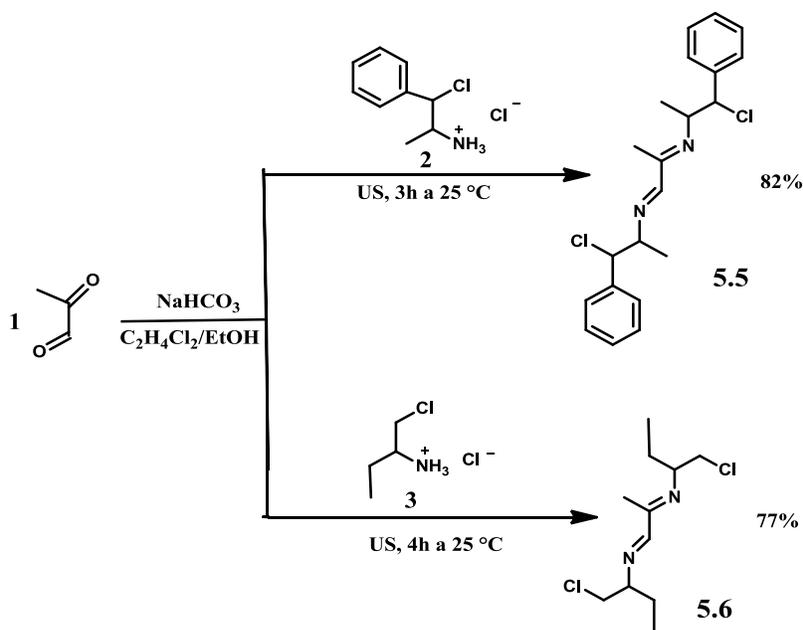


Figura 5.2. Orbitales HOMO de los compuestos **5.2** y **5.4**

5.3.2 Síntesis y caracterización de las diiminas no-simétricas 5.5 y 5.6

Para la obtención de las diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6** se utilizó la mezcla racémica de la sal de amonio **1.3** y el amonio ópticamente puro **1.4** (R).

Los clorhidratos se hicieron reaccionar con una solución acuosa de metilglioal al 40 %, en relación 2:1 respecto al compuesto **5.5** y 3:1 para **5.6**. Las dos reacciones se hicieron en presencia de NaHCO₃ en una mezcla 70/30 de C₂H₄Cl₂/EtOH. Para la síntesis de las diiminas no-simétricas se empleó irradiación de ultrasonido que dio mejores rendimientos, Esquema 5.16.



Esquema 5.16. Síntesis de diiminas no-simétricas. *US (ultrasonido)

Las reacciones a temperatura ambiente por tiempos largos (24 h) no son completas, se obtienen mezclas (67/33 %) de diimina y cetoimina. Las reacciones con ultrasonido durante 4 h conducen a las diiminas en altos rendimientos.

Las condiciones de reacción usadas en la síntesis de las diiminas **5.5** y **5.6** no fueron adecuadas con el fenilglioal, obteniéndose las cetoiminas **5.3** y **5.4**.

Para forzar la síntesis de diiminas derivadas de fenilglioal, se cambiaron los disolventes, el tiempo y la temperatura de reacción irradiando con ultrasonido o microondas, sin éxito.

En otros intentos para llegar a las diiminas con un grupo fenilo se usó un ácido de Lewis, el $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ para activar el grupo carbonilo. Se pensó que la formación del aducto $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{BF}_3$ polarizaría el doble enlace del grupo cetónico, activándolo y facilitando la segunda reacción de condensación, sin embargo, ésta no se lleva a cabo.

La formación del aducto $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{BF}_3$ se confirmó por comparación de los espectros de RMN de ^{13}C y APT. La RMN de ^{13}C permitió ver los efectos de la coordinación en el carbono cetónico C1 que se desplaza a frecuencias bajas (10 ppm), mientras que el carbono imínico C2 (164.8 ppm) y en el carbono *orto* del grupo fenilcetónico Co (137 ppm) se desplazan a frecuencias altas, Figura 5.3. Todos estos cambios indican la coordinación $\text{O} \rightarrow \text{BF}_3$. También se establece que el grupo fenilo se deslocaliza al formar el aducto. La deslocalización hace que la electrofilia del grupo carbonilo disminuya e impida la reacción de la amina.

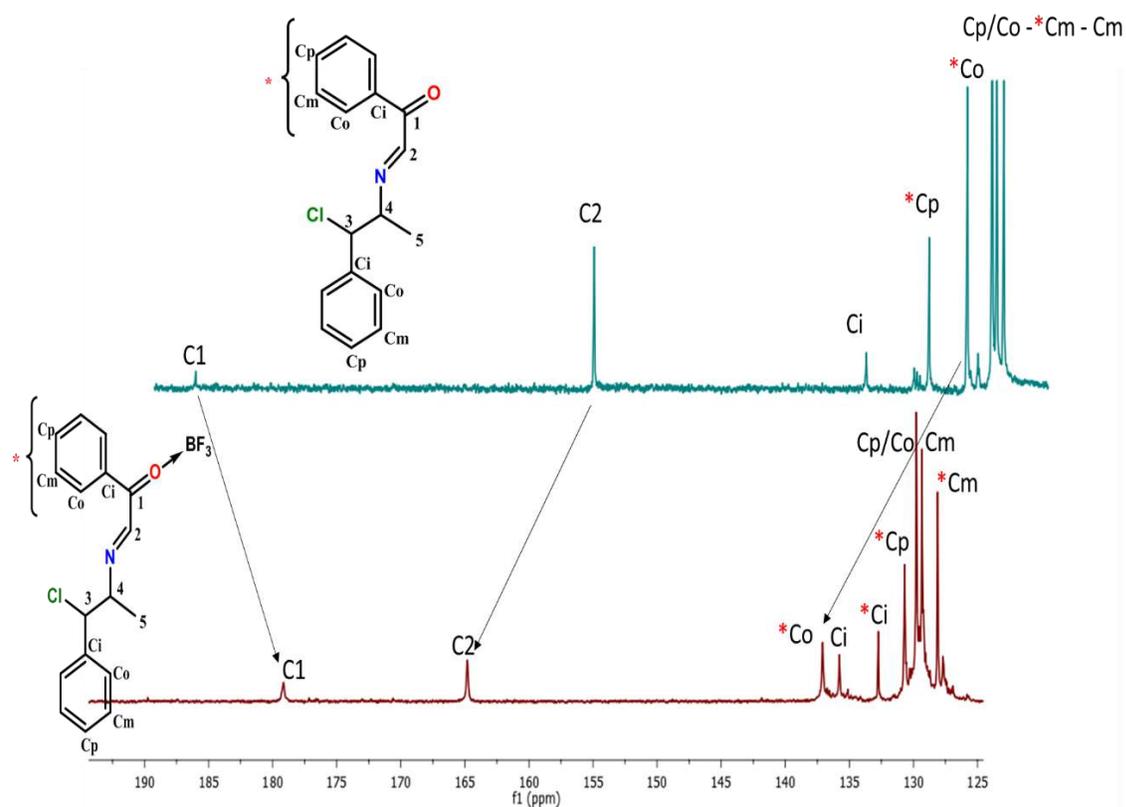


Figura 5.3 Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (68 MHz, CDCl_3) 200-125 ppm del compuesto **5.3** y su complejo BF_3 .

5.3.3 Caracterización de diiminas no-simétricas derivadas de metilgloxal 5.5 y 5.6

El seguimiento de la reacción por RMN de ^{13}C permitió la asignación completa de las señales de los compuestos **5.5** y **5.6**.

Como ejemplo se discute el seguimiento de la obtención de **5.6** a partir de **5.2** por RMN de ^{13}C , la condensación completa del grupo carbonilo del compuesto **5.2**, se establece con la desaparición de su señal en $\delta = 200$ ppm y la aparición de la señal del carbono cetiiminico en 167 ppm. También se observa el mismo efecto de protección en el metilo C6 de **5.2** que desplaza su señal a frecuencias menores ($\Delta\delta=11$ ppm) al formarse la cetiimina **5.6**, Figura 5.4.

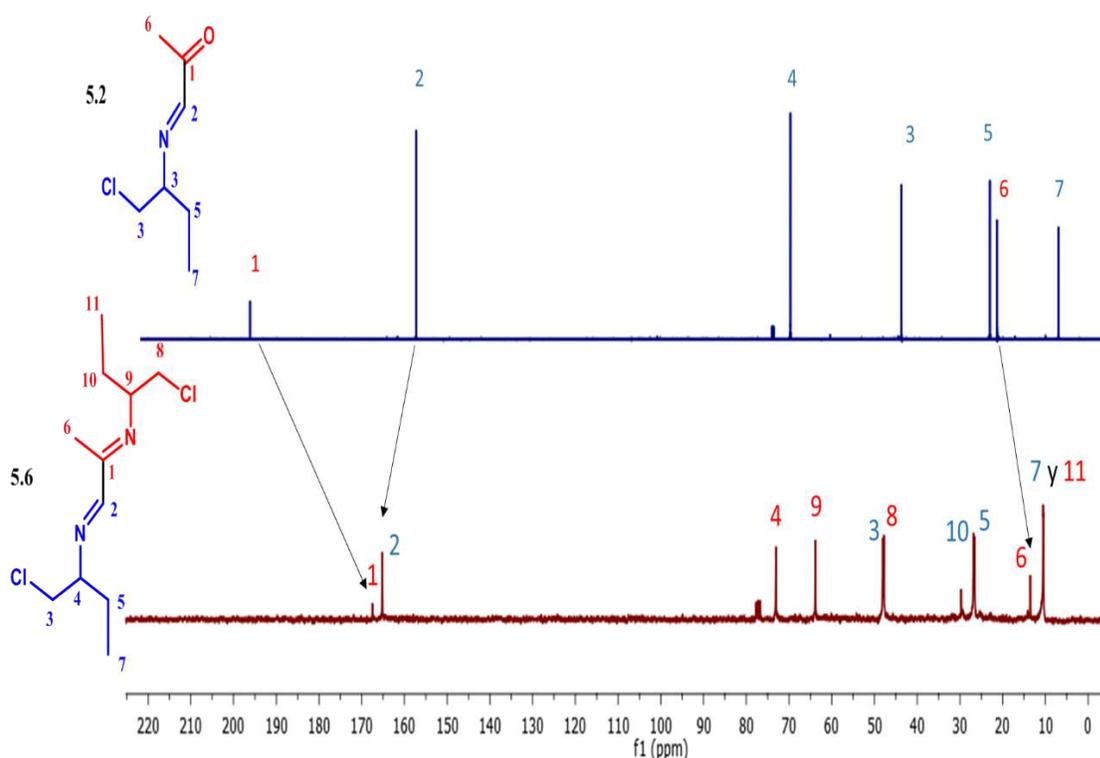
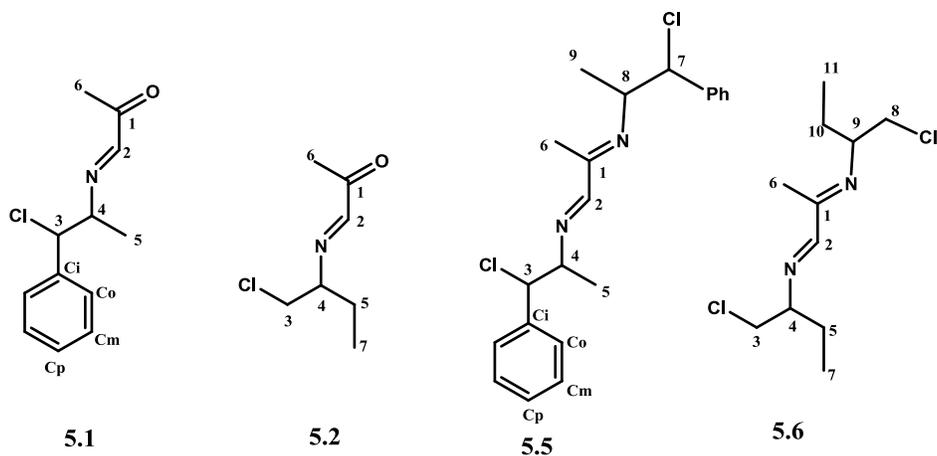


Figura 5.4. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (68 MHz, CDCl_3) del compuesto **5.2** y **5.6**.

Tabla 5.5 Desplazamientos químicos (δ/ppm) de ^{13}C (68 MHz, CDCl_3) de las cetoiminas **5.1** y **5.2** y de las diimina **5.5** y **5.6**.



	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
5.1	200.0	160.3	66.8	71.8	20.0	24.9	-	-	-	-	-
5.5	166.9, 166.8	164.9	68.5, 68.3	71.8, 71.5	20.4, 20.1	13.3	67.6, 67.5	63.1, 62.9	19.1, 19.0	-	-
5.2	199.6	160.6	47.1	73.1	26.4	24.7	10.3	-	-	-	-
5.6	167.5	165.2	48.0	73.1	26.8	13.5	10.5	47.8	63.8	26.5	10.4

La aparición progresiva de las nuevas señales en los espectros de RMN ^{13}C permitió la diferenciación de los N-sustituyentes de la cetoimina **5.2** y diimina **5.6**, los cuales no presentan un efecto inductivo importante, Tabla 5.5.

Para la asignación inequívoca de las señales en los espectros de protón, además de experimentos de correlación en 2D, HETCOR y COSY, se hicieron irradiaciones selectivas de las señales del protón del grupo metino α al nitrógeno aldiimínico (H4) en **5.5** y **5.6**. Esta irradiación permitió la diferenciación de las señales del sustituyente N-β-cloroetilo. En la Figura 5.5 se presenta la asignación completa de los espectros de protón de las iminas **5.5** y **5.6**.

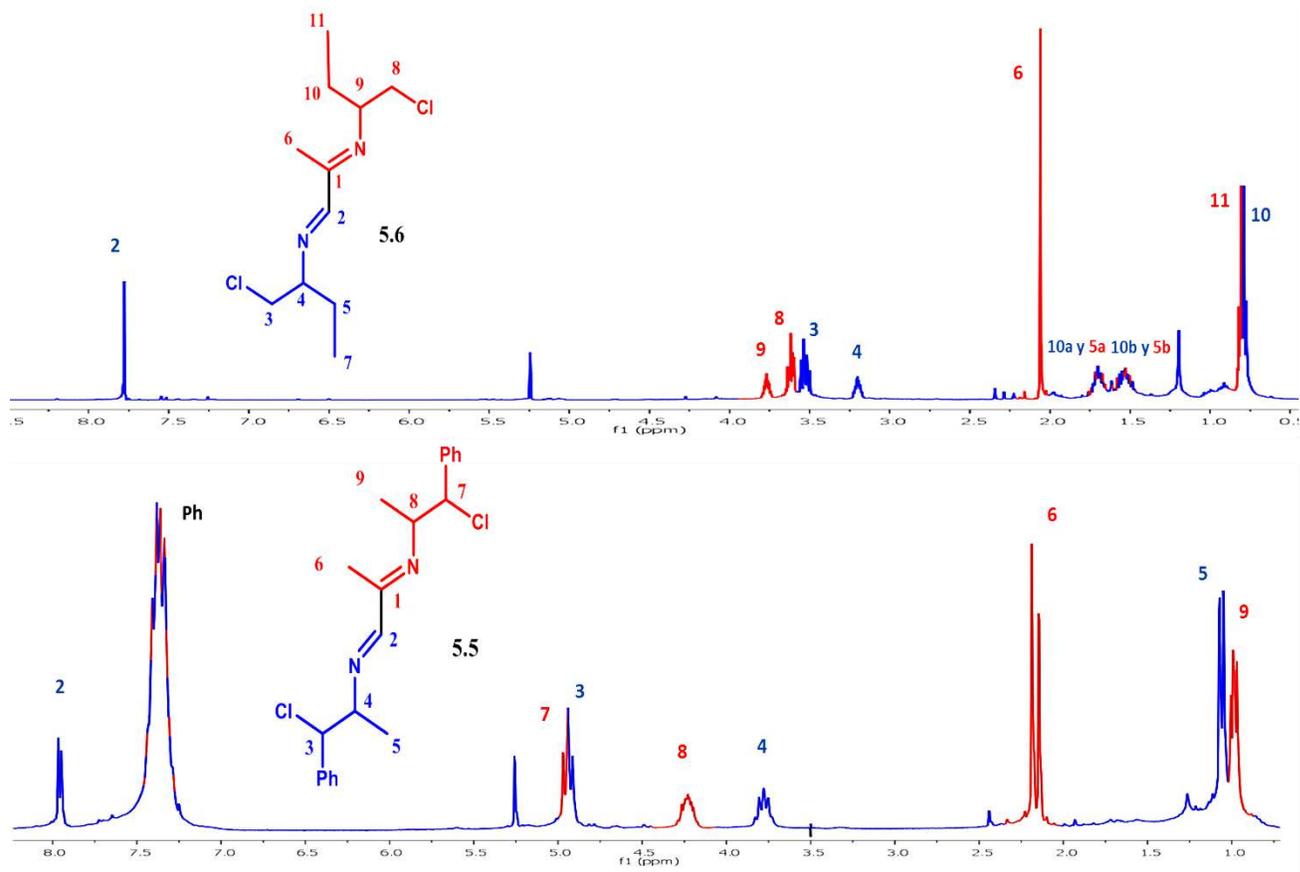


Figura 5.5. Espectro de RMN de ^1H (270 MZ, CDCl_3) de las diiminas **5.5** y **5.6**

Las reacciones para la síntesis de imidazolios no-simétricos derivados de las diiminas **5.5** y **5.6** no son satisfactorias, debido a que en las condiciones de reacción utilizadas para la ciclación de diiminas en el capítulo 1 (Sección 1.3.1), las diiminas **5.5** y **5.6** se hidrolizan a sus sales de amonio.

Isomería en las diiminas no-simétricas 5.5 y 5.6

Las diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6** pueden encontrarse en ocho conformeros, un número mayor que las seis diiminas disimétricas, Esquema 5.17. En las diiminas **5.5** y **5.6**, la no-simetría se produce por la ruptura de la simetría en la posición 2, que genera dos conformeros el *Z-s-trans-E* y el *Z-s-cis-E*.

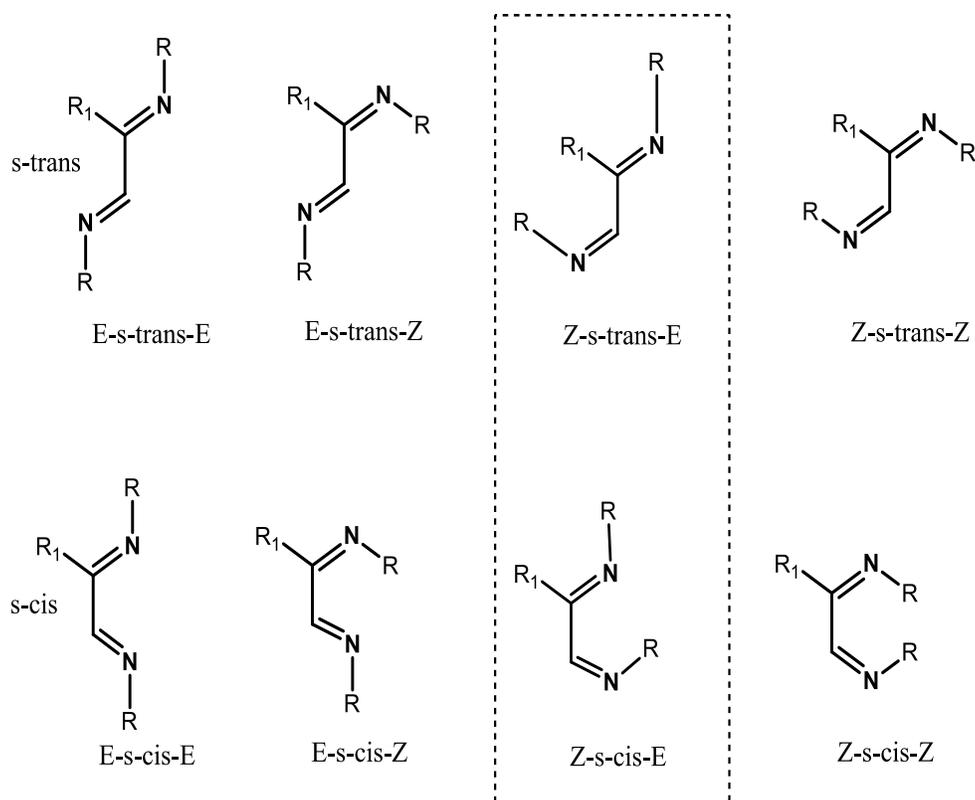


Figura 5.17. Confórmeros posibles en las diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6**

El cálculo de los confórmeros muestra que en las diiminas **5.5** y **5.6**, el confórmero más estable es el *E-s-trans-E*. Ambas moléculas presentan un ángulo de torsión de $\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ de 176.7° que refleja la planaridad del sistema diimínico conjugado, Figura 5.6. En sus orbitales moleculares también se encontraron interacciones de enlace de hidrógeno del nitrógeno de la cetiimina y el protón aldiimínico.

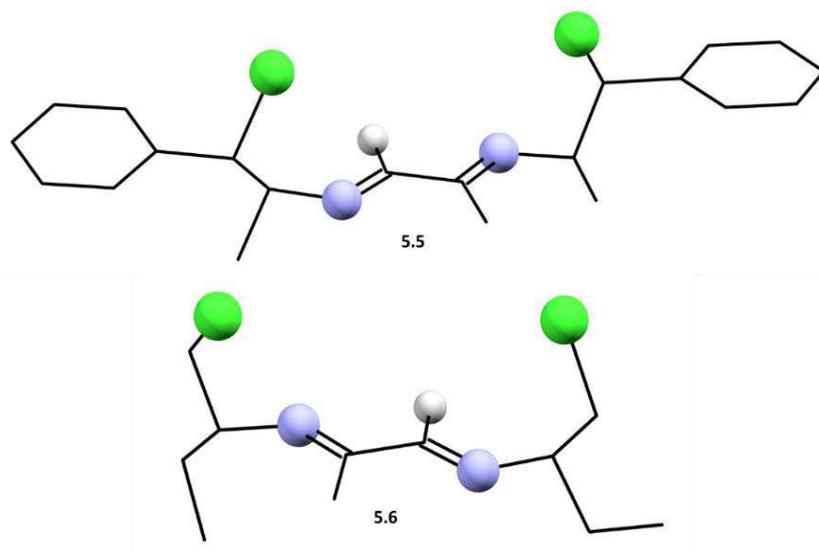
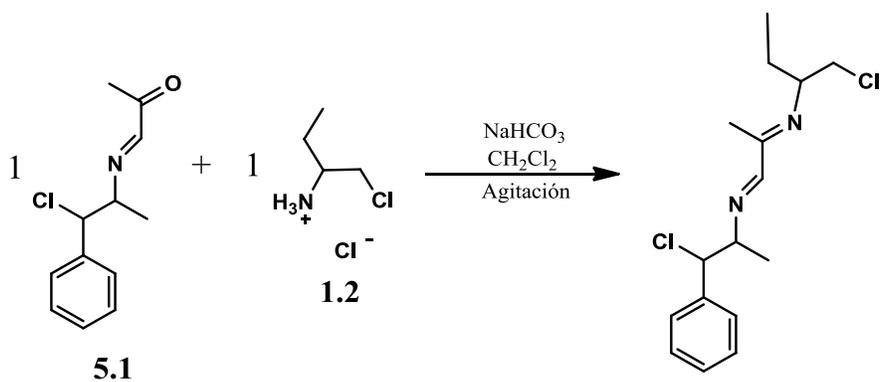


Figura 5.6 Conórmeros de menor energía calculados de diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6**

5.3.4 Síntesis de diiminas mixtas.

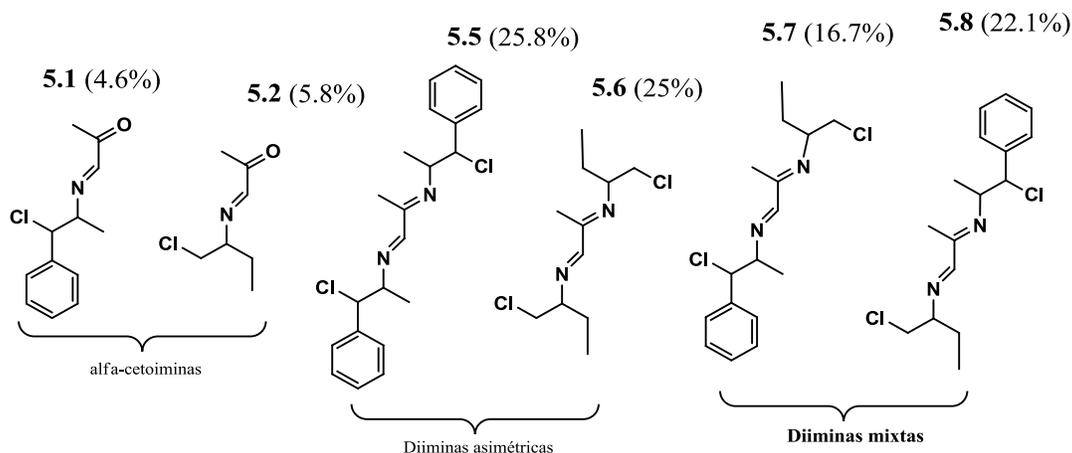
Teniendo las condiciones de reacción definidas y la caracterización completa de las cetoiminas **5.1** y **5.2** y diiminas **5.5** y **5.6**, se sintetizaron diiminas con diferentes sustituyentes en los átomos de nitrógeno. Para la exploración de las condiciones de la reacción de condensación se partió de la α -cetoimina **5.1** y de la sal de amonio **1.2**, Esquema 5.18.



Diimina mixta esperada

Esquema 5.18. Formación de diiminas mixtas a partir de la α -cetoimina **5.1**

En las mezclas de reacción se encontraron seis productos y la identificación de la mezcla de reacción se hizo por comparación con los datos de RMN ^{13}C de los compuestos **5.1**, **5.2**, **5.5** y **5.6**. En la comparación se analizaron los carbonos insaturados y sus sustituyentes a un enlace, Tabla 5.6. En mezcla de reacción se observaron las dos diiminas mixtas **5.7** y **5.8**, además de las diiminas **5.5** y **5.6** junto con las α -cetoiminas **5.1** y **5.2**, Esquema 5.19. Con los porcentajes de **5.1**, **5.2** y **5.5-5.8**, en la mezcla de reacción, obtenidos de los espectros de RMN de ^1H , se establece que, de las diiminas presentes, las más estables en las condiciones de reacción, son **5.5** y **5.6**.



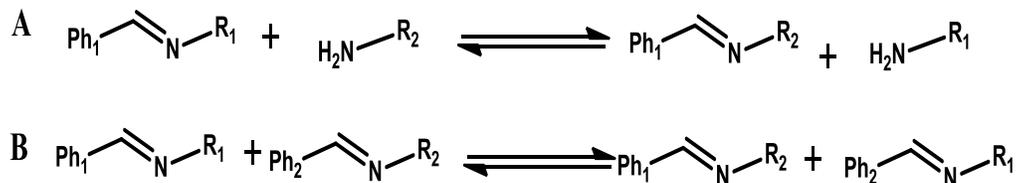
Esquema 5.19 Productos de reacción en la síntesis de diiminas mixtas

Tabla 5.6. Desplazamientos químicos (δ / ppm) de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (68 MHz, CDCl_3) de los carbonos insaturados y sus sustituyentes a un enlace en los compuestos **5.1**, **5.2** y **5.5-5.8**.

	C1	C2
5.1	200.0	160.3
5.2	199.6	160.6
5.5	166.9, 166.8	164.9
5.6	167.5	165.2
5.7	167.7	164.9
5.8	166.76	165.2

Las diiminas presentes en la mezcla de reacción se detectaron también por espectrometría de masas TOF(+). Los iones moleculares corresponden a las moléculas **5.7** y **5.8** (313.1232 uma), **5.5** (375.139 uma) y **5.6** (251.108 uma).

Estos resultados indican que en la reacción ocurren procesos dinámicos de transaminación y metátesis de iminas^{215,216}, Esquema 5.20, hasta llegar a un equilibrio en donde la especie más estable predomina.

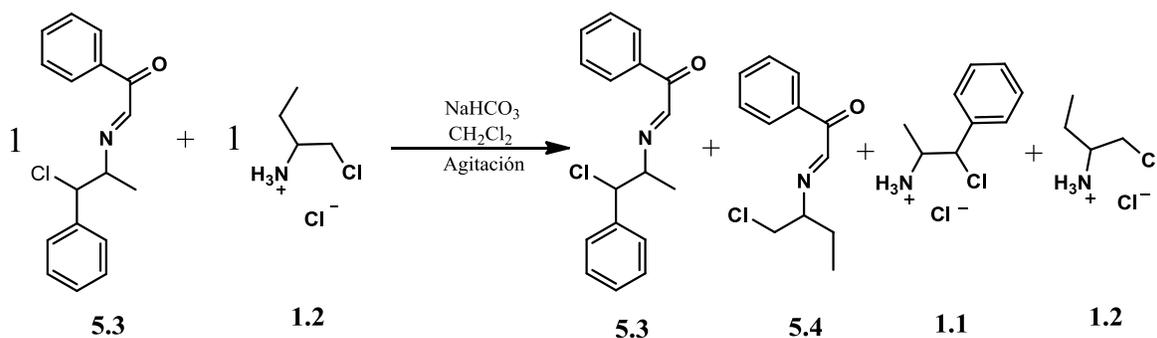


Esquema 5.20. Efectos dinámicos de transaminación (A) y metátesis (B) ²¹⁶

La metátesis de las diiminas N-β-cloroetilo **5.5** y **5.6** se estudió poniendo estas en solución de diclorometano y agitando una hora. En la mezcla de reacción resultante, se observó por RMN de ¹³C la misma mezcla de seis compuestos **5.1**, **5.2** y **5.5-5.8** en concentraciones similares a las del esquema 5.19 lo cual podría indicar el equilibrio del sistema.

Por otro lado, la transaminación de estos sistemas se estableció en la reacción de condensación de la fenilcetoimina **5.3** con la sal de amonio **1.2**. En la mezcla de reacción, por RMN de ¹³C se observan cuatro compuestos, dos fenilcetoiminas **5.3** (63%) y **5.4** (37%), ésta última producto de una reacción de transaminación.

También se encuentran en la mezcla dos sales de amonio, **1.1** y **1.2**, Esquema 5.21. Este resultado muestra la estabilidad de las fenilcetoiminas, las cuales no se hidrolizan con facilidad y no llevan a cabo la segunda condensación.



Esquema 5.21 Reacción de transaminación

5.4 Conclusiones

- Las reacciones de formación de las metilcetoiminas **5.1** y **5.2** requieren de tiempos cortos, estas cetoiminas son reactivas y permiten la segunda condensación en el carbonilo para dar las diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6**.
- Las cetoiminas derivadas de fenilglioxal **5.3** y **5.4** son estables y no favorecen la formación de las diiminas. El grupo fenilo, por resonancia con el carbonilo disminuye la reactividad hacia las adiciones nucleofílicas.
- La deslocalización del fenilo y el carbonilo es más evidente al formar el aducto $C=O \rightarrow BF_3$ en la fenilcetoimina.
- Con datos de RMN e IR, se proponen enlaces de hidrógeno $H_2 \cdots O=C$ en las cetoiminas, principalmente en los derivados fenilcetoiminas en donde hay una mayor polarización del grupo carbonilo. En estos últimos derivados se observa un desplazamiento a frecuencias mayores del protón aldiimínico y la banda $C=O$ en IR se recorre a frecuencias menores.
- Las diiminas no-simétricas en solución sufren reacciones de metátesis mientras que las fenilcetoiminas presentan reacciones de transaminación. Lo anterior impide la síntesis de diiminas mixtas (con N-sustituyentes distintos).
- El estudio teórico permitió establecer que el confórmero de menor energía corresponden al confórmero *E-s-trans-E* en las diiminas **5.5** y **5.6** y *E-s-trans* en las cetoiminas **5.1-5.4**. Estos confórmeros se encuentran estabilizados por interacciones intramoleculares de los protones aldiimínicos con los heteroátomos.

Conclusiones Generales

La carga positiva sobre el anillo imidazólico (**1.7-1.10**), en específico sobre el sistema N1-C2-N3 permite el acercamiento del cloro del sustituyente generando un efecto gauche N \cdots Cl el cual es recurrente en las estructuras cristalinas de los imidazolios **1.7**, **1.9** y **1.10** de los cNH \rightarrow Ag $^+$ **3.2** y **3.5** y del cNH \rightarrow BH $_3$ **2.4** además de ser reproducibles en los cálculos teóricos.

La interacción entre el átomo de N \cdots Cl se propone que es mayormente electrostática sin embargo el cálculo de las funciones Laplacianas indica una concentración de densidad electrónica entre ambos átomos, lo que sugiere una interacción débil, en la cual, hay compartición de densidad electrónica.

Los protones α al nitrógeno del anillo imidazólico presentan una acidez importante, y a diferencia de lo antes reportado en donde los protones que se pueden desprotonar son los del anillo imidazólico H2 > H4, H5, en los derivados N-β-cloroetilo los protones α del N-sustituyente presentan una acidez similar al del H2, por lo tanto, estos protones se encuentran en competencia en presencia de bases fuertes.

La selectividad en la desprotonación de H2 en el anillo del imidazolio y H7 en el N-sustituyente alifático, se correlaciona con el tamaño de la base. Mientras que el *t*BuLi permite la desprotonación selectiva de H2, el *n*BuLi lleva a cabo la desprotonación de ambas posiciones. La desprotonación de H7 en ambos brazos del imidazolio, se lleva a cabo por reacciones E2, para dar lugar a nuevos imidazolios con ambos sustituyentes N-vinilo **2.1-2.3**.

Las reacciones de las sales imidazólicas **1.7-1.10** con óxido de plata permitieron la formación de aductos cNH \rightarrow Ag $^+$. En donde dependiendo del anión se pueden obtener carbenos neutros con la fórmula general cNH \rightarrow Ag-Cl (**3.1-3.3**) o pares iónicos [cNH \rightarrow Ag \leftarrow cNH] $^+$ [BPh $_4$] $^-$ (**3.4-3.7**).

La descomposición del carbeno neutro **3.2**, permitió la formación de la sal imidazólica **3.8** con un dianión AgCl_3^{2-} . En este punto es necesario resaltar la geometría inusual que presenta este anión, y que es el primer ejemplo de este dianión en su forma monomérica, observado en el estado sólido, pues es común que los aniones de plata tiendan a aumentar su nuclearidad.

Las estructuras cristalinas de los carbenos coordinados con plata **3.2** y **3.5** o borano **2.4** también permitieron observar las interacciones $\text{Cl}\cdots\text{N}$. La acidez de H7 en los sustituyentes β-cloroetilo dio lugar a interacciones $\text{H}^+\cdots\text{H}^-$ y enlaces de hidrógeno $\text{Ag}\cdots\text{H}^+$.

Los $\text{cNH}\rightarrow\text{Ag}^+$ **3.2** y **3.5** fueron excelentes catalizadores en reacciones de acoplamiento A^3 , en la formación de propargilaminas **4.1** y **4.2**. Los rendimientos de la reacción de **4.2** con el catalizador **3.5** son bajos por la baja basicidad de la morfolina y el efecto estérico del catalizador.

Los $\text{cNH}\rightarrow\text{Ag}^+$ **3.2** y **3.5** no son buenos inductores quirales en las reacciones de acoplamiento del tipo A^3 , esto debido probablemente a la lejanía del centro quiral.

Los productos de reacción de los acoplamientos A^3 **4.1-4.3** fueron identificados plenamente y se propone que el N-sustituyente de estos compuestos tienen un efecto marcado en el anclaje del ciclo, en el que los carbonos del anillo se hacen diastereotópicos por el centro quiral del N- sustituyente exocíclico.

La síntesis de diiminas no-simétricas **5.5** y **5.6** no permitió la formación de nuevos imidazolios no-simétricos debido a la fácil descomposición de estas diiminas. No obstante, estos compuestos se pudieron aislar y estudiar así como sus intermediarios cetoimínicos **5.1-5.4**. Las reacciones de transaminación y metátesis de iminas no permiten la obtención de diiminas mixtas (con N-sustituyentes diferentes) porque llevan a una mezcla de productos.

Parte experimental

Los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich Chemical o Fluka y se utilizaron sin ninguna purificación extra. El THF se secó y destiló con sodio-benzofenona, el CH₂Cl₂, 1,2-*dicloroetano*, THF y acetonitrilo se secaron con hidruro de calcio previamente a su uso. Los compuestos clorhidrato de 1-cloro-1-fenil-propan-2-amino²¹², clorhidrato de (R)-(-)-1-cloro-butan-2-amina, 1,4-*bis*[(R)-1'-clorobutan-2'-il]-1,4-diazabutadieno, 1,4-*bis*[1'-chloro-1'-fenilpropan-2'-il]-1,4-diazabutadieno⁸¹ se sintetizaron conforme a la literatura.

Los espectros de RMN multinuclear se obtuvieron en diferentes equipos: Jeol GSX-270 con frecuencias de observación de 270.16 MHz (¹H), 67.93 MHz (¹³C), 86.68 MHz (¹¹B), 109.36 MHz (³¹P). Jeol Eclipse 400 MHz con frecuencias de observación de 399.78 MHz (¹H), 100.52 MHz (¹³C), 128.26 MHz (¹¹B). Jeol Eca 500 con frecuencias de observación de 500.15 MHz (¹H), 125.76 MHz (¹³C), 160.47 MHz (¹¹B) y Bruker Avance 300 con frecuencias de observación de 300.13 MHz (¹H), 75.46 MHz (¹³C), 96.29 MHz (¹¹B).

Los puntos de fusión se obtuvieron con un Mel-Temp II fusiómetro, los espectros de masas se obtuvieron por LC/MSD TOF en un equipo de Agilent Technologies instrument, con ESI como fuente de ionización. Los análisis elementales se hicieron en un equipo Flash (EA) serie 1112. Los espectros de IR se obtuvieron en pastillas de KBr usando un espectrofotómetro FT Spectrum GX Perkin Elmer.

Síntesis de cloruros de imidazolios:

La síntesis de los cloruros de imidazolio se realizó con la sal del cloruro de N,N-dimetil-metileniminio como se describe en la literatura⁷⁶. La preparación de los imidazolios se llevo a cabo *in situ* por la reacción de N,N,N',N'-tetrametil-metanodiamina con cloruro de acetilo. La síntesis requiere condiciones anhidras por lo que se emplearon técnicas Schlenk.

Cloruro de 1,3-bis(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazolio (1.7)

A 5.0 mL de 1,2-dicloroetano se agregan 1.3 mL (9.5 mmol) de N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina. La solución se enfría a 0 °C y se adicionan lentamente 0.7 mL (9.8 mmol) de cloruro de acetilo. El cloruro N,N'-dimetilmetileneiminio precipita del medio. La reacción se continúa agitando durante 15 min a 0 °C. A la mezcla de reacción se agregan 2.17 g (6.0 mmol) de 1,4-bis[1'-cloro-1'-fenilpropan-2'-il]-1,4-diazabutadieno disueltos en 15 mL de 1,2-dicloroetano, la suspensión resultante se homogeniza en la primera hora de agitación. La mezcla se agita durante 12 h a temperatura ambiente. El compuesto **1.7** precipita del medio de reacción obteniendo 1.60 g de un sólido amarillo (3.9 mmol, 65%). P.f. 197 °C. RMN se observan dos juegos de señales por la presencia de diastereómeros. ¹H (400 MHz, CDCl₃/DMSO, 20 °C) δ/ppm: 10.59, 10.63 (s, 1H, H2), 7.75, 7.82 (s, 2H, H4, H5), 7.29, 7.41 (10H, Ph), 5.55 (d, ³J(¹H,¹H) = 10.1 Hz, H6), 5.52 (d, ³J(¹H,¹H) = 9.7 Hz, H6), 5.06 (sa, 2H, H7), 1.49 (d, ³J(¹H,¹H) = 6.7 Hz, H8), 1.46 (d, ³J(¹H,¹H) = 7.0 Hz, H8). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃/DMSO, 20 °C) δ/ppm: 136.8, 136.6 (Ci), 136.5, 136.45 (C2), 121.0, 120.9 (C4, C5), 129.0 (Cp), 128.7 (Co), 127.3 (Cm), 64.87, 64.92 (C6), 62.6 (C7), 18.7, 18.6 (C8). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₁H₂₃Cl₂N₂]⁺ m/z (uma): 373.1232; masa encontrada: 373.1233 (ppm de error 0.2256) Anál. elemental calculado [C₂₁H₂₃Cl₃N₂·0.5H₂O] C: 60.23, H: 5.78, N: 6.69%; encontrado C: 60.08, H: 5.60, N: 7.05%.

Cloruro de 1,3-bis[(R)-1-clorobutan-2-il]-imidazolio (1.8)

A 5.0 mL de 1,2-dicloroetano se agrega 1.0 mL (7.0 mmol) de N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina y la solución se enfría a 0 °C, a continuación se adicionan lentamente 0.5 mL (7.0 mmol) de cloruro de acetilo, el cloruro de N,N-dimetilmetileniminio precipita del medio, la reacción se deja agitando durante 15 min a 0 °C, después se agrega una solución de 1.56 g (6.6 mmol) de 1,4-bis[(R)-1'-clorobutan-2'-il]-1,4-diazabutadieno en 15.0 mL de 1,2-dicloroetano y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. El solvente se evapora a alto vacío y el producto es separado por columna cromatográfica con una elución de CH₂Cl₂/MeOH 8:2 ~~respectivamente~~. El compuesto **1.8** se obtiene como un sólido amarillo higroscópico con un rendimiento del 72% (1.36g, 4.76 mmol). P.f. 176 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 10.72 (s, 1H, H2), 7.83 (s, 2H, H4, H5), 4.88 (sa, 2H, H7), 4.11 (dd, ²J(¹H,¹H) = 12.3 Hz, ³J(¹H,¹H) = 7.3 Hz, H6b), 3.97 (dd, ²J(¹H,¹H) = 12.3 Hz, ³J(¹H, ¹H) = 2.8 Hz, H6a), 2.07 (m, 4H, H8), 0.9 (t ³J(¹H,¹H) = 7.33 Hz, 6H H9). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 137.25 (C2), 121.47 (C4, C5), 63.8 (C7), 46.4 (C6), 25.6 (C8), 10.2 (C9). TOF (+) masa exacta calculada [C₁₁H₁₉Cl₂N₂]⁺ m/z (uma): 249.09198; masa encontrada: 249.0920 (ppm de error 0.2142). [α]_D: +1.3 (CH₂Cl₂ 20 °C). Anál. elemental calculado [C₁₁H₁₉Cl₃N₂] C: 46.25, H: 6.70, N: 9.81%; encontrado. C: 46.31, H: 6.89, N: 9.99%.

Tetrafenilborato de 1,3-bis(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazolio (1.9)

A 0.10 g (0.24 mmol) de **1.7** se adicionan 0.10 g (0.29 mmol) de tetrafenilborato de sodio en 15 mL de metanol y se deja agitando durante 12 h. El disolvente se evapora y los sólidos obtenidos son disueltos en diclorometano. La disolución se filtra y el diclorometano es evaporado. El compuesto **1.9** se obtiene como un sólido blanco en 79% de rendimiento (0.13 g, 0.19 mmol). El compuesto cristaliza de una mezcla diclorometano metanol (grupo espacial P2₁/c). P.f. 165 °C.

RMN se observan dos juegos de señales por la presencia de diastereómeros. ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): 8.38 (s.a, 1H, H2), 7.34, 7.5 (m, 20H, BPh), 7.20, 7.34 (m, Ph, 10H), 6.81, 6.86 (s, 2H, H4, H5), 4.99 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.9$ Hz, H6), 4.97 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.8$ Hz, H6), 4.48 (m, 2H, H7), 1.18 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.76$ Hz, 3H, H8) 1.23 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.75$ Hz, 3H, H8). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.52 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): 135.54 (C2), 129.8 (Cp), 129.3 (Co), 127.5 (Cm), 122.1 (B-Cp), 125.9 (B-Cm), 136.2 (B-Co), 120.8, 121.1 (C4, C5), 65.2 (C6), 62.5, 62.4 (C7), 18.61, 18.39 (C8). ^{11}B (128.26 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): -6.5 (s). TOF (+) masa exacta calculada $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2]^+$ m/z (uma): 373.12328; masa encontrada: 373.1235 (ppm de error 0.7375). TOF (-) masa exacta calculada $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{B}_1]^-$ m/z (uma): 319.1663; masa encontrada: 319.1663 (ppm de error 0.0135). Anál. elemental calculado $[\text{C}_{45}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{B}]$ C: 77.93, H: 6.25, N: 4.04%; encontrado. C: 78.1, H: 5.78, N: 4.40%.

Tetrafenilborato de 1,3-bis[(R)-1-clorobutan-2-il]imidazolio (1.10)

A 0.54 g (1.9 mmol) de **1.8** se adicionan 0.71 g (2.09 mmol) de tetrafenilborato de sodio en 20 mL de metanol y se deja agitando durante 12 h. El disolvente se evapora y los sólidos obtenidos son disueltos en diclorometano. La disolución se filtra y el diclorometano es evaporado, el compuesto **1.10** se obtiene como un sólido blanco en 83% de rendimiento (0.89 g, 1.57 mmol) y cristaliza de una mezcla de diclorometano/hexano (grupo espacial $\text{P}2_12_12_1$). P.f. 148 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): 7.13 (s, 1H, H2), 6.39 (s, 2H, H4, H5), 7.24, 7.36 (BPh), 3.66 (m, 2H, H7), 3.31 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 5.31$ Hz, 4H, H6), 1.56 (m, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.07$ Hz, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.72$ Hz, 4H, H8) 0.69 (t, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.24$ Hz, 6H H9). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.52 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): 164.1 (4s, $^1\text{J}(\text{C}, \text{B}) = 49$ Hz BCi), 136.2 (B-Co), 125.8 (B-Cm), 122.3 (B-Cp), 134.9 (C2), 120.6 (C4, C5), 62.9 (C7), 45.5 (C6), 24.4 (C8), 9.9 (C9). ^{11}B (128.26 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 20 °C; δ/ppm): -7.2 (s). TOF (+) masa exacta calculada $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2]^+$ m/z (uma): 249.09198; masa encontrada: 249.09226 (ppm de error 1.1415). TOF (-) masa exacta calculada $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{B}_1]^-$ m/z (uma): 319.1663; masa encontrada: 319.1666 (ppm de error 0.7999).

$[\alpha]_D$: 2.18° (CH₂Cl₂, 20 °C). Anál. elemental calculado [C₃₅H₃₉Cl₂N₂B] C: 73.83 H: 6.90, N: 4.92%; encontrado. C: 73.53, H: 6.38, N: 4.92%.

Cloruro de 1,3-bis[(Z)-1-fenilprop-1-en-2-il]-imidazolio (2.1)

A 0.95 g de **1.7** (2.3 mmol) y 0.39 g de hidrosulfuro de sodio (6.9 mmol) se agregan 30.0 mL de metanol, la disolución se pone a reflujo durante 14 h. El disolvente se evapora bajo vacío y el producto es redisoluto en diclorometano. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora, el sólido resultante se lava con acetona (3 x 10.0 mL). El compuesto **2.1** se obtiene como un sólido blanco (0.62 g, 1.84 mmol, 80%) que cristaliza por evaporación lenta de diclorometano (grupo espacial C2/c). P.f. 240-241 °C. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 11.01 (s, 1H, H₂), 7.19 (6H, H_m, H_p), 6.95 (s, 2H, H₄, H₅), 6.89 (4H, H_o), 6.59 (s, 2H, H₆), 2.51 (s, 6H, H₈). ¹³C{¹H} (68 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 137.9 (C₂), 132.5 (C_i), 131.1 (C₇), 129.0 (C_m), 128.7 (C_p), 128.3 (C_o), 126.9 (C₆), 122.3 (C₄, C₅), 23.6 (C₈). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₁H₂₁N₂]⁺ m/z (uma): 301.1699; encontrado 301.1702 (ppm de error 0.8889). Anál. elemental calculado [C₂₁H₂₁N₂Cl]. C: 74.88, H: 6.28, N: 8.32%; encontrado: C 74.75, H 6.65, N 8.17%.

Tetrafenilborato de 1,3-bis[(Z)-1-fenilprop-1-en-2-il]-imidazolio (2.2)

A 0.06 g (0.18 mmol) de **2.1** se adicionan 0.08 g (0.23 mmol) de tetrafenilborato de sodio en 20.0 mL de metanol y se deja agitando durante 12 h. La mezcla de reacción se evapora y los sólidos residuales se disuelven en diclorometano. La solución se filtra y el diclorometano es evaporado. El compuesto **2.2** se aísla en mezcla con tetrafenilborato de sodio, la mezcla es un sólido blanco, el compuesto **2.2** se obtiene en 94% de rendimiento (0.11 g, 0.17 mmol). P.f. 57-58 °C. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.41(d, 8H, B-H_o), 7.29 (t, 2H, H_p), 7.24 (t, 4H, H_m), 6.94 (t, 8H, B-H_m), 6.80 (t, B-H_p), 6.66 (d, H_o), 6.60 (t, ⁴J(¹H,¹H) = 1.5 Hz, 1H, H₂), 6.37 (s, 2H, H₆), 5.74(d, ⁴J(¹H,¹H) = 1.5 Hz, 2H, H₄, H₅), 1.71(d, ⁴J(¹H,¹H) = 1.1 Hz, 6H, H₈). ¹³C{¹H} (68 MHz, CDCl₃/DMSO, 20 °C; δ/ppm): 164.1 (4 s, ¹J(¹³C, ¹¹B) = 49

Hz, B-Ci), 136.2 (B-Co), 132.7 (C2), 131.8 (C7), 129.3 (C i), 129.2 (Cm), 129.16 (Cp), 128.0 (Co), 127.8 (C6), 126.0 (B-Cm), 122.6 (C4, C5), 122.1 (B-Cp), 22.9 (C8). ^{11}B (86.68 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): -7.1 ppm (s). TOF (+) masa exacta calculada $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2]^+$ m/z (uma): 301.1699; encontrado: 301.1704 (ppm de error 1.8584). TOF (-), masa exacta calculada $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{B}]^-$ m/z (uma): 319.1667, encontrado: 319.1668 (ppm de error 1.6991).

Tetrafenilborato de 1,3-bis(but-1-en-2-il)-imidazolio (2.3)

El compuesto **1.10** (0.18 g, 0.32 mmol) es secado previamente por agitación en acetonitrilo con hidruro de calcio durante 1 h. La solución se filtra y evapora en condiciones anhidras. El compuesto **1.10** seco se disuelve en 20 mL de THF. La solución es enfriada a -78 °C y se adicionan 0.74 mL de una solución 1.6 M *n*-BuLi en ciclohexano (0.96 mmol). La reacción se agita durante 30 min a -78 °C, se adicionan 0.05 mL de agua y la disolución es filtrada y evaporada. El compuesto **2.3** se obtiene como un sólido blanco en un rendimiento del 94% (0.15 g, 0.3 mmol). El compuesto **2.3** cristaliza de diclorometano (grupo espacial $\text{P2}_1/\text{c}$). P.f. 129-131 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 7.45 (d), 7.44 (sa, d, 8H, Ho), 6.96 (dd, Hm), 6.81 (t, 4H, Hp), 6.64 (t, $^4\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 1.7$ Hz, 1H, H2), 5.84 (d, $^4\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 1.7$ Hz, 2H, H4, H5), 4.91 (sa, d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 2.7$ Hz, 1H, H6a), 4.74 (d, $^2\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 2.7$ Hz, 2H, H6b), 1.84 (q, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.3$ Hz, 4H, H8), 0.97 (t, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.3$ Hz, 6H, H9). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.5 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 164.1 (Ci), 141.3 (C7), 135.9 (Co), 128.9 (C2), 125.8, 125.9 (Cm), 121.9 (Cp), 120.2 (C4, C5), 109.3 (C6), 25.8 (C8), 10.6 (C9). ^{11}B (128.26 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): -6.7 ppm (s). TOF (+) masa exacta calculada, $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ m/z (uma): 177.1392; encontrado: 177.1386 (ppm de error 0.3719). TOF (-), calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{B}]^-$ m/z (uma): 319.1667; encontrado: 319.1668 (ppm de error 1.6989). Anál. elemental calculado $[\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{B}]$ C: 84.67; H: 7.51; N: 5.64%; encontrado: C: 84.79; H: 7.40; N: 5.42%.

1,3-bis [(R,R)-1-cloro-1-fenilpropan-2-il]-imidazol-2-iliden-borano (2.4)

El compuesto **1.7** (0.13 g, 0.31 mmol) es disuelto en nitrometano y secado con hidruro de calcio durante 1 h. La solución se filtra y evapora en condiciones anhidras, el sólido resultante se disuelve en 20 mL de THF a -78°C y se le adiciona una solución de *t*BuLi en pentano (0.25 mL, 1.3 M, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a -78°C y se agrega una solución 2.65 M de DMS \rightarrow BH₃ en THF (0.13 mL, 0.35 mmol). La reacción se deja en agitación por 40 min. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se evapora bajo vacío. El compuesto es un sólido blanco higroscópico que se obtiene de forma cuantitativa, el compuesto **2.4** cristaliza en un tubo de RMN en CDCl₃, (grupo espacial P2₁/c). IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2929 2866 (B-H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.3-6.9 (m, 10H, Ph), 6.56 (s), 6.42 (s, 2H, H4, H5), 5.42 (sa, 2H, H7), 5.20 (sa, 2H, H6), 1.25 (sa, 6H, H8), 1.15 (sa, 3H, BH₃). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 172.7 (sa, C2), 136.75 136.45 (Ci), 128.98 (Cp), 128.12, 217.95 (Co), 128.62 (Cm), 116.9 (C4, C5), 64.16 (C6), 58.16 (sa, C7), 16.7, 16.3 (C8). ¹¹B (128.16 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm : -36.6 (q, ¹J(¹¹B, ¹H) = 81.7 Hz) TOF (+) masa exacta calculada [C₂₁H₂₄BCl₂N₂]⁺ m/z (uma): 385.1404; encontrado: 385.1406 (ppm de error 0.4228).

1,3-bis[(Z)-1-fenilpropen-2-il]-imidazol-2-iliden-borano (2.5)

El compuesto **2.1** (0.11 g, 0.32 mmol) se disuelve en 20 mL de THF a -78°C y después se adicionan 0.20 mL de una solución 1.6 M de *n*BuLi en hexano (0.32 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante 30 min a -78°C , a continuación se le adicionan 0.13 mL de una solución 2.65 M de DMS \rightarrow BH₃ en THF (0.35 mmol). La reacción se deja en agitación durante 40 min. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se evapora bajo vacío. El compuesto **2.5** se obtiene cuantitativamente como un sólido blanco higroscópico. IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2344, 2300 (B-H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 6.50 (s, 2H, H4, H5), 7.19-6.93 (m, 10H, Ph), 6.57 (s, 2H, H6), 2.34 (s, 6H, H8). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 172.9 (s.a., C2), 134.1

(Ci), 134.0 (C7), 127.7 (Cp), 128.3 (Co), 128.16 (Cm), 126.67 (C6), 120.1 (C4, C5), 23.5 (C8). ^{11}B (128.16 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): -36.37 [q, $^1\text{J}(^{11}\text{B}, ^1\text{H}) = 86.91$ Hz] TOF (+) masa exacta calculada $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{B}]^+$, m/z (uma): 311.1714; encontrado 311.1719 (ppm de error 1.6308).

1,3-bis[(R)-1-clorobutan-2-il]-imidazol-2-iliden-borano (2.6)

El compuesto **1.10** (0.18 g, 0.32 mmol) en acetonitrilo se seca con hidruro de calcio por agitación durante 1 h. La solución se filtra y se evapora en condiciones anhidras. El sólido resultante se disuelve en 20 mL de THF, a -78 °C se adicionan 0.25 mL de una solución 1.3M de *t*BuLi en pentano (0.32 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a -78°C y, a continuación se le adiciona una solución 2.65 M de $\text{DMS} \rightarrow \text{BH}_3$ en THF (0.13 mL, 0.35 mmol). La reacción se deja en agitación por 40 min, se filtra y el disolvente se evapora bajo vacío. El compuesto **2.6** se obtiene como un sólido blanco higroscópico con un 80% de conversión. IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2346, 2284 (B-H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 6.91 (sa, 2H, H4, H5), 5.10 (sa, 2H, H7), 3.81 (sa, 2H, H6a), 3.76 (sa, 2H, H6b), 1.97 (m, 4H, H8), 0.91 (t, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6.7$ Hz, 6H, H9). ^{13}C { ^1H } (100.52 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 167.7 (C2), 117.2 (C4, C5), 59.3 (C7), 46.9 (C6), 24.8 (C8), 10.4 (C9). ^{11}B (128.16 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): -37.4 (q, $^1\text{J}(^{11}\text{B}, ^1\text{H}) = 87.2$ Hz). TOF (+) masa exacta calculada $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{B}]^+$ m/z (uma): 261.1091; encontrado: 261.1088 (ppm de error -1.1604).

1,3-bis[but-1-en-2-il]-imidazol-2-iliden-borano (2.7)

El compuesto **1.10** (0.18 g, 0.32 mmol) se disuelve en 20 mL de THF, a -78 °C se adiciona una solución de 1.6 M *n*BuLi en hexano (0.60 mL, 0.96 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante 30 min a -78°C y se adicionan 0.13 mL de una solución 2.65 M de $\text{DMS} \rightarrow \text{BH}_3$ en THF (0.35 mmol). La reacción se deja en agitación por 40 min. La mezcla de reacción se filtra y el solvente se evapora bajo vacío. El compuesto **2.7** se obtiene cuantitativamente como un sólido blanco higroscópico. IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2344, 2299 (B-H). NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 6.74 (s, 2H, H4, H5),

5.25 (s, 2H, H6a), 5.16 (s, 2H, H6b), 2.58 (q, $^3J(^1H, ^1H) = 7.3$ Hz, 4H, H8), 1.08 (t, $^3J(^1H, ^1H) = 7.3$ Hz, 6H, H9). $^{13}C\{^1H\}$ (100.52 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 147.8 (C7), 120.2 (C4, C5), 111.8 (C6), 28.1 (C8), 11.1 (C9). ^{11}B (128.16 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): -36.5 (q, $^1J(^{11}B, ^1H) = 86.2$ Hz). TOF (+) masa exacta calculada $[C_{11}H_{16}N_2B]^+$, m/z (uma): 187.1409; encontrado 187.1401 (ppm de error 0.2918).

[1,3-bis(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazol-2-iliden] cloro plata (I) (3.1)

A 0.22 g (0.52 mmol) de **1.7** se adicionan 0.1 g (0.43 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de diclorometano, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La reacción se deja agitando durante 15 h. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se evapora. Del compuesto **3.1** se obtiene 0.15 g (0.29 mmol; 53%). P.f.120 °C. Por RMN se observan dos juegos de señales debido la presencia de diastereómeros. 1H (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 7.22, 7.25 (s, 2H, H4 y H5), 7.18, 7.3 (Ph, 10H) 5.13 (d, $^3J(^1H, ^1H) = 6.71$ Hz, H6) 5.12 (d, $^3J(^1H, ^1H) = 5.30$ Hz, H6) 4.79 (m, $^3J(^1H, ^1H) = 6.71$ Hz, H7), 4.88 (m, $^3J(^1H, ^1H) = 6.71$ Hz, H7) 1.45 (d, $^3J(^1H, ^1H) = 6.71$ Hz, H8) 1.41 (d $^3J(^1H, ^1H) = 7.06$ Hz, H8). $^{13}C\{^1H\}$ (100.52 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 180.25 (sa, C2), 119.30, 119.19 (C4 y C5), 137.19, 137.12 (Ci), 129.27, 129.17, 127.55 127.29 (C Ph), 66.59, 66.34 (C6), 64.14, 64.11 (C7), 19.61, 19.58 (C8). TOF (+) masa exacta calculada $[C_{42}H_{44}Cl_4N_4Ag]^+$ m/z (uma): 851.1365; masa encontrada: 851.1371 (ppm de error 0.5419). Anál. elemental calculado $[C_{21}H_{23}Cl_3N_2Ag \cdot 0.5H_2O]$ C: 47.98, H: 4.41, N: 5.33%; encontrado: C: 47.54, H: 4.40, N: 4.93%.

[1,3-bis{(R)-1-clorobutan-2-il}-imidazol-2-iliden] cloro plata (I) (3.2)

A 0.54 g (1.9 mmol) de **1.8** se adicionan 0.35 g (1.52 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de diclorometano, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla se deja agitando durante 15 h, se filtra y el disolvente se evapora. El compuesto **3.2** (0.33 g, 0.84 mmol) se obtiene en un 44% de rendimiento. El compuesto **3.2** cristaliza por difusión lenta en diclorometano/pentano

(grupo espacial Cc). P.f. 130 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.15 (s, 2H, H4 y H5), 3.97 (d, ³J(¹H,¹H) = 5.79 Hz, 4H, H6) 4.51 (m, ³J(¹H,¹H) = 5.79 Hz, 2H, H7), 1.88 (m, ³J(¹H,¹H) = 7.07 Hz, ³J(¹H,¹H) = 7.40 Hz, 4H, H8) 0.79 (d, ³J(¹H,¹H) = 7.40 Hz, H9) 0.77 (d, ³J(¹H,¹H) = 7.07 Hz, H9). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 179.65 (C2), 119.27, 119.11 (C4, C5), 46.42 (C6), 63.82 (C7), 25.56 (C8), 10.22 (C9). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₂H₃₆Cl₄N₄Ag]⁺ m/z (uma): 603.0739; masa encontrada: 603.0741 (ppm de error 0.1760) [α]_D: 2.53° (CH₂Cl₂ 25°C). Anál. elemental calculado [C₁₁H₁₉Cl₃N₂Ag] C: 33.66, H: 4.62, N: 7.14%; encontrado C: 34.28, H: 4.42, N: 7.65%

[1,3-bis{(Z)-1-fenilprop-1-en-2-il}-imidazol-2-iliden] cloro plata (I) (3.3)

A 0.18 g, (0.53 mmol) de **2.1** se adicionan 0.10 g (0.44 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de diclorometano, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla de reacción se deja agitando durante 15 h, se filtra y la solución se evapora. El compuesto **3.3** se obtienen en un 68% de rendimiento (0.16 g, 0.36 mmol), con trazas de óxido de plata, que no pudieron ser removidas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 6.85 (s, 2H, H4, H5), 6.63 (s, 2H, H7), 2.54 (s, 6H, H8). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 179.3 (d, ¹J(¹³C,¹⁰⁹Ag) = 273.6, ¹J(¹³C,¹⁰⁷Ag) = 239.0 Hz, C2), 133.6 (C7), 128.7 (C_m), 128.6 (C_p), 128.5 (C_o), 127.0 (C6), 121.9, 121.8 (C4, C5), 25.5 (C8). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₁H₂₀N₂Ag]⁺ m/z (uma): 409.0674; encontrado: 409.0659 (ppm de error 1.7517).

Tetrafenilborato de bis[1,3-di(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imidazol-2-iliden]-plata (I) (3.4)

A 0.20 g (0.28 mmol) de **1.9** se adicionan 0.07 g (0.30 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de acetonitrilo, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla de reacción se deja agitando durante 15 h, se filtra y el disolvente se evapora. El compuesto **3.4** se obtiene como un sólido blanco, en 52%

de rendimiento (0.09 g, 0.07 mmol), con trazas de óxido de plata, que no pudieron ser removidas. P.f. 93 °C. En la RMN se observan dos juegos de señales por la presencia de diastereómeros. ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 6.99 (s., H4, H5), 6.99 (sa, Ph,) 4.92 (d, ³J(¹H,¹H) = 7.56 Hz, H6) 4.57 (sa H7), 1.15 (sa, H8). ¹³C {¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 181.23, 178.29 (sa, C2), 119.14, 118.99 (C4, C5), 136.88, 136.68 (C_i), 128.69, 128.36, 127.87 127.01 (C Ph), 65.90 (C6), 63.43 (C7), 18.98, 18.63 (C8). TOF (+) masa exacta calculada [C₄₂H₄₄Cl₄N₄Ag]⁺ m/z (uma): 851.1365; masa encontrada: 851.1372 (ppm de error 0.7012). TOF (-) masa exacta calculada [C₂₄H₂₀B₁]⁻ m/z (uma): 319.1663; masa encontrada: 319.1664 (ppm de error 0.0699).

Tetrafenilborato de bis[1,3-di{(R)-1-clorobutan-2-il}-imidazol-2-iliden]-plata (I) (3.5)

A 0.90 g (1.57 mmol) de **1.10** se adicionan 0.29 g (1.26 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de acetonitrilo, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla de reacción se deja agitando durante 15 h, se filtra y la solución se evapora. El compuesto **3.5** se obtiene como sólido blanco en un 50% de rendimiento (0.37 g, 0.39 mmol) y cristaliza por difusión lenta en diclorometano y hexano (grupo espacial P2₁2₁2₁). P.f. 145 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.15 (sa, 2H, H3, H5), 3.77 (dd, ²J(¹H,¹H) = 12Hz, ³J(¹H,¹H) = 4.05 Hz, H6a) 3.68 (dd, ²J(¹H,¹H) = 12 Hz, ³J(¹H,¹H) = 9.2 Hz, H6b) 4.32 (m, ³J(¹H,¹H) = 4.82 Hz, 2H, H7), 1.73 (m, ³J(¹H,¹H) = 2.41 Hz, 4H, H8) 0.62 (t, ³J(¹H,¹H) = 7.40 Hz, H9). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 174.26 (C2), 120.52 (C4, C5), 48.36 (C6), 66.93 (C7), 27.07 (C8), 10.83 (C9). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₂H₃₆Cl₄N₄Ag]⁺ m/z (uma): 603.0739; masa encontrada: 603.0743 (ppm de error 0.5010). TOF (-) masa exacta calculada [C₂₄H₂₀B₁]⁻ m/z (uma): 319.1663; masa encontrada: 319.1670 (ppm de error 2.0876) [α]_D: 1.91° (CH₃CN 25°C). Anál. elemental calculado [C₄₆H₅₆Cl₄N₄AgB]: C: 59.7, H: 6.10, N: 6.05 %; encontrado. C: 59.95, H: 6.05, N: 7.42 %.

Tetrafenilborato de bis[1,3-di{(Z)-1-fenil-prop-1-en-2-il}-imidazol-2-iliden]-plata (I) (3.6)

A 0.38 g (0.60 mmol) de **2.7** se adicionan 0.07 g (0.32 mmol) de óxido de plata en 20 mL de diclorometano, a la mezcla de reacción se le adiciona malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla de reacción se deja agitando durante 15 h, se filtra y el disolvente se evapora. El compuesto **3.6** se obtiene como un sólido café (0.15 g, 0.29 mmol, 98%) con trazas de óxido de plata, que no pudieron ser removidas. Pf 80-82 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 6.74 (s, 4H, H₄, H₅), 6.38 (s, 4H, H₆), 2.07 (s, 12H, H₈). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 180.0 (d, ¹J(¹³C, ^{107,109}Ag) = 186 Hz, C₂), 164.1 (B-Ci), 136.3 (B-Co), 134.6 (Ci), 133.6 (C7), 128.8 (Cm), 128.6 (Cp), 128.3 (Co), 126.7 (C6), 125.6 (B-Cm), 122.2, 122.1 (C4, C5), 121.7 (B-Cp), 25.3 (C8). ¹¹B (128.16 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): -7.0 ppm (s). TOF (+) masa exacta calculada [C₄₂H₄₂N₄Ag]⁺ m/z (uma): 707.2298; encontrado: 707.2306 (ppm de error 1.0364). TOF (-) masa exacta calculada [C₂₄H₂₀B]⁻ m/z (uma): 319.1663; encontrado: 319.1664 (ppm de error 3.6667).

Tetrafenilborato de bis[1,3-di(but-1-en-2-il)-imidazol-2-iliden]-plata (I) (3.7)

A 0.32 g (0.64 mmol) de **2.6** se adicionan (0.07 g, 0.32 mmol) de óxido de plata, en 20 mL de diclorometano, a la mezcla de reacción se le adicionan malla molecular de 4 Å y se protege de la luz. La mezcla se deja agitando durante 15 h, se filtra y el disolvente se evapora. El compuesto **3.7** se obtiene en mezcla con la materia prima **2.6**. La mezcla es un líquido viscoso, el compuesto **3.7** se obtiene con un 50% de conversión (0.12 g, 0.15 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.45 (sa, 8H, H_o), 7.0 (t, ³J(¹H, ¹H) = 7.1 Hz, 8H, H_m), 6.75 [t, ³J(¹H, ¹H) = 7.1 Hz, 4H, H_p], 5.32 (s, 2H, H₄, H₅), 5.25 (s, 4H, H_{7a}), 5.15 (s, 4H, H_{7b}), 2.50 (q, ³J(¹H, ¹H) = 6.8 Hz, 8H, H₈), 1.48 (t, ³J(¹H, ¹H) = 6.8 Hz, 12H, H₉). ¹³C{¹H} (100.52 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): No observado (C₂), 164.8 (Ci), 144.5 (C7), 136.6 (Co), 126.2 (Cm), 121.0 (C4, C5, Cp), 110.0 (C6), 26.0 (C8), 10.2 (C9). ¹¹B (128.16 MHz, CDCl₃, 20 °C;

δ/ppm): -6.7 ppm (s). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₂H₃₂N₄Ag]⁺ m/z (uma): 459.1672; encontrado: 459.1662 (ppm de error -2.1969). TOF (-) masa exacta calculada [C₂₄H₂₀B]⁻ m/z (uma): 319.1663; encontrado: 319.1664 (ppm de error 0.0699).

Obtención de cristales de Tricloro argentato de 1,3-bis[(R)-1-clorobutan-2-il]-imidazolio (3.8)

El compuesto es obtenido por evaporación lenta del compuesto **3.2** en una mezcla metanol/diclorometano o por cristalizaciones sucesivas de **3.2**. El compuesto **3.8(R)** cristaliza en un grupo espacial P2₁ y en el grupo espacial Pbc_a [**3.2**(mezcla racémica)].

Procedimiento general de catálisis en reacciones A³

A 0.02 mmoles de catalizador se adiciona el fenilacetileno (0.12 mL, 1.1 mmol), el aldehído (1 mmol, 0.09 mL [*isobutaraldehído*] o 0.10 mL [*p*-tolualdehído]) y la amina piperidina o morfolina] (1.1 mmol, 10 mL), en 5-7 mL de disolvente. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 12h. La purificación se lleva a cabo por una columna cromatográfica de silica gel, los compuestos **4.1-4.3** se obtienen como líquido viscosos en la primera fracción de diclorometano.

1-(4-metil-1-fenilpent-1-in-3-il)-piperidina (4.1)

El compuesto **4.1** se sintetiza siguiendo el procedimiento general, a partir de fenilacetileno, piperidina e *isobutiraldehído* como reactivos, variando el disolvente y el catalizador como se observa en la siguiente tabla.

Disolvente	Catalizador	Rendimiento
THF (6 mL)	3.2	97% (0.235 g, 0.97 mmol)
THF (6 mL)	3.5	95% (0.230 g, 0.95 mmol)
DMF (5 mL)	3.2	90% (0.220 g, 0.91 mmol)
DMF (5 mL)	3.5	88% (0.213 g, 0.88 mmol)
Acetona (7 mL)	3.2	17% (0.041 g, 0.17 mmol)
Metanol (7 mL)	3.2	10% (0.026 g, 0.11 mmol)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 7.46 (sa, 2H, H_o), 7.29 (sa, 3H, H_m , H_p), 3.03 (d, $^3J = 9.75$ Hz, 1H, H_3), 2.61 (sa, 2H, $H_4, H_4'_{ec}$), 2.46 (sa, 2H, $H_4, H_4'_{ax}$), 1.94 (m, 1H, H_2), 1.64 (sa, 4H, H_5, H_5'), 1.47 (sa, 2H, H_6), 1.14 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6.54$ Hz, 3H, H_1), 1.05 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6.51$ Hz, 3H, H_1'). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.52 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 131.7 (C_o), 128.3 (C_m), 128.2 (C_p), 123.8 (C_i), 87.8 (C_8), 86.0 (C_7), 65.6 (C_3), 30.4 (C_2), 20.7 (C_1), 19.9 (C_1'), 50.8 (C_4, C_4'), 26.3 (C_5), 24.8 (C_6). TOF (+) masa exacta calculada [$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$] $^+$ m/z (uma): 242.1903; encontrado: 242.1904 (ppm de error 0.3906)

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , -90 °C; δ/ppm): 7.43 (sa, 2H, H_o), 7.30 (sa, 3H, H_m , H_p), 2.97 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 10.38$ Hz, 1H, H_3), 2.71 (sa, 2H, $H_4'_{ec}$), 2.07 (sa, 2H, $H_4'_{ax}$), 2.62 (sa, 2H, H_4_{ec}), 2.44 (sa, 2H, $H_4'_{ax}$), 1.89 (sa, 1H, H_2), 1.62 (sa, 4H, $H_5_{ec}, H_5'_{ec}$), 1.5 (sa, 4H, $H_5, H_5'_{ax}$), 1.65 (sa, 2H, H_6_{ec}), 1.13 (sa, 2H, H_6_{ax}), 1.06 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 5.74$ Hz, 3H, H_1'), 0.93 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 5.45$ Hz, 3H, H_1). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.52 MHz, CD_2Cl_2 , -90 °C; δ/ppm): 131.17 (C_o), 128.0 (C_m), 127.56 (C_p), 122.7 (C_i), 87.4 (C_8), 85.0 (C_7), 64.4 (C_3), 29.76 (C_2), 20.5 (C_1'), 18.9 (C_1), 53.48 (C_4), 45.9 (C_4'), 25.78 (C_5), 25.4 (C_5'), 24.14 (C_6).

4-(4-metil-1-fenilpent-1-in-3-il)-morfolina (4.2)

El compuesto **4.2** se sintetiza siguiendo el procedimiento general, a partir de fenilacetileno, morfolina e *isobutiraldehído* como reactivos, variando el disolvente y el catalizador como se observa en la siguiente tabla.

Disolvente	Catalizador	Rendimiento
THF (6 mL)	3.2	79% (0.193 g, 0.79 mmol)
THF (6 mL)	3.5	10% (0.026 g, 0.10 mmol)
DMF (5 mL)	3.2	98% (0.240 g, 0.98 mmol)
DMF (5 mL)	3.5	78% (0.191 g, 0.78 mmol)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 7.40 (sa, 2H, H_o), 7.30 (sa, 3H, H_m , H_p), 3.73 (sa, 1H, H_5), 2.99 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 9.8$ Hz, 1H, H_3), 2.59 (sa, 2H, H_4), 1.89 (m, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 9.8$ Hz, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.5$, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.2$ Hz, 4H, H_2), 1.06 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.5$ Hz, 3H, H_1), 0.98 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 7.2$ Hz, 3H, H_1'). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.52 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 131.2 (C_o), 127.9 (C_m), 127.5 (C_p), 121.3 (C_i), 86.4 (C_8), 86.1 (C_7), 66.7 (C_5), 50.1 (C_4), 65.2 (C_3), 30.8 (C_2), 20.4 (C_1), 19.8 (C_1'). TOF (+) masa exacta calculada [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}$] $^+$ m/z (uma): 244.1696; encontrado: 244.1698 (ppm de error 0.7210).

RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2 , -90 °C; δ/ppm): 7.38 (sa, 2H, H_o), 7.23 (sa, 3H, H_m , H_p), 3.73 (sa, 1H, H_5' , H_5), 2.99 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 10.16$ Hz, 1H, H_3), 2.68 (sa, 2H, H_4ec), 2.40 (m, 2H, H_4ax), 2.55 (sa, 2H, $\text{H}_4'\text{ec}$), 2.40 (m, 2H, $\text{H}_4'\text{ax}$), 1.88 (sa, 4H, H_2), 1.03 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.1$ Hz, 3H, H_1), 0.92 (d, $^3\text{J}(\text{H}, \text{H}) = 6.1$ Hz, 3H, H_1'). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.52 MHz, CD_2Cl_2 , -90 °C; δ/ppm): 131.12 (C_o), 127.9 (C_m), 127.6 (C_p), 122.45 (C_i), 86.38 (C_8), 86.37 (C_7), 66.45 (C_5, C_5'), 63.8 (C_3), 51.89 (C_4), 45.84 (C_4'), 29.1 (C_2), 18.92 (C_1), 19.92 (C_1').

3-fenil-1-(p-tolil-prop-2-in-1-il)-piperidina (4.3)

El compuesto **4.3** se sintetiza siguiendo el procedimiento general, a partir de fenilacetileno, morfolina y *p*-tolualdehído como reactivos y **3.2** como catalizador, variando el disolvente como se observa en la siguiente tabla.

Disolvente	Catalizador	Rendimiento
THF (6 mL)	3.2	15% (0.046 g, 0.16 mmol)
DMF (5 mL)	3.2	14% (0.042 g, 0.14 mmol)

RMN ^1H (100.52 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 7.77(sa, 2H, H_o1), 7.32 (sa, 3H, H_m1), 7.52(sa, 2H, H_o2), 7.17(sa, 3H, H_m2 , H_p2), 4.75 (s, 1H, H_3), 2.58 (sa, 4H, H_4, H_8), 2.38 (s, 3H, H_9), 1.60 (sa, 4H, H_5, H_7), 1.45 (sa, 2H, H_6). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (100.52 MHz, CDCl_3 , 20 °C; δ/ppm): 128.62 (H_o1), 129.96 (H_m1), 128.87(H_o2), 128.39(H_m2),

128.14(Hp2), 87.7 (C1), 86.4 (C2), 62.2 (C3), 50.3 (C4,C4'), 26.2 (C5,C5'), 24.5(C6), 21.2 (C9). TOF (+) masa exacta calculada [C₂₁H₂₄N]⁺ m/z (uma): 290.1906; encontrado: 290.1903 (ppm de error 0.9807).

1-[(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imino]-2-propanona (5.1)

A 0.50 g (2.42 mmol) de **1.3**, se añade 0.20 g (2.42 mmol) de NaHCO₃ y 50 mL de CH₂Cl₂ dejándose en agitación durante 20 min para liberar la amina, a continuación se adicionan 0.74 mL (4.85 mmol) de solución metilglioxal al 40% en agua. La mezcla de reacción se deja 60 min en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se realiza una extracción con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a alto vacío. El compuesto **5.1** se obtiene como un sólido naranja en 89% de rendimiento (0.48 g, 2.25 mmol). P.f 57-59 °C. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.64 (s, 1H, H2), 3.77 (dq, ³J(¹H,¹H) = 8.8 y 6.3 Hz, 1H, H4), 4.91 (d, ³J(¹H,¹H) = 8.8 Hz 1H, H3), 2.43 (s, 3H, H6), 1.05 (d, ³J(¹H,¹H) = 6.36 Hz, 3H, H5), 7.36 (m, 5H, H-Ph). ¹³C{¹H} (68 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 200.0 (C1), 160.3 (C2), 71.8 (C4), 66.8 (C3), 24.9 (C6), 20.0 (C5). 138.7 (Ci), 128.8 (Cp), 128.8 (Co), 127.9 (Cm). IR, ν(cm⁻¹): 1703 C=O, 1646 C=N. TOF (+), masa exacta calculada [C₁₂H₁₅ClNO]⁺ m/z (uma): 224.0836; encontrada: 224.0838 (ppm de error 0.4757). Anál. elemental calculado [C₁₂H₁₄ClNO * 0.5 H₂O]: C:61.94, H:6.50, N:6.02%; encontrado. C:62.26, H:5.82, N:5.69%.

1-[(1-clorobutan-2-il)-imino]-2-propanona (5.2)

A 0.50 g (3.47 mmol) de **1.4** se añade 0.29 g (3.47 mmol) de NaHCO₃ y 50 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 20 min y se adicionan 1.06 mL (6.94 mmol) de solución de metilglioxal al 40% en agua La mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, la solución se filtra y se evapora el disolvente a alto vacío.

El compuesto **5.2** se obtiene como un aceite café con un 78% de rendimiento (0.44 g, 2.7 mmol). $[\alpha]_D = +10.23^\circ$ (CH_2Cl_2 , 20°C). RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , 20°C ; δ/ppm): 7.44 (s, 1H, H2), 3.15 (m, 1H, H4), 3.48 (dd, $^2\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 11 \text{ Hz}$, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, H3a), 3.58 (dd, $^2\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 11 \text{ Hz}$, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 3.9 \text{ Hz}$, 1H, H3b), 1.52 (qd, 1H, H5a), 1.63 (qd, 1H, H5b), 2.26 (s, 3H, H6), 0.73 (t, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, H7). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (68 MHz, CDCl_3 , 20°C ; δ/ppm): 199.6 (C1), 160.6 (C2), 73.1 (C4), 47.1 (C3), 26.4 (C5), 24.7 (C6), 10.3 (C7). IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1704 C=O, 1647 C=N, 740 C-Cl. TOF (+), masa exacta calculada $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOCl}]^+$ m/z (uma): 162.0680; encontrada: 162.0686 (ppm de error 3.6322). Anál. elemental calculado $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}]$: C: 52.02, H: 7.48, N: 8.67%; encontrado. C: 51.52, H: 7.02, N: 8.41%.

2-[(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imino]-1-feniletanona (5.3)

El compuesto **5.3** se obtiene por dos metodologías diferentes.

Metodología por agitación: A 0.50 g (2.42 mmol) de **1.3** se añade 0.20 g (2.42 mmol) de NaHCO_3 y 15 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agita durante 20 min y se le adicionan 0.33g (2.42 mmol) de fenilglioxal al 97%. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano/agua en un embudo de separación. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a alto vacío. El compuesto **5.3** se obtiene como un aceite amarillo en 62% de rendimiento (0.43 g, 1.5 mmol).

Metodología por ultrasonido: A 0.50 g (2.42 mmol) de **1.3**, se añaden 0.20 g (2.42 mmol) de NaHCO_3 y 10.0 mL de CH_2Cl_2 dejándose en agitación durante 20 min. La mezcla es trasvasada a un matraz Schlenk y se le adicionan 0.33 g (2.42 mmol) de fenilglioxal 97% en 5 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se dejó en ultrasonido durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente bajo vacío. El compuesto **5.3** se obtiene como un aceite amarillo en 80% de rendimiento (0.55 g, 1.92 mmol). RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , 20°C ; δ/ppm): 8.16 (s, 1H, H2), 3.86 (dq, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8.9 \text{ Hz}$, 6.4 Hz, 1H, H4), 5.04 (d, $^3\text{J}(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, H3), 1.10 (d,

$^3J(^1H, ^1H) = 6.4$ Hz, 3H, H5), 7.28-8.35 (m, 10H, H-Ph). $^{13}C\{^1H\}$ (68 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 191.0 (C1), 160.0 (C2), 73.0 (C4), 67.3 (C3), 20.1 (C5), C1: 138.7 (Ci), 128.8 (Cp), 128.8 (Co), 128.0 (Cm), C4:135.0 (Ci), 133.8 (Cp), 130.9 (Co), 128.6 (Cm). IR, $\nu(cm^{-1})$: 1665 C=O, 1644 C=N, 729 C-Cl. TOF (+), masa exacta calculada $[C_{17}H_{17}ClNO]^+$ m/z (uma): 286.0993; encontrado: 286.0993 (ppm de error -0.186917). Anál. elemental calculado $[C_{17}H_{16}ClNO]$: C:71.45%, H:5.64%, N:4.90%; encontrado. C: 71.37%, H: 5.38%, N: 5.25%.

2-[(1-clorobutan-2-il)-imino]-1-feniletanona (5.4)

El compuesto **5.4** se obtiene con dos metodologías.

Metodología por agitación: A 0.50 g (3.47 mmol) de **1.4** se añaden 0.29 g (3.47 mmol) de $NaHCO_3$ en 15 mL de diclorometano dejándose en agitación durante 20 min y se adicionan 0.48g (3.47 mmol) de fenilglioxal al 97%. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 2 h a temperatura ambiente, después del cual se realiza una extracción con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y la solución se filtra. El disolvente se evapora a alto vacío y se obtiene un sólido gris en un 78% de rendimiento (0.60 g, 2.70 mmol).

Metodología por ultrasonido: A 0.50 g (3.47 mmol) de **1.4** se adicionan 0.29 g (3.47 mmol) de $NaHCO_3$ en 10 mL de CH_2Cl_2 , después de 20 min de agitación, la mezcla se trasvasa a un matraz Schlenk y se adicionan 0.48g (3.47 mmol) de fenilglioxal 97% en 5 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se deja en el ultrasonido durante 2 h a temperatura ambiente y después se extrae con CH_2Cl_2 en un embudo de separación, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora bajo vacío. El compuesto **5.4** es aislado como un sólido gris con un 87% de rendimiento (0.67 g, 3.00 mmol). $[\alpha]_D = +39.69^\circ$ (CH_2Cl_2 , 20° C). RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 8.01 (s, 1H, H2), 3.27 (m, 1H, H4), 3.65 (dd, $^2J(^1H, ^1H) = 11.3$ Hz, $^3J(^1H, ^1H) = 8.5$ Hz, 1H, H3a), 3.71 (dd, $^2J(^1H, ^1H) = 11.3$ Hz, $^3J(^1H, ^1H) = 3.9$ Hz, 1H, H3b), 1.65 (qd, 1H, H5a), 1.71 (qd, 1H, H5b), 0.85 (t, $^3J(^1H, ^1H) = 7.4$ Hz, 3H, H6). 7.40-8.18 (m, 5H, H-Ph). $^{13}C\{^1H\}$ (270 MHz, $CDCl_3$, 20 °C; δ/ppm): 190.5 (C1), 160.4 (C2), 74.4

(C4), 47.5 (C3), 26.0 (C5), 10.6 (C6), 135.0 (Ci), 133.7 (Cp), 130.6 (Co), 128.5 (Cm). IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1661 C=O, 1634 C=N, 739 C-Cl. TOF (+), masa exacta calculada $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}]^+$ m/z (uma): 224.0836; encontrado: 224.0837 (ppm de error 0.0295). Anál. elemental calculado $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}]$. C: 64.43, H: 6.31, N: 6.26%; encontrado. C: 64.43, H: 5.94, N: 6.96%.

Preparación para el estudio por RMN del aducto 2-[(1-cloro-1-fenilpropan-2-il)-imino]-1-feniletanona-BF₃ (5.3→BF₃)

En un tubo de resonancia magnética nuclear se agregan 0.08 g (0.28 mmol) de α-cetoimina **5.3**, la cual se mantiene bajo presión reducida durante 10 min, después de este tiempo la muestra se satura con N₂. En el tubo se adicionan 0.5 mL de CDCl₃ y 0.03 mL (0.31 mmol) de BF₃-OEt₂ y se deja reaccionar por 24 horas. La muestra se analiza por RMN de ¹³C{¹H} (68 MHz, CDCl₃, 20 °C, δ/ppm): 179.1 (C1), 164.8 (C2), 68.4 (C4), 63.1 (C3), 16.5 (C5), 128.1-137.0 (C aromáticos).

N,N'-bis(-1-cloro-1-fenil-2-propil)-propan-1,2-diimina (5.5)

A 0.50 g (2.42 mmol) de **1.3** se adicionan 0.20 g (2.42 mmol) de NaHCO₃ en 20 mL de una mezcla 1,2 dicloroetano/etanol (70:30) y se añaden 0.18 mL (1.21 mmol) de metilglioxal en agua al 40%. La mezcla de reacción se deja en ultrasonido durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a alto vacío. El compuesto **5.5** se obtiene como un sólido amarillo higroscópico con un 82% de rendimiento (0.37 g, 1.0 mmol). IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1637 C=N, 719 C-Cl. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.96-7.94 (s, 1H, H2), 3.78 (dq, 1H, H4), 4.22 (dq, 1H, H8), 4.92 (d, 1H, H3), 4.95 (d, 2H, H7), 1.06 (d, ³J(¹H,¹H)=6.3 Hz, 3H, H5), 0.98 (d, ³J(¹H,¹H)=6.3 Hz, 3H, H9), 2.18-2.14 (s, 3H, H6). 7.37 (m, 10H, -Ph). ¹³C{¹H} (68 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 166.9-166.8 (C1), 164.9 (C2), 71.8-71.5 (C4), 68.5-68.3 (C3), 67.6-67.5 (C7), 63.1-62.9 (C8), 20.2-20.1 (C5), 19.1-19.0 (C9), 13.3 (C6), 139.4

(*Ci*-3), 139.2 (*Ci*-7), 128.7-128.0 (C aromáticos). TOF (+), masa exacta calculada [C₂₁H₂₅Cl₂N₂]⁺ m/z, (uma): 375.1389; encontrado: 375.1392 (ppm de error 0.7120).

***N,N'*-bis[(*R*)-1-cloro-2-etil-2-etil]-propan-1,2-diimina (5.6)**

A 0.50 g (3.47 mmol) de **1.4** se añaden 0.29 g (3.47 mmol) de NaHCO₃ y 40 mL de una mezcla C₂H₄Cl₂/EtOH (70:30) y se le adicionan 0.18 mL (1.15 mmol) de solución de metilglioxal al 40% en agua, posteriormente la mezcla de reacción se deja en ultrasonido durante 4 h a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano/agua, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a alto vacío. El compuesto **5.6** se obtiene como un aceite café oscuro (0.22 g, 0.9 mmol, 77%). [α]_D = +13.04° (CH₂Cl₂, 20° C). IR, ν(cm⁻¹): 1641 C=N, 740 C-Cl. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 7.75 (s, 1H, H2), 3.17 (m, 1H, H4), 3.72 (m, 1H, H9), 3.52 (dd, 2H, H3), 3.59 (dd, 2H, H8), 1.50 (qd, 2H, H5), 1.65 (qd, 3H, H10), 2.03 (s, 3H, H6), 0.75 (t, 3H, H7), 0.79 (t, 3H, H11). ¹³C (68 MHz, CDCl₃, 20 °C; δ/ppm): 167.5 (C1), 165.2 (C2), 73.1 (C4), 63.8 (C9), 48.0 (C3), 47.8 (C8), 26.8 (C5), 26.5 (C10), 13.5 (C6), 10.5 (C7), 10.4 (C11). TOF (+), masa exacta calculada [C₁₁H₂₁Cl₂N₂]⁺ m/z (uma): 251.1076; encontrado: 251.1081 (ppm de error 1.8369).

Apéndice A: Tablas de datos cristalográficos

Compuesto	1.7 (mezcla isomérica)	1.10 (R,R)	1.9(meso)
Fórmula Empírica	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ Cl·OH ₂	C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ C ₂₄ H ₂ B	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ C ₂₄ H ₂₀ B
Peso molecular	501.9	569.39	693.52
Tamaño del cristal [mm]	0.25× 0.2× 0.1	0.2× 0.2× 0.1	0.25× 0.23× 0.15
Forma del cristal	Block	Block	Prisma
Color del cristal	incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>	<i>P212121</i>	<i>P21/c</i>
a [Å]	12.044 (2)	11.670(3)	11.5548 (5)
b [Å]	12.284 (3)	12.004(3)	17.9635 (8)
c [Å]	36.665 (7)	22.752(5)	18.3213 (7)
α [°]	90	90	90
β [°]	90	90	92.739 (2)
γ [°]	90	90	90
V [Å ³]	5424.6 (19)	3187.3(13)	3798.5 (3)
Z	8	4	4
ρ (calcd)[mg/m ³]	1.229	1.187	1.213
μ [mm ⁻¹]	0.36	0.23	0.21
F (000)	2112	1208	1464
Temperatura [K]	273 K	293	293
2θ rango para colección de datos	2.9–25.7	2.9–27.5	2.9–27.5
Rangos de índices	-10 ≤ h ≤ 14 -14 ≤ k ≤ 14 -44 ≤ l ≤ 44	-13 ≤ h ≤ 15 -13 ≤ k ≤ 15 -25 ≤ l ≤ 29	-15 ≤ h ≤ 14 -21 ≤ k ≤ 23 -23 ≤ l ≤ 21
Reflexiones medidas	18784	22231	48903
Reflexiones independientes	4966	7272	8680
Reflexiones observadas [4σ]	3393	3173	3601
R (int)	0.085	0.076	0.093
Número de parámetros	353	443	449
R/wR	0.068/ 0.187	0.069/ 0.211	0.067/ 0.220
GOOF	1.04	0.98	1.03
wR (F ²)	0.187	0.211	0.220
Picos residuales [e/Å ³]	0.57, -0.4	0.32, -0.25	0.27, -0.36

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Compuesto	2.1	2.2	2.6
		(R,R-R,R)/(S,S-S,S)	
Fórmula Empírica	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ Cl	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ B	C ₂₄ H ₂₀ B·C ₁₁ H ₁₇ N ₂
Peso molecular	336.85	387.14	496.47
Tamaño del cristal [mm]	0.25 × 0.15 × 0.1	0.25 × 0.2 × 0.1	0.36 × 0.21 × 0.05
Forma del cristal	Prisma	Prisma	Prisma
Color del cristal	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c	P21/c	P21/c
a [Å]	17.712 (4)	14.043 (6)	9.472 (6)
b [Å]	8.7350 (17)	12.575 (4)	18.990 (13)
c [Å]	13.035 (3)	11.497 (4)	16.477 (10)
α [°]	90	90	90
β [°]	111.29 (3)	102.958 (15)	99.50 (2)
γ [°]	90	90	90
V [Å ³]	1879.1 (7)	1978.4 (12)	2923 (3)
Z	4	4	4
ρ (calcd)[mg/m ³]	1.191	1.3	1.128
μ [mm ⁻¹]	0.21	0.34	0.07
F (000)	712		1064
Temperatura [K]	293	273	293
2θ rango para colección de datos	2.9–27.5	2.2–27.5	2.9–27.5
Rangos de índices	-21 ≤ h ≤ 18 -10 ≤ k ≤ 8 -16 ≤ l ≤ 16	-19 ≤ h ≤ 19 -17 ≤ k ≤ 17 -16 ≤ l ≤ 14	-13 ≤ h ≤ 13 -26 ≤ k ≤ 26 -22 ≤ l ≤ 22
Reflexiones medidas	3483	56583	211676
Reflexiones independientes	1817	5791	8229
Reflexiones observadas [4σ]	1058	4872	5090
R (int)	0.056	0.091	0.113
Número de parámetros	152	335	346
R/wR	0.052/ 0.145	0.056/ 0.150	0.077/ 0.208
GOOF	1.02	1.08	1.00
wR (F ²)	0.145	0.150	0.208
Picos residuales [e/Å ³]	0.19, -0.24	0.90, -0.97	0.42, -0.26

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

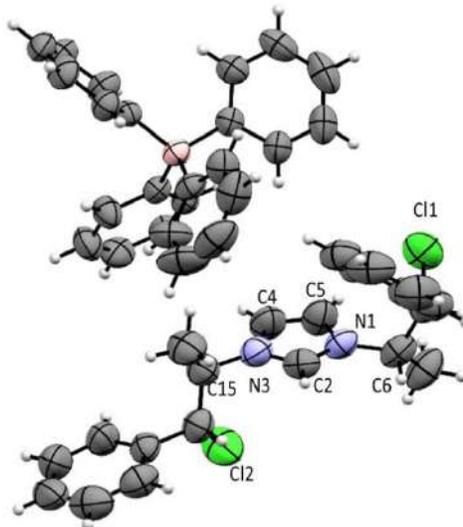
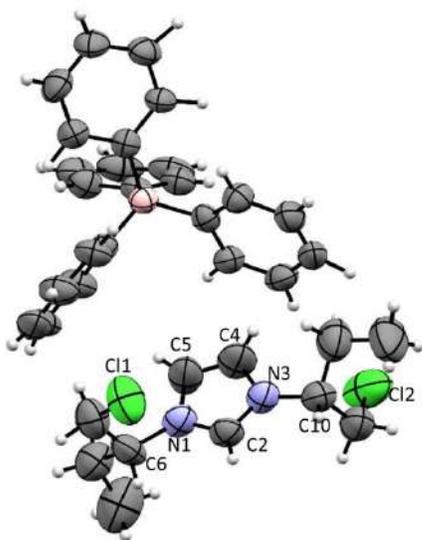
Compuesto	3.2 racémico	3.5 (RR,RR)	3.5(racémico)
Fórmula Empírica	C ₁₁ H ₁₈ AgCl ₃ N ₂	C ₂₂ H ₃₆ AgCl ₄ N ₄ C ₂₄ H ₂₀ B	C ₂₂ H ₃₆ AgCl ₄ N ₄ C ₂₄ H ₂₀ B
Peso molecular	392.49	925.42	925.43
Tamaño del cristal [mm]	0.25× 0.2× 0.15	0.13 × 0.13 × 0.03	0.15 × 0.13 × 0.08
Forma del cristal	Prisma	Placa	Prisma
Color del cristal	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	Cc	P212121	P21/n
a [Å]	13.3970 (9)	10.1588 (3)	10.1936 (1)
b [Å]	13.9339 (9)	14.3474 (3)	14.4159 (1)
c [Å]	8.4581 (5)	32.1273 (9)	32.1299 (4)
α [°]	90	90	90
β [°]	101.076 (3)	90	98.787 (1)
γ [°]	90	90	90
V [Å ³]	1549.48 (17)	4682.6 (2)	4666.07 (8)
Z	4	4	4
ρ (calcd)[mg/m ³]	1.682	1.313	1.317
μ [mm ⁻¹]	1.8	0.69	0.70
F (000)	784	1920	1920
Temperatura [K]	273	293	293
2θ rango para colección de datos	2.2–27.5	2.9–25.7	2.9–27.5
Rangos de índices	-16 ≤ h ≤ 16 -17 ≤ k ≤ 17 -10 ≤ l ≤ 10	-10 ≤ h ≤ 12 -17 ≤ k ≤ 17 -39 ≤ l ≤ 35	-13 ≤ h ≤ 13 -18 ≤ k ≤ 17 -41 ≤ l ≤ 41
Reflexiones medidas	11398	28800	83519
Reflexiones independientes	3042	8837	10691
Reflexiones observadas [4σ]	2717	5788	6885
R (int)	0.036	0.096	0.080
Número de parámetros	256	519	561
R/wR	0.033, 0.086	0.055/ 0.140	0.049/ 0.141
GOOF	1.13	1.04	1.03
wR (F ²)	0.086	0.140	0.141
Picos residuales [e/Å ³]	0.47, -0.49	0.90, -0.95	0.79, -0.58

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Compuesto	3.8 (R,R-R,R)	3.8 racémico
Fórmula Empírica	2(C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₂)AgCl ₃ ·H ₂ O	2(C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₂)AgCl ₃
Peso molecular	732.6	714.58
Tamaño del cristal [mm]	0.25× 0.15× 0.13	0.2× 0.02× 0.02
Forma del cristal	Prisma	Aguja
Color del cristal	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	<i>P</i> 21	<i>Pbca</i>
a [Å]	8.8923 (2)	12.782 (3)
b [Å]	17.1234 (5)	20.954 (4)
c [Å]	10.7846 (3)	23.759 (5)
α [°]	90	90
β [°]	95.235 (2)	90
γ [°]	90	90
V [Å ³]	1635.28 (8)	6364 (2)
Z	2	8
ρ (calcd)[mg/m ³]	1.488	1.492
μ [mm ⁻¹]	1.21	1.24
F (000)	748	2912
Temperatura [K]	293	293
2θ rango para colección de datos	2.9–27.5	2.9–27.5
Rangos de índices	-11 ≤ h ≤ 11 -21 ≤ k ≤ 22 -13 ≤ l ≤ 13	-14 ≤ h ≤ 16 -26 ≤ k ≤ 27 -30 ≤ l ≤ 29
Reflexiones medidas	20969	48524
Reflexiones independientes	7335	7129
Reflexiones observadas [4σ]	6320	2577
R (int)	0.041	0.14
Número de parámetros	420	321
R/wR	0.042/ 0.109	0.065/ 0.247
GOOF	1.06	0.96
wR (F ²)	0.109	0.24
Picos residuales [e/Å ³]	0.56, -0.056	0.51, -0.75

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{1/2}$$

Distancias y ángulos de enlace seleccionados



1.10

1.9(meso)

Longitudes de enlace

C2—N1	1.326 (9)
C2—N3	1.316 (8)
C5—C4	1.331 (10)
C5—N1	1.366 (9)
C4—N3	1.382 (8)

Longitudes de enlace

C2—N1	1.335 (4)
C2—N3	1.324 (4)
C5—C4	1.326 (5)
C5—N1	1.378 (4)
C4—N3	1.362 (5)

Ángulos de enlace

N3—C2—N1	109.7 (6)
----------	-----------

Ángulos de enlace

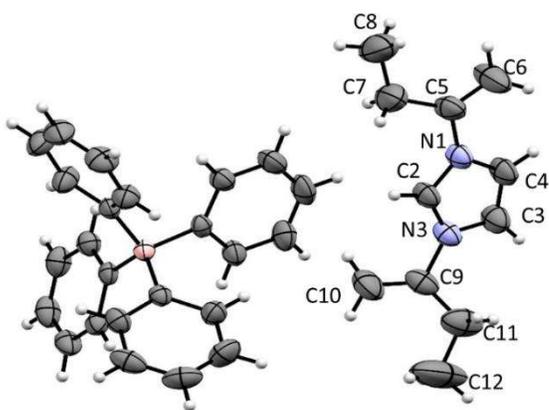
N3—C2—N1	109.3 (3)
----------	-----------

Ángulos torsionales

N1—C6—C7—Cl1	-52.1 (7)
N3—C10—C11—Cl2	68.9 (7)

Ángulos torsionales

N1—C6—C7—Cl1	-63.8 (3)
N3—C15—C16—Cl2	-48.1 (4)



2.6

Longitudes de enlace

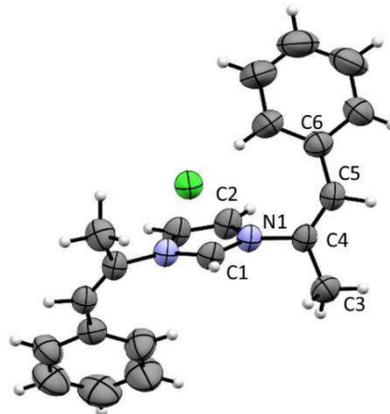
C2—N1	1.327 (3)
C2—N3	1.315 (3)
C4—C3	1.333 (4)
C4—N1	1.381 (3)
C3—N3	1.372 (3)

Ángulo de enlace

N3—C2—N1	109.56 (19)
----------	-------------

Ángulo torsional

C8—C7—C5—N1	178.0 (3)
N3—C9—C11—C12	174.8 (3)



2.1

Longitudes de enlace

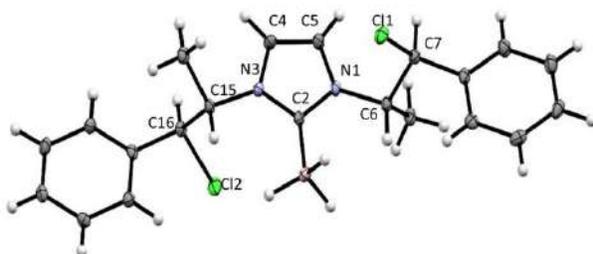
N1—C1	1.326 (3)
N1—C2	1.387 (3)
N1—C4	1.450 (3)
C6—C5	1.470 (4)
C2—C2 ⁱ	1.322 (6)
C5—C4	1.331 (4)
C4—C3	1.498 (4)

Ángulos de enlace

N1 ⁱ —C1—N1	108.3 (3)
------------------------	-----------

Ángulos torsionales

C11—C6—C5—C4	157.4 (3)
--------------	-----------



2.2

Longitudes de enlace

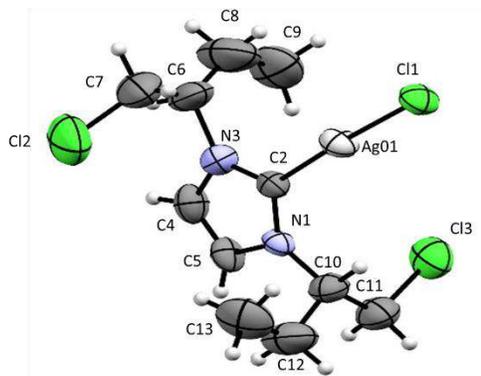
C2—B1	1.609 (3)
N1—C2	1.354 (2)
N3—C2	1.355 (2)
C4—C5	1.351 (2)
N1—C5	1.388 (2)
N3—C4	1.393 (2)

Ángulo de enlace

N1—C2—N3	105.09 (14)
----------	-------------

Ángulo torsional

N3—C15—C16—Cl2	53.09 (16)
C11—C7—C6—N1	48.18 (17)



3.2 racémico

Longitud de enlace

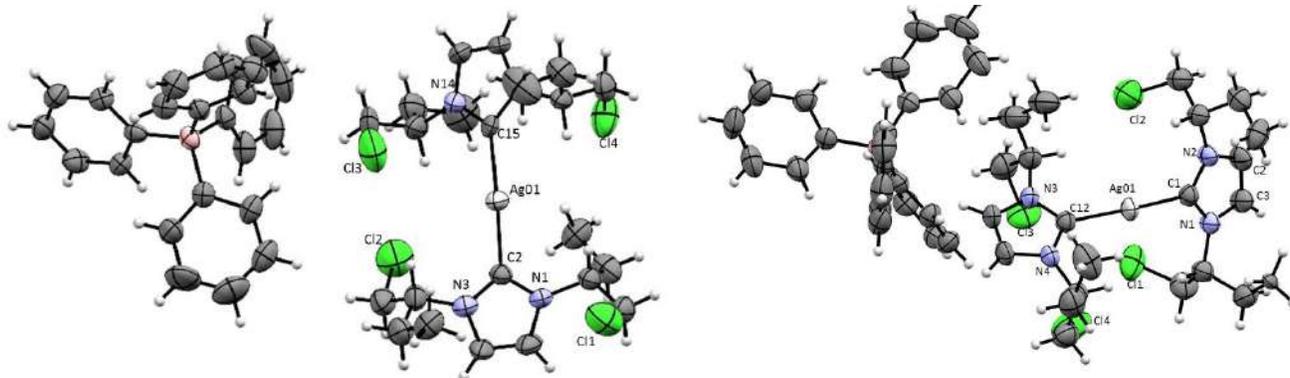
C2—N1	1.340 (11)
C2—N3	1.332 (14)
C5—C4	1.310 (15)
C5—N1	1.378 (11)
C4—N3	1.391 (13)
Ag01—C2	2.105 (8)
Ag01—Cl1	2.348 (7)
N1'—C2'	1.41 (5)
N3'—C2'	1.36 (5)
C5'—C4'	1.42 (5)
N3'—C4'	1.30 (5)
N1'—C5'	1.32 (5)
Ag1'—C2'	2.04 (3)
Ag1'—Cl1'	2.32 (3)

Ángulos de enlace

N1—C2—N3	106.0 (8)
C2—Ag01—Cl1	176.4 (3)
N3'—C2'—N1'	100 (3)
C2'—Ag1'—Cl1'	175.0 (14)

Ángulo torsionales

N3'—C6'—C7'—Cl2'	-17 (10)
N3—C6—C7—Cl2	-50 (2)
Cl3'—C11'—C10—N1'	58 (3)
Cl3—C11—C10—N1	59.0 (13)



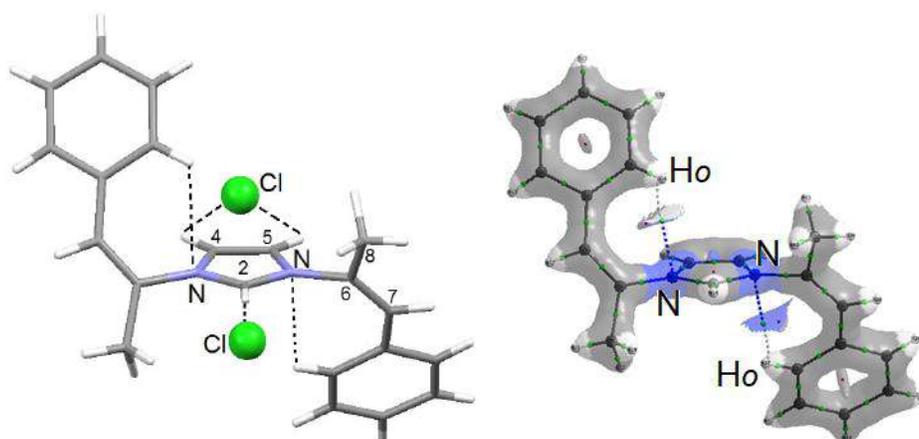
3.5(RR;RR)

3.5(racémico)

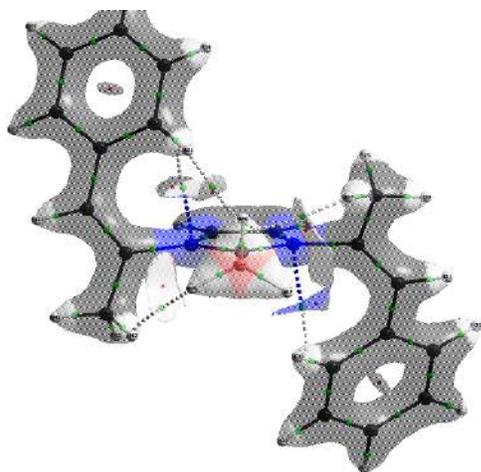
Longitudes de enlace		Longitudes de enlace	
Ag01—C2	2.078 (7)	C1—Ag1	2.081 (3)
Ag01—C15	2.077 (7)	C12—Ag1	2.086 (3)
N1—C2	1.368 (11)	C2—C3	1.326 (5)
N3—C2	1.352 (11)	C13—C14	1.335 (5)
N14—C15	1.355 (10)	C1—N1	1.353 (4)
N16—C15	1.346 (10)	C1—N2	1.353 (4)
C5—C4	1.331 (13)	C12—N3	1.345 (4)
C17—C18	1.337 (14)	C12—N4	1.350 (4)
N1—C5	1.376 (11)	C2—N2	1.381 (4)
N3—C4	1.391 (12)	C3—N1	1.382 (4)
N16—C17	1.391 (10)	C13—N4	1.380 (4)
N14—C18	1.375 (11)	C14—N3	1.377 (4)
Ángulo de enlace		Ángulo de enlace	
C15—Ag01—C2	169.2 (3)	C12—Ag01—C21	170.88(12)
N14—C15—N16	104.1 (6)	N4—C12—N3	104.5 (3)
N3—C2—N1	104.6 (6)	N2—C1—N1	104.2 (3)
Ángulo torsional		Ángulo torsional	
N3—C10—C11—C12	-62.6 (10)	N1—C4—C5—C11	-62.4 (5)
N14—C19—C20—C13	-60.7 (10)	N1—C4—C6—C11B	56.1 (5)
N1—C6—C7—C11	-56.0 (10)	N2—C8—C9—C12	63.0 (3)
N16—C23—C24—C14	-53.2 (9)	N3—C15—C16—C13	-56.8 (5)
		N3—C15—C17—C13B	67.1 (5)
		N4—C19—C20—C14	55.0 (4)

Apéndice B: Cálculos Laplacianos

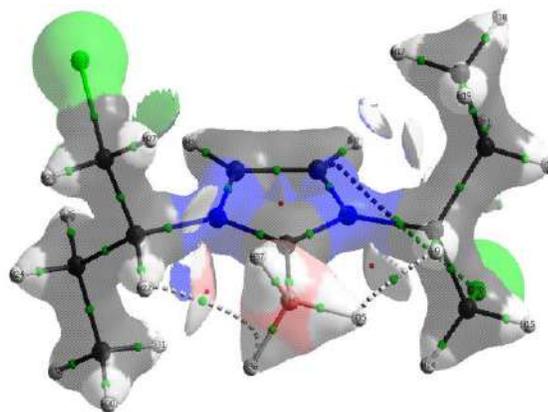
Compuesto 2.1. Interacciones $H\sigma \cdots N$



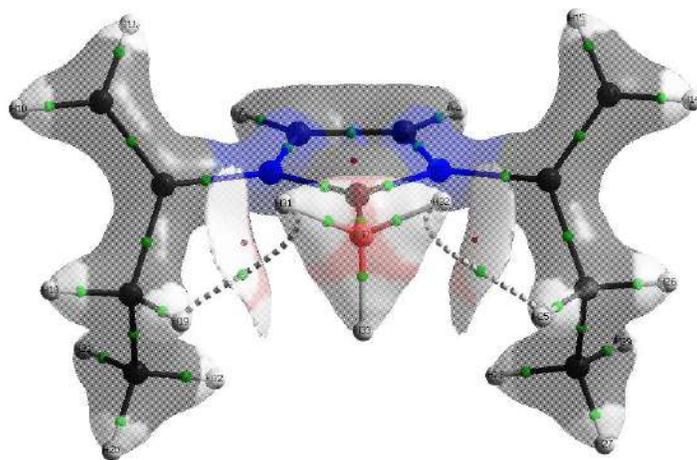
Compuesto 2.5 interacciones $H^- \cdots H^+$



Compuesto 2.6 interacciones $H^- \cdots H^+$

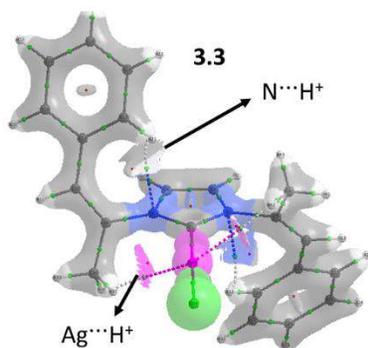
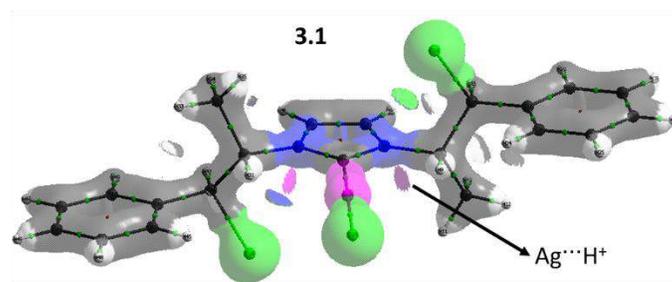
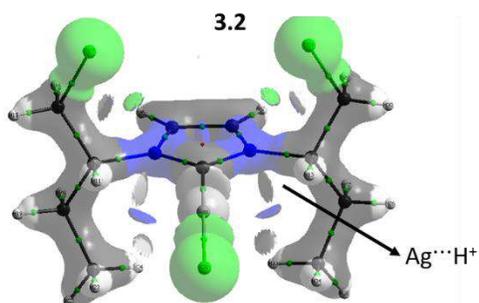


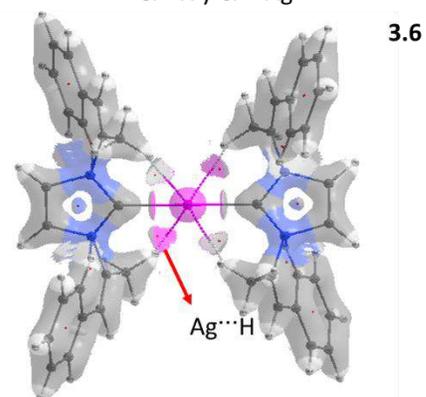
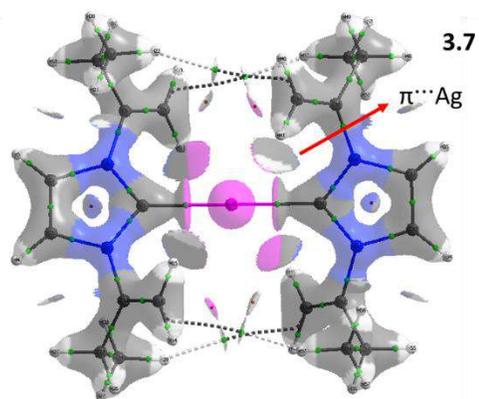
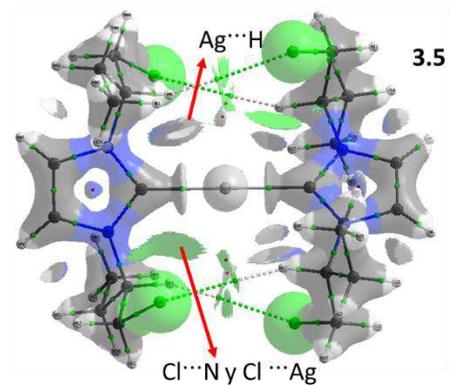
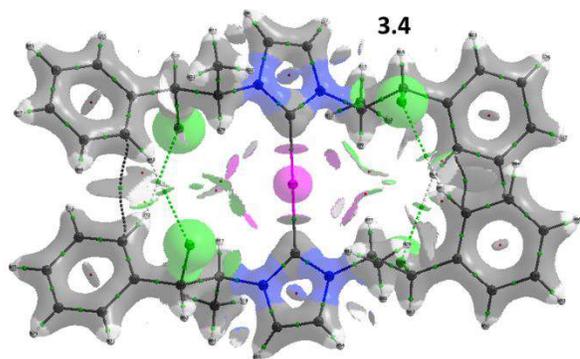
Compuesto **2.7** interacciones $H^- \cdots H^+$



Compuestos $cNH \rightarrow Ag$ **3.1-3.7**

Cl
N
A





Referencias

- (1) Arduengo, A. J.; Kline, M.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363.
- (2) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485–496.
- (3) Levin, E.; Ivry, E.; Diesendruck, C. E.; Lemcoff, N. G. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (11), 4607–4692.
- (4) Zhong, R.; Lindhorst, A. C.; Groche, F. J.; Kühn, F. E. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (3), 1970–2058.
- (5) Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 3132–3148.
- (6) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (3), 1746–1787.
- (7) Peris, E. *Chem. Rev.* **2017**, *XX* (XX), DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00695.
- (8) Sandford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (27), 6543–6554.
- (9) Wang, F.; Liu, L. jun; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256* (9–10), 804–853.
- (10) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3859–3884.
- (11) Mercks, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 1903.
- (12) Gómez-Suaréz, A.; Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (18), 2650–2660.
- (13) Gale, P. A.; Steed, J. W. *Supramolecular Chemistry: From molecules to nanomaterials Volume 1: Concepts*, 1st ed.; John Wiley and Sons, 2012.
- (14) *IUPAC Compend. Chem. Terminol.* **2014**, 1077.
- (15) *IUPAC Compend. Chem. Terminol.* **2014**.
- (16) Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83* (8), 1619–1636.
- (17) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, 1st ed.; John Wiley and Sons, 2007.

- (18) Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (4), 1363–1388.
- (19) Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rust, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (15), 4308–4314.
- (20) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (14), 5525–5534.
- (21) Wheeler, S. E.; McNeil, A. J.; Müller, P.; Swager, T. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (10), 3304–3311.
- (22) Jennings, W. B.; Farrell, B. M.; Malone, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (11), 885–894.
- (23) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (1), 370–412.
- (24) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (9), 1967–1997.
- (25) Zahn, S.; Uhlig, F.; Thar, J.; Spickermann, C.; Kirchner, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (19), 3639–3641.
- (26) Wulf, A.; Fumino, K.; Ludwig, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (2), 449–453.
- (27) Fumino, K.; Wulf, A.; Ludwig, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (45), 8731–8734.
- (28) Peppel, T.; Roth, C.; Fumino, K.; Paschek, D.; Köckerling, M.; Ludwig, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (29), 6661–6665.
- (29) Pinkert, A.; Marsh, K. N.; Pang, S.; Staiger, M. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (12), 6712–6728.
- (30) Egorova, K. S.; Gordeev, E. G.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2017**.
- (31) Hayes, R.; Warr, G. G.; Atkin, R. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (13), 6357–6426.
- (32) Matthews, R. P.; Welton, T.; Hunt, P. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (7), 3238–3253.
- (33) Dong, K.; Zhang, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (10), 2748–2761.
- (34) Paul, A.; Samanta, A. *J. Chem. Sci.* **2006**, *118* (4), 335–340.
- (35) Paul, A.; Mandal, P. K.; Samanta, A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402* (4–6), 375–379.
- (36) Paul, A.; Mandal, P. K.; Samanta, A. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (18), 9148–9153.
- (37) Gál, B.; Bucher, C.; Burns, N. Z. *Mar. Drugs* **2016**, *14* (11), 1–11.

- (38) Landry, M. L.; Hu, D. X.; McKenna, G. M.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (15), 5150–5158.
- (39) Krautwald, S.; Nilewski, C.; Mori, M.; Shiomi, K.; Omura, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (12), 4049–4053.
- (40) Fischer, S.; Huwyler, N.; Wolfrum, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (7), 2555–2558.
- (41) Bailey, A. M.; Wolfrum, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (2), 639–643.
- (42) Nilewski, C.; Chapelain, C. Le; Wolfrum, S.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2015**, *17* (22), 5602–5605.
- (43) Saha, T.; Hossain, M. S.; Saha, D.; Lahiri, M.; Talukdar, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (24), 7558–7567.
- (44) Farina, A.; Meille, S. V.; Messina, M. T.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Vecchio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (16), 2433–2436.
- (45) Thallapally, P. K.; Nangia, A. *Cryst. Eng. Comm.* **2001**, *27* (27), 1–6.
- (46) Custelcean, R.; Jackson, J. E. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (7), 1963–1980.
- (47) Güizado-Rodríguez, M.; Flores-Parra, A.; Sánchez-Ruiz, S. a.; Tapia-Benavides, R.; Contreras, R.; Bakhmutov, V. I. *Inorg. Chem.* **2001**, *40* (13), 3243–3246.
- (48) Güizado-Rodríguez, M.; Ariza-Castolo, A.; Merino, G.; Vela, A.; Noth, H.; Bakhmutov, V. I.; Contreras, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (37), 9144–9152.
- (49) Flores-Parra, A.; Farfán, N.; Hernández-Bautista, A.; Fernández-Sánchez, L.; Contreras, R. *Tetrahedron* **1991**, *47* (34), 6903–6914.
- (50) Flores-Parra, A.; Guadarrama, C.; Nöth, H.; Sánchez-Ruiz, S. A.; Contreras, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *1999* (11), 2069–2073.
- (51) Xotlanihua-Flores, A.; Montes-Tolentino, P.; Sánchez-Ruíz, S. A.; Suárez-Moreno, G. V.; Gálvez-Ruiz, J. C.; Contreras, R.; Flores-Parra, A. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1106* (2016), 322–330.
- (52) Besora, M.; Lledós, A.; Maseras, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (4), 957–966.
- (53) Thakur, T. S.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **2006**, *2006* (5), 552.
- (54) Semerci, F.; Şahin, O.; Erer, H. *Polyhedron* **2017**, *123*, 316–322.
- (55) Liu, C. Sen; Chen, P. Q.; Yang, J. C.; Tian, J. L.; Bu, X. H.; Li, Z. M.; Sun, H. W.; Lin, Z. *Inorg. Chem.* **2006**, *45* (15), 5812–5821.

- (56) McMorran, D. A.; Steel, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 67 (18), 2120–2121.
- (57) Berger, R. J. F.; Schoiber, J.; Monkowius, U. *Inorg. Chem.* **2017**, 56 (2), 956–961.
- (58) Liu, C. Sen; Chen, P. Q.; Chang, Z.; Wang, J. J.; Yan, L. F.; Sun, H. W.; Bu, X. H.; Lin, Z.; Li, Z. M.; Batten, S. R. *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, 11 (2), 159–163.
- (59) Çolak, A. T.; Pamuk, G.; Yeşilel, O. Z.; Yilmaz, F. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, 14 (10), 1591–1595.
- (60) Bader, F. W. R. In *Encyclopedia of computational chemistry*; Schleyer, P. V. R., Ed.; John Wiley and Sons, 1998; pp 64–87.
- (61) Riduan, S. N.; Zhang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (23), 9055–9070.
- (62) Anthofer, M. H.; Wilhelm, M. E.; Cokoja, M.; Markovits, I. I. E.; Pöthig, A.; Mínk, J.; Herrmann, W. a; Kühn, F. E. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4 (6), 1749–1758.
- (63) Zhang, J.; Jia, C.; Dong, H.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhang, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52 (17), 5835–5841.
- (64) Taylor, P.; Gravel, J.; Schmitzer, A. R. *Supramol. Chem.* **2015**, 27 (5–6), 364–371.
- (65) Gopalan, B.; Ke, Z.; Zhang, C.; Kng, Y.; Suhaimi, N.-A. M.; Riduan, S. N.; Zhang, Y.; Zhuo, L. *Lab. Investig.* **2011**, 91 (5), 744–751.
- (66) Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (14), 5061–5084.
- (67) Tóth, G.; Bowers, S. G.; Truong, A. P.; Probst, G. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, 13 (34), 3476–3493.
- (68) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (21), 3772–3789.
- (69) Olaf, K. *Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes*, 1st ed.; John Wiley and Sons, 2010.
- (70) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; Vincent, C. *Chem. Rev.* **2010**, 111 (4), 2705–2733.
- (71) Lv, T.; Wang, Z.; You, J.; Lan, J.; Gao, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (11), 5723–5730.
- (72) Li, S.; Yang, F.; Lv, T.; Lan, J.; Gao, G.; You, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (30), 3941–3943.
- (73) Zettlitzer, M.; tom Dieck, H.; Haupt, E. T. K.; Stamp, L. *Chem. Ber.* **1986**, 119 (6), 1868–1875.

- (74) Arduengo, A. J. Preparation of 1,3 disubstituted imidazolium salts. WO 91/14678, 1991.
- (75) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. a.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55* (51), 14523–14534.
- (76) Mistryukov, E. a. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16* (5), 258–259.
- (77) Chiu, P. L.; Lee, H. M. *Organometallics* **2005**, *24* (7), 1692–1702.
- (78) Hahn, E. F.; Jahnke, M. C.; Pape, T. *Organometallics* **2006**, *25* (25), 5927–5936.
- (79) Lee, H. M.; Zeng, J. Y.; Hu, C. H.; Lee, M. T. *Inorg. Chem.* **2004**, *43* (21), 6822–6829.
- (80) Iglesias, M.; Iturmendi, A.; Sanz Miguel, P. J.; Polo, V.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (62), 12431–12434.
- (81) Rojas-Sáenz, H.; Suárez-Moreno, G. V.; Ramos-García, I.; Duarte-Hernández, A. M.; Mijangos, E.; Peña-Hueso, A.; Contreras, R.; Flores-Parra, A. *New J. Chem.* **2014**, *38* (1), 391–405.
- (82) Karplus, M.; Anderson, D. H.; Farrar, T. C.; Gutowsky, H. S. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (2), 597–598.
- (83) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- (84) Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109* (6), 1223–1229.
- (85) Gooseman, N. E. J.; O’Hagan, D.; Peach, M. J. G.; Slawin, A. M. Z.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (31), 5904–5908.
- (86) Sparr, C.; Schweizer, W. B.; Senn, H. M.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (17), 3065–3068.
- (87) Shu, Y.; Han, L.; Wang, X.; Chen, X.; Wang, J. *ACS Appl. Mater. Inter.* **2013**, *443* (5), 12156–12162.
- (88) Dupont, J.; Suarez, P. A. Z.; De Souza, R. F.; Burrow, R. A.; Kintzinger, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (13), 2377–2381.
- (89) Fei, Z.; Zhao, D.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J. *Organometallics* **2004**, *23* (7), 1622–1628.
- (90) Wang, Y.; Xie, Y.; Wei, P.; King, R. B.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. v. R.; Robinson, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (45), 14970–14971.
- (91) Wang, Y.; Xie, Y.; Wei, P.; King, R. B.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. von R.; Robinson, G. H. *Science* **2008**, *321* (5892), 1069–1071.

- (92) Song, H.; Kim, Y.; Park, J.; Kim, K.; Lee, E. *Synlett* **2016**, 27 (4), 477–485.
- (93) Curran, D. P.; Solovyev, A.; Makhoulouf Brahmī, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Laccote, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (44), 10294–10317.
- (94) Wang, Y.; Xie, Y.; Abraham, M. Y.; Wei, P.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. V. R.; Robinson, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (41), 14370–14372.
- (95) Wang, Y.; Xie, Y.; Abraham, M. Y.; Wei, P.; Schaefer, H. F.; Schleyer, P. R.; Robinson, G. H. *Organometallics* **2011**, 30, 1303–1306.
- (96) Chen, M.; Wang, Y.; Gilliard, R. J.; Jr; Wei, P.; Schwartz, N. a; Robinson, G. H. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 33–36.
- (97) Solovyev, A.; Lacôte, E.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2011**, 13 (22), 6042–6045.
- (98) Cole, M. L.; Jones, C.; Junk, P. C. *New J. Chem.* **2002**, 26 (10), 1296–1303.
- (99) Cariou, R.; Fischmeister, C.; Toupet, L.; Dixneuf, P. H. *Organometallics* **2006**, 25 (9), 2126–2128.
- (100) Qian, W.; Texter, J.; Yan, F. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (4), 1124–1159.
- (101) Bogdal, D.; Jaskot, K. *Synth. Commun.* **2000**, 30 (18), 3341–3352.
- (102) Mao, J.; Xie, G.; Zhan, J.; Hua, Q.; Shi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (9), 1268–1272.
- (103) Toure, M.; Chuzel, O.; Parrain, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (43), 17892–17895.
- (104) Watanabe, T.; Hirose, D.; Curran, D. P.; Taniguchi, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 1–7.
- (105) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (39), 6940–6952.
- (106) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (44), 5896–5911.
- (107) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6723–6753.
- (108) Carter, E. A.; Goddard III, W. A. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90 (6), 998–1001.
- (109) Jacobsen, H.; Correa, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691 (21), 4350–4358.
- (110) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009 (13), 1759–1766.
- (111) Falivene, L.; Credendino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Organometallics* **2016**, 35 (13), 2286–2293.

- (112) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5–6), 874–883.
- (113) Liu, W.; Gust, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 755–773.
- (114) Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *329*, 191–213.
- (115) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17* (5), 972–975.
- (116) Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Comments Inorg. Chem.* **2004**, *25* (3–4), 75–129.
- (117) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (105), 3978–4008.
- (118) Frémont, P. De; Scott, N.; Stevens, E.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clyburne, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24* (26), 6301–6309.
- (119) Wong, V. H. L.; White, A. J. P.; Hor, T. S. A.; Hii, K. K. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (100), 17752–17755.
- (120) Kascatan-Nebioglu, A.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5–6), 884–895.
- (121) Iqbal, M. A.; Haque, R. a; Nasri, S. F.; Majid, A. A.; Ahamed, M. B. K.; Farsi, E.; Fatima, T. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7* (1), 27.
- (122) Su, H. L.; Pérez, L. M.; Lee, S. J.; Reibenspies, J. H.; Bazzi, H. S.; Bergbreiter, D. E. *Organometallics* **2012**, *31* (10), 4063–4071.
- (123) Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K. *Organometallics* **2003**, *22* (4), 612–614.
- (124) Hu, X.; Castro-rodriguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23* (4), 755–764.
- (125) Lee, K. M.; Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, *1* (14), 2852–2856.
- (126) Chen, W.; Liu, F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *673* (1), 5–12.
- (127) Gonsior, M.; Antonijevec, S.; Krossing, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (7), 1997–2008.
- (128) Reisinger, A.; Trapp, N.; Knapp, C.; Himmel, D.; Breher, F.; Rügger, H.; Krossing, I. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (37), 9505–9520.
- (129) Bihlmeier, A.; Gonsior, M.; Raabe, I.; Trapp, N.; Krossing, I. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10* (20), 5041–5051.
- (130) Krossing, I. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (2), 490–502.
- (131) Bour, C.; Guillot, R.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (16), 6066–6069.

- (132) Batsanov, S. S. *Inorg. Mater.* **2001**, *37* (9), 871–885.
- (133) Müller-Rösing, H. C.; Schulz, A.; Hargittai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (22), 8133–8145.
- (134) Ragone, F.; Poater, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (12), 4249–4258.
- (135) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 3174–3198.
- (136) Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 3199–3222.
- (137) Du Ha, J.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (43), 10012–10020.
- (138) Ren, Y.; Wang, Y.; Liu, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11759–11767.
- (139) Cheng, P. S.; Marivel, S.; Zang, S. Q.; Gao, G. G.; Mak, T. C. W. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (9), 4519–4529.
- (140) Ramírez, J.; Corberán, R.; Sanaú, M.; Peris, E.; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2005**, 3056–3058.
- (141) Wang, D.; Zhang, B.; He, C.; Duan, C. *Chem. Commun.* **2010**, 4728–4730.
- (142) Fujii, Y.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2009**, 1115–1117.
- (143) Iglesias-Sigüenza, J.; Ros, A.; Díez, E.; Magriz, A.; Vázquez, A.; Alvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Dalton Trans.* **2009**, No. 40, 8485–8488.
- (144) Han, L.; Xing, P.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2014**, *16* (13), 3428–3431.
- (145) Wile, B. M.; Stradiotto, M. *Chem. Commun.* **2006**, No. 39, 4104–4106.
- (146) Talisman, I. J.; Kumar, V.; Deschamps, J. R.; Frisch, M.; Malhotra, S. V. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (15), 2337–2341.
- (147) Davidson, M. H.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2004**, *6* (10), 1601–1603.
- (148) Trost, B. M.; Chung, C. K.; Pinkerton, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (33), 4327–4329.
- (149) Fleming, J. J.; Bois, J. Du. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *1128*, 3926–3927.
- (150) McNally, J. J.; Youngman, M. A.; Dax, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (9), 967–970.
- (151) Dyatkin, A. B.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (22), 3647–3650.
- (152) Li, C.-J.; Wei, C. *Chem. Commun.* **2002**, No. 3, 268–269.
- (153) Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (32), 9584–9585.

- (154) Wei, C.; Li, Z.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2003**, 5 (23), 4473–4475.
- (155) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (47), 6650–6654.
- (156) Li, Y.; Chen, X.; Song, Y.; Fang, L.; Zou, G. *Dalton Trans.* **2011**, 40 (9), 2046.
- (157) Chen, M.-T.; Landers, B.; Navarro, O. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (11), 2206–2208.
- (158) Li, Q.; Xie, Y. F.; Sun, B. C.; Yang, J.; Song, H. Bin; Tang, L. F. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 745–746, 106–114.
- (159) Cheng, C. H.; Chen, D. F.; Song, H. Bin; Tang, L. F. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 726, 1–8.
- (160) Li, Q.; Li, X.; Yang, J.; Song, H.-B.; Tang, L.-F. *Polyhedron* **2013**, 59, 29–37.
- (161) Silva, T. L. Da; Rambo, R. S.; Rampon, D. D. S.; Radatz, C. S.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, 399, 71–78.
- (162) Chen, W. W.; Nguyen, R. V.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (24), 2895–2898.
- (163) Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (40), 7184–7190.
- (164) Zhang, Y.; Li, P.; Wang, M.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4364–4367.
- (165) Kotadia, D. A.; Soni, S. S. *Appl. Catal., A* **2014**, 488, 231–238.
- (166) Zhou, Y.; He, T.; Wang, Z. *Arkivoc* **2008**, 2008 (13), 80–90.
- (167) Qiu, Y.; Qin, Y.; Ma, Z.; Xia, W. *Chem. Lett.* **2014**, 43 (8), 1284–1286.
- (168) Mandal, P.; Chattopadhyay, A. P. *Dalton Trans.* **2015**, 44 (25), 11444–11456.
- (169) Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, No. 13, 2255–2261.
- (170) Lazreg, F.; Lesieur, M.; Samson, A. J.; Cazin, C. S. J. *ChemCatChem* **2016**, 8 (1), 209–213.
- (171) Clayden Jhonathan, Greeves Nick, W. S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford, 2012.
- (172) Lambert, J. B.; Takeuchi, Y. *Acyclic Organonitrogen Stereodynamics*, 1st ed.; Lambert, J. B., Takeuchi, Y., Eds.; VCH publishers, 1992.
- (173) Cervellati, R.; Caminati, W.; Degli Esposti, C.; Mirri, A. M. *J. Mol. Spectrosc.* **1977**, 66, 389–398.
- (174) Palmieri, P.; Mirri, A. M. *J. Mol. Struct.* **1977**, 37, 164–167.

- (175) Hamada, Y.; Tsuboi, M. *J. Mol. Spectrosc.* **1984**, *107*, 269–283.
- (176) Riggs, N. K. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 435–441.
- (177) Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*, 2nd ed.; Academic Press INC (London)LTD, 1982.
- (178) Flores-Parra, A.; Cadenas-Pliego, G.; Contreras, R.; Zuniga-Villarreal, N.; Paz-Sandoval, M. D. A. *J. Chem. Educ.* **1993**, *70* (7), 556–558.
- (179) Cadenas-Pliego, G.; Rosales-Hoz, M. de J.; Contreras, R.; Flores-Parra, A. *Tetrahedron-Asymmetr.* **1994**, *5* (4), 633–640.
- (180) Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1817–1829.
- (181) Kajal, A.; Bala, S.; Kamboj, S.; Sharma, N.; Saini, V. *J. Catal.* **2013**, *2013*, 1–14.
- (182) Schiff, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131* (1), 118–119.
- (183) Bekdemir, Y.; Efil, K. *Org. Chem. Int.* **2014**, *2014*, 1–5.
- (184) Vazquez, M. A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2004**, *34* (15), 2705–2718.
- (185) He, J. Y.; Xin, H. X.; Yan, H.; Song, X. Q.; Zhong, R. G. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18* (1), 466–469.
- (186) Fischer, E.; Frei, Y. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (3), 808.
- (187) Marullo, N. P.; Wagener, E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (21), 5034–5035.
- (188) Johnson, J. E.; Morales, N. M.; Gorczyca, A. M.; Dolliver, D. D.; McAllister, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 7979–7985.
- (189) Johnson, L. K.; Killian, C. M.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6414–6415.
- (190) Killian, C. M.; Tempel, D. J.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (46), 11664–11665.
- (191) Dai, S.; Zhou, S.; Zhang, W.; Chen, C. *Macromolecules* **2016**, *49*, 8855–8862.
- (192) Baier, M. C.; Zuideveld, M. A.; Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (37), 9722–9744.
- (193) Van Vliet, M. R. P.; Van Koten, G.; Buysingh, P.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Spek, A. L. *Organometallics* **1987**, *6* (3), 537–546.
- (194) Vliet, M. R. P. Van; Koten, G. Van; Keijser, M. S. De; Vrieze, K. *Organometallics* **1987**, *6*, 1652–1664.

- (195) Obijalska, E.; Mlostoń, G.; Six, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (20), 2462–2465.
- (196) Tafelska-Kaczmarek, A.; Prewysz-Kwinto, A.; Skowerski, K.; Pietrasiak, K.; Kozakiewicz, A.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron-Asymmetr.* **2010**, *21* (18), 2244–2248.
- (197) Hong, Y.; Gao, Y.; Nie, X.; Zeep, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (31), 5551–5554.
- (198) Mloston, G.; Obijalska, E.; Tafelska-Kaczmarek, A.; Zaidlewicz, M. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (12), 1289–1296.
- (199) Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Synthesis* **1999**, No. 2, 228–230.
- (200) Muresan, N.; Chlopek, K.; Weyhermu, T.; Neese, F.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (13), 5327–5337.
- (201) Lu, C. C.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Bothe, E.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (19), 7880–7889.
- (202) Wang, Z.; Xu, J. *Sci. China Chem.* **2011**, *54* (11), 1711–1717.
- (203) Wang, Z.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2011**, *67* (50), 9690–9699.
- (204) Koellner, C. A.; Piro, N. A.; Kassel, W. S.; Goldsmith, C. R.; Graves, C. R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7139–7141.
- (205) Felix, A. M.; Dickie, D. A.; Horne, I. S.; Page, G.; Kemp, R. A. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (8), 4650–4662.
- (206) Saenz, H. R. Síntesis y estudio de la reactividad de diiminas β-cloradas con elementos del bloque principal, Cinvestav, 2014.
- (207) Pfaltz, A.; Drury, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (16), 5723–5726.
- (208) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299* (5613), 1691–1693.
- (209) Jeon, M.; Kim, S. Y. *Polym. J.* **2008**, *40* (5), 409–413.
- (210) Sui, X.; Hong, C.; Pang, W.; Chen, C. *Mater. Chem. Front.* **2017**, *1* (5), 967–962.
- (211) Emsermann, J.; Arduengo, A. J.; Opatz, T. *Synthesis* **2013**, *45* (16), 2251–2264.
- (212) Flores-Parra, A.; Suárez-Moreno, P.; Sánchez-Ruíz, S. A.; Tlahuextl, M.; Jaen-Gaspar, J.; Tlahuext, H.; Salas-Coronado, R.; Cruz, A.; Nöth, H.; Contreras, R. *Tetrahedron-Asymmetr.* **1998**, *9* (10), 1661–1671.
- (213) Galindo, A.; Orea, F. L.; Gnecco, D.; Enriquez, R. G.; Toscano, R. A.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron-Asymmetr.* **1997**, *8* (17), 2877–2879.

- (214) Kliegman, J. M.; Barnes, R. K. *Tetrahedron* **1970**, 26 (10), 2555–2560.
- (215) Kovaříček, P.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (22), 9446–9455.
- (216) Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (6), 2003.