

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**SISTEMES MOLECULARS CATIÒNICS I DICATIÒNICS:
ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI**

SANDRA RODRÍGUEZ GÓMEZ

2007

4. ESTRUCTURES BASADES EN SALS D'IMIDAZOLI: LLIGANDS POLIDENTATS

En els darrers anys, les sals d'imidazoli han estat àmpliament estudiades com a precursors de lligands en química organometàl·lica, el que ha representat un avanç en la recerca de nous catalitzadors homogenis i heterogenis. Encara avui en dia, continua essent un objectiu de recerca en química organometàl·lica el desenvolupament de nous catalitzadors homogenis de pal·ladi que facilitin la formació d'enllaços C-C a partir d'halogenurs d'aril. Darrerament, han estat els complexos amb carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) els que més han evolucionat com a nous catalitzadors en reaccions d'acoblament com són les reaccions de tipus Heck, Suzuki-Miyaura i Sonogashira <04MI1, 04CCR2247, 05EJIC1815>. D'altra banda, la recerca s'ha fet extensiva a la preparació de complexos amb altres metalls de transició (Ru, Rh, Ir, etc.) els quals poden permetre la inducció de quiralitat a la reacció catalitzada. En aquest context, ens proposarem sintetitzar noves estructures basades en sals d'imidazoli que poguessin actuar com a lligands en sistemes catalítics.

4.1. SISTEMES CATALÍTICS GENERATS *in situ*: SALS D'IMIDAZOLI-OXAZOLINA/Pd(OAc)₂

El potencial catalític dels carbens *N*-heterocíclics (*NHCs*) s'ha estès a lligands bidentats que incorporen una unitat de *NHC* i una subunitat donadora quiral (p.e. oxazolinil-imidazolidè), amb l'objectiu d'incrementar la seva activitat catalítica en les transformacions estereoselectives en síntesi orgànica <03TA951, 04CSR619, 04ACR534>. Des de l'aparició dels primers tipus de *NHC*-oxazolines **A** descrites per Herrmann *i col.* <98OM2162>, s'ha aplicat amb èxit la catàlisi asimètrica utilitzant els nous prototipus de lligands bidentats **B-E**, entre d'altres (Figura 4.1). Així, Burgess *i col.*, examinaren la hidrogenació asimètrica d'alquens emprant catalitzadors d'iridi (I) (tipus **B**) <03JA113>; Gade *i col.* van descriure els lligands de tipus **C** <02OM5204, 05CEJ2862,

06JOM2713, 06OM2634> amb els dos anells heterocíclics units directament, i Crudden *i col.* estudiaren els lligands de tipus **D** <04CJC1781> amb un pont *orto*-fenilè interanular. També trobem els lligands tipus **E** descrits per Bolm *i col.* <03TA1733>, quan l'espaiador es tracta d'un paraciclofà quirals.

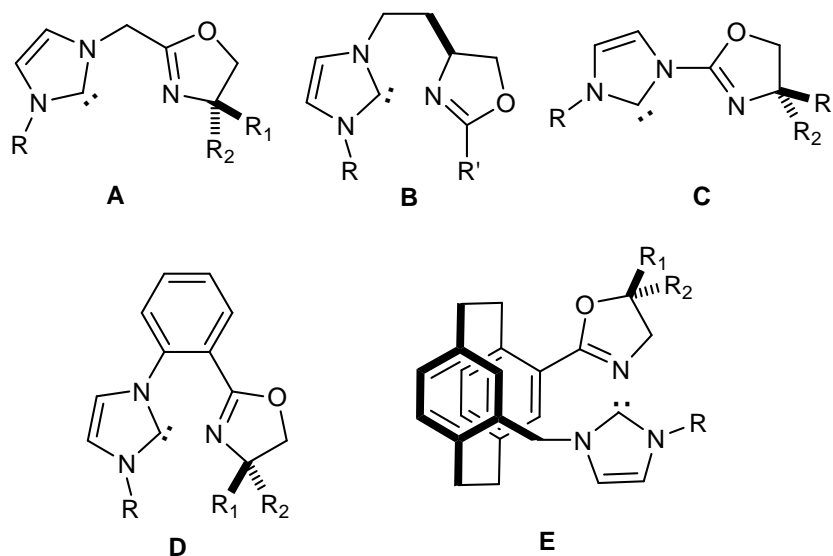


Figura 4.1. Lligands bidentats NHC-oxazolina

Amb tots aquests antecedents, el nostre estudi es centrà en la síntesi de les sals d'oxazolinil-imidazoli **13a-c** i dels corresponents lligands de bis(oxazolina) (**S**)-**14a,b** amb un espaiador interanular de 1,3-dimetilen-2,4,6-trimetilbenzè¹. Les unitats d'oxazolina, poden presentar un estereocentre al C-4 i es combinen amb un anell de *N*-metilimidazoli en **13a** i (**S**)-**14a**; o amb subunitats de *N*-arilimidazoles impeditos estèricament a **13b,c** i (**S**)-**14b** (Figura 4.2). La nostra investigació ens portà a la recerca d'una ruta sintètica adient per a l'obtenció dels cations **13a-c** i **14a,b**, podent-se preparar en tres etapes a partir del compost intermedi **51**, mentre que les bis-oxazolines **15** i **17** foren obtingudes directament en dues etapes sintètiques a partir del compost intermedi **42**. Per tal d'explorar el potencial catalític dels lligands bidentats de Pd (II) generats *in situ* a partir dels cations **13a-c,14b** i la bis(oxazolina) **15** amb Pd(OAc)₂, s'utilitzà la reacció de Suzuki-Miyaura clàssica per validar la seva eficiència catalítica. En aquest context, només es té coneixement de

¹ En aquest Capítol s'ha considerat oportú anomenar els cations **13a-c** i **14a,b** sense especificar quin és el contraió, donat que en tots els casos és el mateix (Br).

l'existència d'un article que descriu un sistema catalític de bis(oxazolina)-Pd (II) generat *in situ* <02TL4955>.

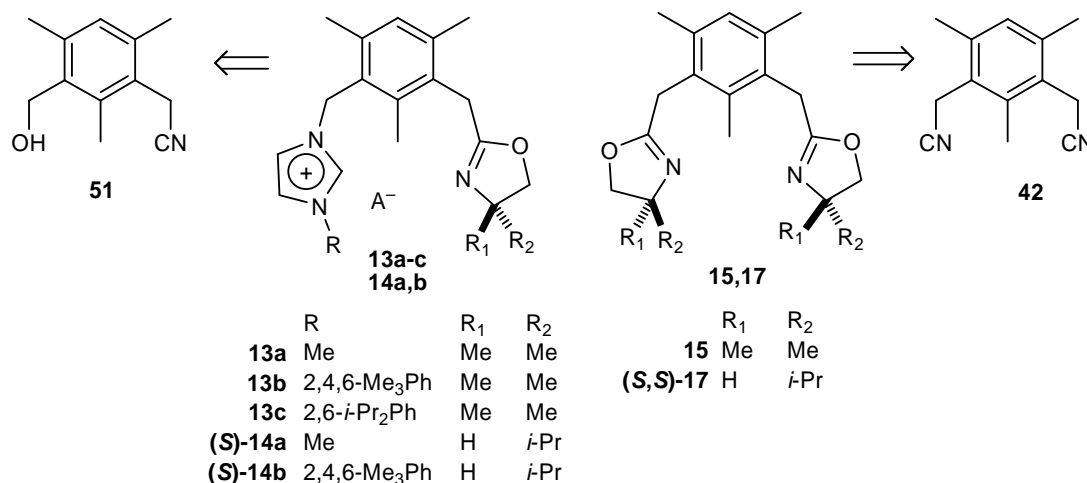
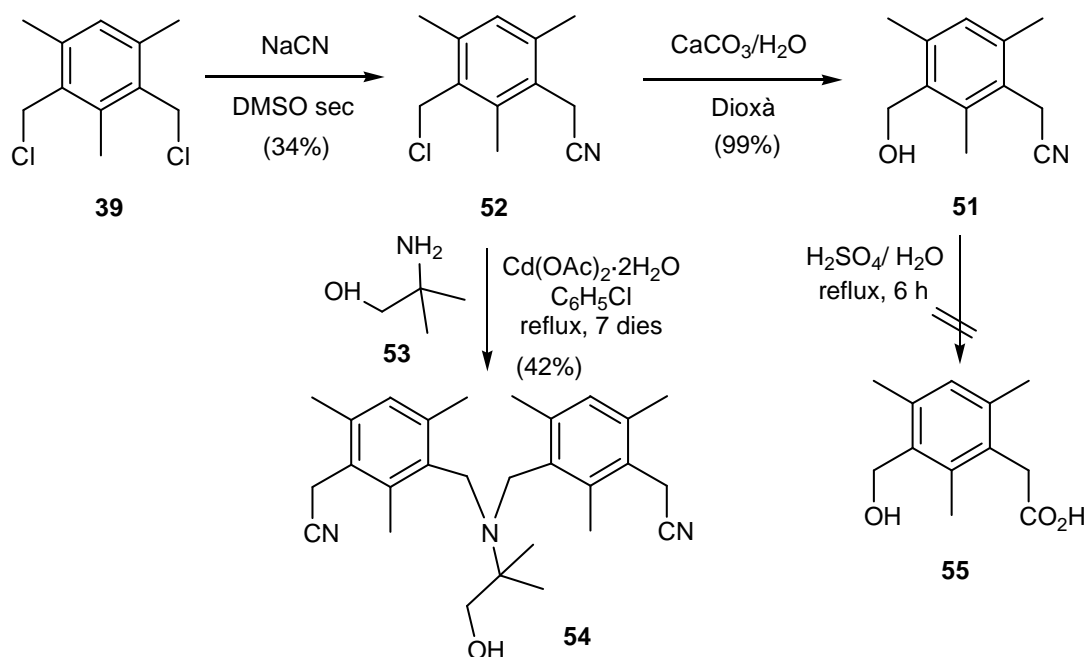


Figura 4.2

Encara que podien ser aplicades diferents rutes sintètiques multi-etapa per a l'obtenció dels precursors de lligands imidazoli-oxazolina **13a-c** i **(S)-14a,b**, la coexistència de dues unitats heterocícliques terminals diferents, unides a través de l'espaiador, significava que la introducció dels dos anells havia de produir-se de manera seqüencial. Per tant, considerarem que una via raonable per a l'obtenció d'aquestes pinces bidentades hauria d'implicar la incorporació de la unitat d'imidazoli quaternitzada en l'última etapa sintètica. Aquesta ruta requerí de la preparació de l'(hidroximetilaril)acetonitril **51**, per tenir lloc seguidament una conversió gradual a les corresponents pinces bidentades (Figura 4.2). Altrament, els lligands de bis(oxazolina) **15** i **(S,S)-17** foren preparats a partir del (*m*-mesitilè)diacetonitril **42**, d'acord amb el protocol estàndard.

La síntesi del compost clau [3-(hidroximetil)-2,4,6-trimetilfenil]acetonitril **51** s'inicià amb el bis(clorometil) derivat comercial **39**, el qual es transformà al conegut (clorometilaril)acetonitril **52** <99JMC4485> (Esquema 4.1). Per tractament amb CaCO₃/H₂O en dioxà <03JOC327>, es produí la substitució del Cl obtenint-se l'alcohol **51** amb rendiments quantitius. Tanmateix, un

procediment alternatiu però menys eficient havia estat aplicat a altres alcohols cianometilbenzílics relacionats <01JOC2291>.



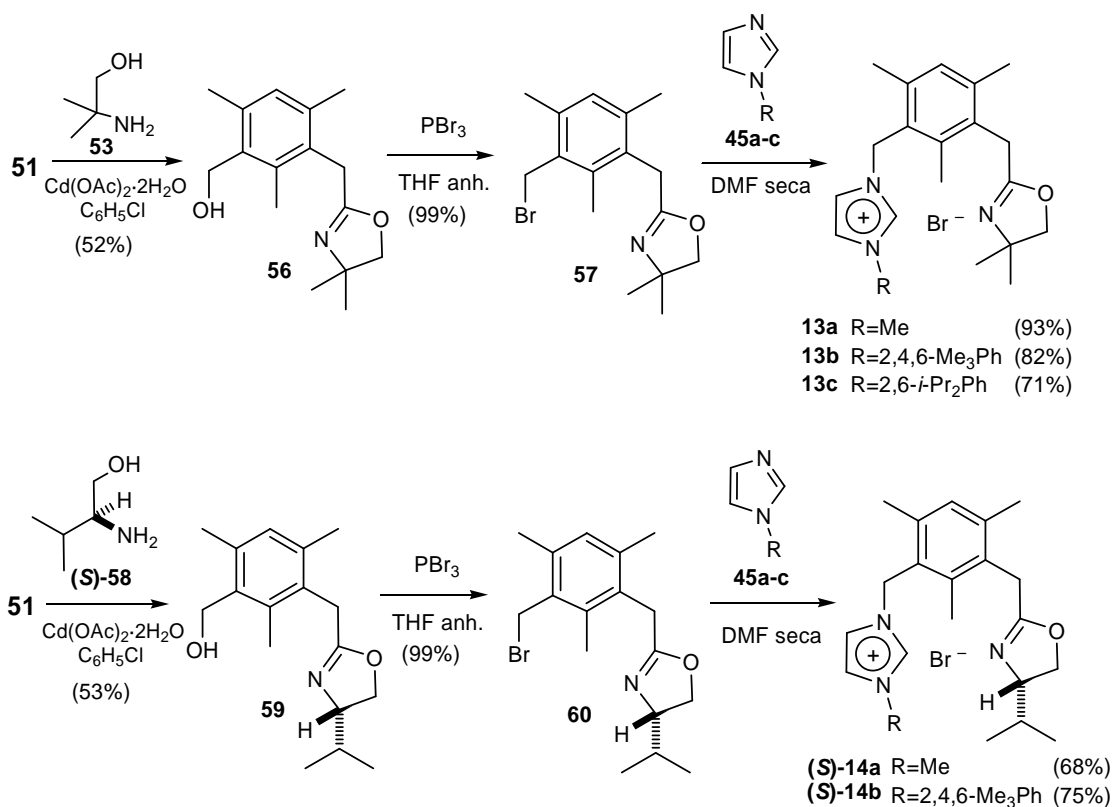
Esquema 4.1

Seguidament, s'optà per realitzar la transformació de l'arilacetonitril **51** en l'àcid arilacètic **55** seguint un protocol estàndard, però només s'obtingueren productes de polimerització i alteració.

Alternativament, per tal d'escurçar la seqüència sintètica, s'havia intentat generar l'anell d'oxazolina a partir del (clorometilaril)acetonitril **52**. Aquest protocol resultà ser ineficaç, donat que s'obtenia el compost **54** (veure Esquema 4.1).

Finalment, els precursors de lligands imidazoli-oxazolina **13a-c** i **(S)-14a,b** foren preparats seguint una seqüència sintètica que implicava tres etapes, tal i com es mostra a l'Esquema 4.2, i que comptava amb la formació de l'anell d'imidazoli a partir dels intermedis funcionalitzats clau **56** i **(S)-59**. La formació de l'anell d'oxazolina es basà en una condensació mediada per $\text{Cd(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ entre l'arilacetonitril **51** i l'aminoalcohol **53**. Per a dur a terme aquesta reacció, inicialment assajàrem condicions similars a les descrites en la literatura per altres sistemes d'oxazolina <98JCS(P1)2037, 05S3446>, si bé s'obtingueren baixos rendiments ($\leq 25\%$). Després de modificar les condicions

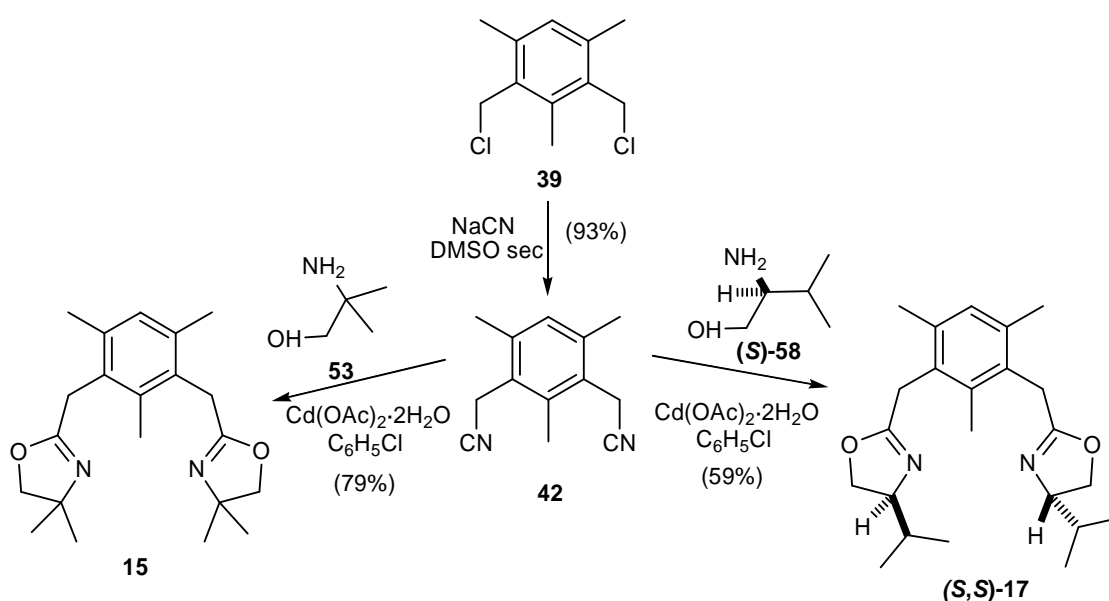
de reacció, la condensació més eficient tingué lloc en presència d'un 50 mol% d'acetat de cadmi hidratat proporcionant l'alcohol (oxazolinilmetil)benzílic **56** amb un 52% de rendiment, el qual posteriorment fou transformat al derivat de bromometil **57** per bromació amb PBr_3 . Aquesta última transformació s'hagué de dur a terme en absència de base. Cal assenyalar que els assaigs realitzats amb 1 equivalent de PBr_3 i 1,5 equivalents o 1 equivalent de piridina, modificant la temperatura (de 0 °C fins a -20 °C) i el temps de reacció (de 12 h a 4 h), seguint el procediment experimental descrit per Bolm *i col.* en la síntesi de lligands bidentats *NHC*-oxazolina tipus **E** (veure Figura 4.1) <03TA1733>, ens conduïren només a l'obtenció de productes de descomposició.



Esquema 4.2

La quaternització dels *N*-alquil- o *N*-arillimidazoles **45a-c**, amb la (bromometil)ariloxazolina **57** en condicions neutres proporcionà els corresponents cations objectiu **13a-c**. De forma paral·lela i seguint el mateix protocol sintètic, els precursors de lligands quirals catiónics **(S)-14a** i **(S)-14b** s'obtingueren a partir de l'arilacetanitril **51** i el (*S*)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol **(S)-58**.

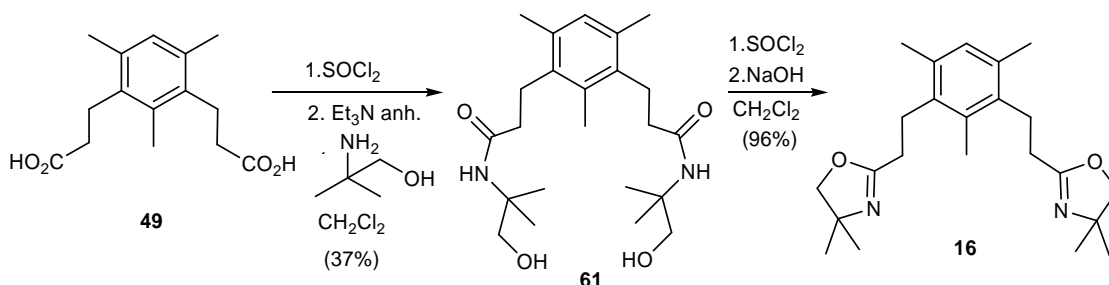
Altrament, els lligands de bis(oxazolina) **15** i **(S)-17** es prepararen a partir del producte comercial 2,4-bis(clorometil)-1,3,5-trimetilbenzè **39**, el qual fou transformat al (*m*-mesitilè)diacetonitril **42**. A continuació, la reacció entre el diacetonitril **42** (1 equivalent), un excés de 2-amino-2-metil-1-propanol **53** (3,75 equivalents) i quantitats catalítiques de Cd(OAc)₂·H₂O (0,05 equivalents) proporcionà la bis(oxazolina) **15** amb un 79% de rendiment, mentre que la condensació del dinitril **42** amb l'aminoalcohol **(S)-58** conduí a la bis(oxazolina) quiral **(S,S)-17** amb un 49% de rendiment. L'increment de les quantitats d'acetat de cadmi hidratat fins a 0,5 equivalents permeté millorar el rendiment a un 59%.



Esquema 4.3

Com a extensió del treball dut a terme ens proposarem també la síntesi de bis(oxazolines) que incorporessin a la seva estructura una cadena etilènica entre l'espaiador interanular de mesitilè i les subunitats d'oxazolina. En primer lloc, ens centrarem en l'obtenció de la bis(oxazolina) **16** per tal de posar a punt el mètode sintètic, el qual *a posteriori* podria ser extensible a altres bis(oxazolines), entre elles les quirals. L'accés a la bis(oxazolina) **16** diana, requerí la prèvia preparació de l'àcid dipropiònic intermedi **49**, sintetitzat a partir del bis(clorometil) derivat **39** (veure Capítol 3, Apartat 3.3, Esquema 3.5). La formació de l'anell d'oxazolina es basà en una condensació entre el diàcid **49** i l'aminoalcohol **53** i s'aplicaren condicions estàndard similars a les descrites a la

literatura, com per exemple les emprades per Pelter *i col.* <00T7331>, obtenint-se la bis(oxazolina) **16** amb excel·lent rendiment (96%). A la vista dels bons resultats obtinguts, serà d'interès en treballs posteriors l'aplicació d'aquest protocol sintètic per a l'obtenció de precursors de lligands relacionats.

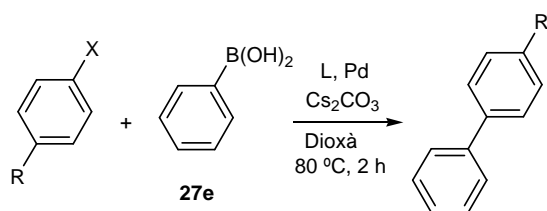


Esquema 4.4

La reacció d'acoblament entre halogenurs d'aril i àcids aril borònics (reacció de Suzuki-Miyaura) és el mètode més versàtil per a la síntesi de biarils substituïts. Aquesta reacció és freqüentment utilitzada per a comprovar l'eficiència dels catalitzadors de Pd (II) i actualment els esforços estan destinats a l'obtenció de millors resultats amb substrats desactivats, com els cloroarens, emprant quantitats molt baixes de catalitzador <02T9633>. Així doncs, es seleccionà aquesta reacció per avaluar l'eficiència catalítica dels nous precursors de lligands bidentats sintetitzats. En aquest cas, els catalitzadors de Pd (II) foren generats *in situ*, simplificant d'aquesta manera el procés, si bé la quantitat exacta i la composició química del catalitzador resultà desconeguda.

Els sistemes catalítics de Pd (II) foren generats *in situ* a partir de Pd(OAc)₂, mantenint en agitació durant 2 hores quantitats catalítiques del precursor de lligand (**13a-c** o **14a,b**) i Pd(OAc)₂ en el medi de reacció (dioxà, Cs₂CO₃) a 80 °C, abans de l'addició de l'halogenur d'aril i l'àcid fenilborònic **27e**. Tots els assaigs realitzats finalitzaren després de 2 hores, i la mescla de reacció resultant fou tractada per aïllar el producte d'acoblament. Els resultats obtinguts es troben recollits a la Taula 4.1.

Taula 4.1. Assaigs d'acoblament Suzuki-Miyaura entre haloarens i l'àcid fenilborònic **27e**, utilitzant un sistema catalític generat *in situ*^[a]



Assaig	R	X	L	mol% [L/Pd]	Rmt (%) ^[b,c]
1	OMe	Br	13a	0,5	91
2		Br	13b	0,5	93
3		Br	13c	0,5	84
4		Br	14b	0,5	36
5		Br	15	0,5	65
6		Br	13a	0,1	12
7		Br	13b	0,1	23
8		Br	13c	0,1	25
9		Br	14b	0,1	23
10	COMe	Br	13a	0,5	93
11		Br	13b	0,5	94
12		Br	13c	0,5	99
13		Br	14b	0,5	49
14		Br	15	0,5	90
15		Br	13a	0,1	92
16		Br	13b	0,1	97
17		Br	13c	0,1	95
18		Br	14b	0,1	19
19		Br	15	0,1	66
20	COMe	Cl	13a	2,5	11
21		Cl	13b	2,5	83
22		Cl	13c	2,5	71
23		Cl	14b	2,5	13
24		Cl	15	2,5	19
25		Cl	13a	1	6
26		Cl	13b	1	73
27		Cl	13c	1	74
28		Cl	14b	1	17
29	Me	Cl	13b	2,5	77
30		Cl	13c	2,5	71
31		Cl	14b	2,5	8

^[a]Condicions de reacció: halogenur d'aril (1 mmol), àcid fenilborònic **27e** (1,5 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol), [Lligand/Pd(OAc)₂], dioxà anh. (3 mL), 80 °C, 2 h. ^[b]Rendiments aïllats després de purificació per cromatografia en columna. ^[c]Valor de la mitjana de dos assaigs.

Inicialment, examinàrem l'acoblament entre el 4-bromoanisole (un bromoarè desactivat) i l'àcid fenilborònic **27e**, emprant 0,5 mol% de la sal d'imidazoli-oxazolina (**13a-c** i **14b**) o bis(oxazolina) **15** i Pd(OAc)₂ (Taula 4.1, assaigs 1-5). Els resultats mostren excel·lents rendiments per a les sals d'imidazoli **13a-c**, comparables amb els descrits per Gade *i col.* ², mentre que els rendiments foren moderats per als compostos **14b** i **15**. Altrament, la formació del 4-metoxibifenil disminuï quan s'emprà inferior proporció del sistema catalític (Taula 4.1, assaigs 6-9).

Millors resultats s'obtingueren quan la reacció fou duta a terme amb un bromoarè activat, com la 4'-bromoacetofenona. En utilitzar 0,5 mol% o 0,1 mol% de la sal d'imidazoli-oxazolina (**13a-c**) i Pd(OAc)₂, la reacció d'acoblament conduí a similars rendiments aïllats satisfactoris (>90%) (Taula 4.1, assaigs 10-12, 15-17). Aquest resultat confirma l'eficiència catalítica dels sistemes de Pd (II)/oxazolina-NHC generats *in situ*, fins i tot emprant baixes proporcions. D'altra banda, els compostos **14b** i **15** demostraren la seva eficiència quan s'empraren 0,5 mol% del sistema catalític, mentre que els rendiments disminuïren quan la quantitat de sistema catalític es reduí fins a 0,1 mol% (Taula 4.1, assaigs 13,14 i 18,19).

A fi d'avaluar el sistema catalític amb cloroarens, ens proposàrem examinar la reacció d'acoblament amb la 4'-cloroacetofenona utilitzant 2,5 mol%³ de **13a-c**, **14** o **15** i Pd(OAc)₂. Entre aquests, els precursors de lligand oxazolina-N-arilimidazoli **13b** i **13c**, proporcionaren els millors resultats, mantenint el rendiment aïllat quan la quantitat de sistema catalític generat *in situ* fou reduïda a 1 mol% (Taula 4.1, assaigs 21, 22 i 26, 27). Quan l'acoblament tingué lloc utilitzant el 4-clorotoluè en presència de 2,5 mol% de precursor de lligand **13b** o **13c** i Pd(OAc)₂ s'obtingué el producte diarílic corresponent amb un rendiment del 71% o 77%, respectivament (Taula 4.1, assaigs 29 i 30). Notòriament, la catàlisi amb el precursor de lligand oxazolina-NHC **13b** mostrà que l'acoblament amb el 4-clorotoluè o la 4'-cloroacetofenona

² Gade *i col.* ² duen a terme la reacció de S.-M. utilitzant com a sistema catalític el complex aïllat de Pd-oxazolina-NHC (0.2%)

³ La reacció de S.-M. amb cloroarens, requereix una major proporció de catalitzador (2,5-3 mol%) ³

resultà amb rendiments aïllats similars, tal i com es mostra a la Taula 4.1, al comparar els assaigs 29 i 21, i 29 i 26.

4.2. VALORACIÓ COM A L·LIGANDS EN SISTEMES CATALÍTICS GENERATS *in situ* DELS SISTEMES DICATIÒNICS **8-2Br** I **9-2Br**

Tot i que es coneix una gran diversitat de complexos organometàl·lics amb lligands mono, bi, i tridentats àmpliament utilitzats com a catalitzadors en diferents reaccions químiques, existeixen pocs exemples amb lligands tetradentats <03CCR125, 05OM6169>. No obstant això, la naturalesa més robusta dels complexos organometàl·lics amb lligands tetradentats, capaç de proporcionar una estabilitat addicional a l'espècie catalítica, ha afavorit l'aparició de diversos treballs en els quals s'ha investigat amb èxit la seva aplicació en diverses reaccions catalítiques. Altrament, els lligands que contenen diferents funcionalitzacions, anomenats lligands híbrids, han vist incrementat el seu ús en química, gràcies a la selectivitat introduïda en les interaccions metall-ligand i al seu possible comportament dinàmic <01AG(E)680, 04JOM3953>. En conseqüència, actualment continua essent un objectiu en química organometàl·lica la recerca de nous lligands tetradentats de caràcter híbrid.

Per a la seva valoració en reaccions catalitzades per pal·ladi, un mètode clàssic consisteix en preparar i addicionar al medi de reacció el complex responsable de la reacció. Més recentment, s'ha comprovat que es poden utilitzar precatalitzadors que s'activin en el medi de reacció (altres complexos de pal·ladi) <06JOC3816>, o bé es pot generar el sistema catalític *in situ* a partir d'un precursor com Pd(OAc)₂ i una sal d'imidazoli <02OM2866>. Aquest darrer procediment és aconsellable quan el carbè és poc estable o quan és difícil d'aïllar el complex de pal·ladi, simplificant el procés. L'inconvenient que presenta és que no es coneix la quantitat exacta ni la composició química del catalitzador.

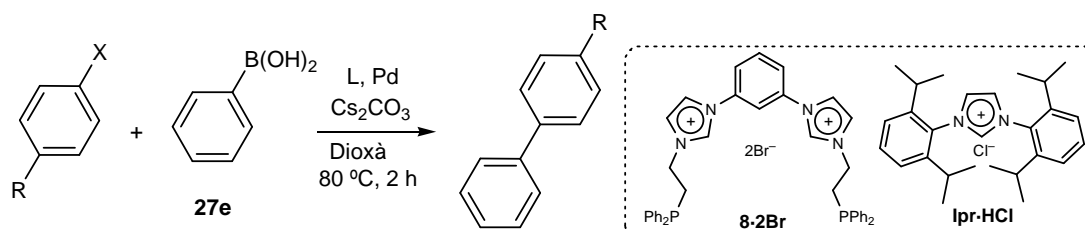
Amb aquests antecedents, ens plantejarem avaluar l'eficiència, com a precursors de lligands catalítics, de les sals de bis(imidazoli) **8-2Br** i **9-2Br**,

generant el sistema catalític *in situ* amb Pd(OAc)₂, seleccionant la reacció de Suzuki-Miyaura per validar el procés.

Es varen considerar les condicions clàssiques de reacció, utilitzant dioxà anhidre com a dissolvent, Cs₂CO₃ com a base, i 80 °C com a temperatura de reacció. Una quantitat catalítica del precursor del lligand i de la sal de pal·ladi corresponent, junt amb el Cs₂CO₃ es mantingué en agitació en dioxà a 80 °C durant dues hores, abans d'addicionar l'haloarè i l'àcid fenilborònic **27e**. Tots els experiments s'aturaren després de 2 hores de reacció i la mescla resultant es va tractar per aïllar el producte d'acoblament.

A la Taula 4.2 es recullen els resultats obtinguts amb la sal de bis(fosfino-imidazoli) **8-2Br**.

Taula 4.2. Assaigs d'acoblament Suzuki-Miyaura entre haloarens i l'àcid fenilborònic **27e**, amb la sal **8-2Br** com a precursor de lligand del sistema catalític generat *in situ* ^[a]



Assaig	R	X	L	Pd	mol% Pd	Rtm (%) ^[b,c]
1	OMe	Br	IPr-HCl	Pd(OAc) ₂	0,5 [2L/Pd]	88
2		Br	8-2Br	Pd(OAc) ₂	0,5 [L/Pd]	99 ^[d]
3	COMe	Br	8-2Br	Pd(OAc) ₂	0,5 [L/Pd]	[e]
4	Me	Cl	IPr-HCl	Pd(OAc) ₂	2,5 [2L/Pd]	31 ^[f]
5		Cl	8-2Br	Pd(OAc) ₂	2,5 [L/Pd]	[e]
6		Cl	IPr-HCl	Pd ₂ (dba) ₃	1 [2L/Pd]	31
7		Cl	8-2Br	Pd ₂ (dba) ₃	1 [L/Pd]	5

^[a]Condicions de reacció: halogenur d'aril (1 mmol), àcid fenilborònic **27e** (1,5 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol), [Lligand/Pd], dioxà anhidre i desgasat (3 mL), 80 °C, 2 h.

^[b]Rendiments aïllats després de purificació per cromatografia en columna. ^[c]Valor de la mitjana de dos assaigs. ^[d]Resultat no reproduïble. ^[e]Es recuperen els productes de partida sense reaccionar. ^[f]Segons la literatura, en idèntiques condicions s'obté un 53% de rendiment amb el **IPr-HCl** <02OM2866>.

Els experiments es dugueren a terme utilitzant el producte **8-2Br** recent preparat, amb el màxim de precaucions per evitar la seva oxidació. Així, el dioxà es desgàsà prèviament i tot el procés de manipulació es realitzà sota atmosfera d'argó. Paral·lelament, es realitzaren experiments utilitzant la sal de diisopropilfenilimidazoli (**IPr-HCl**) com a patró, per comparar amb els resultats descrits en la literatura <02OM2866>.

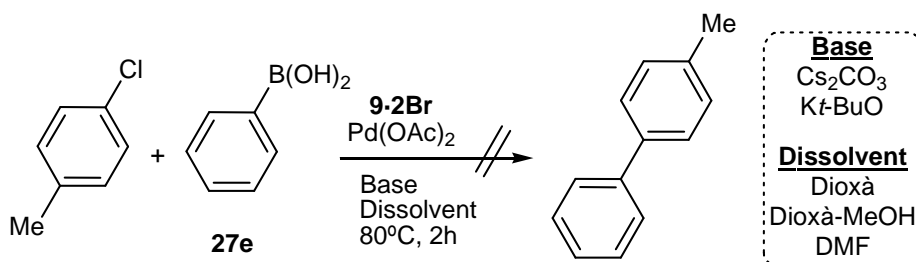
S'assajà la reacció amb el 4-bromoanisole o amb la 4'-bromoacetofenona utilitzant 0,5 mol% de Pd(OAc)₂. Només en una ocasió s'obtingué un rendiment pràcticament quantitatiu del producte d'acoblament (veure Taula 4.2, assaig 2) sense que es tornés a reproduir l'assaig. En els assaigs restants es recuperaren parcialment els productes de partida.

Quan s'intentà la reacció d'acoblament utilitzant 4-clorotoluè, la proporció de Pd(OAc)₂ s'augmentà fins a un 2,5 mol% <02OM2866> però no s'observà la formació del bifenil derivat corresponent.

D'altra banda, es volgué assajar un sistema catalític de Pd (0), com el Pd₂(dba)₃, el qual proporcionava bons resultats amb el **IPr-HCl** (Rtm. 95%) <02OM2866>. En les nostres mans, no aconseguírem reproduir els resultats descrits (veure Taula 4.2, assaig 5), si bé la sal **8-2Br** mostrà un mínim d'activitat catalítica (veure Taula 4.2, assaig 6).

Aquests resultats junt amb la baixa estabilitat del lligand, i la poca reproductibilitat d'alguns assaigs, ens desanimà a continuar estudiant la potencial capacitat com a precursor de lligand catalític de la sal de bis(imidazoli) **8-2Br**.

Paral·lelament, es realitzaren experiments per determinar la possible aplicació com a lligand de la sal de bis(piridil-imidazoli) **9-2Br**. D'igual manera es seleccionà la reacció de Suzuki, i s'intentà generar el sistema catalític *in situ*, preparant una suspensió de **9-2Br** i Pd(OAc)₂ amb la base (2 mmol) en el si de dioxà anhidre mantenint-se a 80°C durant 2 hores i addicionant seguidament el 4-clorotoluè (1 mmol) i l'àcid fenilborònic **27e** (1,5 mmol).



Esquema 4.5

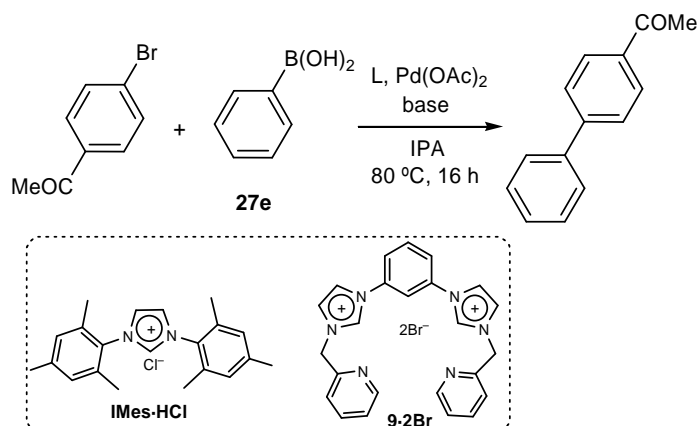
Es dugueren a terme assaigs utilitzant Cs₂CO₃, o bé Kt-BuO com a base, però en cap cas s'observà la formació del producte d'acoblament, recuperant-se els productes de partida. Cal tenir en compte, que el compost **9-2Br** presentava una baixa solubilitat en dioxà, motiu pel qual també s'assaja d'utilitzar com a dissolvent una mescla dioxà/metanol (15%), o bé DMF anhidre, pensant que el sistema catalític pogués trobar-se solubilitzat en les condicions de reacció. En qualsevol cas, la reacció no transcorregué com calia esperar i s'obtingueren mescles complexes de productes sense identificar.

Recentment, s'ha descrit la reacció de Suzuki-Miyaura en el si de dissolvents polars pròtics com l'isopropanol (IPA) <05OL1829>. En aquest context, ens plantejarem provar la reacció en aquestes condicions tenint en compte que la sal **9-2Br** era soluble en aquest dissolvent. Com a compost de referència s'utilitzà el clorur de dimesitilimidazoli (**IMes-HCl**) i es compararen els resultats duts a terme en les mateixes condicions (veure Taula 4.3).

Per a generar el sistema catalític *in situ* es preparà una dissolució de **9-2Br** o **IMes-HCl** i Pd(OAc)₂ amb la base en isopropanol sec (IPA), la qual es mantingué a 80 °C durant 2 hores, i seguidament s'addicionaren la 4'-bromoacetofenona (1 mmol) i l'àcid fenilborònic **27e** (1,5 mmol).

Es va poder comprovar que els millors resultats s'obtenien quan s'utilitzà com a base el Kt-BuO, assolint-se un rendiment del 24% quan s'emprà com a precursor del lligand la sal de bis(imidazoli) **9-2Br**.

Taula 4.3. Assaigs d'acoblament creuat entre la 4'-bromoacetofenona i l'àcid fenilborònic **27e** amb la sal **9-2Br** com a precursor de lligand del sistema catalític generat *in situ* en el si de IPA^[a]



Assaig	L	base	mol% Pd	R _{tm} ^[b,c]
1	IMes-HCl	Cs ₂ CO ₃	1 [2L/Pd]	38
2	9-2Br	Cs ₂ CO ₃	1 [L/Pd]	[d]
3	IMes-HCl	K ^t -BuO	1 [2L/Pd]	72
4	9-2Br	K ^t -BuO	1 [L/Pd]	24

^[a]Condicions de reacció: halogenur d'aril (1 mmol), àcid fenilborònic **27e** (1,5 mmol), Cs₂CO₃ (2 mmol) o K^t-BuO (2,4 mmol), L, Pd(OAc)₂, IPA (3 mL), 80 °C, 16 h. ^[b]Rendiments aïllats després de purificació per cromatografia en columna. ^[c]Valor de la mitjana de dos assaigs. ^[d]Es recuperen els productes de partida sense reaccionar.

4.3 COMPLEXES NHC-METALL

La síntesi de complexos organometàl·lics amb els compostos d'imidazoli seleccionats, els dications **8·2X-12·2X** i els cations **13·X** i **14·X**, s'inicià amb l'estudi de la preparació de complexos de pal·ladi (II) amb els lligands tetradentats **8·2Br** i **9·2Br**.

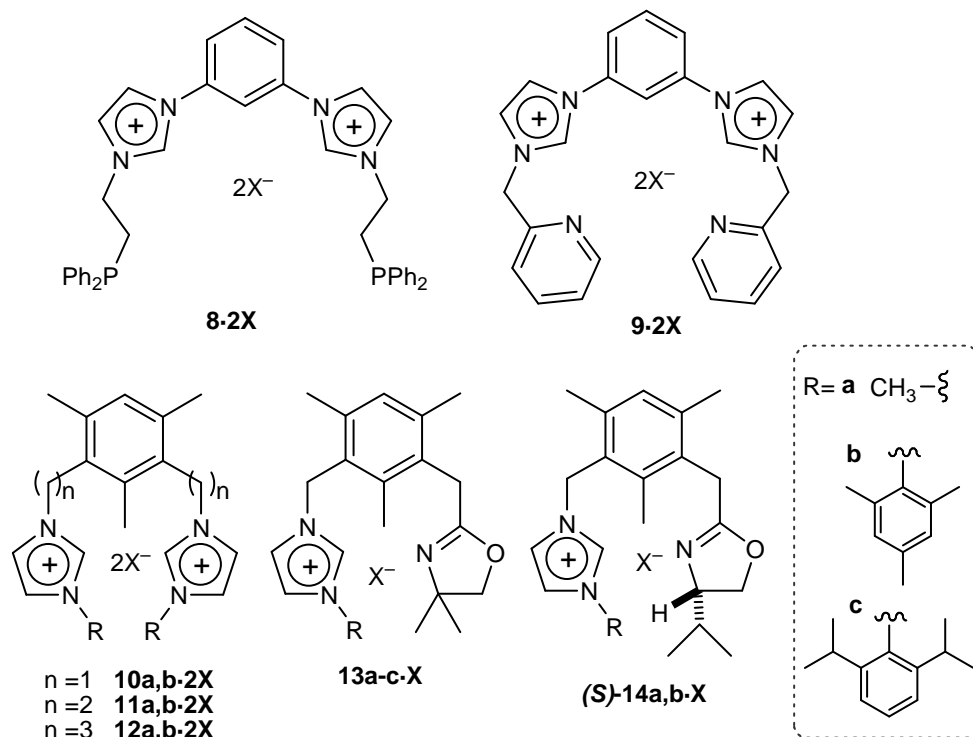


Figura 4.3

Inicialment, ens proposàrem la síntesi de complexos de pal·ladi (II), per ser els més estudiats i dels quals es coneixen un ampli ventall d'aplicacions. Per a la preparació de complexos *NHC*-Pd es segueixen principalment dues vies. Una via clàssica consisteix en el tractament de la sal d'imidazoli amb una sal de plata (Ag_2O , AgCl o Ag_2CO_3) per a formar un complex *NHC*-Ag (I), que s'utilitza posteriorment com agent de transferència per sintetitzar complexos de Pd (II) [<05CRV3978>](#), produint-se el que s'anomena transmetal·lació (veure Figura 4.4, via a).

Una segona estratègia consisteix en la preparació del carbè lliure per desprotonació de la sal d'imidazoli, en ser tractada amb precursors metàl·lics

que contenen lligands bàsics a la seva estructura, com és el cas de l'acetat de pal·ladi $[Pd(OAc)_2]$ (veure Figura 4.4, via b).

Finalment, quan el carbè sigui estable al menys transitòriament, existeix una tercera via consistent en la preparació del carbè lliure per tractament de la sal d'imidazoli amb bases orgàniques o inorgàniques, essent atrapat posteriorment, després del seu aïllament o *in situ*, per un precursor metàl·lic (veure Figura 4.4, via c).

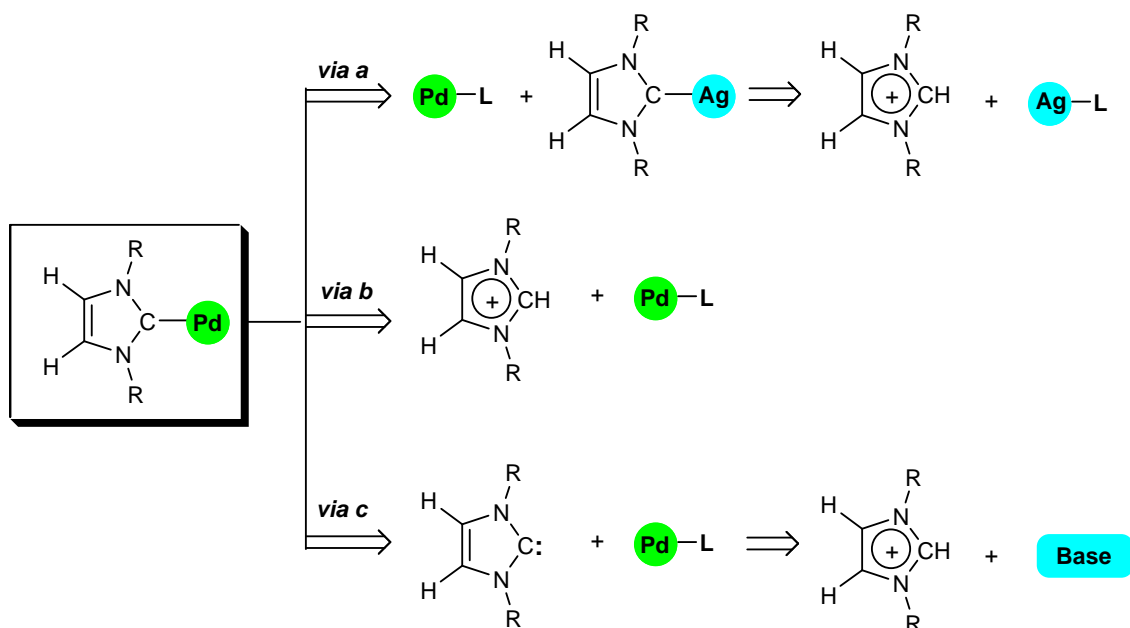


Figura 4.4

4.3.1 DICATÍO DE BIS(FOSFINO-IMIDAZOLI) 8-2X

S'intentaren preparar els complexes de pal·ladi (II) amb la sal **8-2Br**. Els assaigs es realitzaren amb el compost recent preparat i amb les màximes precaucions donada la facilitat que té en oxidar-se.

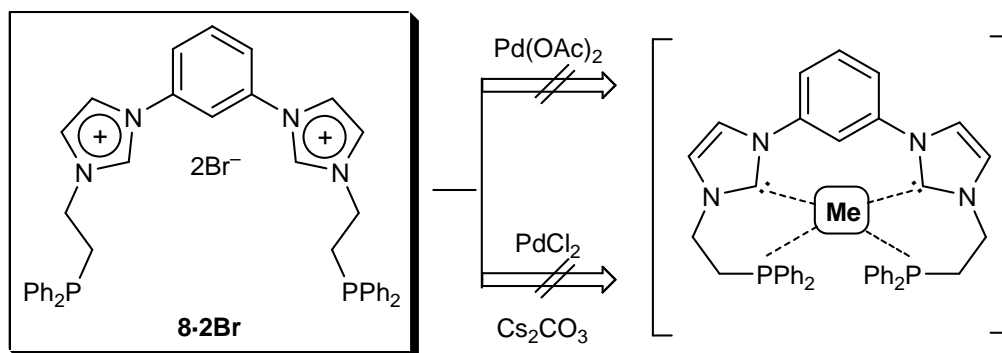


Figura 4.5

En un primer intent, es dugué a terme la reacció per tractament de la sal **8·2Br** amb $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en el si de dioxà desgasat, seguint les condicions descrites en la literatura <04JA5046>. Paral·lelament, s'assajà la formació del *NHC* utilitzant Cs_2CO_3 com a base i afegint PdCl_2 per captar el carbè <04JA5046>. Malauradament, en cap dels dos casos s'aïllà el complex de pal·ladi esperat, i no s'exploraren vies alternatives (veure Figura 4.5, i Cap. 6).

4.3.2. DICATIÓ DE BIS(PIRIDIL-IMIDAZOLI) **9·2Br**

L'estabilitat de la sal de bis(imidazoli) **9·2Br** *a priori* ens havia de permetre preparar més fàcilment els complexos organometàl·lics corresponents. D'altra banda, a la literatura es troben descrits complexos organometàl·lics amb lligands que contenen unitats de piridina i unitats de *NHC* (veure Capítol 3, Apartat 3.2).

Inicialment, s'intentà preparar el complex de plata utilitzant Ag_2O seguint les condicions descrites per Danopoulos *i col.* <00JCS(D)4499, 03OM4384> i Youngs *i col.* <04OM1928>, així com Ag_2CO_3 <00JCS(D)4499>, obtenint-se productes de descomposició sense identificar (veure Figura 4.6, i Capítol 6).

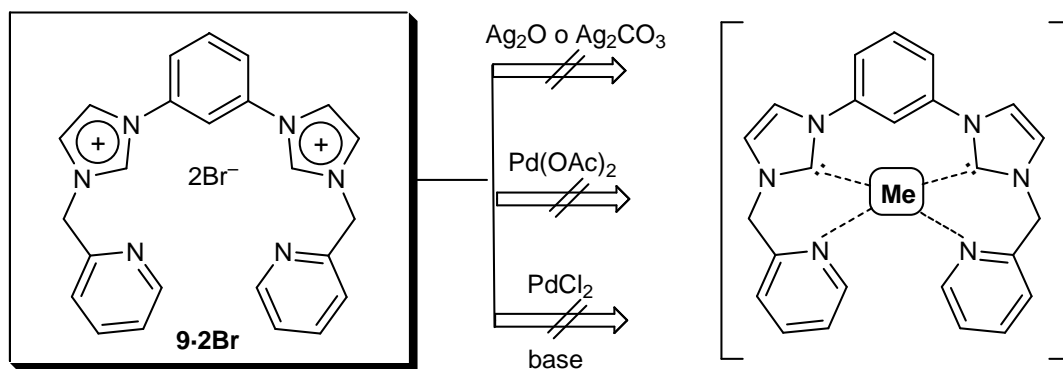


Figura 4.6

Referent als complexos d'organo-pal·ladi, es dugueren a terme assaigs de pal·ladació directa amb $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ <05OM6169> i assaigs en els quals s'intentà generar el carbè utilitzant una base (Cs_2CO_3 o $\text{K}t\text{-BuO}$) i que aquest fos captat per l'espècie de pal·ladi (PdCl_2) <03OM4384, 04JA5046> (veure Figura 4.6, i Capítol 6). Curiosament, malgrat que es troben descrits complexos *NHC*-Pd-piridina a les nostres mans no fou possible aïllar i identificar el complex de pal·ladi esperat.

Pel que fa a la sal **9·2Br·2HBr** coneixíem la seva poca estabilitat en medi bàsic, però malgrat tot intentàrem veure si es podia formar un complex organometàl·lic apreciable per RMN^{-1}H . Així, es dugueren a terme els assaigs en tubs de ressonància magnètica nuclear dissolent la sal **9·2Br·2HBr** en DMSO-d_6 , i addicionant la sal metàl·lica a l'interior del tub. Opcionalment s'escalfà la mostra, i es repetí el registre de l'espectre a les 24 hores.

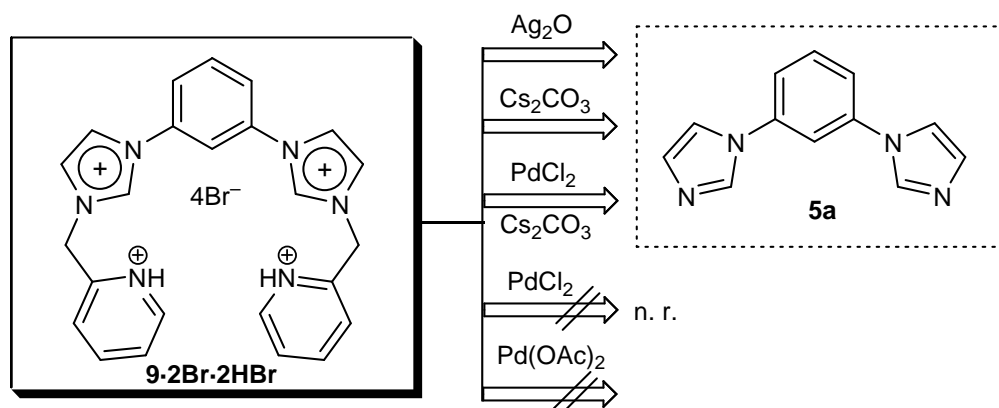


Figura 4.7

En medi bàsic de Ag_2O o Cs_2CO_3 té lloc una eliminació de la sal de picolini obtenint-se el 1,3-bis(1-imidazolil)benzè **5a** (veure Capítol 3, Apartat 3.2). Tot i això, es procedí a realitzar un assaig en que s'addicionà PdCl_2 al medi abans d'introduir la sal **9-2Br-2HBr**, tenint en compte que si l'eliminació té lloc a través de la formació del carbè, potser aquest podria ser atrapat pel pal·ladi. Dissortadament, es produí el ràpid trencament de la molècula, obtenint-se el precursor **5a**. Altrament, sense la presència de base no s'observà reacció (veure Figura 4.6, i Capítol 6).

Paralelament s'assajà formar el complex, intentant que la basicitat l'aportés el propi reactiu metàl·lic. Així, es realitzaren experiments amb $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en el si de DMSO-d_6 , i s'observà la descomposició del compost. No obstant, quan s'empra com a dissolvent CD_3OD no només no es produí la descomposició sinó que no tingué lloc desalquilació, malgrat escalfar a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durant 6 hores.

Donada la dificultat de preparar els complexos organometàl·lics, no es va continuar investigant aquest aspecte de la recerca.

4.4. BALANÇ DE RESULTATS

- S'han sintetitzat de forma eficient els nous precursors de lligands bidentats amb subunitats d'imidazoli **13a-c** i **(S)-14a,b** utilitzant una seqüència sintètica de cinc etapes. El protocol sintètic aplicat a la síntesi d'aquestes pinces bidentades C,N pot ser adaptat a altres oxazolinil-NHC quirals, d'aplicació en reaccions asimètriques.
- S'ha emprat la reacció de Suzuki-Miyaura per avaluar l'activitat dels sistemes catalítics de Pd (II) generats *in situ* a partir dels cations oxazolinil-imidazoli **13a-c**, **(S)-14b** o bis(oxazolina) **15** i Pd(OAc)₂. D'aquests, els cations de N-arilimidazoli impeditos estèricament, **13b** i **13c**, han demostrat la seva eficàcia tant amb bromurs d'aril com amb clorurs d'aril, en ser utilitzats en baixa proporció.
- S'ha estudiat l'actuació com a precursors de lligands tetradentats de les sals de bis(fosfino-imidazoli) **8-2Br** i bis(piridil-imidazoli) **9-2Br** en la reacció de Suzuki-Miyaura. Es generà el sistema catalític *in situ*, a partir del dicatió **8-2Br** o **9-2Br** amb Pd(OAc)₂, sense que cap dels dos mostrés una activitat remarcable.
- L'estudi de la formació de complexos organometàl·lics dels nous sistemes catiònics **13-X** i **14-X** i dicatiònics **10-2X-12-2X** queda fora de l'abast de la present Memòria⁴.

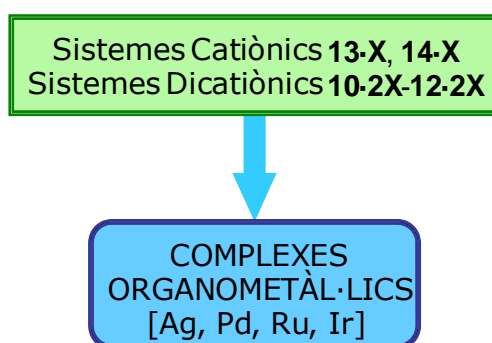


Figura 4.8

⁴ Treball en col·laboració amb el grup de recerca dirigit pel Prof. Guillermo Muller, Dep. de Química Inorgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona.