



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE IMIDAZOLES E IMIDAZOLINAS TETRASUSTITUIDOS A  
PARTIR DE IMINAS AROMÁTICAS CATALIZADAS POR ESPECIES DE NI(0)

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:  
Q. ADRIÁN TLAHUEXT ACA

TUTOR: DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE  
FACULTAD DE QUIMICA

MÉXICO D. F. MARZO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. MANUEL ENRIQUE VAZQUEZ VALDES**  
**Coordinador de la Unidad de Administración del Posgrado**  
**Presente**

Me es grato informarle que el Comité Académico en su sesión del 14 de octubre del presente, autorizó al alumno **ADRIAN TLAHUEXT ACA**, con número de cuenta 512026305, presentar su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **“Síntesis de imidazoles e imidazolinas tetrasustituidos a partir de iminas aromáticas catalizadas por complejos de Ni(0)”**, realizado bajo la supervisión del Dr. Juventino José García Alejandre, ante el siguiente jurado:

Presidente	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Verónica Salazar Pereda	Universidad Aut. del Edo. de Hidalgo
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Guadalupe López Cortés	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM

**Nota:** Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**  
Cd. Universitaria, D.F. a 15 de octubre de 2013.  
**Atentamente.**



**DR. ROBERTO MARTINEZ**  
**Coordinador el Programa**

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Alumno  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

## **Jurado Asignado**

Presidente      M. en C. José Manuel Méndez Stivalet      Facultad de Química, UNAM

Vocal            Dra. Verónica Salazar Pereda      Centro de Investigaciones Químicas, UAEH

Vocal            Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez      Instituto de Química, UNAM

Vocal            Dr. José Guadalupe López Cortés      Instituto de Química, UNAM

Secretario      Dr. Fernando Ortega Jiménez      FES Cuautitlán, UNAM

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección y supervisión del Dr. Juventino José García Alejandre.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y su Facultad de Química por su generosidad, la formación recibida, los recursos humanos y su infraestructura de primer nivel.

Al CONACyT por la beca otorgada para la realización de los estudios de Maestría (270971).

Al Dr. Juventino García, por ser un excelente guía, tutor y amigo; ya que en su laboratorio pasé una de las experiencias académicas más completas y gratificantes de mi vida. Asimismo a la Dra. Alma Arévalo por su apoyo, comprensión y paciencia.

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo económico otorgado para la presentación de este trabajo en el congreso SiLQCOM-POLYMAT 2013 y en el encuentro académico "QuimiUNAM 2014"

A los miembros de H. Jurado por sus observaciones, correcciones y comentarios referentes a este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 304, Carmen, Daniel, Illán, Nahury, Saray, Uzi y los Jorges.

*A mis padres y hermanos, gracias por todo su apoyo.*

*Gracias a ustedes soy lo que soy .*

*A ti Liz, por que sigues demostrando que tenemos algo*

*por que superamos y seguir soñando.*



## Abreviaturas, simbología y unidades

Å	Angstrom	Et	Etilo
δ	ppm (desplazamiento químico)	fen	Fenantrolina
Aco	Acetato	Hz	Hertz
Ad	Adamantilo	$iJ_{xy}$	Constante de acoplamiento a i-enlaces de los núcleos x-y
Ar	Arilo (sustituyente)	L	Ligante
Bn	Bencilo	Me	Metilo
Bu	Butilo	NBS	N-bromosuccinimida
CG-EM	Cromatografía de Gases acomplada a Espectrometría de Masas	Ph	Fenilo
COD	1,4-ciclooctadieno	Pr	Propilo
D	Debye	SEM	2-trimetilsililoximetil
dcype	bis-diciclohexilfosfinoetano	Tf	Triflato
dppf	Difenilfosfinoferroceno	THF	Tetrahidrofurano
DMA	Dimetilacetamida	TMS	Tetrametilsilano
DMF	Dimetilformamida	Ts	Tosilo

## Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	6
3.1 Imidazoles: estructura y propiedades.....	6
3.2 Aplicaciones generales de los imidazoles.....	8
3.3 Metodologías de síntesis de imidazoles.....	10
3.3.1 Metodologías tradicionales.....	11
3.3.2 Metodologías catalizadas por metales de transición.....	15
3.3.3 Funcionalización de imidazol empleando complejos de Pd(II).....	15
3.3.4 Metodologías catalíticas para la obtención de imiazoles polisustituidos....	19
3.4 2-imidazolinas: estructura y propiedades.....	24
3.5 Aplicaciones generales de las 2-imidazolinas.....	27
3.6 Metodologías tradicionales de síntesis de 2-imidazolinas.....	29
3.7 Metodologías catalizadas por metales de transición.....	32
4. Objetivos.....	37
4.1 Objetivos particulares.....	37
5. Hipótesis.....	38
6. Resultados y discusión.....	39
7. Conclusiones.....	81
8. Sección experimenta.....	83
9. Anexos.....	100



*“The discovery of truly new reactions is likely to be limited to the realm of transition-metal organic chemistry. Which will almost certainly provide us with additional “miracle reagents” in the years to come”.*

**Dieter Seebach**

# 1. Resumen

En el presente trabajo se desarrolló una metodología sintética para la obtención de *N*-bencil-2,4,5-trifenil-2-imidazolina y *N*-bencil-2,4,5-trifenil-imidazol a partir de *N*-bencilidenbencilamina (NBB) empleando catalizadores de Ni(0) de fórmula general  $(L)_nNi$  en donde L es un ligante mono ó bidentado organofosforado. Los mejores resultados fueron obtenidos empleando el ligante bis-diciclohexilfosfinoetano (dcype) en una relación metal:ligante 1:2 a 150 °C por 48 horas y en una concentración del sistema tal que, tomando como referencia al sustrato, es de 3.4 M. Dichos resultados permiten postular que mecanísticamente los pasos que controlan la velocidad global de reacción son la activación del enlace C-H en el sustrato y la posterior inserción de otro equivalente de imina en el enlace Ni-C formado.

Adicionalmente, el uso de dcype como ligante auxiliar permitió controlar la selectividad hacia la *N*-bencil-2,4,5-trifenil-2-imidazolina, en comparación con su respectivo imidazol, obteniéndose una relación imidazolina:imidazol de alrededor de 80:20. La imidazolina, es obtenida en mezcla diastereomérica *syn:anti* en una relación 1:1 aunque, en el presente trabajo, se muestra que es posible favorecer la formación del diastereómero *anti* mediante el empleo de un ligante organofosforado quiral con propiedades estereoelectrónicas similares a bis-diciclohexilfosfinoetano.

Desde el punto de vista del desarrollo de metodologías eficientes para la preparación de este tipo de heterociclos, de importancia tanto industrial como académica, la presente posee una alta economía atómica ya que el único subproducto es hidrógeno molecular y parte de sustratos de bajo costo y sencillos de sintetizar, además, los catalizadores a base de níquel son de bajo costo ya que éste es un metal abundante.

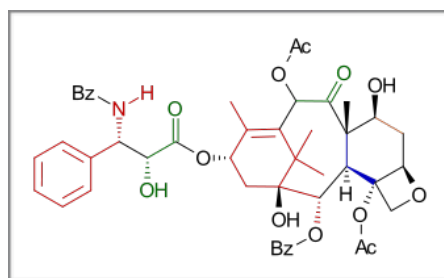
Además de emplear *N*-bencilidenbencilamina como sustrato de partida, se estudió la reactividad de otras iminas aromáticas derivadas de NBB funcionalizadas con grupos tales como F, Br, CF<sub>3</sub>, OMe, NMe<sub>2</sub>, alilo y sec-butilo bajo las mismas condiciones de reacción. Con el empleo de dichas iminas se encontró que, además de los productos heterocíclicos de interés, es posible observar nuevas especies en las que los grupos funcionales fueron transferidos de las posiciones aromáticas a las posiciones imínicas de manera intermolecular. Esta reactividad es tanto inusual como sumamente útil en el diseño de nuevos procesos catalíticos en los que se involucre la funcionalización de moléculas de interés.

Empleando las características fundamentales de la reacción de transferencia de grupo observada, finalmente se muestra el diseño de nuevas reacciones que permitirán la funcionalización de sustratos insaturados a base de enlaces C-C o C-N de gran interés debido a que son usados como bloques de construcción en un gran número de síntesis orgánicas.

## 2. Introducción

La química juega un papel fundamental en la ciencia moderna ya que permite la conexión entre el nivel molecular e incluso atómico (ambos imperceptibles para el hombre) con el universo macroscópico, en el cual, nos desenvolvemos diariamente. Esto ha permitido que nuestra sociedad sea testigo y beneficiario de grandes avances científicos como el desarrollo de nuevos fármacos y materiales de alta tecnología.

Para alcanzar tal magnitud de refinamiento, la química moderna ha llevado a cabo diversos estudios teóricos y experimentales para no solo entender las propiedades fundamentales de la estructura y reactividad molecular sino demostrar que es posible emplear dicho conocimiento en la obtención de productos de utilidad para el hombre o bien, crear nuevos y de mayor desempeño mediante diseño.<sup>1</sup> En este aspecto, la síntesis orgánica desde comienzos del siglo XIX ha sido pionera en la obtención de compuestos de importancia para el hombre, llegando a un grado de perfección tal que moléculas complejas como el taxol, uno de los agentes anticancerígenos más efectivos en nuestros días, pueden ser sintetizadas en el laboratorio (esquema 1).<sup>2</sup>



**Esquema 1.** Estructura molecular del Taxol.

<sup>1</sup> K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 131–146.

<sup>2</sup> K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, and P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.

Pese a lo anterior y bajo la cada vez mayor demanda de recursos naturales y energéticos por el hombre, el reto actual de la síntesis orgánica es el desarrollo de metodologías más eficientes en términos de rendimiento, selectividad, bajo impacto ambiental y en el menor número de pasos individuales posibles ya que síntesis largas resultan demasiado caras para poderlas efectuar a gran escala, puesto que cada uno de los pasos emplea sus propios reactivos, disolventes, tiempos de reacción y genera sus propios subproductos.<sup>3</sup> El origen de la dependencia entre el aumento en el número de pasos individuales de reacción conforme crece la complejidad molecular radica en el hecho de que las reacciones conocidas por la síntesis orgánica tradicional solo forman uno o dos nuevos enlaces a la vez, por lo que moléculas muy complejas invariablemente son obtenidas a través de diversos pasos.

El problema en la ineficiencia de las metodologías tradicionales de síntesis puede ser abordado por dos vías; mediante el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis (empleando reacciones ya conocidas) o bien, el descubrimiento de nuevos procesos químicos.<sup>4</sup> El primer enfoque pretende la obtención de moléculas complejas en un solo paso operacional, esto es, mediante la ejecución de numerosas reacciones en un solo recipiente colocando la cantidad y el tipo de sustratos adecuados. Este tipo de metodologías dieron origen a las conocidas con el nombre de reacciones cascada, en cadena, tándem o dominó.<sup>5</sup> Por otro lado, el descubrimiento de nuevas reacciones es dominado por las metodologías mediadas o catalizadas por metales de transición los cuales han permitido el desarrollo de herramientas sintéticas tales como las reacciones de cicloadición, acoplamiento

---

<sup>3</sup> P. A. Wender and B. L. Miller, *Nature* **2009**, 460, 197-201.

<sup>4</sup> P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, and T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40-49.

<sup>5</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136; P. J. Parsons, C. S. Penkett and A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195-206.

cruzado, carbonilación y más recientemente de activación y funcionalización de enlaces C-H.<sup>6</sup> Además de lo anterior y debido a la capacidad que poseen los metales de transición de formar y romper enlaces C-H o C-C (bloques de construcción primordiales de los compuestos orgánicos), las metodologías catalizadas por metales de transición ofrecen procesos con alta economía atómica, cuya idea central es la búsqueda de metodologías en las cuales la mayor parte de los átomos en la materia prima prevalezca en el producto.<sup>7</sup>

Así, con estas nuevas herramientas a la mano, los químicos han comenzado una revolución en la forma de plantear rutas sintéticas de moléculas de interés para el hombre de entre los que destacan compuestos heterocíclicos. Su importancia radica en el hecho de que se encuentran omnipresentes en la naturaleza y poseen una enorme variedad de aplicaciones tanto en la industria farmacéutica, formando parte esencial de estructuras privilegiadas,<sup>8</sup> como en la ciencia de materiales debido a su uso como colorantes o en la fabricación de materiales avanzados.<sup>9</sup>

Con base en la importancia de los compuestos heterociclos y a la creciente necesidad de desarrollar metodologías con buena economía atómica y que empleen sustratos fáciles de sintetizar y estructuralmente versátiles, en el presente trabajo se desarrolla un proceso para la preparación de 2-imidazolininas e imidazoles tetrasustituídos. Para su síntesis, se emplearon materias primas de gran disponibilidad y catalizadores a base de níquel, que es un metal abundante y de bajo costo.

---

<sup>6</sup> M. Lautens, W. Klute and W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92; E. Neishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764; C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, and V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6062-5085; X. Wu, H. Neumann, and M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), 1-35; J. Wencel-Delord, and F. Glorius, *Nature Chem.* **2013**, *5*, 369-375.

<sup>7</sup> B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.

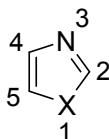
<sup>8</sup> M. E. Welsch, S. A. Snyder, and B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347-361.

<sup>9</sup> C. Fodor, J. Bozi. M. Blazsó, and B. Iván, *Macromolecules* **2012**, *45*, 8953-8960.

### 3. Antecedentes

#### 1. Imidazoles: estructura y propiedades

El imidazol es un heterociclo de cinco miembros heteroaromático que posee dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 del anillo (esquema 2), de ahí que su nombre IUPAC sea 1,3-diazol.<sup>10</sup> Otros heterocícllos muy relacionados a éste son el tiazol y el oxazol que, además de tener también un átomo de nitrógeno en la posición 3, contienen uno de azufre u oxígeno en la posición 1, respectivamente.



X = O 1,3-oxazol

X = S 1,3-tiazol

X = NH 1,3-imidazol

**Esquema 2.** Nomenclatura y numeración de 1,3-oxazol, 1,3-tiazol y 1,3-diazol.

Al ser un heterociclo aromático (de seis electrones  $\pi$ ), el imidazol posee una estructura molecular plana con distancias de enlace entre los miembros del anillo muy similares entre sí (variando entre 1.326 y 1.369 Å). La presencia de dos átomos de nitrógeno en el anillo de cinco miembros le confiere un momento dipolar relativamente alto (4.8 D en dioxano),<sup>11</sup> adicionalmente, comparado con el pirrol, sus orbitales moleculares  $\pi$  poseen una menor energía.

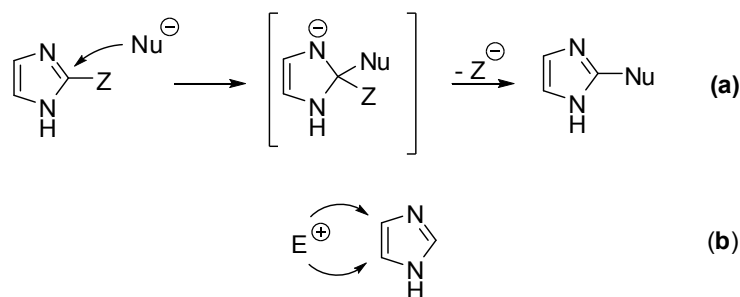
El imidazol presenta una reactividad muy particular frente a electrófilos y nucleófilos debido a la presencia de dos átomos de nitrógeno en el anillo, además, es considerado un anfótero. Las

<sup>10</sup> J. Revuelta, F. Machetti and, S. Cicchi in *Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 2* (Eds.: J. Alvaréz-Builla, J. J. Vaquero and J. Barluenga), Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Germany **2011**.

<sup>11</sup> A. Bhatnagar, P. K. Sharma and N. Kumar, *Int. J. PharmaTech* **2011**, 3 (1), 268-282.

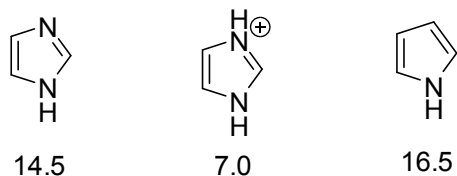


sustituciones nucleofílicas se llevan a cabo en la posición 2 del heterociclo debido a la electrodeficiencia de este carbono y a la estabilización de la carga negativa una vez sucedido el ataque (esquema **3a**). Por otro lado, las sustituciones electrofílicas se llevan a cabo en las posiciones 4 y 5 (esquema **3b**).



**Esquema 3.** Reactividad del imidazol hacia nucleófilos y electrófilos.

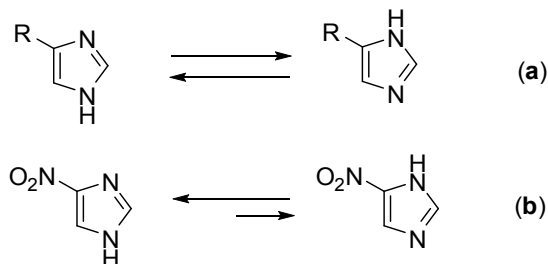
El átomo de nitrógeno que posee el par de electrones libre perpendicular al sistema  $\pi$  funge como centro protonable y el otro como donador de protón. Los valores de  $pK_a$  del imidazol y del catión imidazolío se muestran en el esquema 4. Comparando el valor de  $pK_a$  del imidazol con el del pirrol es posible mostrar el efecto estabilizante del átomo de nitrógeno adicional en el heterociclo una vez desprotonado, ya que éste es aproximadamente 100 veces más ácido que el pirrol.<sup>10</sup>



**Esquema 4.** Valores de  $pK_a$  del imidazol, catión imidazolío y pirrol.

Una característica interesante en la química de los imidazoles es el tautomerismo, ya que influye dramáticamente en su química estructural. Por ejemplo, imposibilita el aislamiento de los heterociclos 4- y 5-sustituídos, debido al rápido equilibrio entre ambas estructuras (esquema **5a**). No obstante lo anterior, es posible desplazar el equilibrio hacia alguno de los tautómeros, mediante la

introducción de grupos funcionales; imidazoles sustituidos con grupos electroattractores predominantemente se encuentran en la forma de imidazoles 4-sustituidos (esquema 5b).



Esquema 5. Tautomerismo en imidazoles.

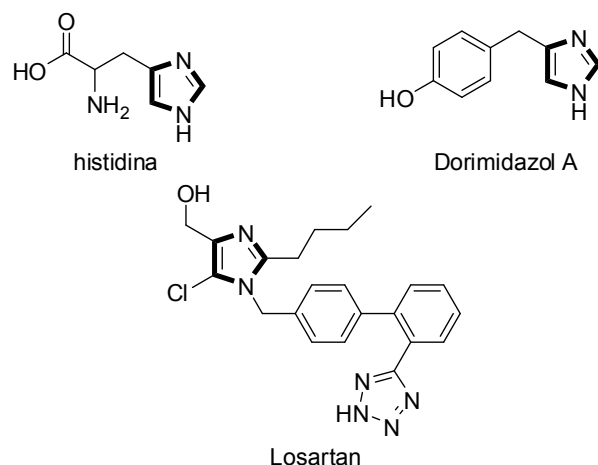
### 3.2 Aplicaciones generales de los imidazoles

La importancia de los imidazoles radica en el hecho de que es posible encontrarlos formando parte de una amplia variedad de productos naturales y sintéticos que poseen actividad tanto biológica como farmacológica, sin embargo, también tienen aplicaciones en catálisis como ligantes y en la ciencia de materiales y polímeros.

En productos naturales, el imidazol se encuentra en el aminoácido esencial histidina, el cual juega un papel transcendental en el metabolismo de muchos organismos (esquema 6). Asimismo, puede encontrarse en alcaloides de origen natural como en el Dorimidazol A, que fue aislado por primera vez de la esponja marina *Notodoris gardineri* mostrando actividad antiparasitaria considerable contra *Niprostrongilus brasileris*.<sup>12</sup> En el campo de la industria farmacéutica, podemos encontrar al imidazol en el Losartan, antagonista de angiotensina II usado para tratar hipertensión arterial.<sup>13</sup>

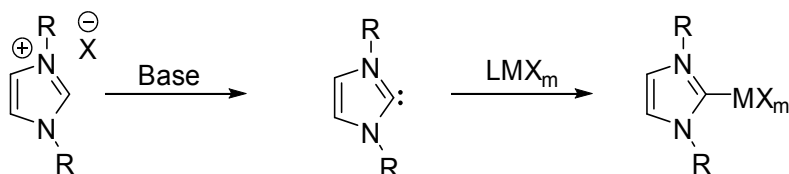
<sup>12</sup> P. B. Koswatta and C. H. Lovely, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 511–528.

<sup>13</sup> R. R. Wexler, W. J. Greenlee, J. D. Irvin, M. R. Goldberg, K. Prendergast, R. D. Smith, and P. B. M. W. M. Timmermans, *J. Med. Chem.* **1996**, 39 (3), 625-655.



**Esquema 6.** Imidazoles con actividad biológica o farmacológica.

Las sales de imidazolío son empleadas con frecuencia para la síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos, usados como ligantes en complejos con metales de transición (esquema 7). Dichos complejos son en la actualidad de gran relevancia debido a que son aplicados en numerosos procesos catalíticos.<sup>14</sup>

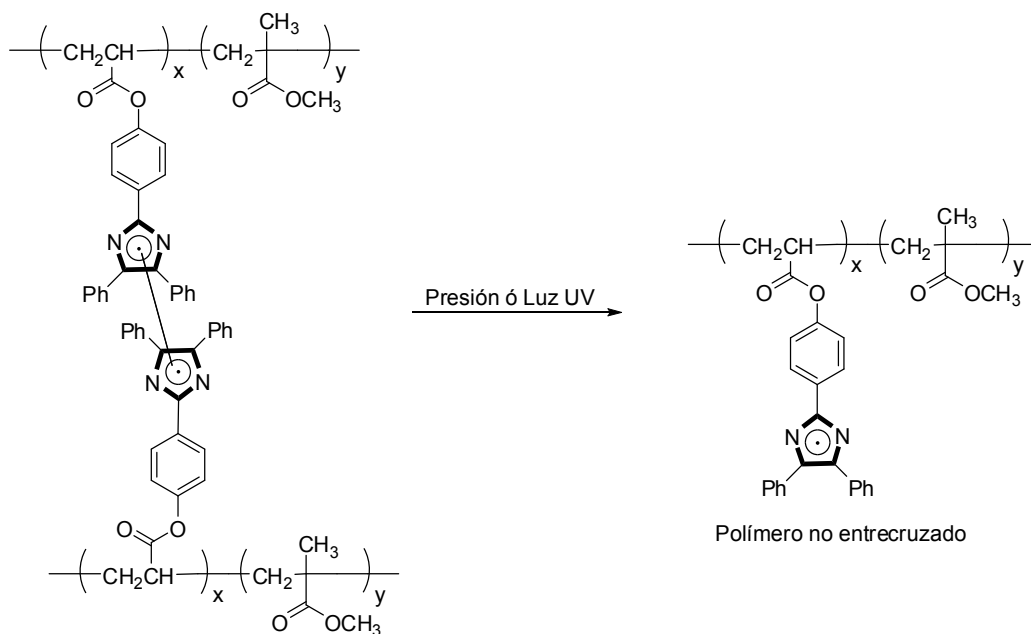


**Esquema 7.** Síntesis de carbenos *N*-heterocíclicos y su uso como ligantes en metales de transición.

Por último, los imidazoles han sido empleados recientemente en el desarrollo de polímeros con entrecruzamiento reversible mediante estímulos externos como irradiación con luz UV o cambios en la presión del sistema (esquema 8).<sup>15</sup>

<sup>14</sup> F. Ekkehardt Hahn and M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172; W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309; T. Dröge and F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940-6952.

<sup>15</sup> T. Iwamura and S. Nakamura, *Polymer* **2013**, *54*, 4161-4170.



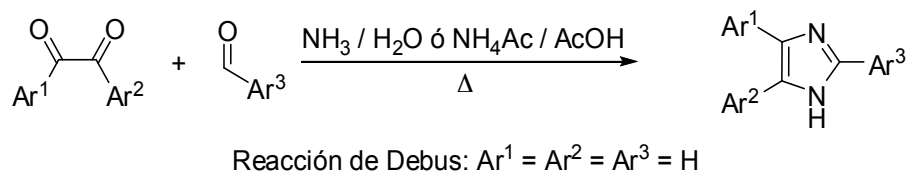
**Esquema 8.** Empleo de imidazoles en el desarrollo de polímeros con entrecruzamiento reversible.

### 3.3 Metodologías de síntesis de imidazoles

Existen reportadas en la literatura una amplia gama de metodologías para la obtención de imidazoles, no obstante ninguna de ellas puede ser considerada como general ya que producen diferentes patrones de sustitución o solo son compatibles con algunos grupos funcionales. Debido a lo anterior, se presentarán a continuación las metodologías más generales para la síntesis de imidazoles, haciendo énfasis en su versatilidad y sus alcances como herramienta sintética. En el presente trabajo, se dividirán dichas rutas sintéticas en dos grandes clases: metodologías tradicionales y procesos metal-mediados o catalíticos.

### 6.3.3.1 Metodologías tradicionales

Una de las metodologías más usadas para la construcción de imidazoles 2-mono y 2,4,5-trisustituidos se basa en la reacción de Debus, quien en 1858 reportó la reacción entre el glicoxal y amoníaco para la construcción del anillo de imidazol (esquema 9).<sup>16</sup>



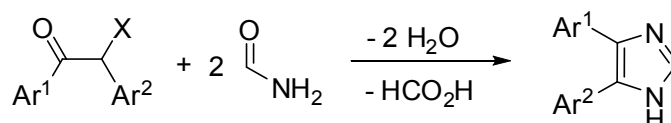
**Esquema 9.** Reacción de Debus y su aplicación en la construcción de imidazoles 2,4,5-trisustituidos.

Este tipo de procesos han sido aplicados exitosamente en la síntesis de imidazoles sustituidos con grupos aromáticos simétricos ó asimétricos, mediante la cuidadosa selección de los reactivos de partida, aunque no puede ser aplicada con grupos aromáticos Ar<sup>i</sup> con sustituyentes electrofílicos como ésteres, haluros de acilo, ácidos carboxílicos, etc., ya que no son compatibles con los procesos de condensación involucrados en la formación del heterociclo; además, el empleo de amoníaco o acetato de amónio, así como el uso de condiciones severas de reacción han hecho que este tipo de procesos pierdan popularidad.

En este aspecto, algunas ventajas fueron incorporadas gracias al trabajo de Bredereck quien introdujo el uso de  $\alpha$ -hidroxi y  $\alpha$ -haloacetonas en conjunto con formamida como única fuente de nitrógeno, para la preparación de imidazoles 4-mono y 4,5-disustituidos de manera tanto simétrica o asimétrica (esquema 10).<sup>17</sup>

<sup>16</sup> H. Debus, *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 41, 89.

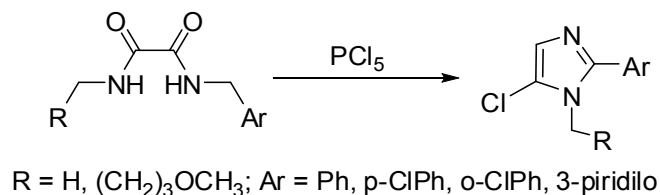
<sup>17</sup> H. Bredereck and G. Theilig, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 88.



X = OH, halógeno

**Esquema 10.** Reacción de Brederick.

Otra metodología usada con frecuencia es la ciclación de oxamidas *N,N'*-disustituidas con  $\text{PCl}_5$  para obtener 1-alkil-2-aryl-5-cloro-1,3-diazoles (esquema 11). Descubierta por Wallach, este proceso solo era posible aplicarlo con metil o etiloxamidas disustituidas, sin embargo, actualmente es posible usar grupos alquilo de mayor tamaño de cadena.<sup>18</sup> No obstante la ventaja que significa la introducción de un átomo de cloro para llevar a cabo reacciones subsecuentes en el imidazol, la principal desventaja de la reacción de Wallach es la baja selectividad, cuando se usan grupos aromáticos polifuncionalizados.<sup>19</sup>



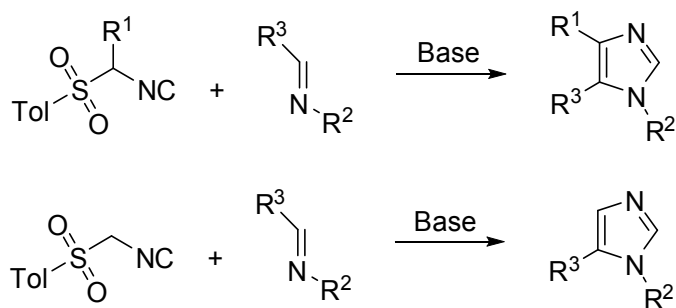
**Esquema 11.** Reacción de Wallach.

La reacción entre isocianuros de metilsilo en conjunto con moléculas insaturadas tales como iminas, aldiiminas, cloruros de imidoilo, isotiocianuros, nitrilos o bien imino ésteres dió origen a una de las metodologías más versátiles para la síntesis de imidazoles ya que, mediante la cuidadosa selección de cada uno de los reactivos, es posible controlar tanto el patrón de sustitución, como los

<sup>18</sup> O. Wallach and A. Boehringer, *Annalen*, **1877**, 184, 50; O. Wallach, *Annalen*, **1882**, 214, 257.

<sup>19</sup> E. F. Godefroi, C. A. M. van der Eychen and P. A. J. Janssen, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1259.

grupos funcionales en el imidazol.<sup>20</sup> Por ejemplo, en el esquema 12 se muestra que la reacción de una misma imina con un isocianuro de metilosilo con diferente grado de sustitución permite la obtención de imidazoles 1,4,5-tri- o 1,5-disustituidos.



**Esquema 12.** Síntesis de 1,3-diazoles empleando isocianuros de metilosilo.

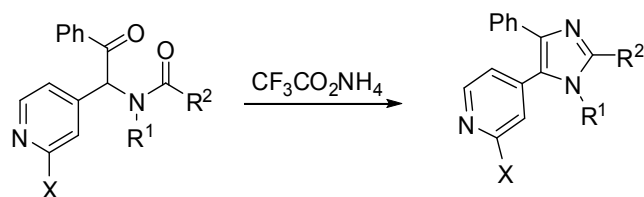
En particular, esta metodología introdujo grandes avances a la síntesis de imidazoles, ya que permitió su obtención con grupos funcionales difíciles de incorporar, tales como CN, ésteres o ácidos carboxílicos. Sin embargo, una de sus principales desventajas es la baja disponibilidad de los isocianuros ya que son difíciles de sintetizar, adicionalmente, no es un método para sintetizar imidazoles polisustituidos debido al impedimento estérico que surge en los diferentes intermediarios durante el proceso.

La síntesis de imidazoles tetrasustituidos ha sido mucho menos estudiada. A continuación se discutirán algunas de las metodologías reportadas en la literatura para su síntesis.

La ciclación intramolecular de  $\beta$ -cetoamidas usando trifluoroacetato de amonio como disolvente, conduce a la formación de imidazoles tetrasustituidos en buenos rendimientos (esquema 13).

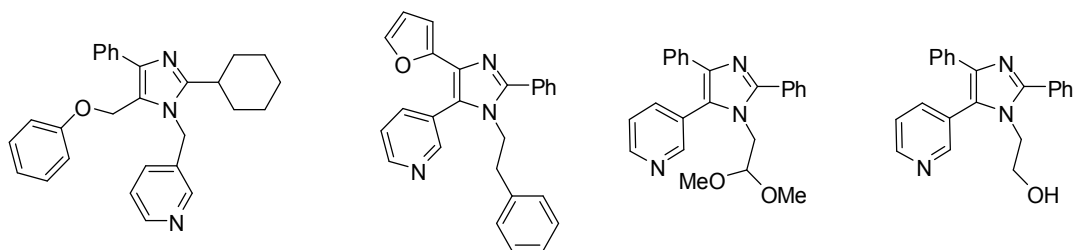
<sup>20</sup> A. M. van Leusen, J. Wildeman, and O. H. Oldenzie, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 7, 1153-1159.





**Esquema 13.** Síntesis de imidazoles tetrasustituídos a partir de la ciclación de  $\beta$ -cetoamidas.

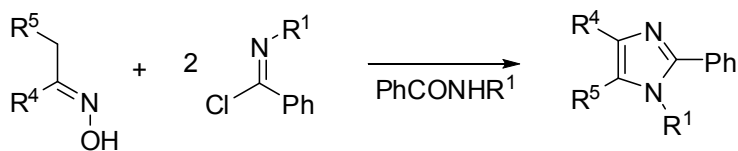
Este método tolera una importante variedad de sustituyentes, tanto alquílicos como aromáticos, aunque en algunas ocasiones no es posible introducir grupos  $R^1$  y  $R^2$  con demasiado impedimento estérico (esquema 14).



**Esquema 14.** Imidazoles tetrasustituídos obtenidos a partir de la ciclación de  $\beta$ -cetoamidas.

Naturalmente, una de las principales desventajas de esta metodología es la preparación de la  $\beta$ -cetoamida de partida ya que en la mayoría de los casos no es sencilla.

Otra metodología atractiva para la síntesis de este tipo de imidazoles emplea oximas y cloruros de imidoilo (esquema 15), permitiendo la construcción de imidazoles tetrasustituídos con grupos aromáticos en la posición 2.



**Esquema 15.** Reacción entre oximas y cloruros de imidoilo para la obtención de imidazoles tetrasustituídos.

Como se mostró en esta sección, las metodologías de síntesis tradicional permiten la preparación de imidazoles sustituidos principalmente con grupos de naturaleza aromática, sin embargo, en la mayoría de los casos parten de sustratos con baja disponibilidad y generan subproductos en cantidades estequiométricas.

En las siguientes secciones se presentarán algunos ejemplos de reacciones catalizadas por metales de transición, que han demostrado ser útiles en la construcción de imidazoles polisustituidos ya sea partiendo de sustratos estructuralmente sencillos o bien mediante la funcionalización del anillo de imidazol.

### **3.3.2 Metodologías catalizadas por metales de transición**

Existen en la actualidad dos formas de obtener imidazoles sustituidos empleando procesos metal-mediados o catalíticos. El primero de ellos se basa en la derivatización del núcleo de imidazol mediante reacciones consecutivas de activación C-H, *N*-arilaciones o acoplamientos cruzados, catalizados principalmente por complejos de Pd. Por supuesto, una de las desventajas de este tipo de metodologías es que el heterocíclico de partida debe ser sintetizado previamente.

El segundo tipo de metodologías metal-mediadas permite la construcción del imidazol funcionalizado en un solo paso, a partir de bloques de construcción relativamente sencillos.<sup>21</sup>

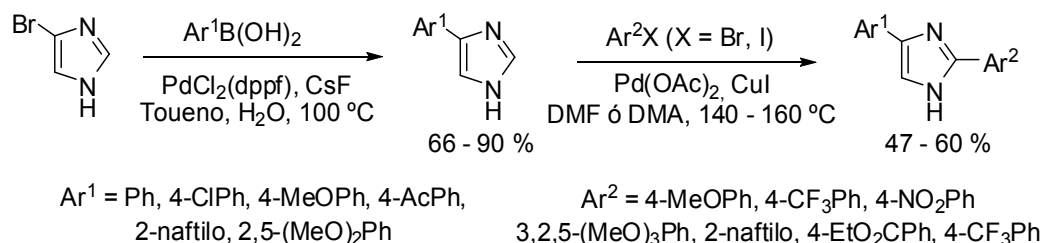
### **3.3.3 Funcionalización de imidazol empleando complejos de Pd(II)**

Uno de los primeros reportes sobre el empleo de reacciones catalizadas por metales de transición para la arilación de 1,3-diazoles fue reportada por Rossi y colaboradores en 2007, usando complejos

---

<sup>21</sup> S. Kamijo and, Y. Yamamoto, *Asian J. Chem.* **2007**, 5 (2), 568-578.

de Pd como catalizadores.<sup>22</sup> Este proceso permite la obtención en dos etapas de imidazoles 2,4-disustituídos (esquema 16).



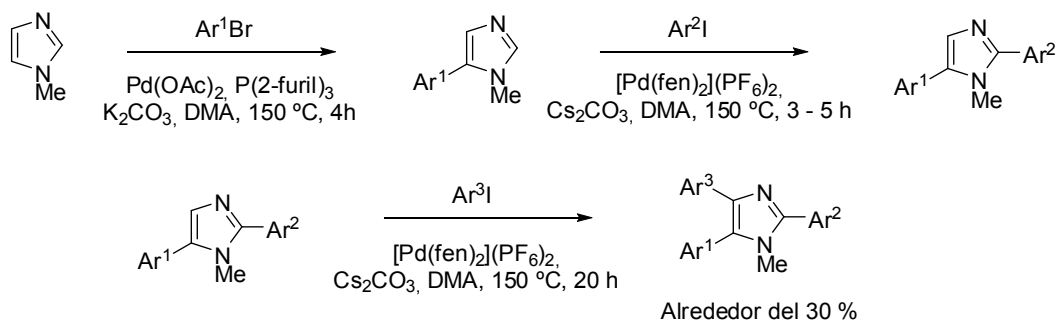
**Esquema 16.** Síntesis de diazoles 2,4-disustituídos mediante arilación catalítica.

En la primera etapa de funcionalización, se realiza un acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura con ácidos fenilborónicos ( $\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2$ ), produciendo el imidazol 4-arilado en buenos rendimientos y permitiendo la introducción de grupos aromáticos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores. En la segunda etapa, se realiza una arilación regio y quimioselectiva en la posición 2, empleando haluros orgánicos en condiciones de reacción más drásticas comparadas con el primer paso y en donde es necesario el uso de CuI como cocatalizador.

Imidazoles tri y tetrasustituídos (simétricos o asimétricos) han sido preparados mediante la arilación sucesiva de enlaces C-H seleccionando cuidadosamente el catalizador, las condiciones de reacción y la especie arilante. Murai y colaboradores desarrollaron una metodología para la funcionalización de imidazoles *N*-metilados (esquema 17).<sup>23</sup>

<sup>22</sup> F. Bellina, S. Cauteruccio and, T. Rossi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8543-8546.

<sup>23</sup> F. Shibahara, T. Yamauchi, E. Yamaguchi, and T. Murai, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8815-8820.



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 4\text{-CF}_3\text{Ph}, 4\text{-MeOPh}, 6\text{-MeO-2-naftilil}$

$\text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOPh}, 2\text{-MeOPh}$

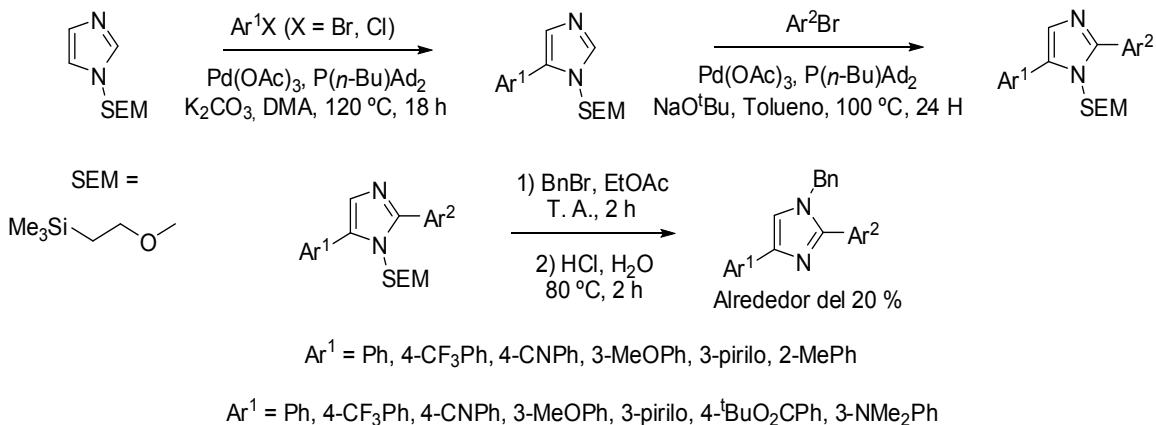
$\text{Ar}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeOPh}, 4\text{-CF}_3\text{Ph}, 4\text{-piridil}$

### Esquema 17. Arilación sucesiva de enlaces C-H en N-metil-1,3-diazoles.

Esta metodología tolera una importante variedad de grupos funcionales sobre los anillos aromáticos, aunque los rendimientos totales son bajos (30 %). Como puede verse en el esquema 17, para controlar la regioselectividad, es necesario considerar la reactividad frente a la arilación de los distintos enlaces C-H ya que sigue la tendencia C(5)-H > C(2)-H > C(4)-H. Debido a ello, no es posible la libre variación del patrón de sustitución ya que, por ejemplo, no es posible la obtención de productos N,2,4- ó N,4,5-trisustituídos.

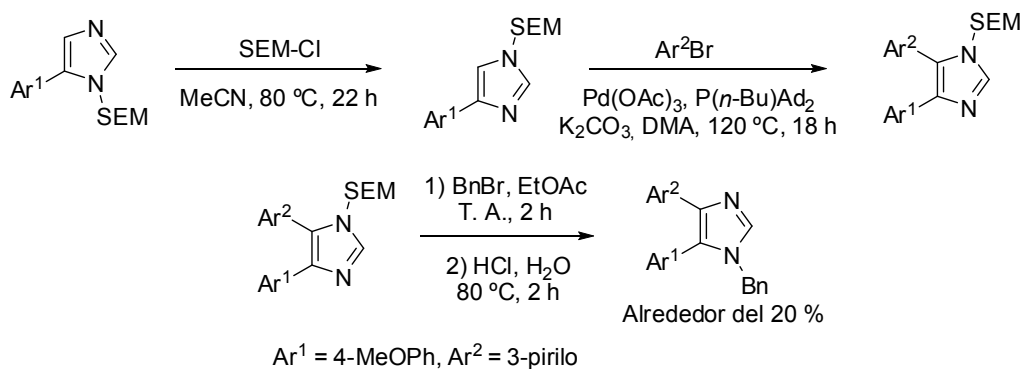
En este aspecto, el trabajo desarrollado por Sames y colaboradores es de enorme relevancia, ya que elegantemente permite controlar la reactividad de los distintos enlaces C-H en el imidazol, mediante el uso del grupo protector SEM (2-trimetilsililetoximetil).<sup>24</sup> Imidazoles N-bencil-2,4-trisustituídos (esquema 18) son sintetizados a partir del diazol N-protegido con SEM vía arilaciones sucesivas y alquilación del nitrógeno de la posición 3 en el último paso de reacción. El producto esperado se obtiene finalmente removiendo el grupo SEM.

<sup>24</sup> J. M. Joo, B. B. Touré, and D. Sames, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911-4920.



**Esquema 18.** Síntesis de 1,3-diazoles N-2,4-trisustituidos.

Para la preparación de imidazoles *N*-bencil-4,5-disustituidos, Sames utilizó de manera elegante la versatilidad del grupo protector SEM (esquema 19). La primera arilación del diazol protegido se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que en el esquema 18 y para modificar la reactividad del heterociclo y evitar que la siguiente arilación se lleve a cabo en la posición 2, el grupo SEM es transpuesto a la posición 3 que ahora se transforma en la 1, ello permite la arilación en la nueva posición 5 (antes 4). En el último paso es posible tanto la desprotección del heterociclo como su alquilación.



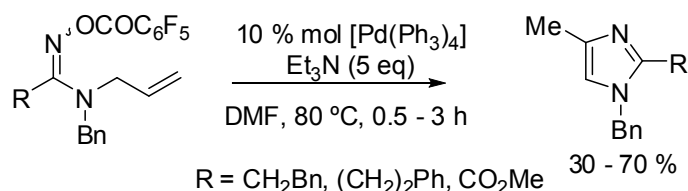
**Esquema 19.** Síntesis de 1,3-diazoles N-4,5-trisustituidos.

Como se presentó en esta sección, el empleo de complejos metálicos a base de Pd(II) permite principalmente la arilación de enlaces C-H, o bien, el acoplamiento cruzado de enlaces C-halógeno para la funcionalización del anillo de imidazol. Debido a la particular reactividad de cada uno de los enlaces C-H, es necesario la planeación adecuada de la ruta sintética o el empleo de grupos protectores con la finalidad de modular su reactividad.

Debido a estas licitantes y a que de manera general los rendimientos totales de los imidazoles son bajos, se han desarrollado nuevas metodologías a partir de bloques de construcción sencillos y que permiten en un solo paso la obtención de imidazoles polisustituidos. A continuación se mostrarán algunos ejemplos de relevancia.

### 3.3.4 Metodologías catalíticas para la preparación de imidazoles polisustituidos.

Abell y colaboradores reportaron en 2005 la síntesis de imidazoles N-bencil-2,4-disustituidos mediante ciclación intramolecular tipo Heck de amidoximas empleando especies de Pd(II) como catalizadores (esquema 20).<sup>25</sup>

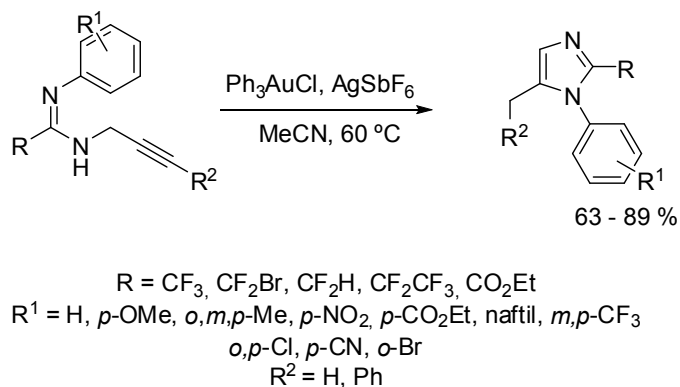


**Esquema 20.** Síntesis de imidazoles 1-bencil-2,4-disustituidos.

Aunque los rendimientos de este proceso son relativamente buenos requiere la síntesis previa de las amidoximas, lo que en muchas ocasiones no es sencillo. Otra metodología basada en una ciclación intramolecular fue informada por Wu y colaboradores usando amidinas propargílicas y

<sup>25</sup> S. Zaman, K. Mitsuru, and A. D. Abell, *Org. Lett.* **2005**, 7, 609-611.

especies de Au(I) como catalizadores. Esta metodología permite la construcción de imidazoles *N*, 2,5-trisustituídos (esquema 21).<sup>26</sup>



**Esquema 21.** Síntesis de 1,3-diazoles *N*,2,5-trisustituídos via ciclación intramolecular de amidinas propargílicas.

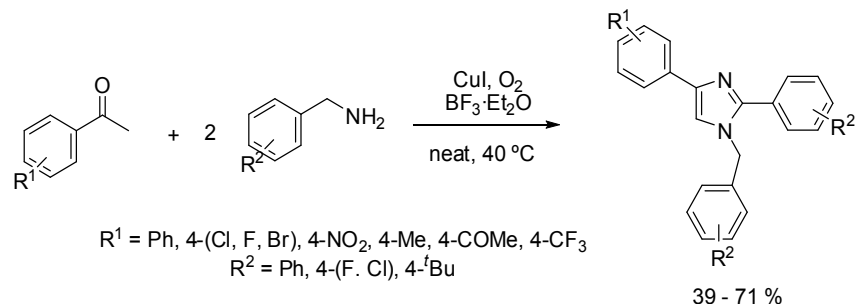
Como se puede observar en el esquema 21, es posible introducir grupos carbo-halogenados y aromáticos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores en buenos rendimientos.

Una limitante importante de las metodologías basadas en ciclación intramolecular naturalmente es la necesidad de sintetizar la materia prima de partida. Debido a ello, han desarrollado síntesis de imidazoles a partir de bloques de construcción muchos más accesibles. Por ejemplo, recientemente Wang y Ji informaron la obtención de imidazoles *N*,2,4-trisustituídos a partir de acetofenonas y bencilaminas sustituidas (esquema 22) empleando sales de Cu(I) como catalizadores.<sup>27</sup>

<sup>26</sup> S. Li, Z. Li, Y. Yuan, D. Peng, Y. Li, L. Zhang, and Y. Wu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4, 1130-1133.

<sup>27</sup> Z. Cai, S. Wang, and S. Ji, *Org. Lett.* **2012**, 14, 22, 6068-6071.

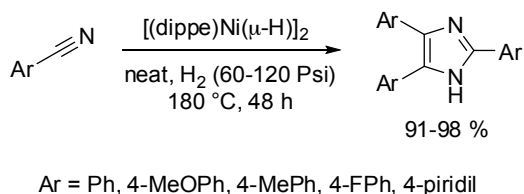




**Esquema 22.** Síntesis de imidazoles N,2,4-trisustituídos a partir de acetofenonas y aminas aromáticas.

Como puede observarse en el esquema **22**, los imidazoles son obtenidos en buenos rendimientos tolerando sistemas aromáticos sustituidos con grupos electroattractores.

Otro ejemplo interesante del uso de sustratos simples para la formación de imidazoles en particular 2,4,5-trisustituídos, fue reportada en 2011 por García y colaboradores (esquema **23**). A partir de tres equivalentes de nitrilo aromático bajo atmósfera de hidrógeno es posible la obtención del heterociclo de interés en excelentes rendimientos. Resalta además de esta metodología el empleo de un catalizador a base de un metal de bajo costo.<sup>28</sup>

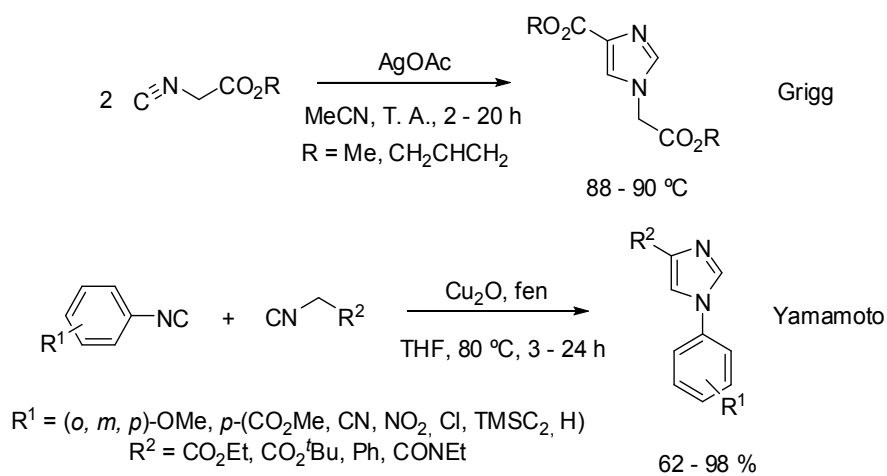


**Esquema 23.** Síntesis de imidazoles 2,4,5-trifenilimidazoles a partir de nitrilos aromáticos.

Otras metodologías que han cobrado interés debido a su alta economía atómica y al uso de sustratos de partida relativamente sencillos, se basan en procesos de cicloadición [3+2] de isocianuros, catalizados por complejos de Ag(I) y Cu(I) permitiendo la obtención de imidazoles N,4-

<sup>28</sup> J. J. García, P. Zerecero-Silva, G. Reyes-Rios, M. G. Crestani, A. Arévalo and, R. Barrios-Francisco, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10121–10123.

disustituidos (esquema **24**).<sup>29</sup> Por ejemplo, Grigg en 1999 mostró que la reacción entre alquilsocianoacetatos permite la construcción del heterociclo N,4-disustituido, en muy buenos rendimientos. Por otro lado y con la finalidad desarrollar un método más versátil, Yamamoto empleó dos isocianuros distintos para preparar el mismo tipo de heterociclos con una importante variedad de grupos funcionales distintos.<sup>30</sup>



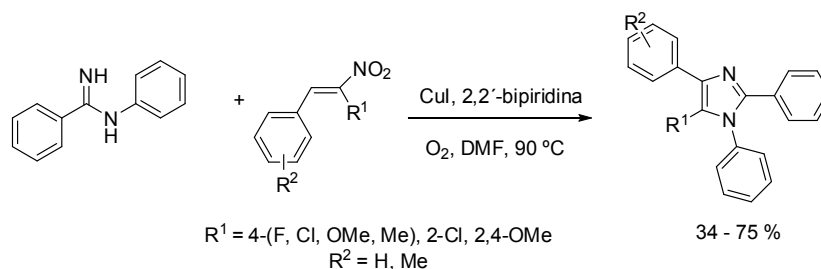
**Esquema 24.** Síntesis de 1,3-diazoles 1,4-disustituidos a partir de procesos de cicloadición de isocianuros orgánicos catalizados por Ag(I) y Cu(I).

De manera general, los reportes sobre la síntesis de imidazoles tetrasustituidos empleando como catalizadores metales de transición, son escasos. Recientemente, se reportó el uso de benzamidas y nitrovinilbencenos (esquema **25**) para la obtención de este tipo de imidazoles empleando complejos de Cu(I) como catalizadores.<sup>31</sup>

<sup>29</sup> R. Grigg, M. I. Lansdell, and M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.

<sup>30</sup> C. Kanazawa, S. Kamijo, and Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10662-10663.

<sup>31</sup> D. Tang, P. Wu, X. Liu, Y. Chen, S. Guo, W. Chen, J. Li, and B. Chen, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2746-2750.



**Esquema 25.** Síntesis de 1,3-diazoles tetrasustituídos.

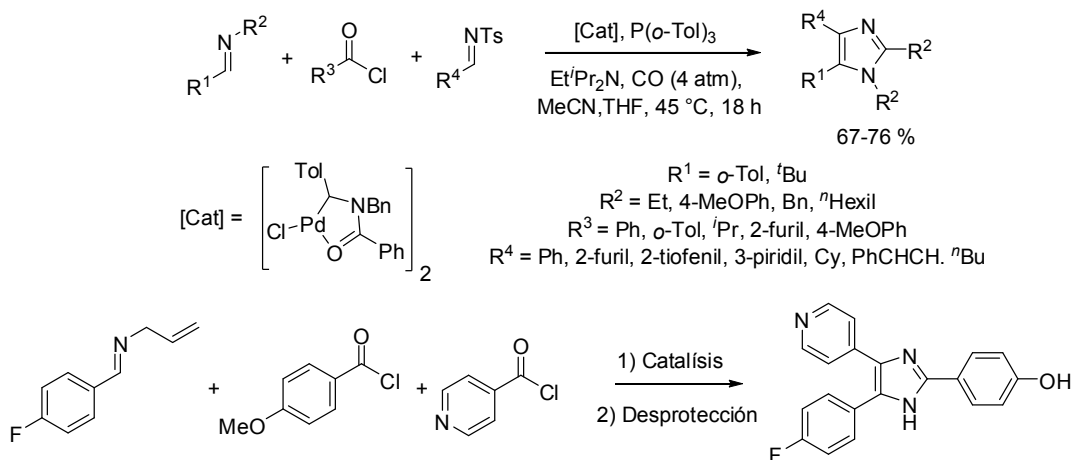
Aunque esta metodología permite la síntesis de imidazoles en buenos rendimientos, la disponibilidad de los nitrovinilbencenos es limitada.

Quizá el ejemplo más interesante para la obtención de imidazoles polisustituídos a partir de bloques de construcción sumamente sencillos, fue desarrollado por Arndtsen en 2006 (esquema **26**).<sup>32</sup> Ésta permite la construcción de imidazoles totalmente asimétricos a partir de iminas y cloruros de acilo usando como catalizadores especies de Pd(II) bajo atmósfera de monóxido de carbono. Así, se pueden obtener una gran variedad de imidazoles en buenos rendimientos y con una importante variedad de sustituyentes tanto de naturaleza alifática como aromática.

Esta metodología fue lo suficientemente general para ser empleada en la síntesis del imidazol **1** (esquema **26**), el cual presenta importante actividad biológica como inhibidor de la cinasa p38 MAP la cual es una enzima fosforilante involucrada en la respuesta al estrés en sistemas biológicos.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> A. R. Siamaki and B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6050-6051.

<sup>33</sup> J. C. Lee *et al.* *Nature* **1994**, 372, 739-745.



**Esquema 26.** Síntesis de imidazoles tetrasustituidos catalizada por especies de Pd(II).

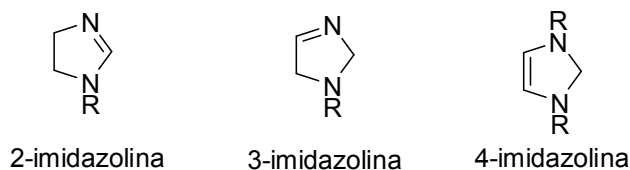
Como pudo apreciarse en esta sección, las metodologías catalizadas por metales de transición permiten la obtención de heterociclos polisustituidos a partir de bloques de construcción simples, en buenos rendimientos y lo suficientemente generales para poder introducir diversos grupos funcionales en un solo paso.

En las siguientes secciones se procederá a discutir las propiedades, aplicaciones y metodologías sintéticas para la preparación de otro tipo de heterociclo de cinco miembros, relacionado a los imidazoles conocidos como 2-imidazolininas.

### 3.4 2-Imidazolininas: estructura y propiedades

Se conoce con el nombre de imidazolininas (dihidroimidazoles) a toda una familia de heterociclos muy relacionada a los imidazoles ya que pueden ser considerados como productos de reducción parcial de éstos (esquema 27). Se conocen tres isómeros dependiendo de la posición del doble enlace en el anillo de cinco miembros, a saber: 2-, 3- y 4-imidazolininas.<sup>34</sup>

<sup>34</sup> H. Liu and D. Due, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 489-519.



**Esquema 27.** Isómeros de imidazolina.

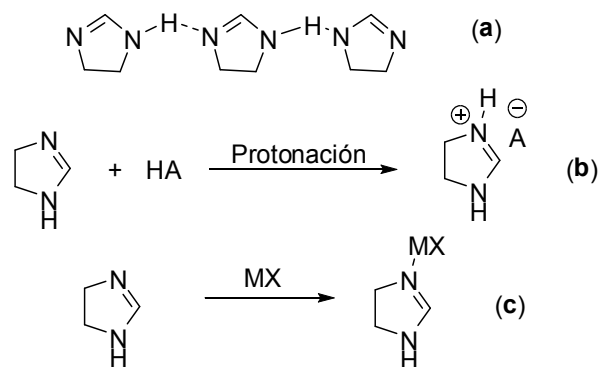
De entre toda esta familia de imidazolininas, las 2-imidazolininas son las especies más importantes y por ende más estudiadas debido a sus aplicaciones, de entre las que destacan propiedades farmacológicas y como ligantes en complejos metálicos empleados en catálisis asimétrica.

Como puede verse en el esquema **27**, las 2-imidazolininas poseen un anillo de cinco miembros teniendo dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 (misma numeración que sus respectivos imidazoles).

Típicamente, las 2-imidazolininas sin sustituyentes en la posición 1, son muy solubles en disolventes polares, incluyendo agua, aunque dichas propiedades de solubilidad pueden invertirse al proteger esta posición mediante alquilación o arilación.<sup>31</sup> Además de estas diferencias en solubilidad, las 2-imidazolininas *N*-funcionalizadas suelen ser líquidas, mientras que sus contrapartes no sustituidas son sólidas debido a la autoasociación por puentes de hidrógeno en este estado (esquema **28a**).

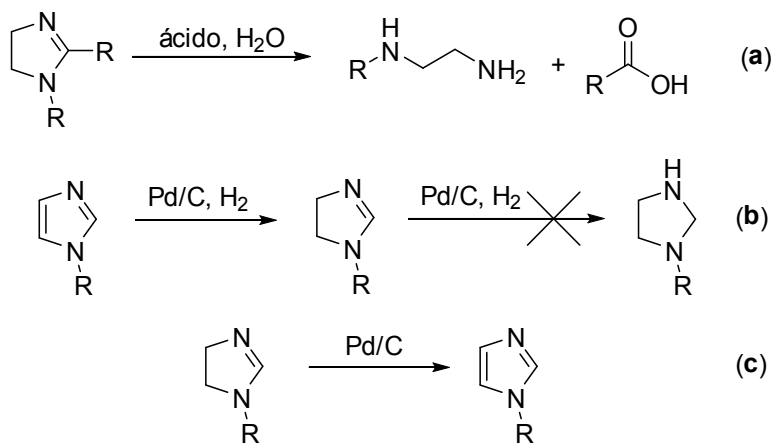
Las 2-imidazolininas suelen ser consideradas como aceptores de un protón en la posición 3 (esquema **28b**). En cuanto a su química de coordinación, esta posición sirve como sitio coordinante para formar complejos metálicos.<sup>35</sup>

<sup>35</sup> R. J. Ferw and J. L. Riebsomer, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 593-613.



**Esquema 28.** Autoensamble de 2-imidazolinas en estado sólido. Protonación y coordinación en complejos metálicos.

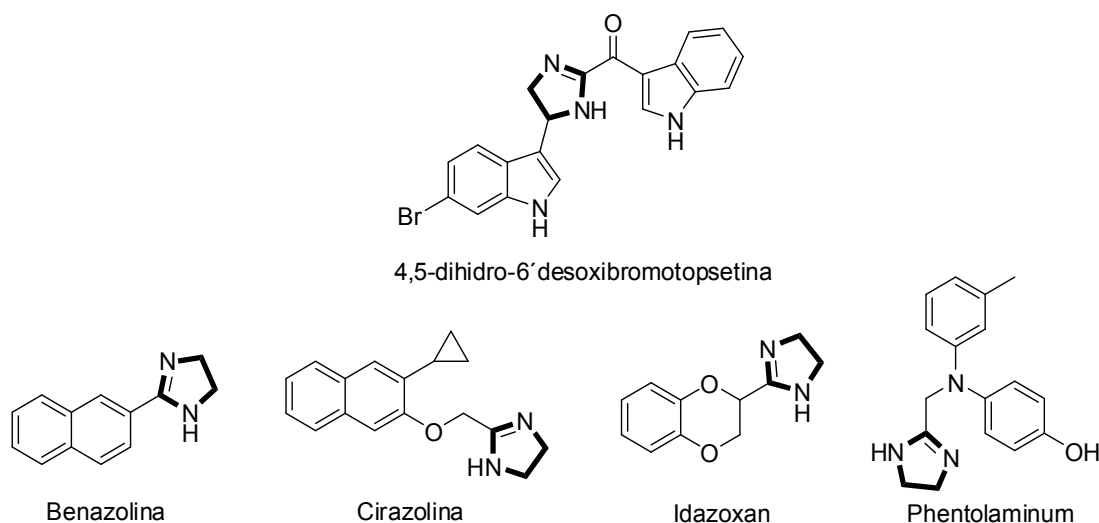
En cuanto a la química de las 2-imidazolinas son importantes dos reacciones: hidrólisis y deshidrogenación. La hidrólisis de 2-imidazolinas conduce a la liberación de 1,2-diaminas. Por otro lado, su deshidrogenación conduce a los respectivos imidazoles, siendo posible además la reacción en sentido opuesto, sin embargo, no es posible la reducción completa de 2-imidazolinas (esquema 29).



**Esquema 29.** Hidrólisis de 2-imidazolinas. Reducción de imidazoles a imidazolinas. Deshidrogenación de imidazolinas.

### 3.5 Aplicaciones generales de 2-imidazolininas

Las dos aplicaciones más importantes de las 2-imidazolininas son su uso como agentes quimioterapéuticos y su empleo como ligantes en química de coordinación. Por ejemplo, el compuesto 4,5-dihidro-6'-desoxibromotopsetina (esquema 30) fue aislado por primera vez de la esponja marina *Spongosorites* y se encontró que posee una elevada citotoxicidad.<sup>36</sup>



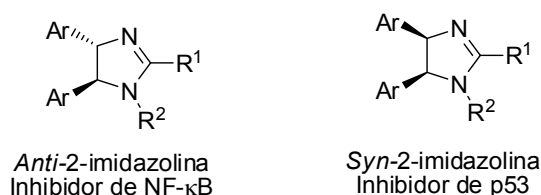
**Esquema 30.** Imidazolininas en productos naturales. Imidazolininas presentes en agentes farmacológicos.

La investigación sobre las propiedades farmacológicas de las 2-imidazolininas aumentó de manera exponencial posterior al descubrimiento de receptores biológicos específicos hacia este tipo de sustratos. Desde entonces, se han sintetizado una gran variedad de este tipo de moléculas orgánicas (esquema 30). Presentando propiedades antiinflamatorias, antihiperlipidémicas, antihipertensivas, antihipercolesterolémicas y antidepresivas.<sup>37</sup>

<sup>36</sup> S. Tsujii, K. L. Rinehart, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S. Lui, S. A. Pomponi, M. C. Diaz, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5446.

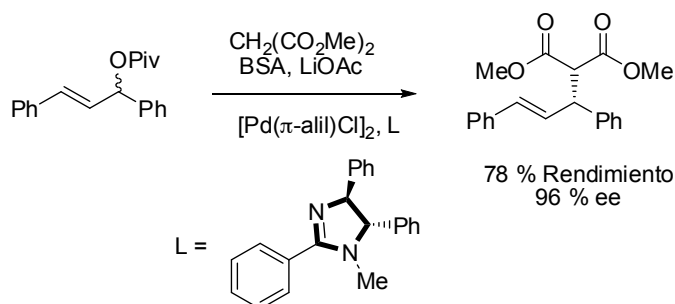
<sup>37</sup> H. Liua and, D. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 489–519.

Otro aspecto muy interesante de la química medicinal de las 2-imidazolininas es su dramático efecto en función de su estereoquímica. Por ejemplo, es conocido que las 2-imidazolininas *anti*-4,5-diaril-1,2-disustituidas son inhibidores del sistema NF-κB (sistema proteico que controla la transcripción del ADN) mientras que las correspondientes *syn*-4,5-diaril-1,2-disustituidas son activantes de p53 (gen involucrado en la respuesta al daño en el ADN) (esquema 31).<sup>38</sup>



**Esquema 31.** Cambio en las propiedades farmacológicas en función de la estereoquímica en 2-imidazolininas.

La relativa facilidad con la cual pueden ser obtenidas las 2-imidazolininas quirales, hace de gran utilidad su empleo en catálisis asimétrica. Por ejemplo, en 1997 Morimoto reportó el empleo de un ligante enantioméricamente puro de este tipo, en la alquilación alílica de 1,3-difenil-2-propenil-pivalato en buen rendimiento y excelente exceso enantiomérico (esquema 32).<sup>39</sup>



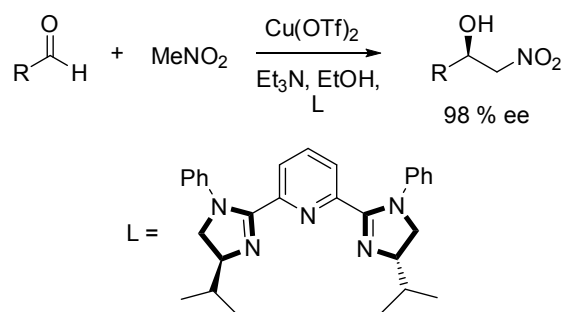
**Esquema 32.** Empleo de ligantes quirales a base de imidazolininas en la alquilación alílica empleando catalizadores de Pd(II).

<sup>38</sup> M. R. Kuszpit, W. D. Wulff, and J. J. Tepe, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2913-2919.

<sup>39</sup> T. Morimoto, K. Tachibana, K. Achiwa, *Synlett* **1997**, 783.



Finalmente, otro ejemplo del uso de ligantes imidazólicos en catálisis asimétrica fue reportado en 2007 por You y colaboradores, en dicho trabajo se empleó la *bis*-2-imidazolina mostrada en el esquema 33 en la reacción de Henry asimétrica.<sup>40</sup>



**Esquema 33.** Empleo de *bis*-imidazolina en la reacción de Henry asimétrica.

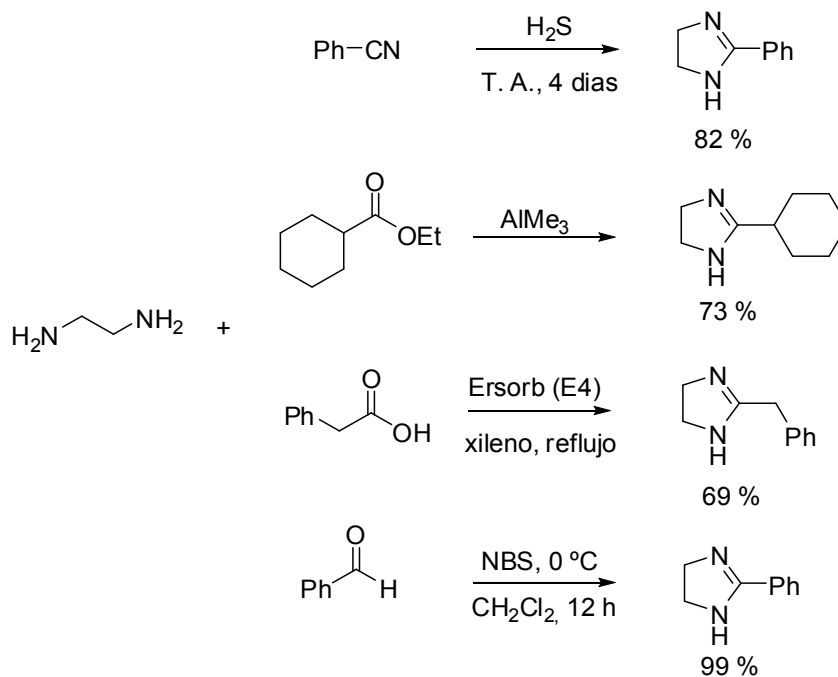
Como puede verse en el esquema 33, los alcoholes secundarios pueden obtenerse en un 98 % de exceso enantiomérico y en rendimientos cuantitativos.

En esta sección se mostró la utilidad de las 2-imidazolininas tanto como agentes quimioterapéuticos como ligantes en química de coordinación resaltando su uso en catálisis asimétrica. A continuación se mostrarán algunos de los ejemplos más relevantes informados en la literatura para su síntesis. Se discutirán tanto metodologías tradicionales de síntesis orgánicas como catalizadas por metales de transición.

### 3.6 Metodologías tradicionales de síntesis de 2-imidazolininas

Existen en la literatura una gran variedad de metodologías para la síntesis de 2-imidazolininas basadas en química orgánica convencional, sin embargo, el más importante es la reacción entre 1,2-diaminas con especies electrofílicas tales como nitrilos, ésteres, ácidos carboxílicos o aldehídos (esquema 34).<sup>32</sup>

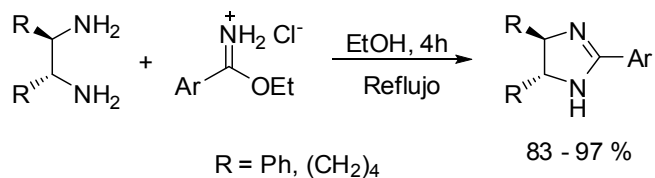
<sup>40</sup> K. Ma, J. You, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1863.



**Esquema 34.** Síntesis de 2-imidazolinas a partir de dietilendiamina

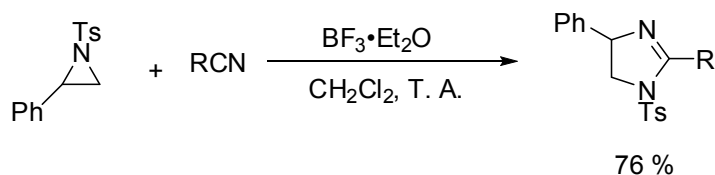
Las metodologías mostradas en el esquema **34** por lo general emplean agentes deshidratantes u oxidantes en cantidades estequiométricas, ya que las reacciones sin éstos son muy lentas.

Una de las aplicaciones más importantes de las metodologías mostradas en el esquema **34** es su uso en la síntesis de 4-5-diaril o 4,5-dialquil-2-imidazolinas en forma enantiopura a partir de diaminas quirales (esquema **35**).



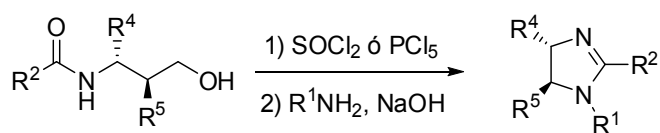
**Esquema 35.** Síntesis de 2-imidazolinas en forma enantiopuras.

Otra metodología utilizada en la síntesis de 2-imidazolininas parte de aziridinas en conjunto con nitrilos tanto aromáticos como alifáticos catalizada por ácidos de Lewis (esquema 36).



**Esquema 36.** Síntesis de 2-imidazolininas a partir de aziridinas y nitrilos.

Es posible obtener 2-imidazolininas a partir de hidroxiamidas usando  $\text{SOCl}_2$  o bien  $\text{PCl}_5$  en presencia de una amina primaria  $\text{R}^1\text{NH}_2$ . Éste método permite la obtención de imidazolininas tetrasustituidas en buenos rendimientos y en forma enantiopura (esquema 37).<sup>41</sup>

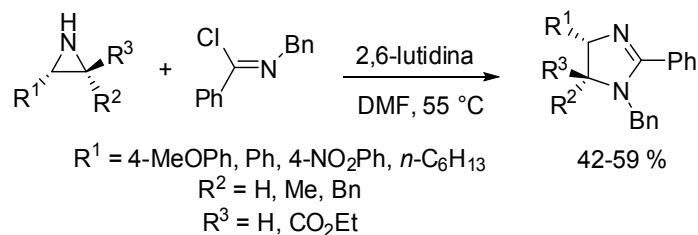


**Esquema 37.** Síntesis de imidazolininas tetrasustituidas a partir de la ciclación de hidroxiamidas.

Otro ejemplo sobre la síntesis de imidazolininas a partir de sustratos sencillos, fue reportado en 2011 por Tepe y colaboradores.<sup>42</sup> Ésta permite la obtención de imidazolininas polifuncionalizadas en rendimientos aceptables a partir de aziridinas y cloruros de iminoilo (esquema 38).

<sup>41</sup> N. A. Boland , M. Casey , S. J. Hynes , J. W. Matthews , and M. P. Smyth, *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (11), 3919-3922.

<sup>42</sup> Ver referencia 33.

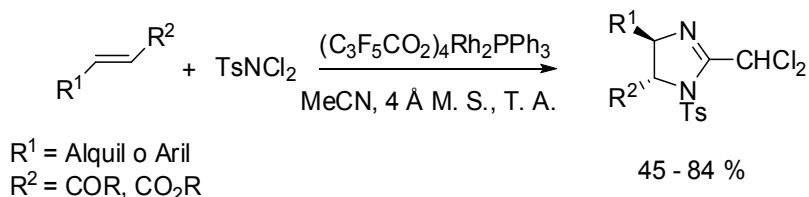


**Esquema 38.** Síntesis de imidazolinas 1,2,4,5,5'-pentasustituidas.

A continuación se presentarán algunos ejemplos de síntesis de 2-imidazolinas catalizadas por metales de transición, cabe señalar que éstas han sido relativamente menos estudiadas en comparación con las desarrolladas hasta el momento para imidazoles.

### 3.7 Metodologías catalizadas por metales de transición

Recientemente, se describió la síntesis enantioselectiva de 2-imidazolinas tetrasustituidas empleando como catalizadores complejos de Rh(II) a partir de alquenos y clorotilaminas. Desafortunadamente, no es de aplicación general ya que el uso de olefinas activadas con grupos electroattractores es imprescindible (esquema 39).<sup>43</sup>

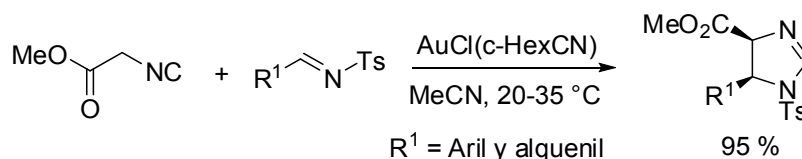


**Esquema 39.** Síntesis de 2-imidazolinas catalizada por complejos de Rh(II).

Otro ejemplo interesante del uso de especies instauradas empleando metales de transición como catalizadores fue reportada en 1996 por Wei y colaboradores. Esta metodología emplea isocianoacetatos e iminas y es catalizada por complejos de Au(I) permitiendo la obtención de 2-

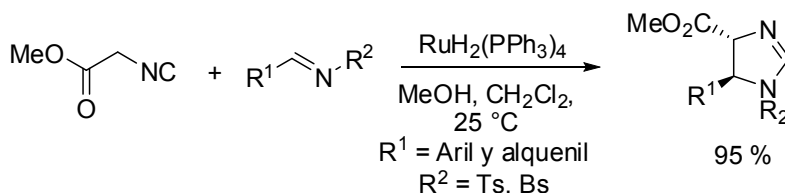
<sup>43</sup> G. Li, H.-X. Wei, S. H. Kim, M. D. Carducci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 4407; G. Li, H.-X. Wei, S. H. Kim, M. D. Carducci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4277.

imidazolinas *N*-tosil-4-5-disustituidas. Un aspecto muy interesante de esta reacción es que las imidazolinas se obtienen en buen rendimiento y de manera diastereoselectiva con una relación entre diastereómeros *syn:anti* de aproximadamente 9:1 (esquema 40).<sup>44</sup>



**Esquema 40.** Síntesis diastereoselectiva de imidazolinas a partir de isocianoacetatos e iminas.

Con la finalidad de desarrollar una metodología capaz de obtener el producto imidazolinico en la otra forma diastereomérica, Li y colaboradores usaron el complejo  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$  para llevar a cabo la reacción entre el isocianoacetato y la imina (esquema 41).<sup>45</sup>



**Esquema 41.** Síntesis del diastereómero *anti* de 2-imidazolinas *N*,4,5-trisustituidas.

Como puede observarse en el esquema 41 se pueden obtener los compuestos imidazolinicos en la forma *anti* con el simple cambio del catalizador en muy buenos rendimientos.

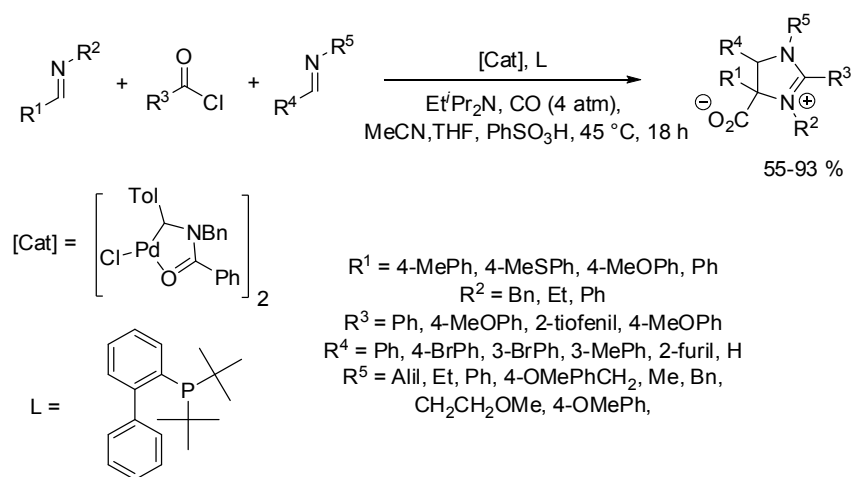
De la misma manera en la que el trabajo de Arndtsten contribuyó al desarrollo de metodologías catalíticas para la obtención de imidazoles, asimismo ha contribuido al desarrollo de nuevas

<sup>44</sup> T. Hayashi, E. Kishi, V. A. Soloshonok, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4969.

<sup>45</sup> Y. R. Lin, X.T. Zhou, L.X. Dai, J. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1799.

metodologías para la obtención de compuestos imidazolínicos, en particular en forma de zwitterión usando complejos de Pd(II) como catalizadores.

En el esquema **42** se muestran los compuestos zwitteriónicos que son posibles preparar mediante la metodología de Arndtsen. Ésta emplea iminas, haluros de acilo y monóxido de carbono permitiendo la variación de cinco sustituyentes a la vez y tolerando una amplia gama de grupos funcionales.<sup>46</sup>

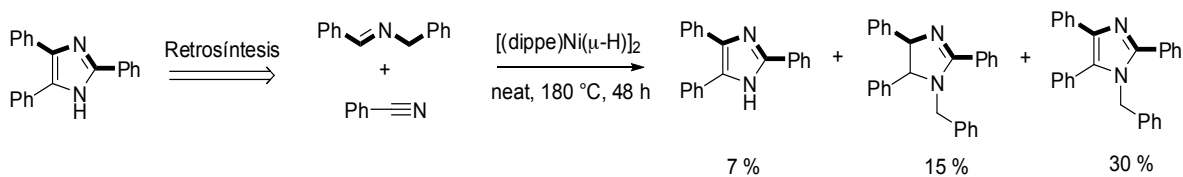


**Esquema 42.** Formación de imidazolinas en su forma de zwitterión mediante sustratos carbonílicos empleando catalizadores de Pd(II).

Retomando el trabajo de García sobre la síntesis de imidazoles a partir de nitrilos aromáticos en condiciones reductivas, su grupo ensayó la reactividad de nitrilos en presencia de iminas aromáticas empleando el complejo de Ni(I) [(dippe)Ni( $\mu$ -H)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (esquema **43**). Ello con la finalidad de demostrar que los imidazoles provienen de la reacción entre un equivalente de nitrilo y de imina de acuerdo al análisis retrosintético mostrado en el esquema **43**.<sup>47</sup>

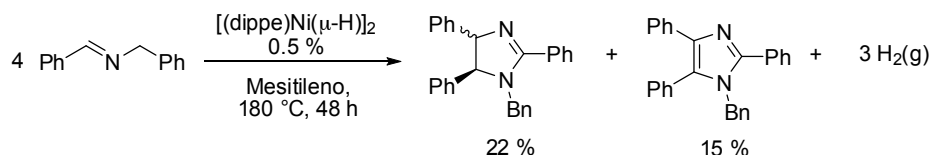
<sup>46</sup> K. Worrall, B. Xu, S. Bontemps, and B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 170–180.

<sup>47</sup> Oscar Hernández Fajardo, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, **2012**.



**Esquema 43.** Obtención de imidazoles trifenilsustituídos. Reactividad entre iminas y nitrilos.

Como se puede observar en el esquema **43**, la reacción entre las especies insaturadas produce el 2,4,5-trifenilimidazol (en 7 % de rendimiento), sin embargo, fue posible la identificación de dos nuevos heterociclos, *N*-bencil-2,4,5-trifenil-2-imidazolina y *N*-bencil-2,4,5-trifenil-imidazol en 15 y 30 % de rendimiento respectivamente. En analogía a la formación del NH-imidazol, estos nuevos heterociclos provienen de la reacción entre iminas solamente. Ésto fue corroborado al realizar la reacción entre la *N*-bencilidenbencilamina con el complejo [(dippe)Ni(μ-H)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> en condiciones catalíticas (esquema **44**).



**Esquema 44.** Reactividad de *N*-bencilidenbencilamina y rendimiento de los productos observados.

En el esquema **44** se puede observar que es posible la formación de imidazoles e imidazolinas tetrasustituídas a partir de *N*-bencilidenbencilamina empleando complejos de Ni(0). A pesar de los esfuerzos realizados en su momento, no fue posible aumentar el rendimiento de los heterociclos a partir de la imina.

La metodología mostrada en el esquema **44** es interesante debido a su alta economía atómica ya que el único subproducto de reacción es hidrógeno molecular lo cual, además, debe contribuir termodinámicamente a que la reacción sea espontánea.

La reacción descubierta por García y colaboradores resulta es novedosa desde el punto de vista de las metodologías sintéticas para la obtención de imidazoles e imidazolinas polisustituidas, ya que además de tener una alta economía atómica, las iminas de partida son sustratos muy sencillos de sintetizar y de modificar estructuralmente. Ello puede ser muy útil, ya que los heterociclos podrían ser potencialmente obtenidos con una gran cantidad de grupos funcionales y en diversos patrones de sustitución mediante la cuidadosa selección de las iminas de partida.

En el presente trabajo se planteó modificar la metodología original variando tanto la naturaleza del catalizador de níquel, como las condiciones de reacción con la finalidad de incrementar la actividad catalítica del sistema.



## 4. Objetivos

Debido a las diversas aplicaciones de los imidazoles y 2-imidazolinas, en el presente trabajo se plantea el desarrollo de una metodología general para la obtención de estos heterociclos mediante la deshidrogenación catalítica de imitas aromáticas por complejos de Ni(0).

### 4.1 Objetivos particulares

1. Estudiar el efecto que tienen sobre la deshidrogenación catalítica, ligantes mono y bidentados empleando el complejo  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  como fuente de Ni(0).
2. Estudiar el efecto de las condiciones de reacción tales como temperatura, disolvente, relación metal-ligante, carga del catalizador y tiempo de reacción sobre el sistema catalítico.
3. Estudiar el efecto que tienen en la formación de imidazoles e imidazolinas sustituyentes electroattractores y electrodonadores en las iminas de partida.

## 5. Hipótesis

Los ligantes auxiliares coordinados a centros metálicos, en especial organofosforados, juegan un papel trascendental en sistemas catalíticos debido a que sus propiedades estereoelectrónicas modifican la velocidad con las que se llevan a cabo pasos fundamentales de reacción. Por ello, en el presente trabajo se plantea que es posible tanto aumentar la actividad catalítica del centro metálico de Ni(0) como controlar la selectividad hacia alguno de los heterociclos observados en trabajos previos mediante el uso de estos ligantes

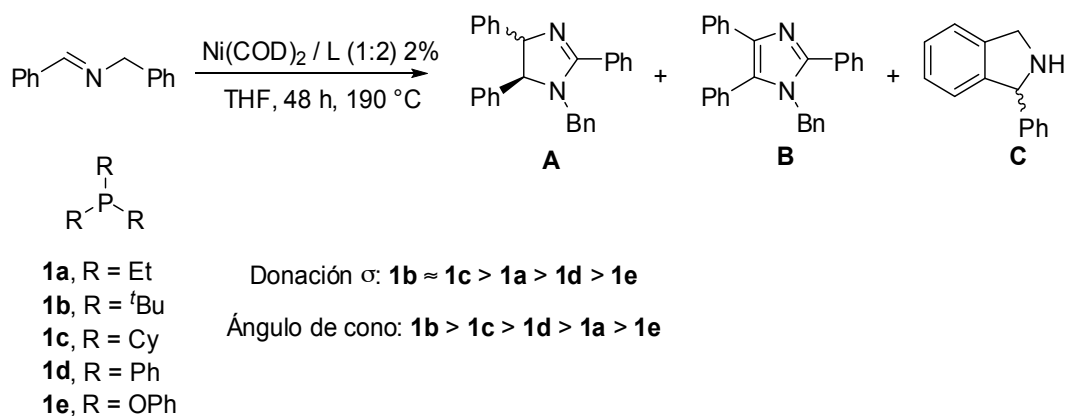
Por otro lado, debido a que las condiciones de reacción tales como disolvente, temperatura, tiempo de reacción, etc., pueden modificar la actividad catalítica, se plantea que es posible favorecer la formación de los productos de interés mediante la debida selección de las mismas.

Finalmente, se espera que los diferentes sustituyentes sobre las iminas jueguen un papel importante sobre la la formación de sus respectivos heterociclos, permitiendo la identificación de requerimientos estereoelectrónicos para la optima formación de los mismos.

## 6. Resultados y discusión

### Efecto de ligantes mono y bidentados sobre la deshidrogenación catalítica de *N*-bencilidenbencilamina

En esta sección se discute el efecto que tienen ligantes mono y bidentados organofosforados sobre la deshidrogenación catalítica de *N*-bencilidenbencilamina (sustrato modelo). Éstos poseen diferentes grados de donación  $\sigma$ , aceptación  $\pi$  y propiedades estéricas sobre los átomos de fósforo. Se empleó el complejo  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  como fuente de  $\text{Ni}(0)$ . A continuación se presentan los resultados obtenidos. Las condiciones de reacción empleadas para la evaluación de los ligantes monodentados son muy similares a las empleadas en estudios anteriores.<sup>48</sup> Se muestran los tres productos principales los cuales fueron caracterizados y cuantificados por CG-EM.



**Esquema 45.** Efecto de ligantes monodentados sobre la deshidrogenación catalítica de *N*-bencilidenbencilamina.<sup>49</sup>

<sup>48</sup> Ver referencia 47.

<sup>49</sup> Parámetros de donación  $\sigma$  y aceptación  $\pi$  así como de ángulos de cono: J. Hartwig en *Organotransition Metal Chemistry From Bonding to Catalysis* University Science Books, USA, 2010; C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, 1977, 77 (3), 313–348; P. W. N. M. van Leeuwen en *Homogeneous Catalysis Understanding the Art*, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 2004.

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de conversión del sustrato así como los rendimientos cromatográficos observados para las especies **A-C**.<sup>50</sup>

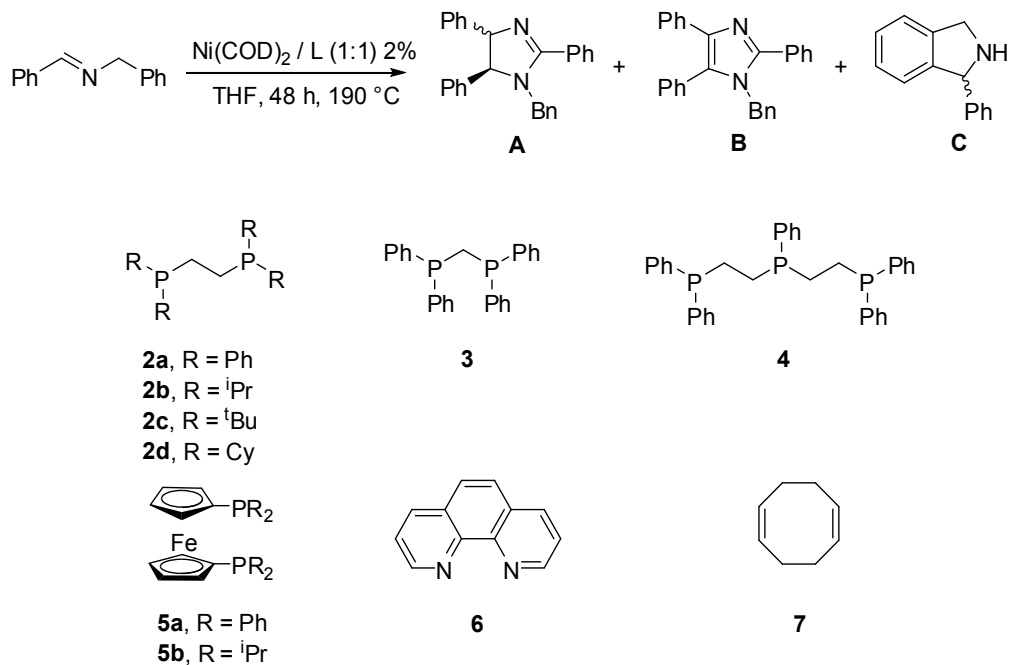
<b>Tabla 1. Resultados obtenidos al emplear ligantes monodentados</b>				
<b>L</b>	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>1a</b>	17	5	2	9
<b>1b</b>	25	8	5	11
<b>1c</b>	22	5	3	11
<b>1d</b>	49	14	9	12
<b>1e</b>	40	13	12	7

Como puede observarse en la tabla 1, la deshidrogenación catalítica de *N*-bencilidenbencilamina produce en bajos rendimientos la 2-imidazolina (5-14 %) **A**, el imidazol (2-12 %) **B** y un tercer heterociclo, isoindolidina (7-12 %) **C**. Este último producto no fue observado en estudios anteriores y su formación se explica a través de la ciclación intramolecular del sustrato de partida. Los porcentajes de conversión del sustrato de partida claramente aumentan conforme se emplean ligantes con mejores características como aceptores  $\pi$  (ligantes **1d** y **1e**), favoreciéndose además, la formación de los productos **A** y **B**. En contraparte, los ligantes donadores  $\sigma$  (**1a**, **1b** y **1c**) aunque con menor porcentaje de conversión, favorecen la formación de la isoindolidina (**C**). Otro aspecto interesante es que las propiedades electrónicas de las monofosfinas son las que más influyen en la reactividad del centro metálico, ya que, por ejemplo, aunque las fosfinas **1a** y **1c** tienen diferente grado de impedimento estérico, su reactividad es prácticamente la misma.

<sup>50</sup> Como podrá observarse en todos los resultados, el porcentaje de los tres productos principales no da como resultado el porcentaje de conversión del sustrato, lo cual solamente se logra al considerar todos los productos observados que, por lo general, fueron abundantes y nunca mayores al 5 % de rendimiento, por ello no resultó de interés su caracterización.

Los ligantes **1a** y **1d** no mostraron selectividad alguna hacia alguno de los heterociclos **A** y **B** en particular ya que la relación entre ambos es prácticamente la misma.

A continuación se muestran los resultados obtenidos al usar ligantes polidentados en condiciones de reacción similares a las del esquema **45**. Al igual que en el estudio anterior, se evaluaron en su mayoría ligantes organofosforados, en los que se modificó tanto la naturaleza de los grupos R sobre el átomo de fósforo (electrodonadores y electroattractores) como la del puente que los conecta (grupos alquilo y ferrocenilo); esto último básicamente influye en su ángulo de mordida. En este caso se usó una estequiometría (1:1) Ni(COD)<sub>2</sub>:L con la finalidad de poder comparar estos resultados con los de la tabla **1**.



**Esquema 46.** Ligantes polidentados empleados y condiciones de reacción generales.

En la tabla **2** se muestran los porcentajes de conversión y los rendimientos de las mismas especies **A-C**.

Tabla 2. Resultados obtenidos al emplear ligantes polidentados				
L	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
2a	40	13	7	9
2b	60	30	6	12
2c	63	36	11	4
2d	79	44	19	3
3	28	9	1	14
4	36	7	8	17
5a	16	3	1	11
5b	18	4	2	11
6	20	6	0	14
7	45	12	8	13

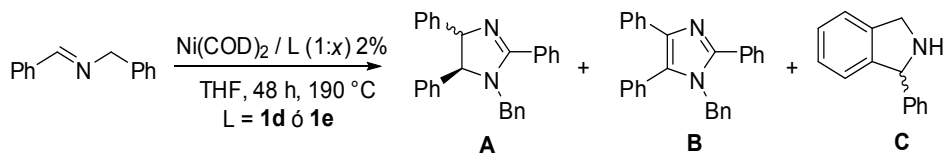
Se puede concluir de los resultados de la tabla 2, que independiente de las propiedades electrónicas de los átomos de fósforo, los mejores porcentajes de conversión se obtuvieron con ligantes bidentados con puente etileno (**2a – 2d**) variando entre 40–79 %. Ello puede deberse a que los ángulos de mordida en estos ligantes son los más adecuados para la transformación en general ya que, por ejemplo, de los ligantes con similares propiedades electrónicas **3**, **2a** y **5a**, es **2a** el que mejor resultado permite. **2a** posee un ángulo de mordida de 85°, mientras que para **3** y **5a** éste es 71 y 95° respectivamente.<sup>51</sup> Además de la mejor actividad catalítica en términos de porcentaje de conversión, los ligantes con puente etileno mostraron una mayor selectividad hacia los heterociclos **A** y **B**.

<sup>51</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, and P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769; P. Dierkes and P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519–1529; P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer and, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*(8), 1443-1452.

Comparando solamente los ligantes bidentados con puente etileno, es posible identificar una tendencia muy interesante, tanto el porcentaje de conversión como la selectividad hacia el imidazol y la imidazolina aumentan conforme el átomo de fósforo es más rico en densidad electrónica (comparar la actividad de **2a** con la de **2d**). Esta tendencia es totalmente opuesta a la observada en los ligantes monodentados. Además, en este caso la selectividad hacia el heterociclo **A** comparada con los restantes productos es mucho mayor.

Otro efecto importante a considerar en especial con ligantes monodentados, es la relación estequiométrica metal:ligante, ya que se tiene bien establecido que pueden formar diversas especies de fórmula general  $L_nNi$  teniendo cada una diferentes propiedades catalíticas. Dichas especies se forman por la rápida coordinación y disociación de ligante en la esfera de coordinación del metal.<sup>52</sup>

Se evaluó el efecto de la relación  $Ni(COD)_2:L$  con los ligantes **1d** y **1e** en las mismas condiciones de reacción del esquema **45**. Estos resultados se muestran a continuación.



**Esquema 47.** Evaluación de la relación  $Ni(COD)_2:L$  en ligantes monodentados.

<sup>52</sup> U. Christmann and R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374.

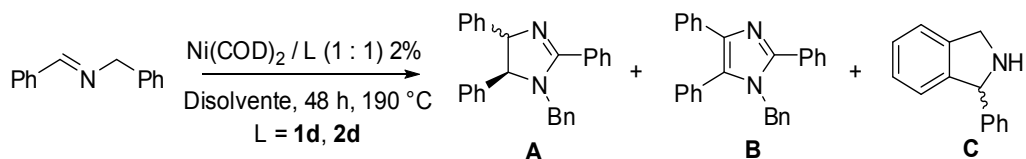
Tabla 3. Efecto de la relación Ni(COD)				
L / x	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
1d / 4	45	10	8	10
1d / 2	49	14	9	12
1d / 1	58	25	9	18
1e / 4	29	6	10	7
1e / 2	40	13	12	7
1e / 1	56	21	14	7

En la tabla 3 se observa que conforme aumenta el número de equivalentes de ligante, la actividad catalítica del sistema disminuye, encontrándose que la óptima relación es 1:1. La disminución en la actividad catalítica con el aumento en el número de equivalentes de ligantes por centro metálico puede ser atribuida a la formación de complejos del tipo  $L_nNi$  con  $n>1$ , cuya reactividad individual puede ser muy baja debido a que la velocidad de sustitución de L por el sustrato en la esfera de coordinación del metal disminuye con el exceso de ligante en el medio de reacción. En adelante se usará solamente al ligante **1d** ya que su reactividad no es muy distinta a la de **1e**, sin embargo, al ser un compuesto sólido es más fácil de manejar.

### Efecto del disolvente

Los ligantes **1d** (trifenilfosfina) y **2d** (bis-diciclohecilfosfinoetano) fueron los que presentaron la mayor actividad catalítica en la deshidrogenación de *N*-bencilidenbencilamina, por ende, se procedió a evaluar el efecto del disolvente en el sistema catalítico con estos ligantes. Los resultados se muestran a continuación.





**Esquema 48.** Evaluación del disolvente en la actividad catalítica del sistema empleando los ligantes **1d** y **2d**.

Tabla 4. Efecto del disolvente en la actividad catalítica						
L	Disolvente	$\epsilon$	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
				A	B	C
<b>1d</b> (PPh)	Dioxano	2.21	35	19	3	13
	Mesitileno	2.28	49	12	14	19
	Tolueno	2.38	61	27	25	3
	THF	7.32	58	25	9	18
	PhCN	25.2	80	26	21	2
	MeCN	36.2	34	25	2	7
<b>Cy</b> <b>2d</b>	Dioxano	2.21	91	58	20	0
	Mesitileno	2.28	73	32	17	2
	Tolueno	2.38	83	54	15	0
	THF	7.32	79	44	19	3
	PhCN	25.2	83	37	18	2
	MeCN	36.2	81	65	13	0

Con excepción de MeCN, el porcentaje de conversión aumenta de manera general conforme aumenta la polaridad del medio (comparar constante dieléctrica  $\epsilon$ )<sup>53</sup> cuando se usó el ligante **1d**. La menor reactividad del sistema al usar MeCN pese a ser el disolvente más polar es atribuible a su fuerte coordinación al centro metálico, lo cual inhibe su interacción con el sustrato. Asimismo, la selectividad hacia los heterociclos **A** y **B** aumenta en disolventes polares, efecto contrario en

<sup>53</sup> A. J. Gordon and R. A. Ford in *The Chemist's companion a handbook of practical data, techniques and references*, Wiley-Interscience, **1972**.

disolventes de mediana o baja polaridad (mesitileno y dioxano). La mayor reactividad del sistema en disolventes polares (excluyendo MeCN) así como el aumento en la selectividad hacia los heterociclos **A** y **B**, puede deberse a la estabilización de los diversos intermediarios de reacción por efecto de solvatación. Esta dependencia de la reactividad con la polaridad, indica que en los diferentes intermediarios existe una redistribución notable de la densidad electrónica en comparación con el estado inicial.<sup>54</sup>

En el caso del ligante bidentado **2d**, el porcentaje de conversión no se ve afectado de manera significativa por la polaridad del disolvente ya que, en dioxano, éste fue del 91 % siendo el disolvente menos polar, mientras que en MeCN fue del 81 % siendo el disolvente de mayor polaridad. El único efecto significativo sobre la actividad del sistema con respecto al disolvente fue la mayor selectividad hacia la imidazolina **A** en MeCN.

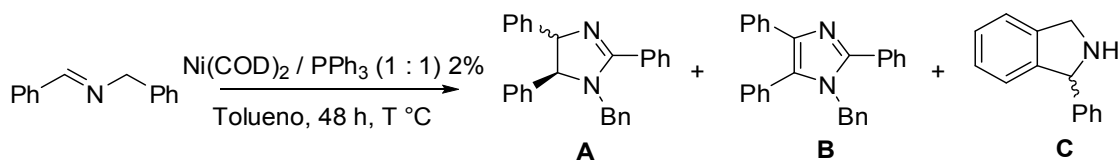
En las siguientes secciones se empleará tolueno al usar el ligante **1d** debido a que en éste los rendimientos de los heterociclos **A** y **B** fueron mayores. Por otro lado, se empleará MeCN en el caso de **2d** debido al mayor rendimiento de la especie **A** en este disolvente.

### **Efecto de la temperatura**

A continuación se presenta el efecto de la temperatura sobre los sistemas catalíticos empleando los ligantes **1d** y **2d** en tolueno y acetonitrilo respectivamente. Con la finalidad de encontrar condiciones de reacción más suaves se evaluaron temperaturas por debajo de 190 °C. Los resultados con trifenilfosfina se muestran a continuación.

---

<sup>54</sup> J. H. Espenson en *Chemical kinetics and reaction mechanisms*, McGraw-Hill, 1995

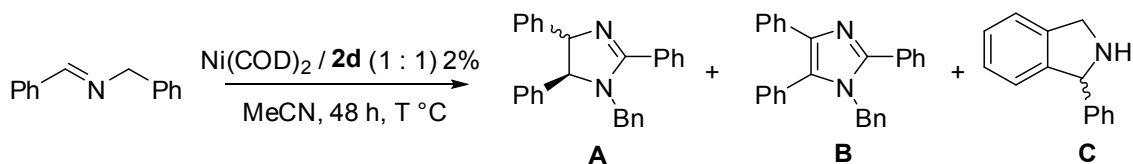


**Esquema 49.** Evaluación de la temperatura empleando el ligante **1d** en tolueno.

Tabla 5. Efecto de la temperatura sobre la actividad catalítica usando PPh				
T (°C)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
150	38	9	16	11
170	56	17	22	10
190	61	27	25	3

La reactividad del sistema catalítico disminuye con la temperatura así como la selectividad hacia los productos **A** y **B** favoreciéndose además la formación de la isoindolidina **C**. Esto indica que la isoindolidina es el producto cinético de la reacción.

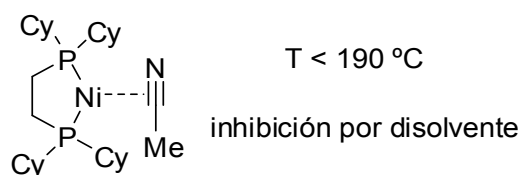
A continuación se presentan los resultados obtenidos al disminuir la temperatura empleando el sistema catalítico a base de **2d** en MeCN.



**Esquema 50.** Efecto de la disminución de la temperatura en el sistema catalítico empleando el ligante **2d**.

Tabla 6. Efecto de la disminución de la temperatura sobre la actividad catalítica usando 2d				
T (°C)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
150	1	0.5	0.5	0
170	15	10	1	0
190	81	65	13	1

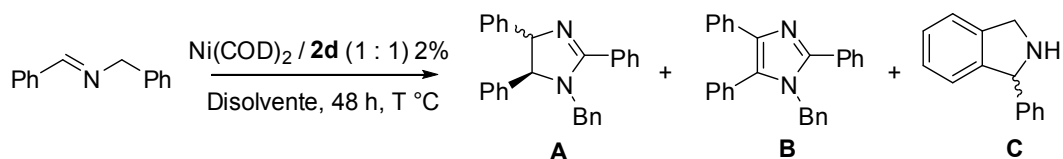
En este caso la reactividad se ve disminuida dramáticamente a temperaturas por debajo de 190 °C. Una disminución de 20 °C hace que la conversión del sustrato baje de 81 % (a 190 °C) a solamente 15 % (a 170 °C) llegando a ser solamente del 1 % a 150 °C. Este cambio en la actividad del sistema se debe a la naturaleza coordinante del acetonitrilo, ya que puede formar complejos de Ni(0) cuya reactividad puede ser muy diferente (esquema 51).<sup>55</sup> Ello explica por que solo a altas temperaturas el sistema produce los productos de interés.



**Esquema 51.** Formación del complejo [(dcype)Ni(η<sup>2</sup>-MeCN)].<sup>55</sup>

Debido a lo anterior, se procedió a realizar los estudios a temperaturas más bajas usando dioxano y tolueno, los cuales, como se mostró en la tabla 4, también permitieron una buena actividad catalítica del sistema. Los resultados se muestran en la tabla 7.

<sup>55</sup> J. J. García, A. Arévalo, N. M. Brunkan, and W. D. Jones, *Organometallics* **2004**, 23, 3997-4002.



**Esquema 52.** Evaluación de la disminución de la temperatura empleando el ligante **2d** en tolueno y dioxano.

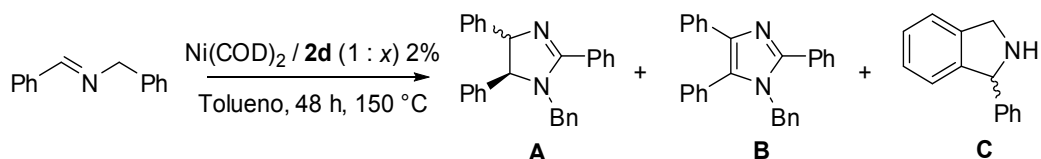
<b>Tabla 7. Efecto de la temperatura sobre la actividad catalítica del ligante 2d en dioxano y tolueno</b>					
Disolvente	T (°C)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
			A	B	C
Dioxano	150	30	22	1	7
	170	76	49	15	3
	190	91	58	20	0
Tolueno	150	37	24	3	10
	170	71	53	11	2
	190	83	57	15	0

Es posible observar en la tabla 7 que la reactividad del sistema, al igual que en el caso del ligante monodentado, disminuye conforme lo hace la temperatura, sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos usando MeCN ésta es gradual, encontrándose además que en tolueno el sistema es ligeramente más reactivo a 150 °C que en dioxano, lo cual puede atribuirse a la coordinación del dioxano al centro metálico. De la misma manera que en el caso de los ligantes monodentados, la selectividad hacia la isoindolidina **C** aumenta ligeramente a menor temperatura. Confirmando que el producto **C** es el producto cinético de la reacción en ambos casos.

## Efecto de la relación Ni(COD)<sub>2</sub>:ligante (2d) a 150 °C en tolueno y efecto de la concentración

Como se planteó en los objetivos, en el presente proyecto se planteó el desarrollo de una metodología sintética para la obtención de imidazoles e imidazolinas en buen rendimiento y selectividad, y de uso general en términos de emplear una gran variedad de sustratos, por ello es fundamental el desarrollo de sistemas catalíticos que operen en condiciones de reacción lo menos drásticas posibles. Así pues, tomando en cuenta los resultados obtenidos con anterioridad, se procedió utilizar solamente la fosfina **2d** (dcype), ya que es el ligante que permitió la mejor actividad catalítica del sistema, en términos de conversión y selectividad hacia los heterociclos **A** y **B**.

Un paso fundamental hacia el incremento en la actividad catalítica del sistema se dio al examinar cuidadosamente la apariencia física de los crudos de reacción, ya que en todo el rango de temperaturas estudiado, fue posible observar la formación de precipitados negros en el recipiente de reacción, indicando la posible deposición de níquel metálico a partir de la descomposición de los complejos formados. Debido a ello, se procedió a evaluar el efecto del número de equivalentes de ligante **2d** con respecto a Ni(COD)<sub>2</sub> a 150 °C con la finalidad de inhibir tal fenómeno. Los resultados se muestran a continuación.



**Esquema 53.** Efecto de la relación Ni(COD)<sub>2</sub>:**2d** a 150 °C en tolueno.

Tabla 8. Efecto de la relación Ni(COD)				
x	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
1	30	22	1	7
2	46	31	2	7
3	50	35	2	6
4	33	23	2	5

Como puede observarse en la tabla 8, el aumento en el número de equivalentes del ligante **2d** de 1 a 2 incrementa la actividad catalítica del sistema de manera importante, pasando de una conversión del sustrato del 30 al 46 % y con un incremento considerable en el porcentaje de formación del heterociclo **A** (de 22 a 36 %). Es interesante notar que el uso de 3 equivalentes de **2d** ya no incrementa la reactividad del sistema, sin embargo, al usar 4 ésta disminuye. Ello puede deberse a que el exceso de ligante presente en el sistema evita la interacción del sustrato con el centro metálico. Por otro lado, la apariencia del medio de reacción cambio de manera importante, dejándose de observar níquel metálico.

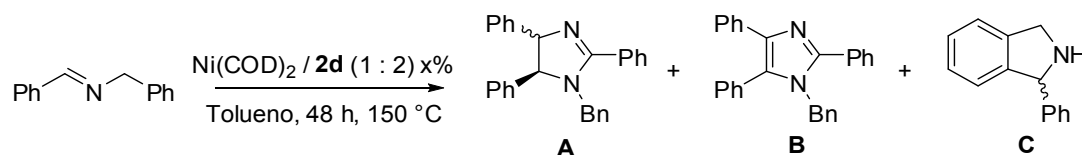
Una vez establecido que la actividad del sistema se ve incrementada considerablemente al usar 2 equivalentes de ligante por centro metálico, se procedió a evaluar el efecto de la concentración del sistema. Cabe señalar que todos los experimentos anteriores fueron realizados a una concentración tal que, tomando como referencia la concentración de sustrato de partida es del 1.7 M. Los resultados del efecto de la concentración se presentan en la tabla 9. Se emplearon las mismas condiciones de reacción que en el esquema 53.

Tabla 9. Efecto de la concentración sobre la actividad catalítica del sistema				
Concentración del sustrato (M)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
3.40	82	60	13	2
1.70	46	31	2	7
0.85	22	15	1	6
0.43	6	6	0	0
0.21	0	0	0	0

La concentración del sistema tiene un efecto muy importante sobre la actividad catalítica, ya que decae conforme la concentración disminuye. Es posible aumentar considerablemente la reactividad del sistema catalítico llevando a cabo la reacción a una concentración de sustrato de 3.40 M, obteniendo tanto buena conversión de sustrato (82 %) como rendimiento de la imidazolina **A** (60 %) siendo éste el producto mayoritario de la reacción. El rendimiento del imidazol **B** e isoindolidina **C** en estas condiciones fue del 13 y 2 %.<sup>56</sup>

### Efecto de la carga del catalizador y tiempo de reacción

En esta sección, se muestran los resultados de la variación en la carga catalítica del sistema  $\text{Ni}(\text{COD})_2:2\mathbf{d}$  (1:2).



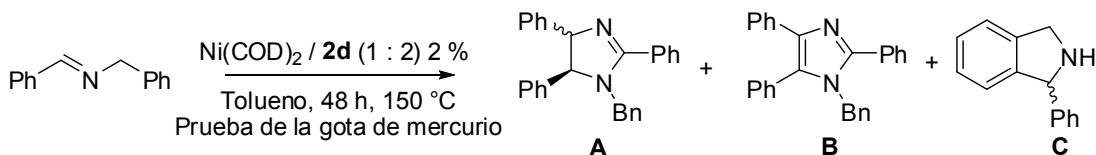
**Esquema 54.** Efecto de la carga del catalizador (reacción a 3.40 M).

<sup>56</sup> Con la finalidad de incrementar aún más la reactividad del sistema, se realizó una reacción en condiciones *neat* (sin disolvente), en donde la imina funge tanto como sustrato como medio de reacción, sin embargo, se observaron problemas de agitación, por ello no puede llevarse a cabo el proceso a concentraciones por encima de 3.40 M de NBB.



Tabla 10. Efecto de la carga de catalizador				
Ni(COD) (1:2) (%)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
1	38	26	4	4
2	82	60	13	2
3	23	16	1	0

Los resultados de la tabla **10** muestran que la actividad del catalizador disminuye con una carga tanto del 1 como del 3 %. En particular, es atípico el resultado obtenido al emplear una carga de catalizador del 3 % ya que desde el punto de vista de sistemas homogéneos, en general se espera que al incrementar el número de centros metálicos en la disolución, la actividad catalítica aumente. Por ello y con la finalidad de comprobar la homogeneidad del sistema, se realizó una reacción en las mismas condiciones mostradas en el esquema **54** en presencia de un par de gotas de mercurio elemental. Los resultados se muestran en la tabla **11**.<sup>57</sup>



**Esquema 55.** Prueba de la gota de mercurio.

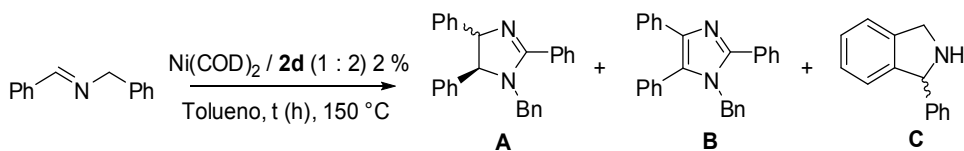
Tabla 11. Prueba de la gota de mercurio			
Conversión (%)	Rendimiento (%)		
	A	B	C
79	59	13	1

<sup>57</sup> En este punto se realizó adicionalmente un experimento control sin catalizador de Ni(0):ligante no encontrándose reacción alguna.

Los resultados de la tabla 11 muestran que no existe inhibición alguna en la reactividad del sistema por la presencia de mercurio, lo que indica que el proceso catalítico se lleva a cabo de manera homogénea.<sup>58</sup>

Para explicar la disminución de la actividad catalítica al emplear 3 % de catalizador, se postula que existe asociación intermolecular de las especies metálicas en disolución formando complejos polinucleares de composición  $nL_2Ni$  que pueden ser inactivos. Dicho fenómeno puede verse favorecido por las condiciones de alta concentración en las cuales se lleva a cabo la reacción (3.40 M de sustrato).

Finalmente, se evaluó el efecto del tiempo de reacción sobre el sistema catalítico. Se evaluó a 24, 48 y 72 horas utilizando una carga de 2 % del sistema  $Ni(COD)_2:2d$  1:2 a una concentración de 3.4 M del sustrato en tolueno, los resultados se muestran a continuación.



**Esquema 56.** Evaluación del tiempo de reacción sobre la actividad catalítica del sistema.

Tabla 12. Efecto del tiempo de reacción.				
Tiempo (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
		A	B	C
24	56	37	8	6
48	82	60	13	2
72	85	64	14	1

<sup>58</sup> R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3, 1536–1554.

Naturalmente, el porcentaje de conversión del sustrato y el rendimiento de las especies **A** y **B** es menor a 24 horas de reacción en comparación a 48 o bien 72 horas. Un fenómeno interesante es que el rendimiento de la isoindolidina **C** es mayor a tiempos de reacción más cortos, apuntando que es el producto cinético de la reacción, sin embargo, es interesante que tras 72 horas de reacción su rendimiento disminuye, lo cual indica que su formación es reversible. Ya que a 72 horas de reacción la actividad del sistema no es significativamente distinta en comparación con 48 horas, se considera que éste es el tiempo óptimo de reacción.<sup>59</sup>

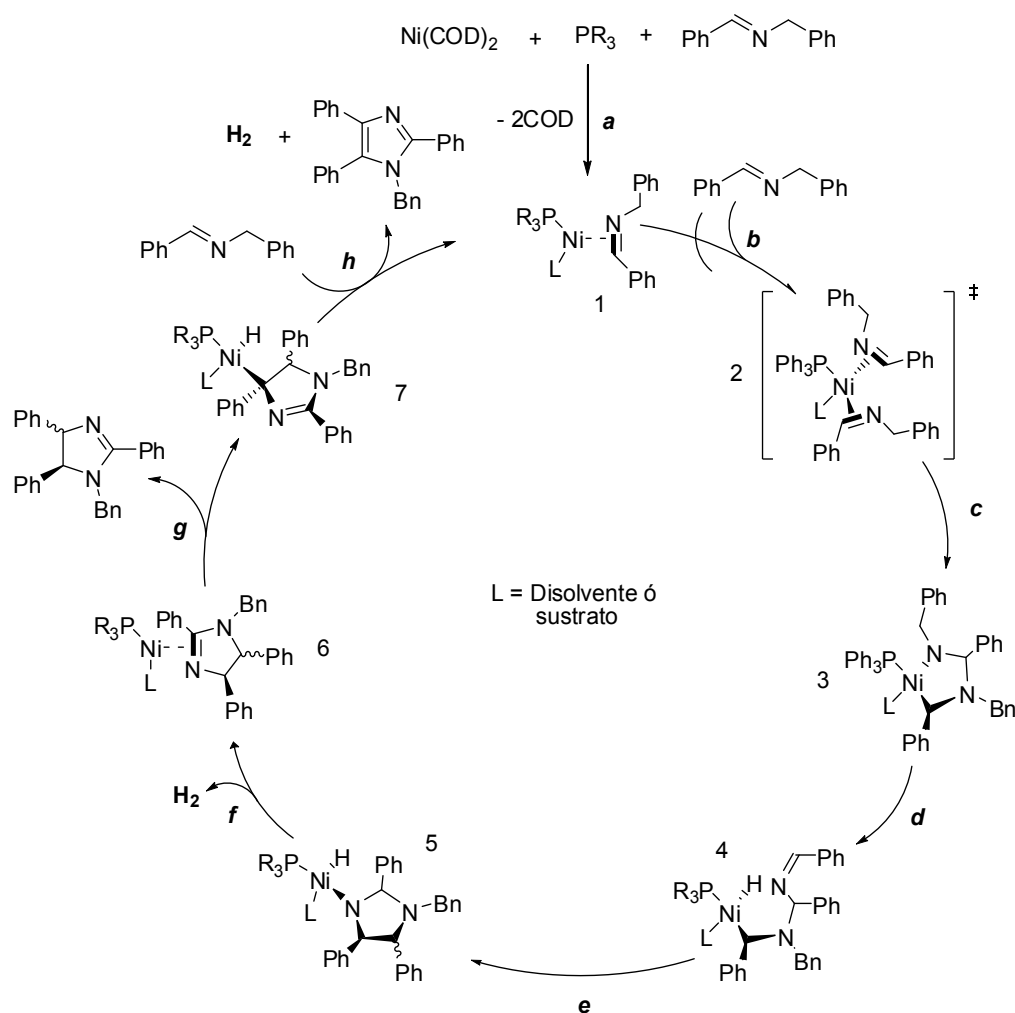
### Propuesta mecanística

En la presente sección se proponen mecanismos de reacción plausibles para la formación de los productos principales 2-imidazolina **A**, imidazol **B** e isoindolidina **C**, además, se discutirán aspectos relevantes de los mecanismos de reacción que puedan explicar observaciones experimentales importantes.

Como se observó en secciones posteriores, en el caso de ligantes monodentados, los mejores resultados se obtienen al emplear fosfinas aceptoras  $\pi$  ( $\text{PPh}_3$  y  $\text{P(OPh)}_3$ ), en contraposición con el uso de sus similares bidentados, ya que fuertes donadoras  $\sigma$  (*bis*-diciclohexilfosfinoetano) proveen la mejor actividad catalítica del sistema. Estas diferencias indican que los pasos que controlan en cada caso, la velocidad de reacción global son distintos, por ende, se plantean dos mecanismos de reacción para la formación de los productos **A-C** que dependen del ligante usado.<sup>54</sup> A continuación se presenta el mecanismo de reacción para el caso de ligantes monodentados (esquema **57**).

---

<sup>59</sup> TON y TOF en estas condiciones de reacción: 41 y 0.85 h<sup>-1</sup>, respectivamente.



**Esquema 57.** Propuesta mecanística para la formación del imidazol y de la 2-imidazolina usando ligantes modentados con características aceptoras  $\pi$ .

Debido a que los ligantes COD en el complejo de  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  usado como fuente de  $\text{Ni}(0)$  son muy lábiles, en el primer paso de reacción (a) se postula la formación del complejo de 16 electrones (L)  $(\text{PPh}_3)\text{Ni}(\eta^2\text{-PhCNBn})$  denominado como 1. Este tipo de complejos han sido reportados en la literatura con anterioridad.<sup>60</sup> Mediante interacción con un nuevo equivalente de ligante con 1, se forma el intermediario 2, el cual evoluciona hacia el producto de acoplamiento oxidativo 3 en donde se ha formado un nuevo enlace N-C entre los sustratos de partida y el centro metálico ha cambiado

<sup>60</sup> S. Ogoshi, H. Ikeda and, H. Kurosawa, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80(5), 1115-1125.

su estado de oxidación de 0 a +2. Intermediarios del tipo **3** han sido reportados en la literatura como intermediarios en procesos de cicloadición empleando complejos de Ni(0) como catalizadores.<sup>6</sup> Posterior a la formación de **3**, se propone un proceso de  $\beta$ -eliminación de hidruro (paso **d**) para formar el intermediario **4**. Debido a que se logró una mayor actividad del centro metálico con el uso de monofosfinas aceptoras  $\pi$ , se postula que éste y subsecuentes pasos similares así como procesos de eliminación reductiva, son los pasos lentos de la reacción ya que típicamente son favorecidos con este tipo de ligantes.<sup>62</sup> En el intermediario **4**, la insaturación C=N lleva a cabo una inserción intramolecular en el enlace Ni-C formando el heterociclo nitrogenado (paso **e**). En el paso **f**, se lleva a cabo un nuevo proceso de  $\beta$ -eliminación de hidruro formando la imidazolina **A** y el complejo  $[(\text{Ph}_3\text{P})(\text{L})\text{Ni}(\text{H})_2]$  que, tras eliminación reductiva de  $\text{H}_2$  y recoordiación de **A**, forma el intermediario **6** de Ni(0). Aunque no se muestra en el esquema **57**, el intermediario **6** puede liberar a la imidazolina por desplazamiento de ligante, sin embargo, dado que el sistema basado en este tipo de ligantes produce predominantemente igual proporción entre imidazol e imidazolina, se propone que este paso se encuentra en competencia con la formación del intermediario **7**, el cual forma finalmente el imidazol **B** por  $\beta$ -eliminación de hidruro.

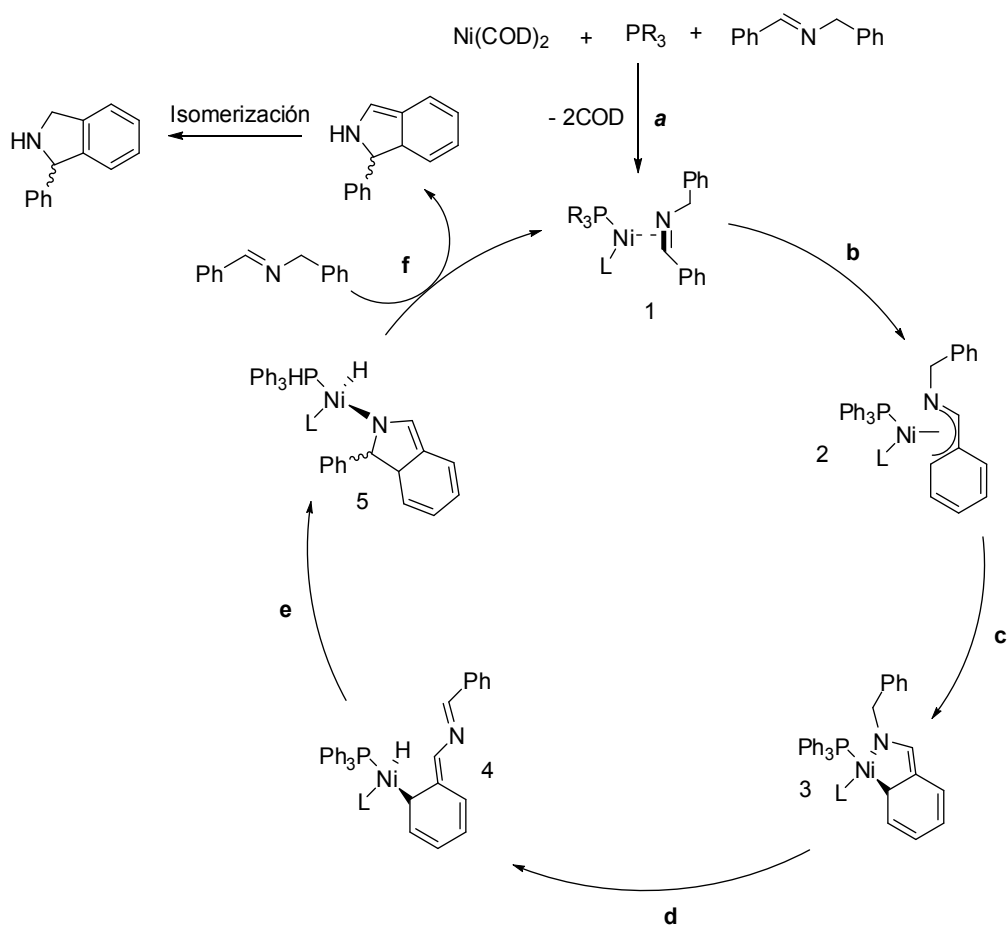
A continuación se presenta el mecanismo de reacción para la formación del producto cinético isoindolidina **C** (esquema **58**). De la misma manera que en el caso anterior, en el primer paso de reacción se postula la formación de la especie de Ni(0) **1**. Posteriormente, a través de un intermediario con modo de coordinación  $\eta^4$  que involucra el anillo aromático y el enlace C=N se forma el producto de adición oxidativa **3** (metalaciclo). Éste lleva cabo una  $\beta$ -eliminación de hidruro para formar **4** que produce el anillo isoindolínico por inserción del enlace C=N sobre el fragmento Ni-

---

<sup>61</sup> J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3890-3908.

<sup>62</sup> D. Tanaka, S. P. Romeril, and A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10323-10333.

C(arilo) (paso e). Finalmente, se propone la liberación de un isómero de la isoindolidina en el paso f por eliminación reductiva obteniendo el complejo de Ni(0) de partida. En un paso no-metal mediado, el producto orgánico liberado forma la isoindolidina **C** por isomerización. Como se puede observar en la tabla 1, los ligantes que permitieron un mayor rendimiento de la isoindolidina **C** fueron aquellos con propiedades donadoras  $\sigma$  importantes, lo cual permite postular que el paso de formación del metalacido en este caso puede ser el que controla la velocidad de reacción global ya que es necesario un ligante rico en densidad electrónica para la estabilización del intermediario **3**.



**Esquema 58.** Mecanismo de reacción para la formación de isoindolidina **C**.

A continuación se muestra la propuesta mecanística para la formación de los heterociclos **A-C** cuando se emplean ligantes bidentados.

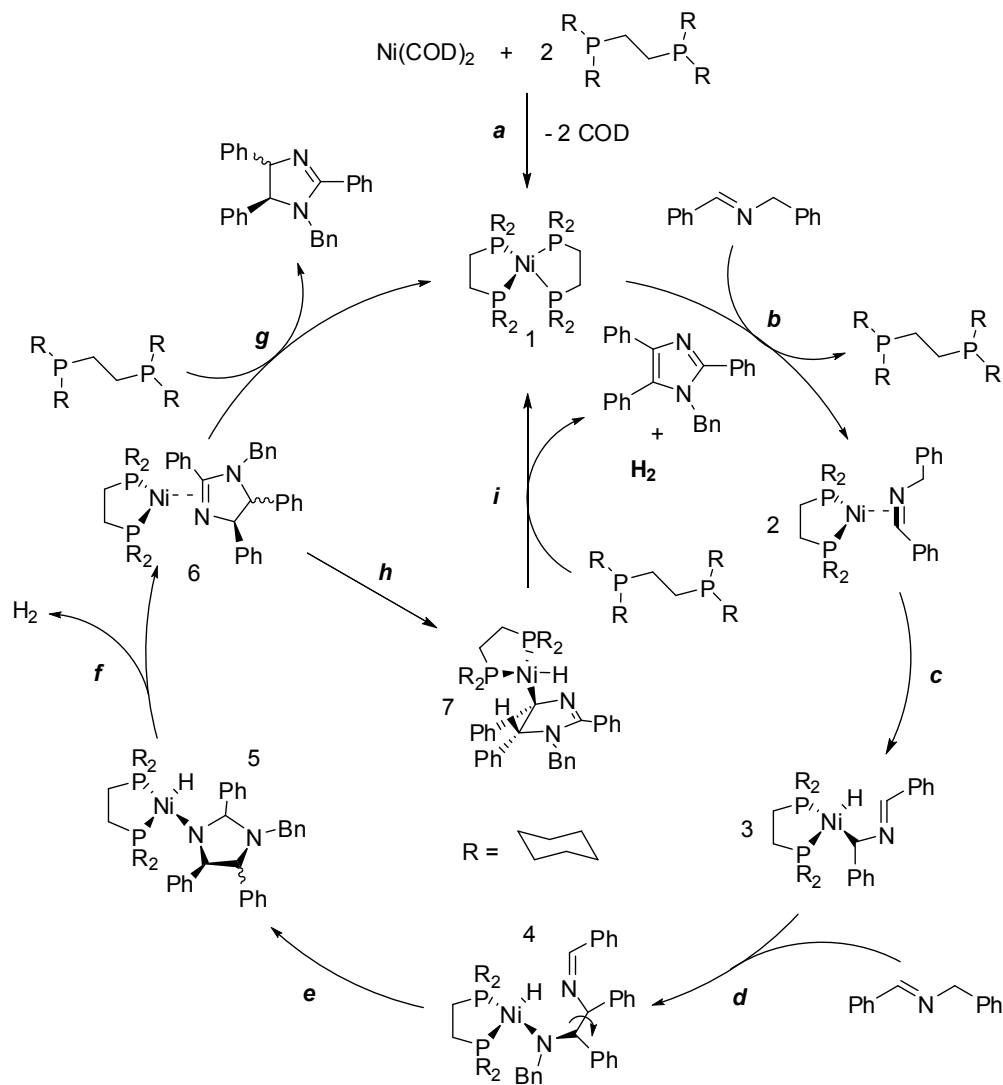
En este caso, debido a la estequiometría 1:2 Ni(COD)<sub>2</sub>:**2d**, en el primer paso de reacción se postula la formación del complejo [(dcype)<sub>2</sub>Ni]. Éste mediante una reacción de sustitución de ligante por el sustrato forma la especie **2** [(dcype)Ni(η<sup>2</sup>-PhCNBn)]. En el paso **c** el intermediario **2** lleva a cabo una adición oxidativa del enlace C-H bencílico, lo cual explica por que ligantes donadores σ, permiten buena actividad catalítica. Es conocido que centros metálicos ricos en densidad electrónica pueden llevar a cabo este tipo de procesos debido a la baja electrofilia de los enlaces C-H ya que permiten estabilizar el estado de oxidación +2 del metal.<sup>63</sup> Una vez formado el intermediario **3**, se lleva a cabo la inserción por parte de un nuevo equivalente de imina en el enlace Ni-C produciendo **4**. Debido a que el sistema catalítico es más activo a concentraciones altas, se postula que el paso **d**, en conjunto con la activación C-H en el sustrato de partida, pueden controlar la velocidad global de la reacción ya que **d**, es un proceso elemental bimolecular.

Analizando el intermediario **4** es posible explicar la obtención de la imidazolina **A** en mezcla de diasterómeros *syn:anti* (ver siguiente sección) ya que el nuevo enlace C-C formado posee rotación libre. Una vez formado **4**, el anillo de cinco miembros se genera por inserción del doble enlace CN en el enlace Ni-N (paso **e**). A partir del intermediario **5** se genera la imidazolina por β-eliminación de hidruro. El complejo resultante [(dcype)Ni(H)<sub>2</sub>] por eliminación reductiva de hidrógeno y posterior reordenación de la imidazolina **A** genera el intermediario **6**. Éste intermediario libera el producto **A** por simple sustitución de ligante. Debido a la alta selectividad del sistema hacia **A**, este paso de reacción debe ser más rápido en comparación con los que conducen a la formación del imidazol

---

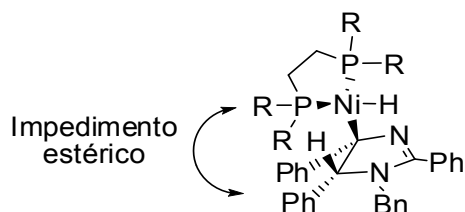
<sup>63</sup> A. E. Shilov and G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879-2932.

(pasos **h** e **i**). Ello puede deberse al impedimento estérico en el intermediario **7** al llevarse a cabo el proceso de adición oxidativa **h** (esquema **60**).



**Esquema 59.** Mecanismo para la formación de heterociclos al usar ligantes bidentados.



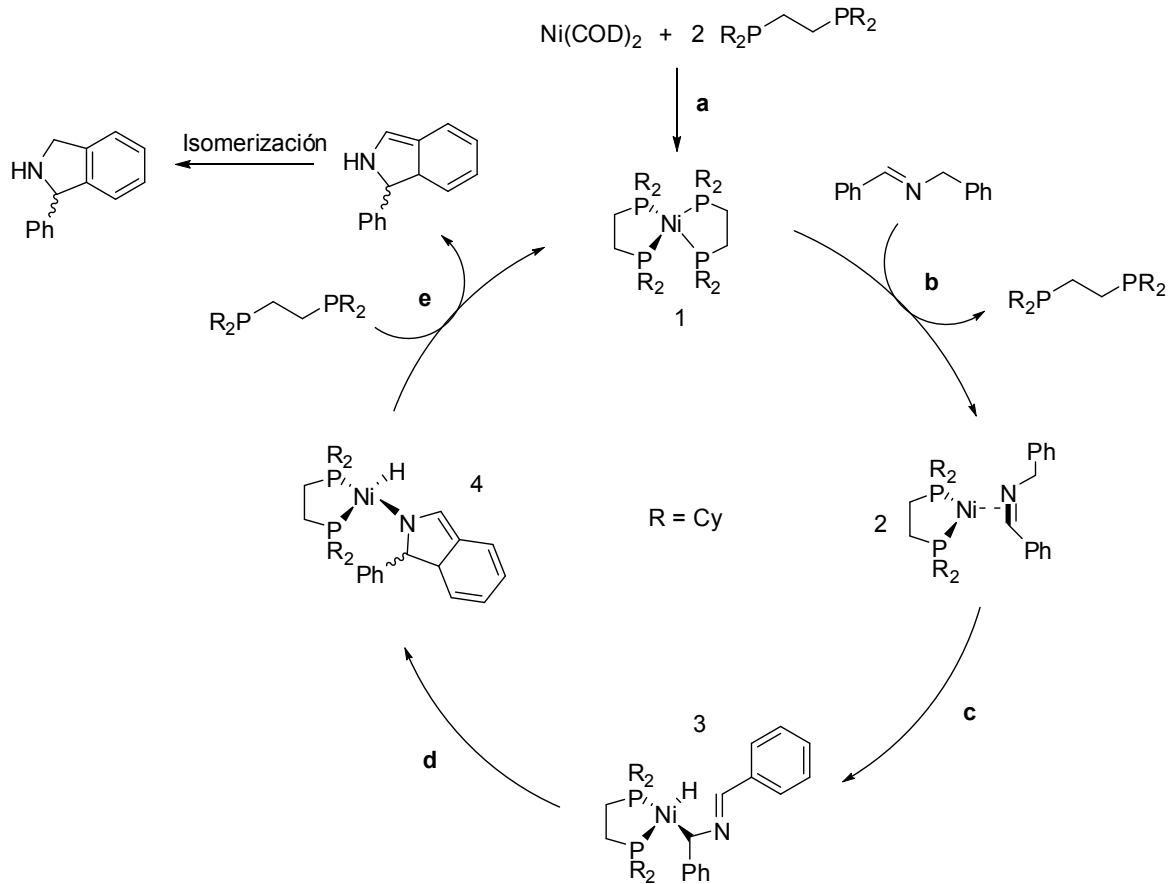


**Esquema 60.** Impedimento estérico generado en el intermediario de activación C-H en la imidazolina.

Mecánicamente, podemos entender el papel que juegan los dos equivalentes de ligante por centro metálico al postular que la regeneración del intermediario **1** es trascendental para cerrar el ciclo catalítico ya que, en ausencia de éste, otras reacciones pueden llevarse a cabo conduciendo a la descomposición de los complejos metálicos de Ni(0). Fenómenos similares fueron observados recientemente en sistemas catalíticos basados en especies de Ni(0).<sup>64</sup>

A continuación se presenta el mecanismo de reacción para la formación de la isoindolidina **C** catalizada por el sistema [(dcype)<sub>2</sub>Ni].

<sup>64</sup> K. Muto, Ju. Yamaguchi, A. Lei, and K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.*, dx.doi.org/10.1021/ja409803x



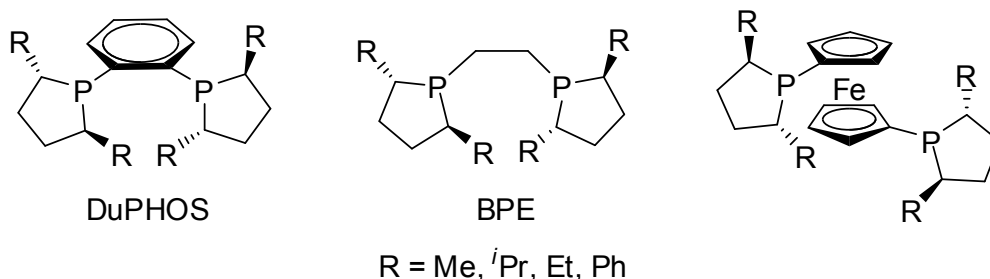
**Esquema 61.** Mecanismo de reacción de isoindolidina **C** catalizada por  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ .

Posterior a la formación del complejo **1** por reacción de  $\text{Ni(COD)}_2$  y 2 equivalentes de **2d**, se lleva a cabo una sustitución de ligante por una molécula de imina (paso **b**). A partir del intermediario **2**, se lleva a cabo un proceso de adición oxidativa del enlace C-H para formar **3**. Éste por inserción intramolecular sobre el anillo aromático forma **4**. Posterior a la formación de este intermediario, se libera un isómero de la isoindolidina por eliminación reductiva en el paso **e** regenerando la especie de  $\text{Ni(0)}$ . El producto orgánico liberado lleva a cabo finalmente un isomerización para generar la isoindolidina **C**.

## Reacciones catalíticas empleando ligantes quirales

Motivados por la buena actividad catalítica de los complejos de Ni(0) en presencia de ligantes bidentados donadores  $\sigma$  hacia la formación de la imidazolina **A**, se procedió a evaluar dicho sistema metálico en presencia de ligantes quirales, con la finalidad de desarrollar un proceso que permitiera la obtención selectiva de la imidazolina **A** como el estereoisómero más abundante.

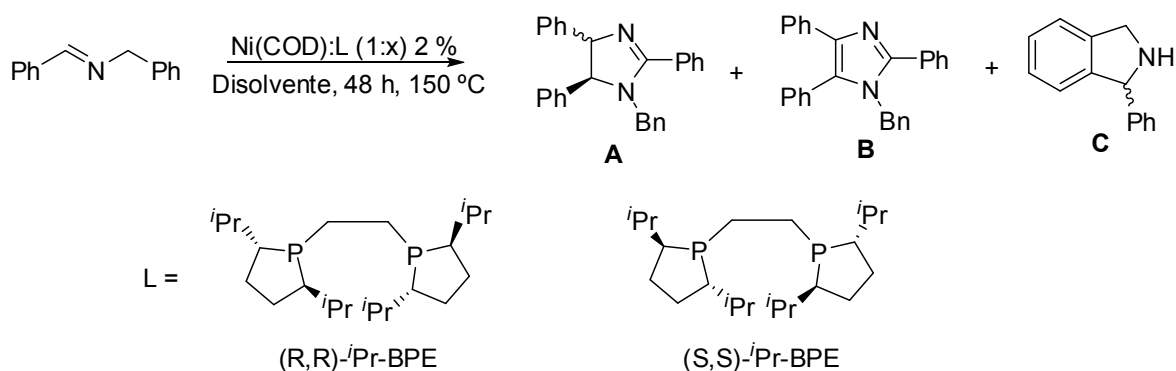
Pese a que ha sido informada en la literatura el uso de numerosos ligantes quirales organofosforados (la mayoría accesibles comercialmente) en procesos catalíticos asimétricos, se procedió a estudiar aquellos con características estereoelectrónicas similares a las del ligante *bis*-diciclohexilfosfinoetano, ya que éste presentó los mejores resultados. Se encontró que los ligantes conocidos como fosfolanos del tipo BPE (Bis-Phospholane-Ethane) desarrollados por Mark Burk, cumplen con dichas características (esquema **62**), ya que poseen puente etileno y poseen propiedades como donadores  $\sigma$ . Cabe señalar que estos ligantes, así como otros pertenecientes a la misma familia, han sido ampliamente usados en reacciones de hidrogenación e hidroformilación asimétrica con complejos de Rh(I).<sup>65</sup>



**Esquema 62.** Ligantes quirales a base de fosfolanos desarrollados por Burk.

<sup>65</sup> M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363-372.; J. Klosin and C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1251-1259.

De entre los fosfolanos BPE accesibles de manera comercial, se evaluó el par enantiomérico (R,R)-*i*Pr-BPE y (S,S)-*i*Pr-BPE, en donde R (esquema 62) es un grupo isopropilo. Se estudió inicialmente el ligante (R,R)-*i*Pr-BPE en las mismas condiciones de reacción en las que el ligante dcype (2d) mostró buenos resultados: relación [Ni(COD)<sub>2</sub>]:L 1:2, 150 °C y una concentración de 3.40 M de sustrato de partida. En este caso en particular, se usó THF como disolvente debido a la baja solubilidad del ligante en otros disolventes a temperatura ambiente. Los resultados se muestran a continuación.



**Esquema 63.** Evaluación de ligantes BPE en catálisis asimétrica.

Tabla 13. Evaluación de ligantes quirales BPE empleando concentraciones de 3.40 M de sustrato de partida							
Entrada	Ligante	Disolvente	X	Conversión (%)	Rendimiento (%)		
					A	B	C
1	(R,R)-	THF	2	30	14	10	4
2		THF	1	55	33	12	7
3		Tolueno	1	21	12	5	1
4		Dioxano	1	17	13	3	1
5	(S,S)-	THF	1	35	14	7	12
6	(R,R)-	THF (170 °C)	1	35	19	3	12

En la entrada **1**, se observa una conversión del 30 % del sustrato de partida y con un rendimiento relativamente bajo de la imidazolina **A** (14 %) siendo, además, similar al del imidazol **B**. Debido a la baja actividad catalítica del sistema al emplear una relación  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]:\text{L}$  1:2, se procedió a evaluarlo nuevamente en una relación equimolar (entrada 2). Ello permitió tanto aumentar la conversión del sustrato de partida como el rendimiento de los heterociclos **A-C**, en este caso se obtuvo un rendimiento de la imidazolina **A** del 33 % y éste se mantuvo prácticamente invariable para las especies **B** y **C**. La mejor actividad del complejo metálico en presencia de un solo equivalente de (R,R)-Pr-BPE puede atribuirse a la baja reactividad del complejo  $[\text{Ni}(\text{COD})_2(\text{R,R)-Pr-BPE}]$  formado *in situ*.

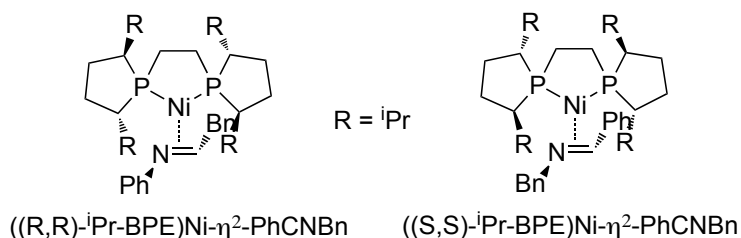
Empleando una relación equimolar de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]:\text{ligante}$  1:1 se estudió el efecto del disolvente, encontrándose que, cuando disminuye la polaridad del mismo, la actividad catalítica del sistema disminuye (entradas 2-4). Entre otras razones, esto se debe a la baja solubilidad del ligante BPE en estos disolventes.

Empleando THF como disolvente en una relación estequiométrica 1:1 metal:ligante, se evaluó la otra forma enantiomérica del ligante BPE, (S,S)-Pr-BPE. Se encontró que en las mismas condiciones de reacción, el sistema posee una menor actividad catalítica en términos tanto de conversión del sustrato de partida como de rendimiento de la imidazolina **A** (entrada 5). Una explicación a ello es la formación de complejos de Ni(0) de partida en donde la imina, debido a estar típicamente en una mucho mayor proporción de su respectivo estereoisómero *E*,<sup>66</sup> induce la formación de complejos diasterómeros con diferente reactividad (esquema **64**).<sup>67</sup>

---

<sup>66</sup> Cuando se sintetizan iminas a partir de sus correspondientes aldehídos y aminas los productos poseen típicamente una disposición *E*. J. Hine and C. Y. Yeh *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*(11), 2669-2676.

<sup>67</sup> P. J. Walsh and M. C. Kozlowski en *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, USA, **2009**, p. 24.



**Esquema 64.** Formación de complejos de Ni(0) diastereoméricos debido a la estereoquímica de la imina de partida.

Finalmente, empleando el ligante (R,R)-*i*Pr-BPE en una relación metal:ligante 1:1 (carga del 2 %) en THF, se procedió a realizar la reacción a 170 °C y 72 horas con la finalidad de aumentar la actividad catalítica del sistema, sin embargo, se encontró que en estas condiciones ésta es menor (entrada 6). Ello pudiera atribuirse a la descomposición de los complejos catalíticamente activos en el medio de reacción bajo estas condiciones.

Ya que no fue posible encontrar condiciones de reacción tales que permitieran un alto rendimiento de la imidazolina **A** con los ligantes quirales empleados, se procedió a estudiar el crudo de reacción que presentó el 33 % de **A** por RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> para comprobar si el ligante había favorecido la formación de alguno de los diastereómeros (*syn* ó *anti*) de la imidazolina. De manera aproximada, empleando los valores de la integral de los protones del anillo imidazolinico, se observó un enriquecimiento de la muestra con el diastereómero *anti*. Encontrándose una relación *syn:anti* de aproximadamente 90:10.

## Oxidación de la imidazolina

El sistema con mayor actividad catalítica desarrollado en el presente trabajo a base de la mezcla  $\text{Ni}(\text{COD})_2\text{:}2\mathbf{d}$  permite la obtención de la imidazolina **A** en buenos rendimientos (60 %). Es importante hacer notar que desde el punto de vista del desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para este tipo de heterociclos, la presente es muy novedosa ya que posee excelente economía atómica y emplea sustratos muy simples de sintetizar.

No obstante la relevancia de este resultado, no fue posible obtener buenos rendimientos del otro heterociclo de interés mediante el sistema catalítico de níquel. Por ello, se buscaron alternativas de síntesis orgánica tradicional que permitieran la transformación de la imidazolina en este producto en una reacción consecutiva.

La oxidación de imidazolinas del tipo **A** mediante metodologías orgánicas tradicionales ya ha sido reportada, por ejemplo, Payard y colaboradores reportaron la oxidación de 2-imidazolinas 2-sustituidas usando DMSO tanto como disolvente como agente oxidante (esquema 65).<sup>68</sup>



**Esquema 65.** Oxidación de 2-imidazolinas usando DMSO.

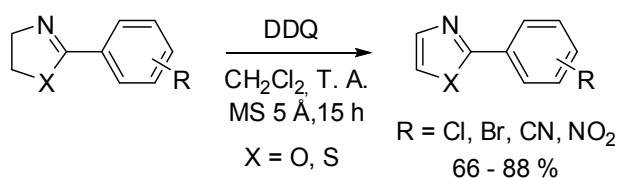
<sup>68</sup> M. Anastassiadou, G. Baziard-Mouyset and M. Payard, *Synthesis* **2000**, 13, 1814-1816.

Tomando en consideración lo anterior, se hizo reaccionar un crudo de reacción conteniendo la imidazolina **A** con DMSO a 150 °C por 24 horas observándose un rendimiento del 65 % del imidazol (esquema 66).<sup>69</sup>



**Esquema 66.** Oxidación de 2-imidazolina **A** con DMSO.

Debido a la temperatura requerida y el moderado rendimiento de imidazol obtenido, se procedió a buscar en la literatura una alternativa sintética diferente. Recientemente, Li y colaboradores reportaron la oxidación de 2-tiazolinas y 2-oxazolinas en buenos rendimientos bajo condiciones de reacción suaves empleando como agente oxidante DDQ (esquema 67).<sup>70</sup>



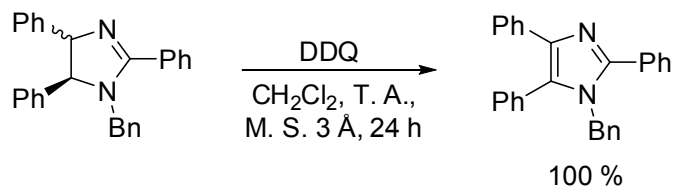
**Esquema 67.** Oxidación de 2-tiazolinas y 2-oxazolinas con DDQ.

Se ensayó la reactividad de la 2-imidazolina **A** con DDQ en condiciones de reacción similares a las reportadas por Li (esquema 68) observándose que este heterociclo es transformado completamente al imidazol **B** tras 24 horas de reacción.

<sup>69</sup> Rendimiento obtenido por CG-MS tomando en cuenta solamente la imidazolina **A**.

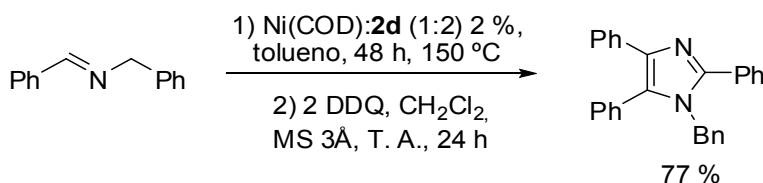
<sup>70</sup> X. Li, C. Li, B. Yin, C. Li, P. Liu, J. Li, and Z. Shi, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1408–1411.





**Esquema 68.** Oxidación de 2-imidazolina **A** con DDQ.

Este excelente resultado permite contar con una metodología *one pot* consecutiva para la síntesis del imidazol tetrasustituido **B**. Un paso inicial catalizado por especies de Ni(0) seguido de una deshidrogenación con DDQ permitiendo un rendimiento total del imidazol del 77 % (esquema **69**).

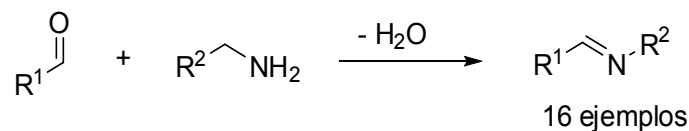


**Esquema 69.** Ruta sintética *one pot* consecutiva desarrollada en el presente trabajo para la obtención de *N*-bencil-2,4,5-trifenilimidazol.

### Estudio de la reactividad de iminas con diferentes grupos funcionales.

Habiendo establecido una metodología catalítica para la obtención de imidazolinas así como su posterior oxidación en imidazoles, se procedió a evaluar la reactividad de iminas aromáticas funcionalizadas. Éstas se sintetizaron mediante la condensación de sus respectivos aldehídos y aminas primarias y posteriormente caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y CG-EM (ver sección experimental). Como puede observarse del esquema **70**, existen dos posiciones de modificación estructural en las iminas ( $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ ) las cuales puede influir dramáticamente en su reactividad, por ello y con la finalidad de estudiar la viabilidad de este proceso como una metodología general para la

síntesis de imidazolinas e imidazoles se prepararon una importante gama de iminas sustituidas con grupos electrodonadores y electrotractores.

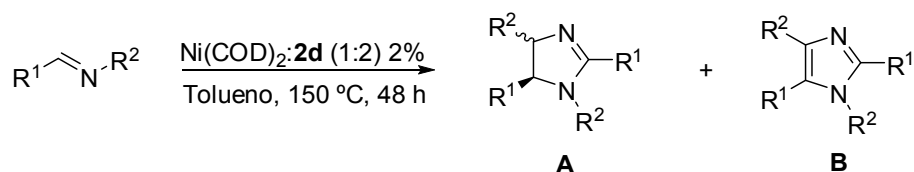


$R^1 = 4\text{-Me}_2\text{NPh}, 4\text{-MeOPh}, 4\text{-CF}_3\text{Ph}, 4\text{-FPh}, 4\text{-BrPh}, 2\text{-CF}_3\text{Ph}, 2\text{-FPh}, 2\text{-piridil}, 4\text{-piridil}$

$R^2 = 4\text{-CF}_3\text{PhCH}_2, 4\text{-FPhCH}_2, 2\text{-CF}_3\text{PhCH}_2, 2\text{-FPhCH}_2, 3\text{-piridil}, \textit{isoBu}, \text{CH}_2\text{CHCH}_2$

**Esquema 70.** Síntesis de iminas funcionalizadas en  $R^1$  y  $R^2$ .

A continuación se presentan los resultados de la reactividad de las iminas sintetizadas con el sistema de  $\text{Ni}(\text{COD})_2\cdot\mathbf{2d}$ . Presentamos los rendimientos cromatográficos de los correspondientes heterociclos **A** y **B** así como los porcentajes de conversión de la imina de partida (tabla **14**).



Imina	$R^1$	$R^2$	Imina	$R^1$	$R^2$
<b>1</b>	4-Me <sub>2</sub> NPh	Ph	<b>9</b>	4-piridil	Ph
<b>2</b>	4-MeOPh	Ph	<b>10</b>	Ph	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub>
<b>3</b>	4-CF <sub>3</sub> Ph	Ph	<b>11</b>	Ph	4-FPhCH <sub>2</sub>
<b>4</b>	4-FPh	Ph	<b>12</b>	Ph	2-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub>
<b>5</b>	4-BrPh	Ph	<b>13</b>	Ph	2-FPhCH <sub>2</sub>
<b>6</b>	2-CF <sub>3</sub> Ph	Ph	<b>14</b>	Ph	3-piridil-CH <sub>2</sub>
<b>7</b>	2-FPh	Ph	<b>15</b>	Ph	<i>iso</i> Bu
<b>8</b>	2-piridil	Ph	<b>16</b>	Ph	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>

**Esquema 71.** Estudio de la reactividad de diversas iminas funcionalizadas frente al sistema catalítico desarrollado en el presente trabajo.

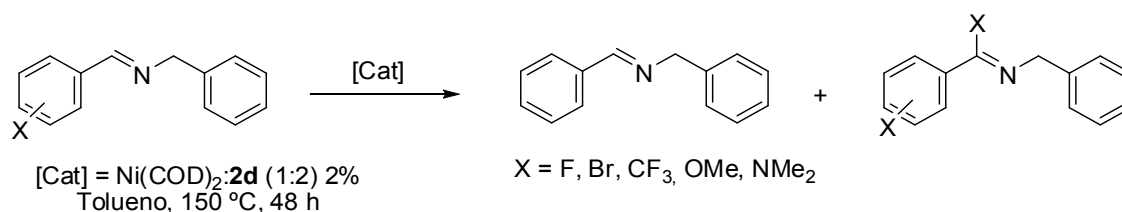
<b>Tabla 14. Reactividad de iminas funcionalizadas</b>			
<b>Imina</b>	<b>Conversión (%)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>	
		<b>A</b>	<b>B</b>
<b>1</b>	27	0	0
<b>2</b>	69	5	0
<b>3</b>	94	40	0
<b>4</b>	50	14	0
<b>5</b>	51	5	0
<b>6</b>	34	0	0
<b>7</b>	62	49	0
<b>8</b>	90	0	0
<b>9</b>	24	3	10
<b>10</b>	40	20	8
<b>11</b>	30	17	0
<b>12</b>	40	0	0
<b>13</b>	41	14	0
<b>14</b>	16	6	0
<b>15</b>	0	0	0

Con excepción de la imina **15**, el porcentaje de conversión de las iminas aromáticas es de regular a bueno, variando entre 24 y 94 %, sin embargo, solo las iminas **3** y **7** dieron rendimientos aceptables de la imidazolina **A** (40 y 49 % respectivamente). Otro fenómeno interesante es que solo la imina **9** presentó un mayor rendimiento de su respectivo imidazol, en comparación con el de la imidazolina. Ello se atribuye al efecto electroatractor que genera el anillo de piridina sobre el sustrato lo que puede estabilizar al intermediario **7** (esquema **59**) en el mecanismo de deshidrogenación de la imidazolina.

En el caso de la iminas con R<sup>2</sup> de naturaleza alquílica se observó que cuando éste es isobutilo (imina **15**) la imina no es reactiva frente al sistema catalítico. Su nula reactividad frente al sistema catalítico puede deberse a la baja estabilidad de los intermediarios formados durante el proceso de reacción ya que especies organometálicas con enlaces Ni-C(alifático) son en general poco estables.

De la tabla **14** es posible concluir que el sistema catalítico desarrollado no posee las características de una metodología de síntesis general ya que pese a que se observaron buenos porcentajes de conversión, la selectividad hacia los heterociclos **A** y **B** es baja. Además, no parece existir una tendencia clara del efecto del sustituyente en la imina en términos de su conversión así como en la selectividad hacia los heterociclos **A** y **B**.

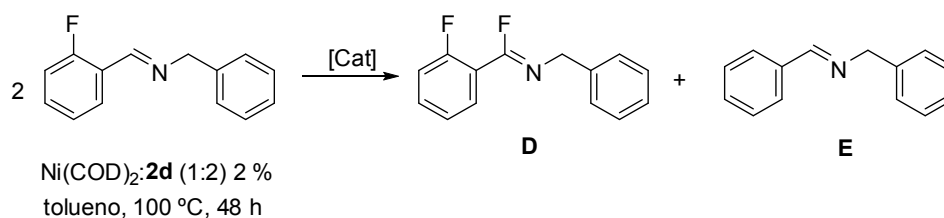
De la tabla **14** se puede observar que en la mayoría de los casos existe una buena conversión del sustrato aunque no hacia los respectivos productos **A** y **B**. El análisis de las determinaciones por CG-EM mostró que en la mayoría de las iminas funcionalizadas con grupos tales como F, Br, OMe, NMe<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub> los nuevos productos formados corresponden a compuestos en los que dichos grupos funcionales habían sido transferidos de una imina a otra, así fue posible observar picos correspondientes a iminas doblemente funcionalizadas y *N*-bencilidenbencilamina (esquema **72**, ver anexo).



**Esquema 72.** Reacción general de transferencia de grupos funcionales observada por CG-EM.

Debido al enorme interés que se tiene en la actualidad hacia la funcionalización de moléculas con los grupos funcionales mostrados en el esquema 72, se procedió a estudiar la posibilidad de emplear el sistema catalítico desarrollado en el presente trabajo para tal propósito.

Con la finalidad de tener una herramienta espectroscópica útil adicional a la información provista por parte del estudio de CG-EM para demostrar el proceso de transferencia de grupo funcional, se procedió a estudiar la reactividad de dos iminas teniendo como sustituyentes flúor (iminas 7 y 11) ya que puede emplearse RMN de  $^{19}\text{F}$  para estudiar el proceso. Se ensayó la reactividad de estas iminas a 100 °C por 48 horas con la finalidad de observar solamente productos de transferencia de flúor, ya que del estudio por CG-EM se observó que fueron las especies más abundantes a 150 °C en comparación con los heterociclos **A** y **B** apuntando a que su formación es un proceso más favorable en comparación con la de dichos heterociclos. Los resultados al evaluar la imina **7** se muestran a continuación.

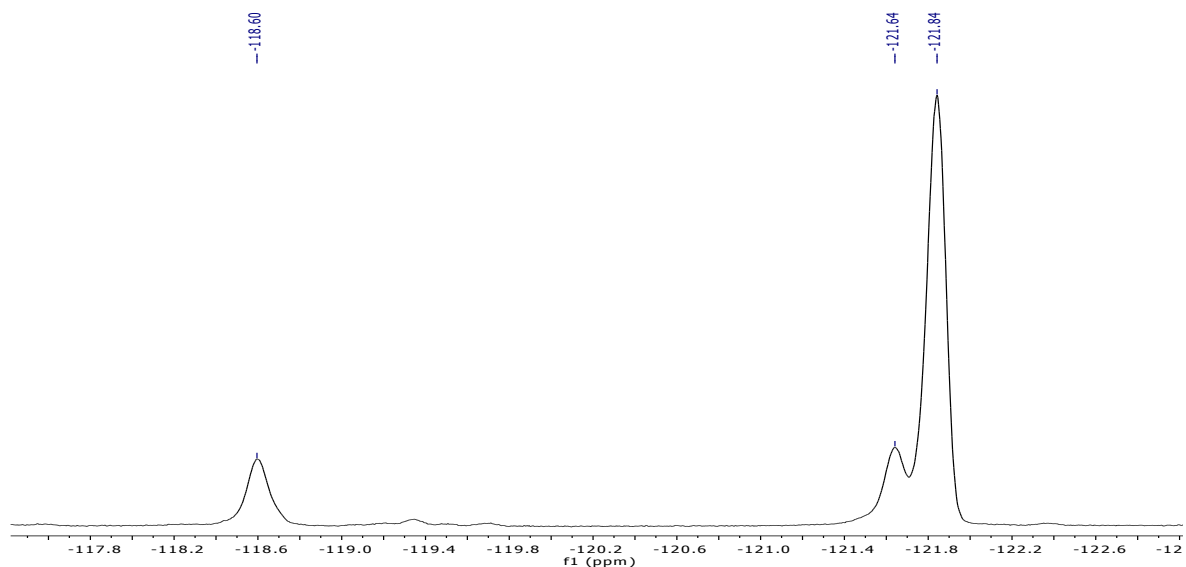


**Esquema 73.** Reacción de transferencia de flúor de la imina **7**.

Tabla 15. Reacción de transferencia de flúor		
Conversión (%)	Rendimiento (%)	
	<b>D</b>	<b>E</b>
40	20	20

Se observó una conversión del 40 % de la imina **7** y la formación de dos productos cuyos espectros de masas obtenidos mediante estudios de CG-EM corresponden a los productos **D** y **E**.

El espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción se muestra en la figura 1.<sup>71</sup>



**Figura 1.** Espectro de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción.

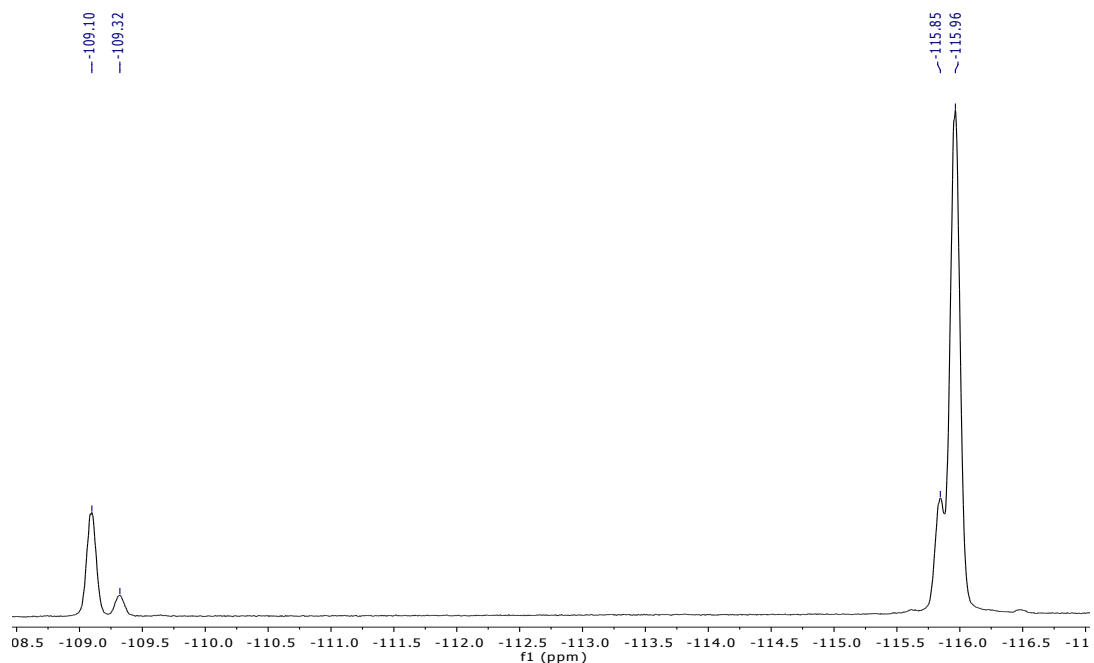
La señal más intensa en -121.8 ppm corresponde al átomo de flúor en la materia prima.<sup>72</sup> Por otro lado, se observan dos señales adicionales con similar intensidad a menor frecuencia en -121.6 y -118. ppm. Estas señales corresponden a los dos átomos de flúor en el producto **D** siendo la de menor frecuencia la correspondiente al sistema 2-FPh y la otra a la unidad FCN.<sup>73</sup>

<sup>71</sup> No se observaron señales adicionales en el espectro.

<sup>72</sup> Corroborado al caracterizar la imina pura.

<sup>73</sup> La directa comparación de los espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  de otras iminas con flúor en diferentes posiciones en anillos aromáticos permite proponer que el sitio de fluoración es la unidad CN ya que poseen muy distintos desplazamientos químicos al observado. Por otro lado se descarta la fluoración en la posición bencílica al no haber desdoblamiento de la señal en flúor por acoplamiento  $^2\text{J}_{\text{H,F}}$





**Figura 2.** Espectro de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción del esquema **74**.<sup>75</sup>

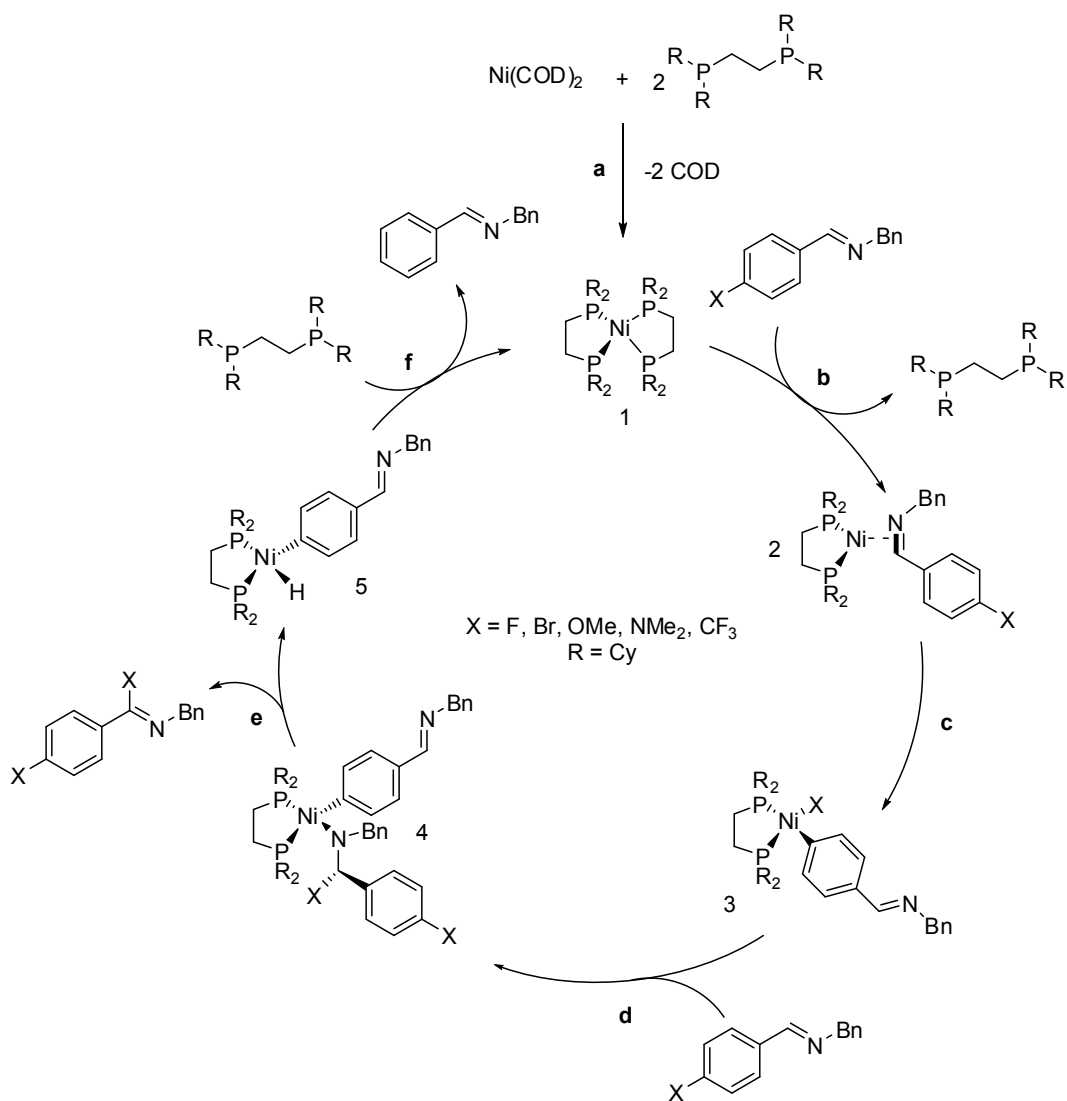
Se observa en -115.9 ppm la señal correspondiente a la materia prima,<sup>76</sup> en -115.8 y -109.1 ppm las señales correspondientes al producto **F** y finalmente en -109.3 la señal de **H**.

Comprobado que el átomo de flúor es transferido de posición por técnicas de CG-EM y RMN de  $^{19}\text{F}$ , a continuación se presenta un mecanismo de reacción plausible para explicar tal proceso, además, éste es extrapolable a los demás sustituyentes.

<sup>75</sup> No se observaron señales adicionales en el espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$

<sup>76</sup> Desplazamiento corroborado al caracterizar la materia prima de partida.





**Esquema 75.** Mecanismo de reacción de transferencia de grupos.

En el primer paso de reacción se postula la formación del complejo  $[(\text{dcppe})_2\text{Ni}]$  el cual por sustitución de ligante forma el complejo de  $\text{Ni}(0)$   $[(\text{dcppe})\text{Ni}(\text{imina})]$  **2**. Este intermediario evoluciona al producto de adición oxidativa **3** en donde se ha escindido el enlace  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ . Éste intermediario es favorecido por sobre el de activación  $\text{C-H}$  debido a las altas energías de enlace  $\text{Ni-X}$  en comparación

con la de Ni-H, ya que las energías de enlace Ni-X varían desde 337 kJ/mol para el enlace Ni-C hasta 430 kJ/mol para Ni-F mientras que la energía de enlace Ni-H es de tan solo 252 kJ/mol.<sup>77</sup>

Una vez que se forma la especie **3**, se lleva a cabo la inserción de un nuevo equivalente de imina sobre el enlace Ni-X formando el intermediario **4**, el cual, tras llevarse a cabo una  $\beta$ -eliminación de hidruro, genera la especie doblemente funcionalizada con X. Finalmente, el intermediario **5** libera la *N*-bencilidenbencilamina tras llevarse a cabo una eliminación reductiva. En un mecanismo idéntico, la imina doblemente sustituida puede transferir un grupo X del anillo aromático hacia la *N*-bencilidenbencilamina en el medio de reacción y generar productos del tipo **H**.

Mediante la simple comparación de las energías de enlace Ni-X en comparación con la de Ni-H es posible explicar la preferencia de la activación del enlace C-X por sobre la activación del enlace C-H; sin embargo, resulta interesante una mayor discusión del paso de inserción **d** (esquema 74) ya que resulta un proceso relativamente inusual debido a que típicamente pasos de inserción se llevan a cabo sobre enlaces M-H o M-C (debido a su menor energía de enlace), aunque se conocen pasos de inserción similares en sistemas de Ni(II) del tipo [(dippe)Ni(Me)(X)] en donde X es O<sup>t</sup>Bu y NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>.<sup>78</sup>

Una respuesta a esta aparente anomalía puede darse considerando el trabajo de Hartwig.<sup>7</sup> Estudios cinéticos y estereoquímicos por parte de su grupo de trabajo llevaron a la conclusión de que los complejos del tipo [(PEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Rh( $\eta^2$ -alqueno)X] en donde X es OH o NHR llevan a cabo procesos de inserción del alqueno coordinado en el enlace Rh-X mientras que complejos del tipo

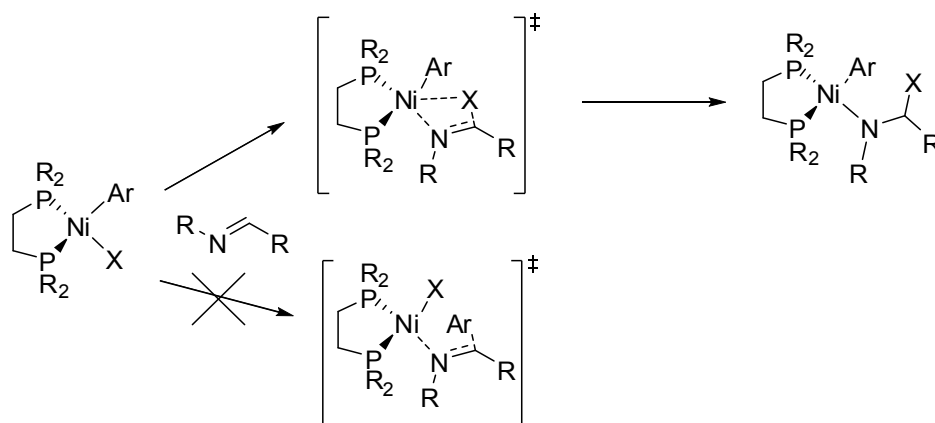
---

<sup>77</sup> CRC Handbook of Chemistry and Physics, Internet Version 2005, <<http://www.hbcpnetbase.com>>, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005.

<sup>78</sup> J. Campora, I. Matas, P. Palma, E. Álvarez, C. Graiff, and A. Tiripicchio, *Organometallics* **2007**, 26, 3840-3849.

<sup>79</sup> J. F. Hartwig and P. S. Hanley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2-18.

(PEt<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCH<sub>3</sub> no producen el producto de inserción en presencia de las mismas especies insaturadas.<sup>80</sup> Con base a las evidencias experimentales, Hartwig y colaboradores llevaron a cabo estudios teóricos a nivel DFT (Density Functional Theory) y encontraron que la inserción sobre el enlace Rh-X es favorecida por el enlace Rh-C debido a la menor energía del estado de transición, ya que éste presenta interacciones Rh···X lo que asiste en la inserción.<sup>81</sup> Aplicando lo observado en el estudio antes mencionado, se propone que se lleva a cabo la inserción sobre el enlace Ni-X en el intermediario **3** (esquema **75**) debido a la presencia de interacciones Ni···X lo cual hace que baje la energía de activación del proceso (esquema **76**).



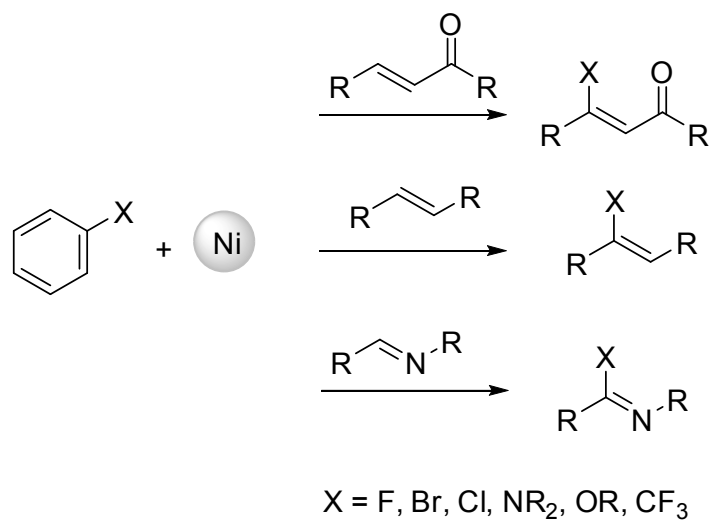
**Esquema 76.** Preferencia de la inserción en el enlace Ni-X por sobre el enlace Ni-C por parte de insaturaciones N=C debido a la presencia de interacciones Ni···X en el estado de transición.

En esta sección pudo demostrarse que la transferencia de flúor puede llevarse a cabo desde posiciones aromáticas hacia posiciones imínicas C=N por parte de las especies bajo valentes de níquel. Los estudios por CG-EM permiten extrapolar este tipo de reactividad hacia otros grupos funcionales tales como Br, OMe, NMe<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub> (ver anexo) lo cual es de enorme relevancia ya que

<sup>80</sup> P. Zhao, C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12066-12073; P. Zhao, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 9642-9643.

<sup>81</sup> J. W. Tye and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9642-9643.

abstrayendo las propiedades esenciales de la reacción es posible proponer nuevos procesos que permitan la funcionalización de moléculas insaturadas del tipo C=N o C=C de gran interés mediante el empleo de bencenos sustituidos. Así, para concluir la correspondiente sección, se proponen reacciones en las cuales la transferencia de grupos pudiera ser de enorme utilidad (esquema 77).



**Esquema 77.** Propuestas de reacciones para explotar la reacción de transferencia de grupo funcional.

## 7. Conclusiones

Empleando el sustrato *N*-bencilidenbencilamina se pudo demostrar que es posible aumentar la actividad catalítica de las especies de Ni(0) mediante el uso del ligante *bis*-diciclohexilfosfinoetano en una relación metal:ligante 1:2 y condiciones relativamente suaves de reacción (150 °C en tolueno por 48 horas). Las propiedades estereoelectrónicas del ligante así como las condiciones de reacción necesarias para obtener un buen desempeño del sistema catalítico, permiten postular que los pasos que controlan la velocidad global de la reacción son la activación C-H en el sustrato y la subsecuente inserción de un nuevo equivalente de imina sobre el enlace Ni-C.

Adicionalmente, se encontró que mediante el empleo del ligante antes mencionado es posible controlar la selectividad del proceso de manera tal que la *N*-bencil-2,4,5-trifenil-2-imidazolina es el producto principal de la reacción (60 % de rendimiento). Este producto además, es obtenido en mezcla de diasterómeros *syn:anti*, sin embargo, se demostró que el uso del ligante quiral (R;R)-*i*-Pr-BPE en conjunto con el complejo [Ni(COD)<sub>2</sub>] permite la obtención de la imidazolina **A** enriquecida con su respectivo diasterómero *anti*. Así, esta metodología de manera general resulta ser de enorme relevancia ya que posee alta economía atómica, hace uso de un sustrato sencillo y por ende fácil de sintetizar y emplea como catalizadores un metal de bajo costo. Finalmente, este proceso es posible llevarlo a cabo de manera diastereoselectiva.

El correspondiente imidazol **B**, puede ser obtenido mediante un segundo paso de reacción sin la necesidad de aislar la imidazolina empleando DDQ como oxidante. Con ello fue posible el desarrollo de una metodología *one pot* consecutiva para la síntesis de este compuesto en buenos rendimientos.

La metodología desarrollada en el presente trabajo no es general en términos del uso de una gran cantidad de grupos funcionales en la iminas, ya que cuando se emplearon iminas aromáticas con diversos grupos funcionales (F, Br, OMe, CF<sub>3</sub> y NMe<sub>2</sub>) o bien de naturaleza alifática, se encontró que la selectividad hacia sus respectivos imidazoles o imidazolinas es baja o en algunos casos nula, sin embargo, estudiando cuidadosamente los subproductos generados al emplear estos sustratos fue posible el descubrimiento de un nuevo proceso catalítico en el que los grupos funcionales son transferidos de las posiciones iniciales a posiciones imínicas (X-C=N). Esta reacción resulta ser tanto inusual como sumamente útil en síntesis ya que permitió el planteamiento de nuevos procesos catalíticos en los que se pretende la funcionalización de especies insaturadas tales como C=C o C=N con estos sustituyentes, lo cual permitirá una ruta simple y novedosa para este tipo de compuestos cuyo valor sintético es sobresaliente.

## 8. Sección experimental

### Condiciones Generales

A menos que se indique lo contrario todas las reacciones catalíticas fueron llevadas a cabo usando técnicas Schlenk y caja de guantes (< 1 ppm de O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O) bajo atmósfera de Argón (Praxair 99.998). El THF, 1,4-dioxano, tolueno, mesitileno y acetonitrilo fueron adquiridos en grado reactivo y posteriormente secados y desoxigenados por metodologías reportadas en la literatura.<sup>82</sup> Con excepción de [Ni(COD)<sub>2</sub>], P(C<sub>y</sub>)<sub>3</sub>, P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>, PEt<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>, Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PPh(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub> (adquiridos de Strem) todos los reactivos utilizados en el presente trabajo fueron adquiridos de Aldrich y usados sin previa purificación. El Ni(COD)<sub>2</sub> previo a utilizarse fue purificado disolviéndolo en THF y posteriormente filtrando la disolución sobre Celita (secada a presión reducida y 100 °C por 4 horas) empacada en una pipeta Pasteur después de lo cual se evaporó el disolvente a presión reducida y dejándolo secar por 4 horas. Los disolventes deuterados fueron adquiridos de Cambridge Isotope Laboratories. Todos los espectros de RMN fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Varian Unity de 300 MHz. Los desplazamientos químicos están referidos a las señales residuales del disolvente deuterado y en el caso de los espectros de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} y <sup>19</sup>F a las referencias externas H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, respectivamente. Las determinaciones de CG-EM se realizaron en un equipo Agilent 5975C con una columna capilar de 30 m DB-5MS de diámetro interno de 0.32 mm y flujo de helio.

---

<sup>82</sup> W. L. F. Armarengo and, C. L. L. Chai en *Purification of laboratory chemicals Fifth Edition*, Butterworth-Heinemann, Elsevier Science, USA **2003**.

## Metodología típica de evaluación catalítica

### Optimización de ligante (tablas 1 y 2)

En un matraz Schlenk de 50 ml de válvula rotaflo® se colocaron 2.8 mg (0.0102 mmol) de Ni(COD)<sub>2</sub> tras lo cual se añadió 0.1 g (0.512 mmol) de *N*-bencilidenbencilamina formándose inmediatamente una disolución roja. Posteriormente, se adicionó la cantidad de ligante necesaria para alcanzar una estequiometría 1:x Ni(COD)<sub>2</sub>:ligante y 300 µl del respectivo disolvente. Tras la adición del ligante la disolución cambia de color de manera particular dependiendo del ligante usado. El matraz de reacción posteriormente se coloca en un baño de aceite a la temperatura requerida. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo de reacción se colocó en contacto con el aire y se analizó por CG-EM.

### Optimización de condiciones de reacción

Después de haber encontrado que los ligantes **1d** y **2d** dieron los mejores resultados, se procedió a estudiar el efecto de las condiciones de reacción tales como disolvente, temperatura, relación Ni(COD)<sub>2</sub>:ligante, carga de catalizador y tiempo de reacción para lo cual se empleó la misma metodología descrita con anterioridad, variando la condición requerida, manteniéndose sin embargo, la cantidad de *N*-bencilidenbencilamina constante (0.1 g).

### Estudio de iminas funcionalizadas

Para realizar el estudio de las iminas funcionalizadas se utilizaron las condiciones de reacción mostradas en el esquema 69 y se empleó la siguiente metodología. En un matraz Schlenk de 50 ml de válvula rotaflo® se colocaron 2.8 mg (0.0102 mmol) de Ni(COD)<sub>2</sub> tras lo cual se añadió (en gramos) la cantidad requerida de imina para alcanzar una carga de Ni(COD)<sub>2</sub> del 2 %. Posteriormente, se adicionó 8.6 mg (0.0204 mmol) de ligante **2d** y 150 µl de Tolueno. El matraz de



reacción posteriormente se colocó en un baño de aceite a 150 °C por 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se pone en contacto el crudo de reacción al aire y se analiza por CG-MS.

### **Reacción de oxidación con DDQ**

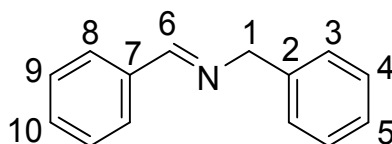
Para la preparación de *N*-bencil,2,4,5-trifenilimidazol en dos etapas, se empleó la siguiente metodología. En un matraz Schlenk de 50 ml de válvula rotaflo® se colocaron 2.8 mg (0.0102 mmol) de Ni(COD)<sub>2</sub> tras lo cual se añadió 0.1 g (0.512 mmol) de *N*-bencilidenbencilamina. Posteriormente, se adicionó 8.6 mg (0.0204 mmol) de ligante **2d** y 150 µl de tolueno. El matraz se coloca en un baño de aceite a 150 °C por 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se dejó secar el crudo de reacción por 0.5 h. Ya en contacto con la atmósfera del laboratorio, se adicionó 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al crudo de reacción y 0.15 g de malla molecular de 3 Å. Se dejó la disolución en agitación por 15 minutos más. Posteriormente, se adicionó 0.23 g (1.024 mmol) de DDQ y se dejó la disolución en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró la disolución y el filtrado se concentró a presión reducida. El imidazol puede ser separado mediante cromatografía en columna empleando SiO<sub>2</sub> y un sistema de disolventes AcOEt:Hexano.

### **Síntesis y caracterización de iminas**

Las siguientes iminas fueron sintetizadas por metodologías estándar de síntesis orgánica y caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} y por cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas con ionización de impacto electrónico (CG-EM). A partir del estudio de CG-EM se pudo obtener la masa molecular de todas las iminas, la cual fue la esperada en todo los casos. Además, en este estudio se pudo comprobar que todas las iminas fueron preparadas con al menos 97 % de pureza. Debido a que las iminas se preparan de la misma manera, la metodología sintética solos se

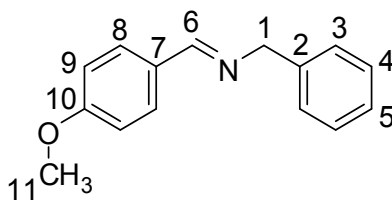
describe con el primer ejemplo indicándose en cada caso la cantidad de amina y aldehído empleada así como diferencias en la síntesis de ser el caso.

### N-bencilidenbencilamina



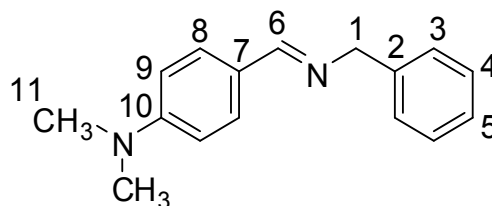
En un matraz redondo de 50 ml provisto de una barra magnética de agitación se colocaron 0.3 g de malla molecular (3 Å) y se añadió 9 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tras lo cual se adicionaron 0.90 ml (8.86 mmol) de benzaldehído y 0.98 ml (8.88 mmol) de bencilamina y se dejó la disolución por 3 horas en agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, se pasó la disolución por una columna de SiO<sub>2</sub> (pH=7.0) empacada en una pipeta Pasteur empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Se evaporó todo el disolvente y se dejó secar el producto a presión reducida. Masa del producto 1.60 g (8.19 mmol, PM = 195.26 g/mol) (aceite transparente). Rendimiento 92 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.84 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.25-7.44 (m, 8H, H<sub>3-5, 9-10</sub>), 7.79-7.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 8.41 (s, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.2 (C<sub>1</sub>), 127.3 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 128.5 (C<sub>2</sub>), 128.7 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>8</sub>), 131.0 (C<sub>10</sub>), 136.4 (C<sub>7</sub>), 139.5 (C<sub>4</sub>), 162.2 (C<sub>6</sub>).

### N-(4-metoxibenciliden)bencilamina



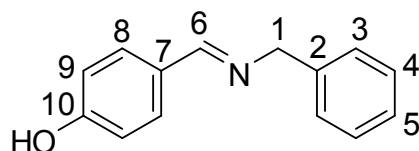
Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.41 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 0.27 ml (2.44 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.49 g (2.17 mmol, PM = 225.29 g/mol) (sólido blanco). Rendimiento 90 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.89 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 4.85 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 6.99 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9 Hz, H<sub>8</sub>), 7.30-7.41 (m, 5H, H<sub>3-5</sub>), 7.79 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9 Hz, H<sub>9</sub>), 8.39 (s, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.6 (C<sub>11</sub>), 65.2 (C<sub>1</sub>), 114.2 (C<sub>9</sub>), 127.1 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 128.7 (C<sub>4</sub>), 129.4 (C<sub>7</sub>), 130.1 (C<sub>8</sub>), 139.8 (C<sub>2</sub>), 161.5 (C<sub>6</sub>), 161.9 (C<sub>10</sub>).

#### N-(4-dimetilaminobenciliden)bencilamina



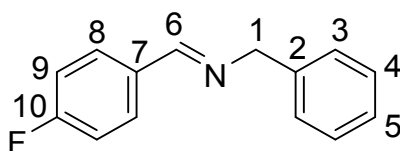
En un matraz redondo de 50 ml provisto de una barra magnética de agitación se disolvieron 0.3 g (2.01 mmol) de 4-(dimetilamino)benzaldehído y 0.23 ml (2.10 mmol) de bencilamina en 4 ml de etanol y se dejó la disolución a reflujo por tres 3 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente y se dejó secar el producto a presión reducida. Masa del producto 0.46 g (1.93 mmol, PM = 238.33 g/mol) (sólido café). Rendimiento 92 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.07 (s, 6H, H<sub>11</sub>), 4.84 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 6.75-6.78 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.25-7.41 (m, 5H, H<sub>3-5</sub>), 7.73-7.76 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.3 (C<sub>11</sub>), 65.1 (C<sub>1</sub>), 111.9 (C<sub>9</sub>), 124.5 (C<sub>7</sub>), 126.8 (C<sub>5</sub>), 128.0 (C<sub>8</sub>), 128.5 (C<sub>3</sub>), 129.8 (C<sub>4</sub>), 140.2 (C<sub>2</sub>), 152.2 (C<sub>10</sub>), 162.1 (C<sub>6</sub>).

### N-(4-hidroxibenciliden)bencilamina



En un matraz redondo de 50 ml provisto de una barra magnética de agitación se disolvieron 0.2 g (1.63 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.18 ml (1.64 mmol) de bencilamina en 4 ml de etanol y se dejó la disolución en agitación a temperatura ambiente por tres horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró el producto y se lavó con etanol (tres porciones de 3 ml cada uno). Finalmente se dejó secar el producto a presión reducida. Masa del producto 0.22 g (1.04 mmol, PM = 211.26 g/mol) (sólido blanco). Rendimiento 63 %. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.68 (s, 2H,  $\text{H}_1$ ), 6.79-6.82 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.14-7.24 (m, 5H,  $\text{H}_{3-5}$ ), 7.56-7.59 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 8.24 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ):  $\delta$  = 65.4 ( $\text{C}_1$ ), 116.2 ( $\text{C}_9$ ), 127.5 ( $\text{C}_5$ ), 128.7 ( $\text{C}_3$ ), 129.1 ( $\text{C}_4$ ), 130.7 ( $\text{C}_8$ ), 141.3 ( $\text{C}_2$ ), 160.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 162.7 ( $\text{C}_6$ ).

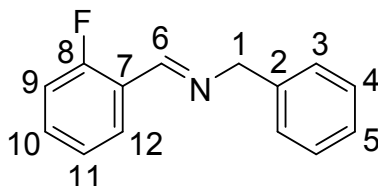
### N-(4-fluorobenciliden)bencilamina



Se adicionaron a 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.30 ml (2.74 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, 0.30 ml (2.71 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.57 g (2.67 mmol, PM = 213.25 g/mol) (aceite transparente). Rendimiento 97 %. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.87 (s, 2H,  $\text{H}_1$ ), 7.13-7.19 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.33-7.43 (m, 5H,  $\text{H}_{3,5,9}$ ), 7.82-7.87 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 8.40 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

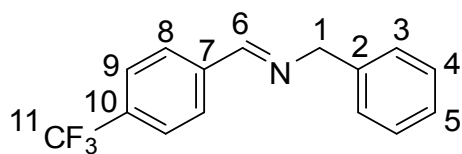
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 65.1 (C<sub>1</sub>), 115.8 (*d*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22 Hz, C<sub>9</sub>) 127.3 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 128.7 (C<sub>4</sub>), 130.3 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 9 Hz, C<sub>8</sub>), 132.7 (C<sub>7</sub>), 139.4 (C<sub>2</sub>), 160.6 (C<sub>6</sub>), 164.5 (*d*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 251 Hz, C<sub>10</sub>).

### N-(2-fluorobenciliden)bencilamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.84 mmol) de 2-fluorobenzaldehído y 0.31 ml (2.80 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.52 g (2.44 mmol, PM = 213.25 g/mol) (aceite transparente). Rendimiento 86 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.92 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.10-7.21 (*m*, 2H, H<sub>5,11</sub>), 7.28-7.32 (*m*, 1H, H<sub>9</sub>), 7.43-7.52 (*m*, 4H, H<sub>3-4</sub>), 7.83-7.86 (*m*, 2H, H<sub>10,12</sub>), 8.47 (s, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 58.1 (C<sub>1</sub>), 115.2 (*d*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21 Hz, C<sub>9</sub>) 124.2 (*d*, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 4 Hz, C<sub>11</sub>), 126.3 (*d*, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 15 Hz, C<sub>7</sub>), 128.3 (C<sub>3</sub>), 128.7 (C<sub>4</sub>), 128.8 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8 Hz, C<sub>12</sub>), 130.1 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4 Hz, C<sub>10</sub>), 130.9 (C<sub>5</sub>), 136.1 (C<sub>2</sub>), 160.8 (*d*, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 246 Hz, C<sub>8</sub>), 162.7 (C<sub>6</sub>). RMN <sup>19</sup>F (285 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -121.0.

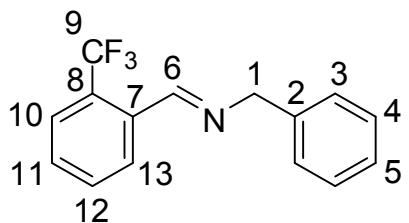
### N-(4-trifluorometilbenciliden)bencilamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.15 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído, 0.24 ml (2.16 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.51 g (1.97 mmol, 263.26 g/mol) (sólido blanco). Rendimiento 91 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.75 (s, 2H, H<sub>1</sub>),

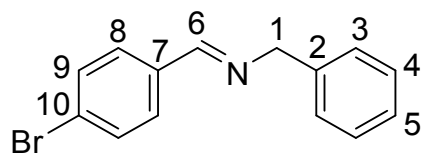
7.16-7.29 (*m*, 5H, H<sub>3-5</sub>), 7.76 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7.95 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 8.49 (*s*, 1H, H<sub>6</sub>),  
RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.1 (C<sub>1</sub>), 125.8 (*m*, C<sub>11</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 128.3 (C<sub>9</sub>), 128.82 (C<sub>4</sub>),  
128.83 (C<sub>3</sub>) 128.9 (C<sub>8</sub>), 132.0 (C<sub>10</sub>), 139.1 (C<sub>2</sub>), 139.5 (C<sub>7</sub>), 160.6 (C<sub>6</sub>).

#### N-(2-trifluorometilbenciliden)bencilamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.27 mmol) de 2-(trifluorometil)benzaldehído, 0.25 ml (2.28 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.45 g (1.97 mmol, 263.26 g/mol) (aceite transparente). Rendimiento 58 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.94 (*s*, 2H, H<sub>1</sub>), 7.31-7.46 (*m*, 5H, H<sub>3-5</sub>), 7.54-7.68 (*m*, 2H, H<sub>11-12</sub>), 7.74-7.77 (*m*, 1H, H<sub>10</sub>), 8.33-8.35 (*m*, 1H, H<sub>13</sub>), 8.85 (*s*, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.4 (C<sub>1</sub>), 122.4 (C<sub>8</sub>), 125.6 (*m*, C<sub>9</sub>), 126.0 (C<sub>7</sub>), 127.2 (C<sub>5</sub>), 128.0 (C<sub>3</sub>), 128.5 (C<sub>10</sub>), 128.6 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>11</sub>), 132.0 (C<sub>13</sub>), 134.2 (C<sub>12</sub>), 135.8 (C<sub>2</sub>), 158.2 (C<sub>6</sub>).

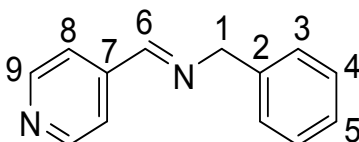
#### N-(4-bromobenciliden)bencilamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 g (1.62 mmol) de 4-bromobenzaldehído, 0.18 ml (1.64 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.40 g (1.45mmol, 274.16 g/mol) (sólido blanco). Rendimiento 90 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.87 (*s*, 2H, H<sub>1</sub>), 7.31-7.44 (*m*,

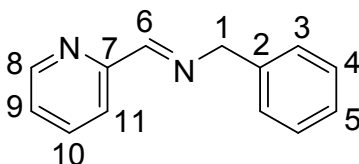
5H, H<sub>3-5</sub>), 7.59-7.63 (*m*, 2H, H<sub>9</sub>), 7.69-7.73 (*m*, 2H, H<sub>8</sub>), 8.39 (*s*, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.2 (C<sub>1</sub>), 125.2 (C<sub>10</sub>), 127.2 (C<sub>5</sub>), 128.1 (C<sub>4</sub>), 129.8 (C<sub>8</sub>), 132.0 (C<sub>9</sub>), 135.2 (C<sub>7</sub>), 139.1 (C<sub>2</sub>), 160.8 (C<sub>6</sub>).

#### 4-fenil-N-(4-piridil-metilen)metanamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.3 ml (3.18 mmol) de isocotinaldehído, 0.35 ml (3.20mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.54 g (2.75mmol, PM = 196.25 g/ml) (sólido blanco). Rendimiento 86 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.91 (*s*, 2H, H<sub>1</sub>), 7.33-7.42 (*m*, 5H, H<sub>3-5</sub>), 7.67-7.69 (*m*, 2H, H<sub>8</sub>), 8.40 (*s*, 1H, H<sub>6</sub>), 8.73-8.75 (*m*, 2H, H<sub>9</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 65.2 (C<sub>1</sub>), 122.1 (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>5</sub>), 128.1 (C<sub>3</sub>), 128.7 (C<sub>4</sub>), 138.5 (C<sub>2</sub>), 143.0 (C<sub>7</sub>), 150.6 (C<sub>9</sub>), 160.0 (C<sub>6</sub>).

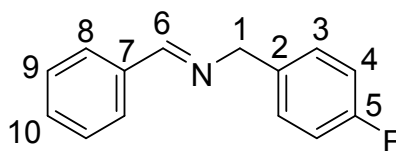
#### 4-fenil-N-(2-piridil-metilen)metanamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.3 ml (3.15 mmol) de 2-piridil-carboxaldehído, 0.34 ml (3.11 mmol) de bencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.55 g (2.80 mmol, PM = 196.25 g/ml) (aceite rojo). Rendimiento 88 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.93 (*s*, 2H, H<sub>1</sub>), 7.30-7.41 (*m*, 6H, H<sub>3-5,10</sub>), 7.75-7.80 (*m*, 1H, H<sub>9</sub>), 8.11 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.54 (*s*, 1H, H<sub>6</sub>), 8.69-8.71 (*m*, 1H,

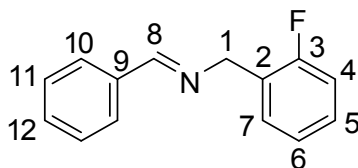
H<sub>11</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 64.9 (C<sub>1</sub>), 122.1 (C<sub>8</sub>), 124.8 (C<sub>5</sub>), 127.2 (C<sub>10</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 128.6 (C<sub>4</sub>), 136.5 (C<sub>9</sub>), 138.7 (C<sub>2</sub>), 149.4 (C<sub>6</sub>), 154.5 (C<sub>7</sub>), 162.8 (C<sub>6</sub>).

#### N-benciliden-1-(4-fluorofenil)-metanamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.95 mmol) de benzaldehído, 0.35 ml (3.06mmol) de 4-fluorobencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.54 g (2.53 mmol, 213.25 g/mol) (aceite incoloro). Rendimiento 83 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.80 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.02-7.08 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.29-7.34 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.43-7.45 (m, 3H, H<sub>9-10</sub>), 7.79-7.82 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 8.40 (s, 1H, H<sub>6</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 64.4 (C<sub>1</sub>), 115.4 (d, J<sup>2</sup><sub>C-F</sub> = 21 Hz, C<sub>4</sub>), 128.4 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>8</sub>), 129.6 (d, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 8 Hz, C<sub>3</sub>), 131.0 (C<sub>10</sub>), 135.2 (d, J<sup>4</sup><sub>C-F</sub> = 4 Hz, C<sub>2</sub>), 136.2 (C<sub>7</sub>), 162.1 (d, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 244 Hz, C<sub>5</sub>), 162.2 (C<sub>6</sub>). RMN <sup>19</sup>F (282 MHz): δ = -115.0

#### N-benciliden-1-(2-fluorofenil)-metanamina

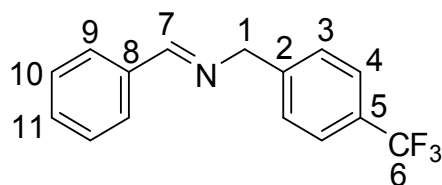


Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.95 mmol) de benzaldehído, 0.35 ml (3.06 mmol) de 2-fluorobencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.56 g (2.63 mmol, 213.25 g/mol) (aceite amarillo). Rendimiento 86 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.92 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.08-7.20 (m, 2H, H<sub>6-7</sub>), 7.28-7.32 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.43-7.52 (m, 4H, H<sub>5, 11-12</sub>), 7.83-7.86 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 8.47 (s, 1H, H<sub>8</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 58.1 (C<sub>1</sub>), 115.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21 Hz, C<sub>4</sub>), 124.1 (d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 4 Hz,



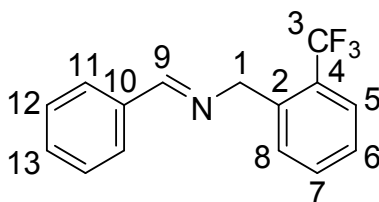
C<sub>6</sub>), 126.3 (*d*, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=15 Hz, C<sub>2</sub>), 128.3(C<sub>11</sub>), 128.6 (C<sub>10</sub>), 128.7 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=8 Hz, C<sub>5</sub>), 130.1 (*d*, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>=4 Hz, C<sub>7</sub>), 130.9(C<sub>12</sub>), 136.1 (C<sub>9</sub>), 162.3 (*d*, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=246.0 Hz, C<sub>3</sub>), 162.7 (C<sub>8</sub>).RMN <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} (poner dato): δ = -158.5.

#### N-benciliden-1-(4-trifluorometilfenil)-metanamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.95 mmol) de benzaldehído y 0.43 ml (3.01 mmol) de 4-trifluorometilbencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.74 g (2.81 mmol, 263.23 g/mol) (aceite incoloro). Rendimiento 95 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.88 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.26-7.26(*m*, 5H, H<sub>3</sub>, <sub>10-11</sub>), 7.60-7.63 (*m*, 2H, H<sub>4</sub>), 7.80-7.83 (*m*, 2H, H<sub>9</sub>), 8.44 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

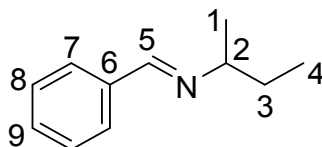
#### N-benciliden-1-(2-trifluorometilfenil)-metanamina



Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.95 mmol) de benzaldehído, 0.42 ml (2.99 mmol) de 2-trifluorometilbencilamina y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.63 g (2.39mmol, 263.23 g/mol) (aceite incoloro). Rendimiento 80 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.90 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.21-7.34 (*m*, 5H, H<sub>5-8</sub>), 7.39-7.44 (*m*, 1H, H<sub>13</sub>), 7.51-7.57 (*m*, 2H, H<sub>12</sub>), 7.69-7.72 (*m*, 2H, H<sub>11</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>9</sub>). RMN <sup>1</sup>H{<sup>13</sup>C} (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 60.7 (C<sub>1</sub>), 125.8 (*m*, C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>5</sub>), 126.8 (C<sub>6</sub>),

127.9 (C<sub>4</sub>), 128.3 (C<sub>11</sub>), 128.7 (C<sub>12</sub>), 129.8 (C<sub>8</sub>), 131.0 (C<sub>13</sub>), 132.0 (C<sub>7</sub>), 136.1 (C<sub>10</sub>), 138.3 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>9</sub>).

### N-bencilidenisobutilamina



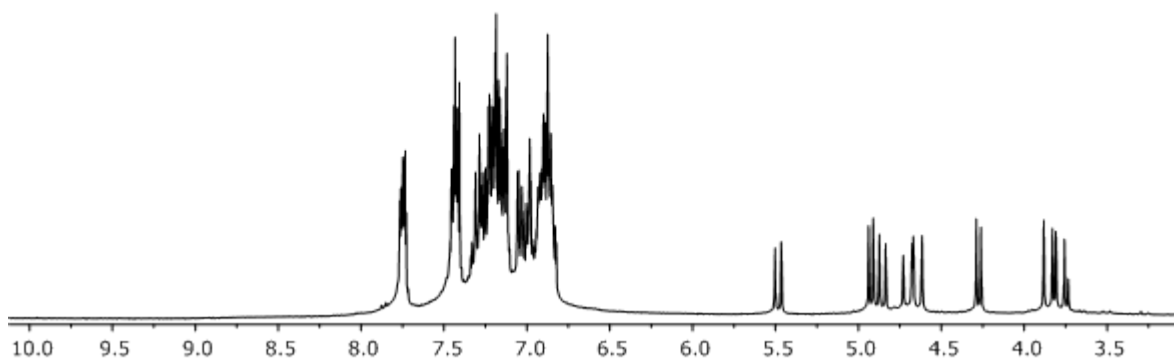
Se adicionaron a 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.30 ml (2.95 mmol) de benzaldehído, 0.33 ml (3.26mmol) de y 0.1 g de malla molecular (3 Å). Masa del producto 0.39 g (2.42 mmol, 161.24 g/mol) (aceite incoloro). Rendimiento 85 %. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6 Hz, 3H, H<sub>1</sub>), 1.64 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.22 (sept, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.41-7.43 (m, 3H, H<sub>8-9</sub>), 7.74-7.77 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>5</sub>). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, T. A.): δ = 11.3 (C<sub>4</sub>), 22.5 (C<sub>1</sub>), 30.8 (C<sub>3</sub>), 68.5 (C<sub>2</sub>), 128.2 (C<sub>8</sub>), 128.7 (C<sub>7</sub>), 130.5 (C<sub>9</sub>), 136.6 (C<sub>6</sub>), 158.9 (C<sub>5</sub>).

### Aislamiento y caracterización por RMN de la mezcla *syn:anti* de imidazolinas

La imidazolina **A** es aislada a partir de un crudo de reacción mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria SiO<sub>2</sub> y como eluyentes AcOEt:Hexano. La imidazolina se aisló en forma de aceite naranja. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = **3.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 15.6 Hz, 1H)**, 3.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 15.5 Hz, 1H), **4.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 1H)**, **4.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 15.6 Hz, 1H)**, 4.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 15.6 Hz, 1H), 4.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.3 Hz, 1H), 4.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 1H), **5.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.3 Hz)**, 6.85-7.76 (m, 40H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = **49.0**, 49.7, **68.5**, **72.6**, 73.1, 77.9, 126.3, 126.8, 127.11, 127.14, 127.2, 127.3, 127.5, 127.6, 127.86, 127.88, 127.9, 128.04, 128.06, 128.1, 128.4, 128.5,

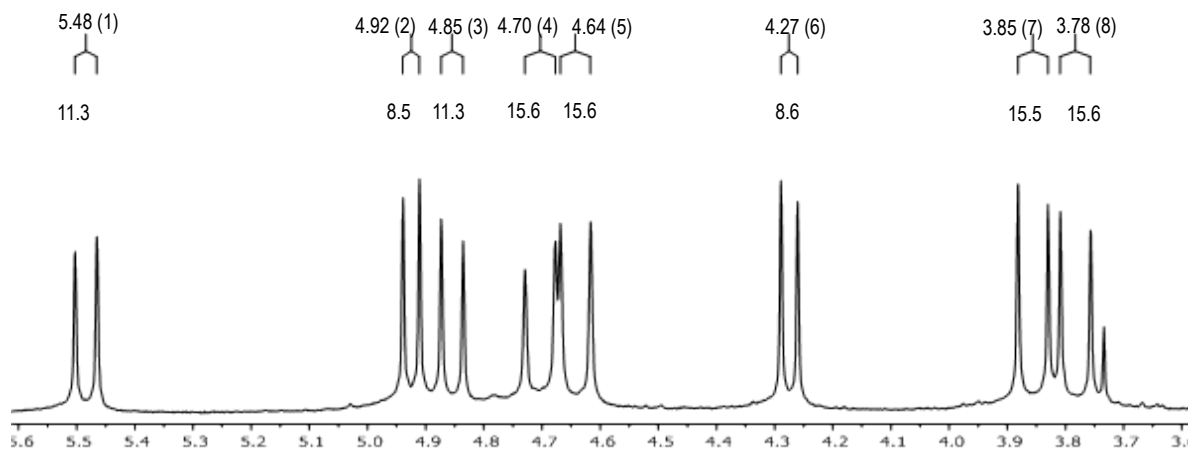
128.62, 128.65, 128.74, 128.77, 128.8, 128.9, 130.23, 130.24, 131.34, 131.38, 136.4, 136.8, 136.9, 139.4, 141.8, 143.9, 166.0, 167.2.<sup>83</sup>

El correspondiente imidazol es igualmente aislado en el mismo proceso como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.04 (s, 2H), 6.72-6.75 (m, 2H), 7.03-7.33 (m, 14H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 48.3, 126.0, 126.3, 126.8, 127.3, 128.0, 128.5, 128.60, 128.63, 128.8, 128.9, 129.1, 130.0, 131.1, 131.08, 131.1, 134.4, 137.5, 138.1, 148.0.<sup>84</sup>

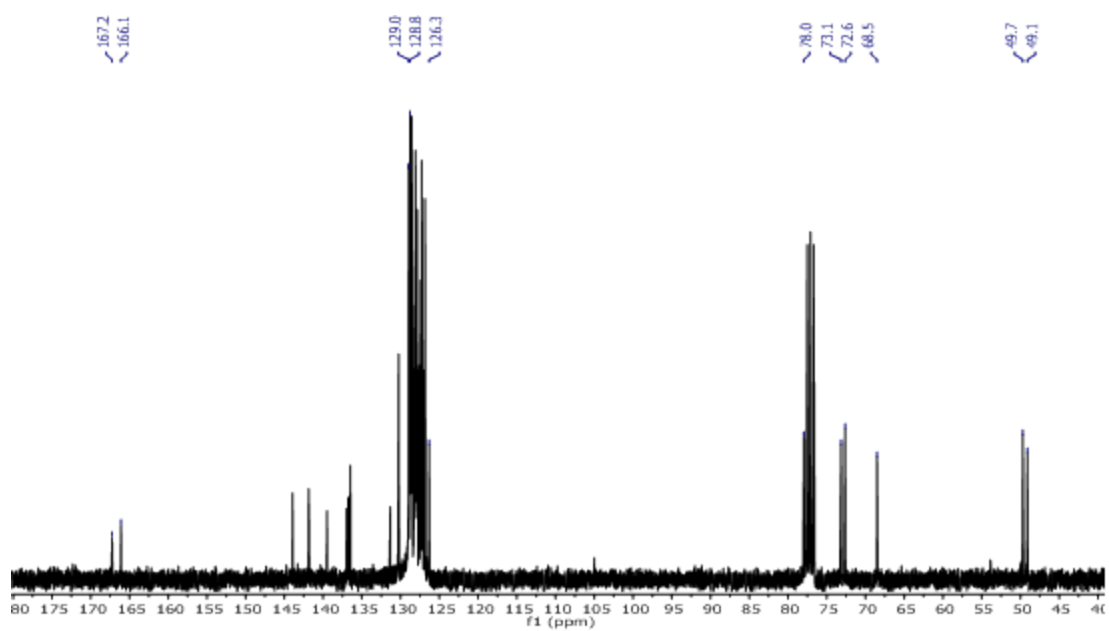


<sup>83</sup> Las señales resaltadas en negro corresponden a los protones y carbonos del anillo de cinco miembros y bencílicos en la imidazolina *syn*, por el contrario, los subrayados corresponden a la imidazolina *anti*. Estos datos corresponden de manera adecuada a lo reportado en la literatura. Ver: D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, C. D. Hupp, T. L. Friebe, S. Hovde, A. D Jones, R. D. Dyer, R. W. Henry, and J. J. Tepe, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1302–1309.

<sup>84</sup> Estos datos de RMN corresponden a los reportado por Tepe. Ver referencia 83.

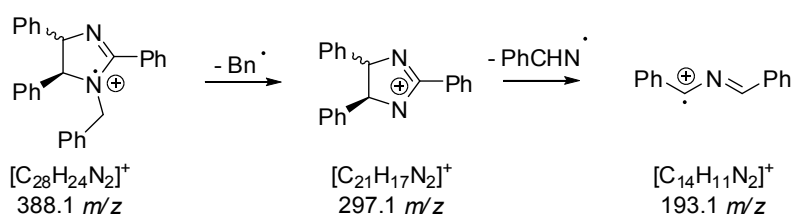
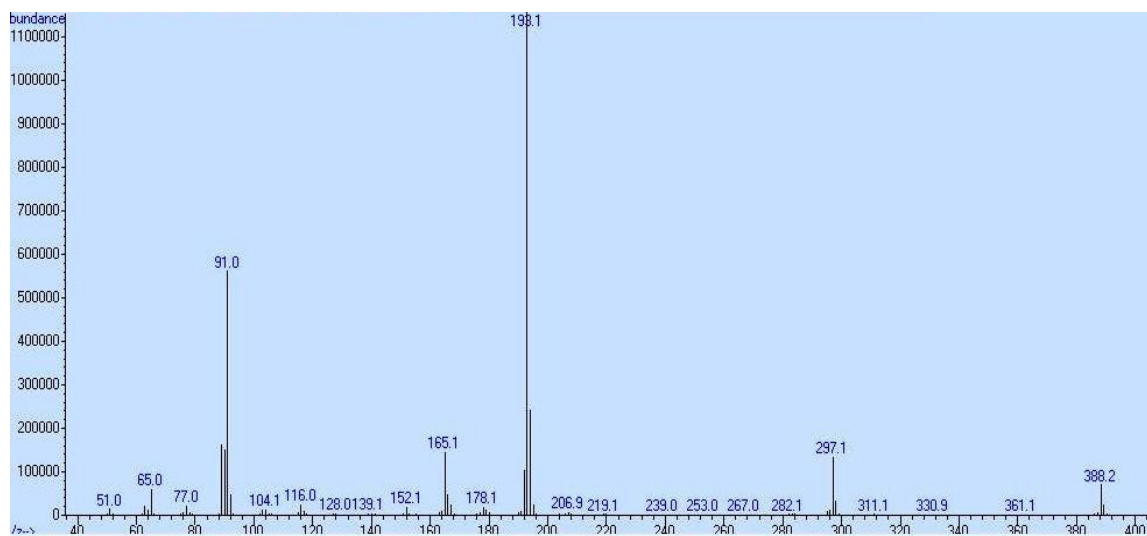


**Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de la imidazolina **A**. Expansión de la región 3.6-5.6 ppm.

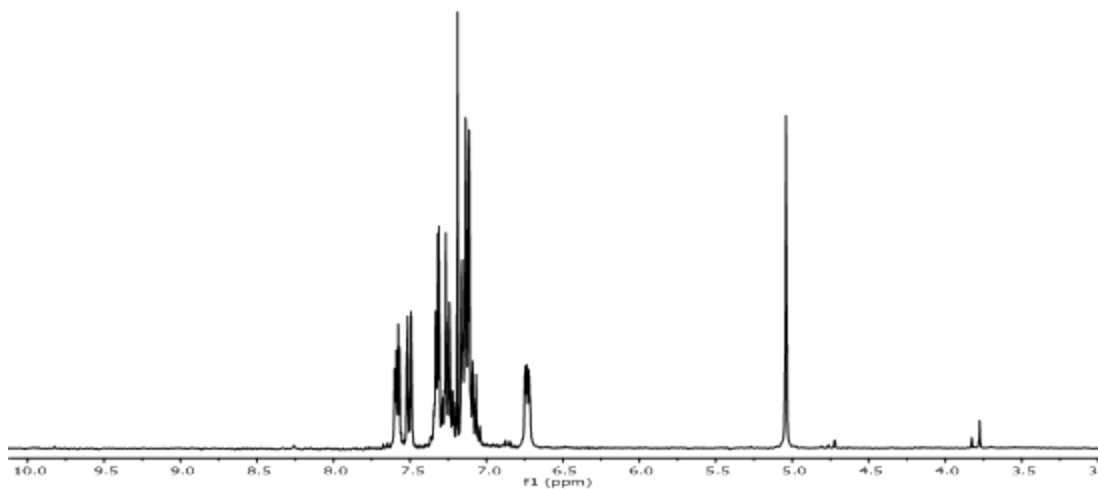


**Figura 2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **A**.

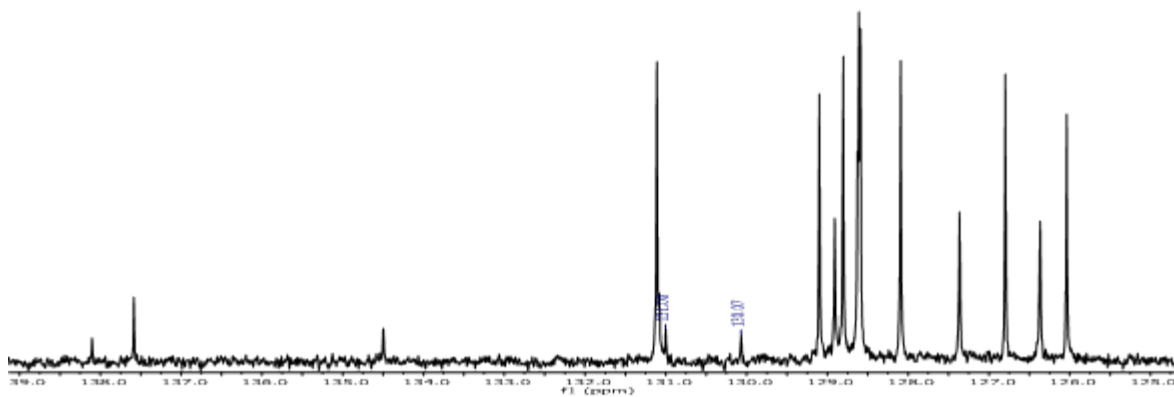
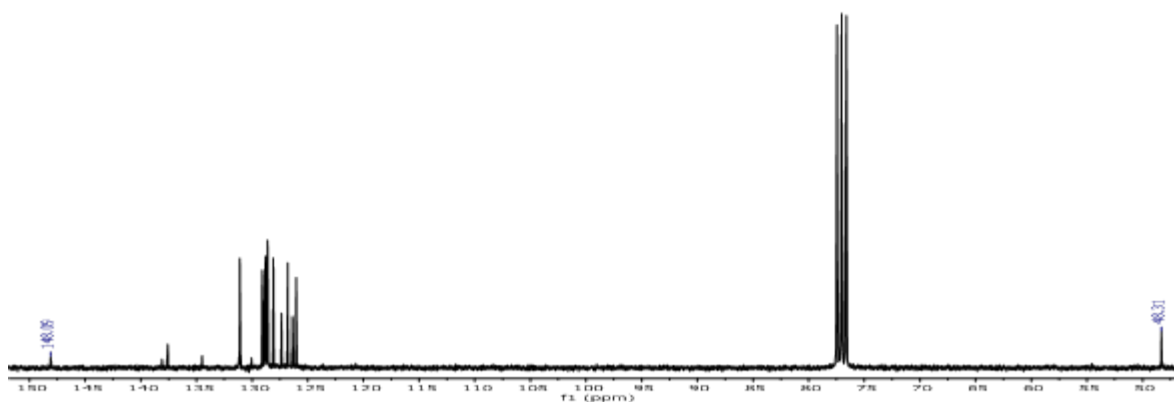
## Espectrometría de masas



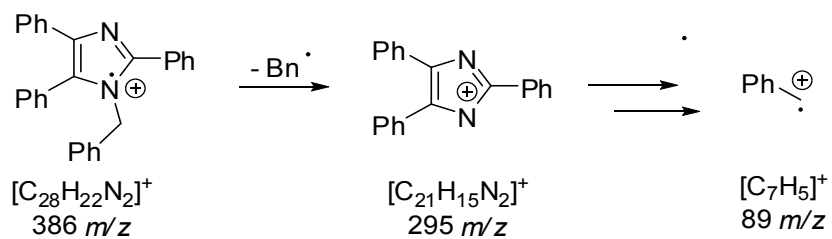
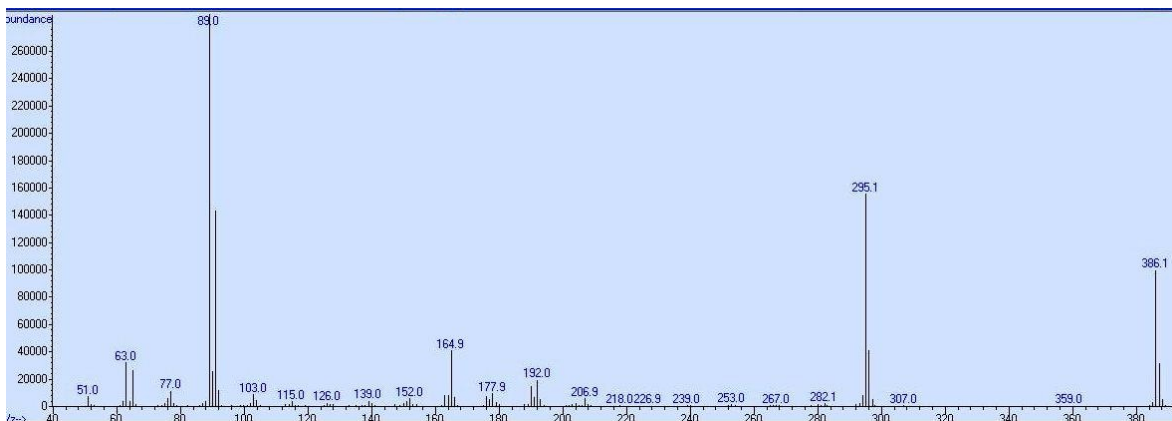
**Figura 3.** Espectro de masas en modalidad impacto electrónico de la imidazolina **A** y principales iones observados.



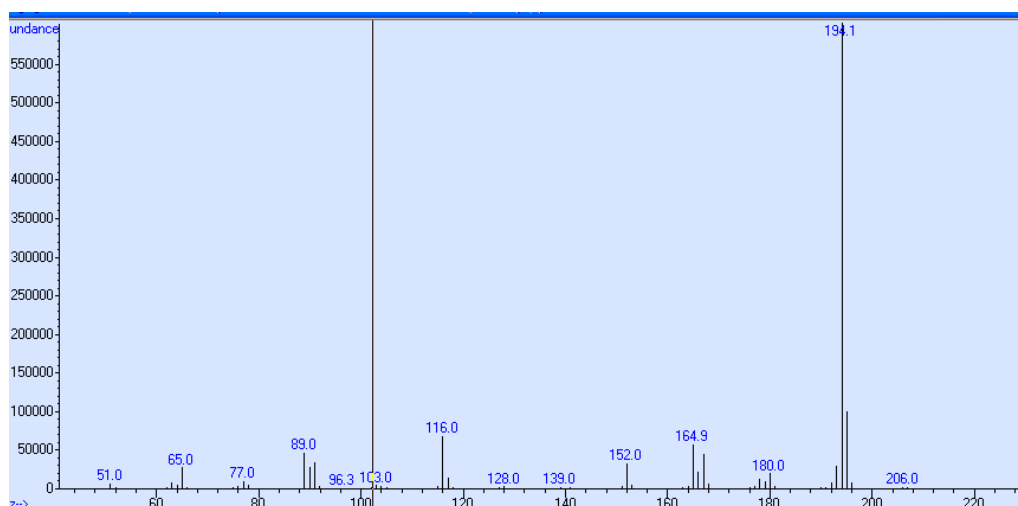
**Figura 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de N-bencil,2,4,5-trifenil-imidazol.



**Figura 5.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (300 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  de N-bencil,2,4,5-trifenilimidazol



**Figura 6.** Espectro de masas modalidad impacto electrónico de la imidazol **B** y principales fragmentaciones observadas.



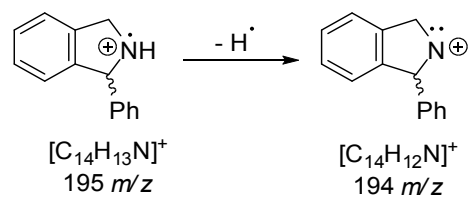


Figura 7. Espectro de masas de la isoindolidina C.

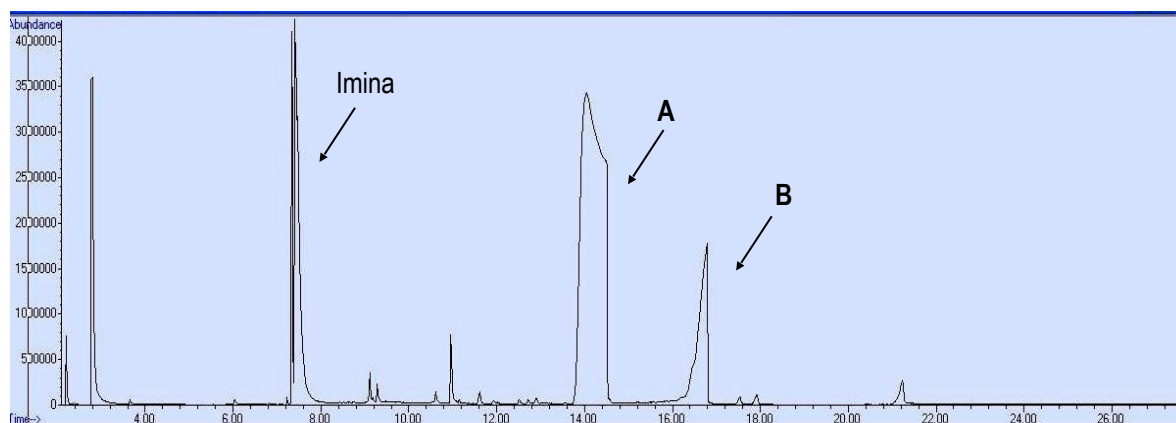
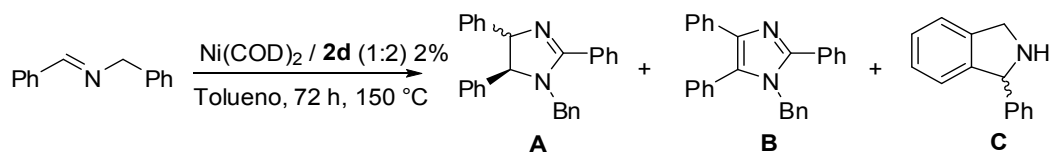


## 9. Anexos

A continuación cromatogramas de reacciones representativas así como espectros de masas de compuestos importantes.

Reacción con sustrato modelo optimizada usando ligante **2d** (dcype). Los espectros de masas de las especies **A** y **B** se mostraron en la sección resultados y discusión. Su respectiva caracterización por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se muestra en la sección experimental.

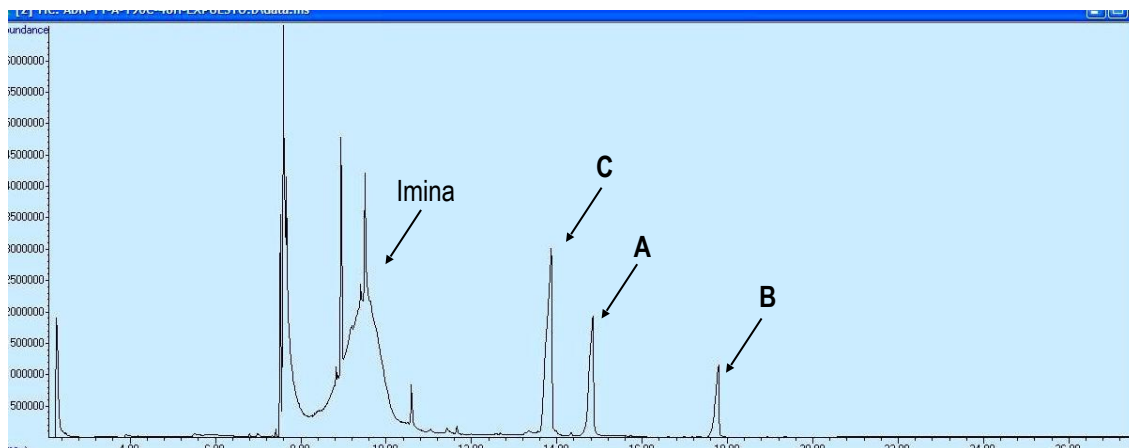
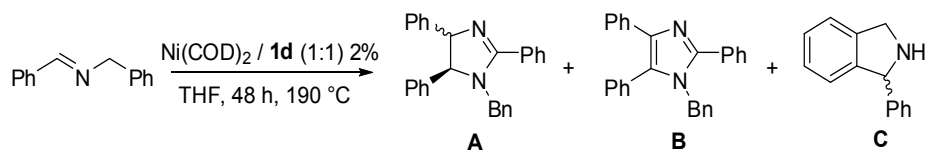
**Anexo 1.** Reacción optimizada con el sustrato modelo.



**Anexo 1.** Cromatograma de la reacción optimizada con el sustrato modelo.

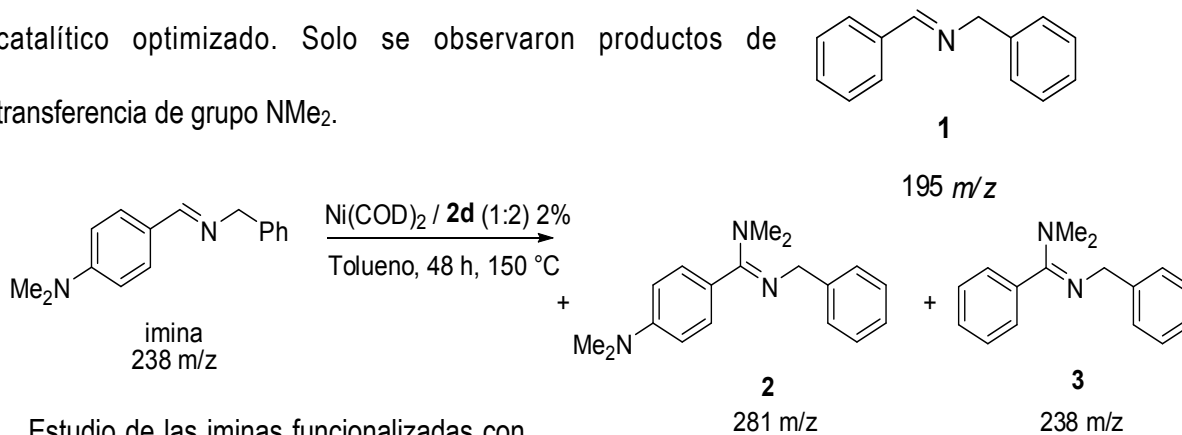
**Anexo 2.** Reacción con PPh<sub>3</sub>.

A continuación se muestra el cromatograma de la reacción empleando PPh<sub>3</sub> como ligante auxiliar.

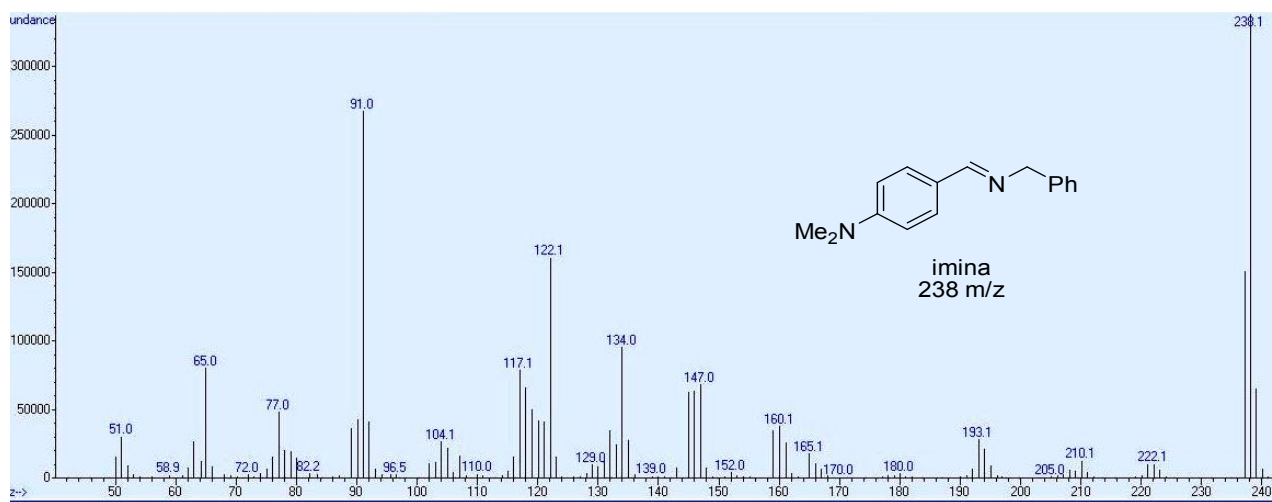
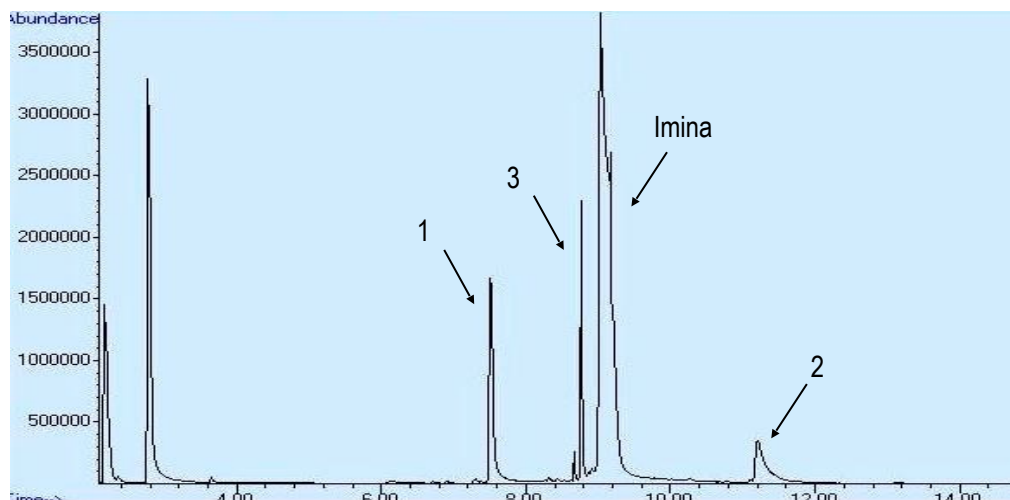


**Anexo 2.** Cromatograma de la reacción con PPh<sub>3</sub>.

**Anexo 3.** Reacción de la imina funcionalizada **1** con el sistema catalítico optimizado. Solo se observaron productos de transferencia de grupo NMe<sub>2</sub>.

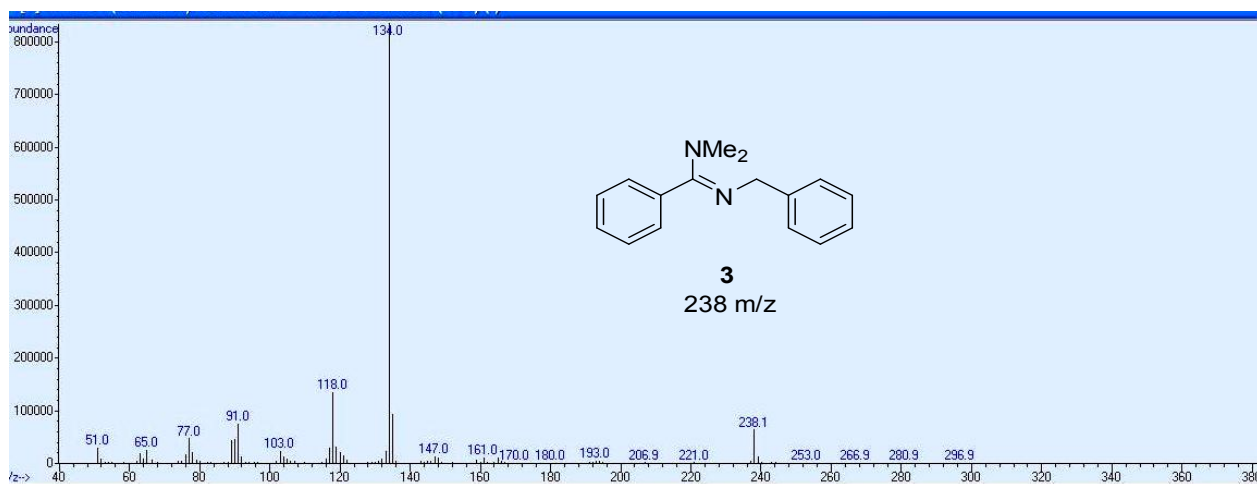
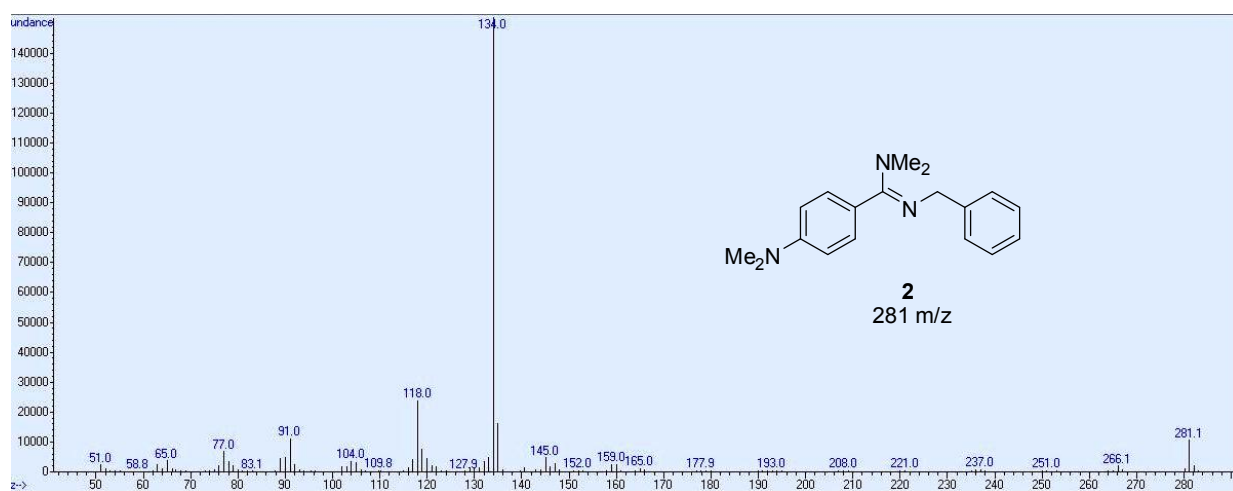
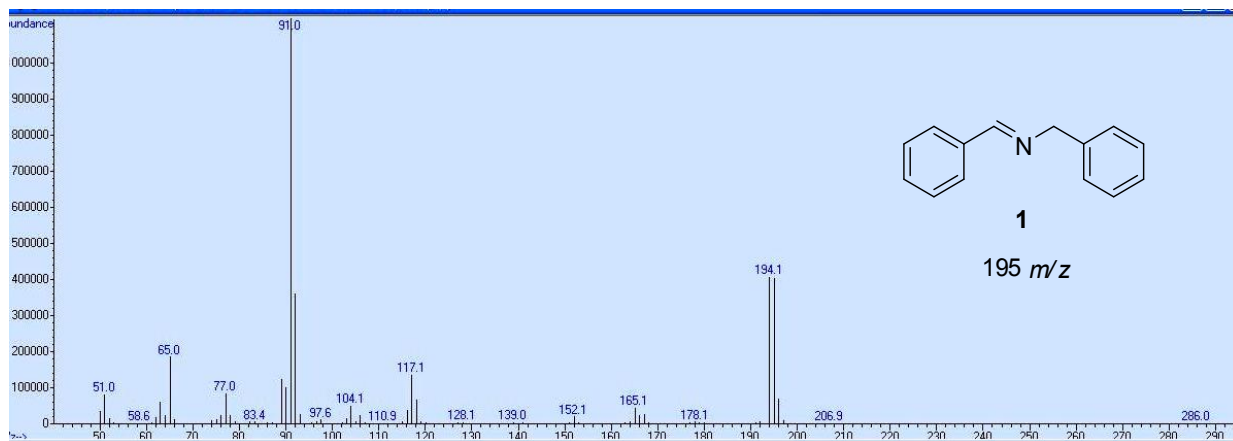


Estudio de las iminas funcionalizadas con el sistema catalítico empleando bis-diciclohexylfosfinoetano



**Anexo 3a.** Cromatograma de la reacción de la imina funcionalizada **1** con el sistema catalítico optimizado.

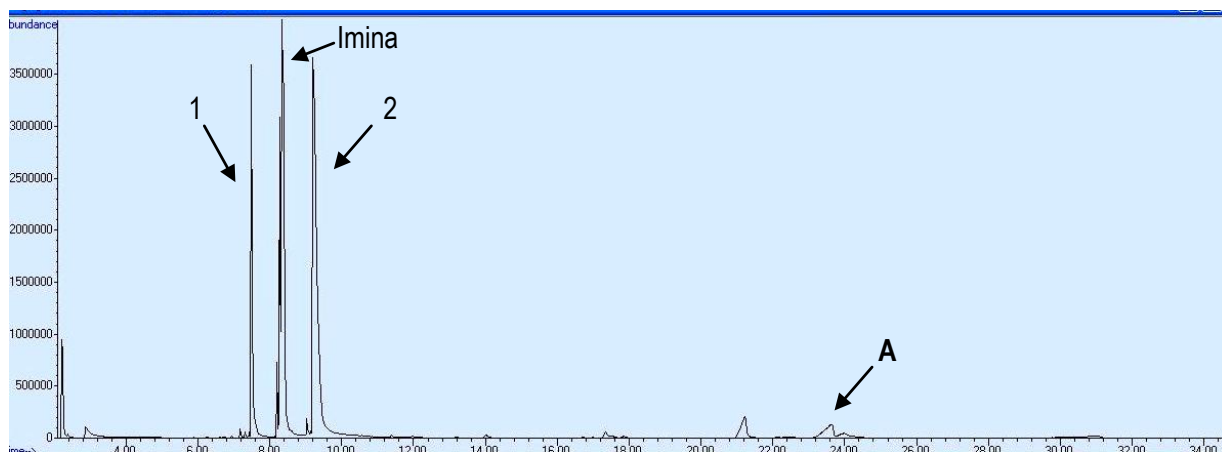
**Anexo 3b.** Espectro de masas de la imina de partida



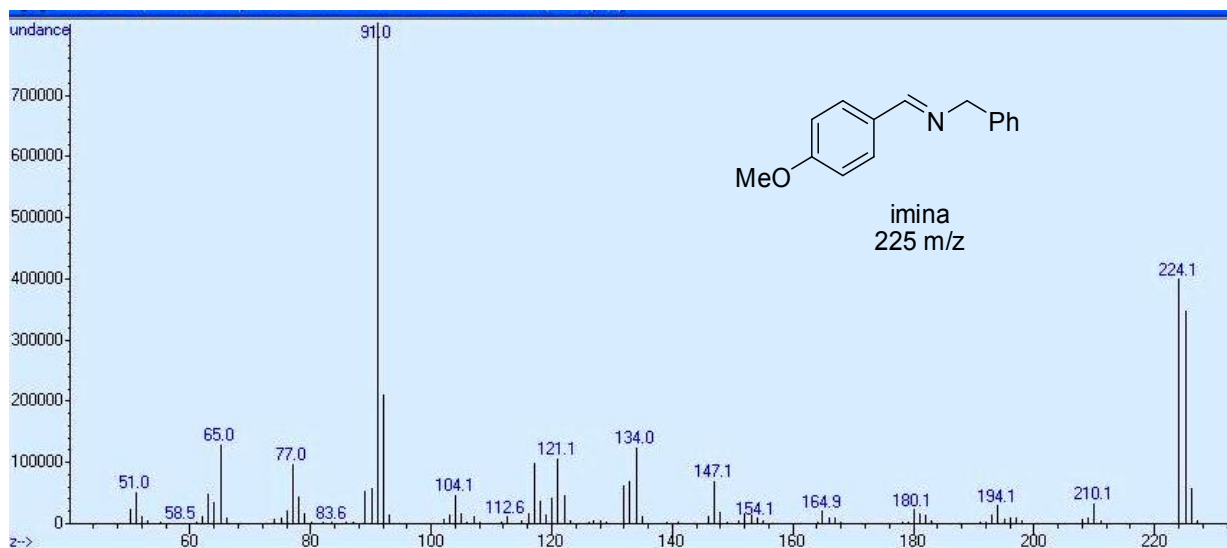
Anexo 3c. Espectro de masas de N-bencilidenbenzilamina presente en el medio de reacción.

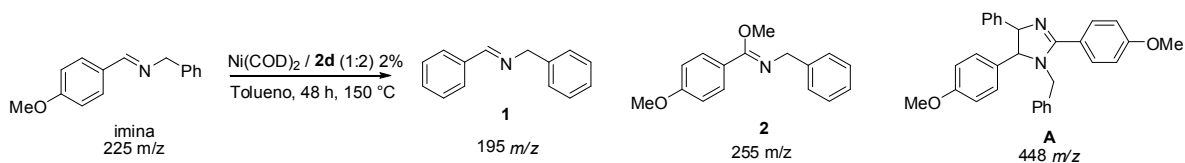
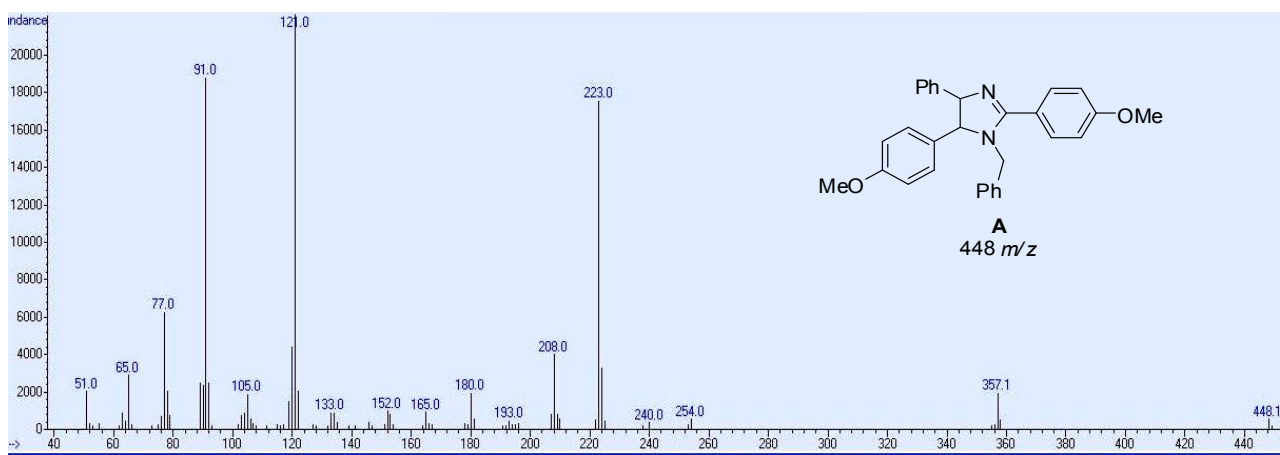
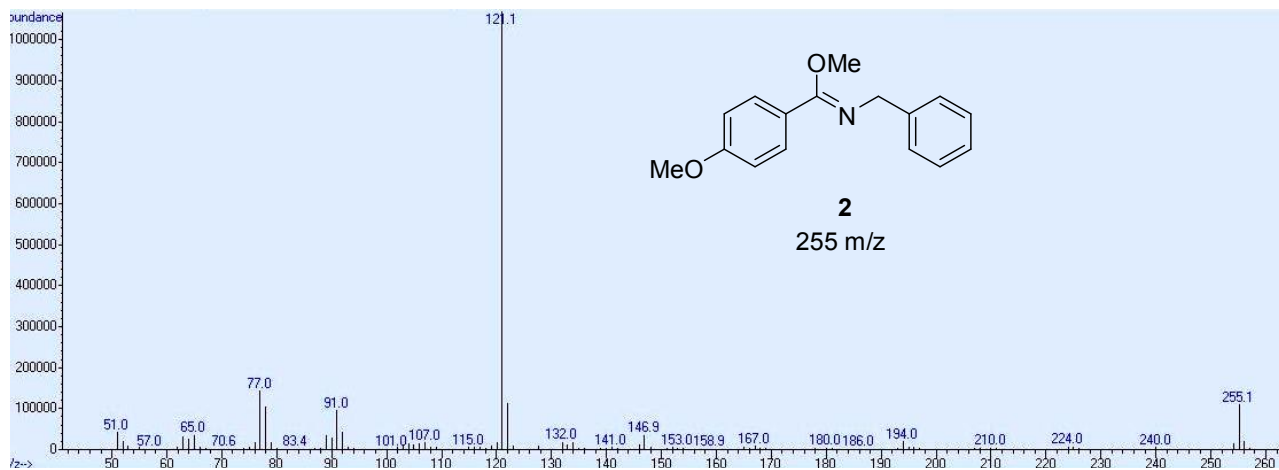
**Anexo 3d.** Espectro de masas de especie **2** presente en el medio de reacción.

**Anexo 3e.** Espectro de masas de especie **3** presente en el medio de reacción.



**Anexo 4.** Reacción de la imina funcionalizada **2** con el sistema catalítico optimizado

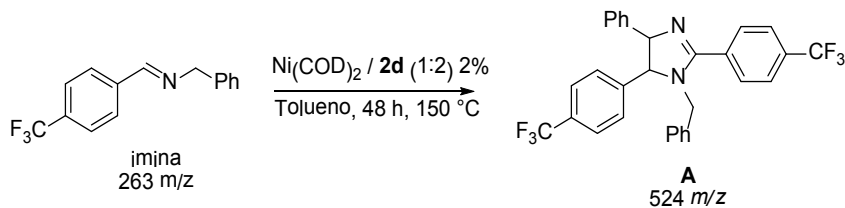


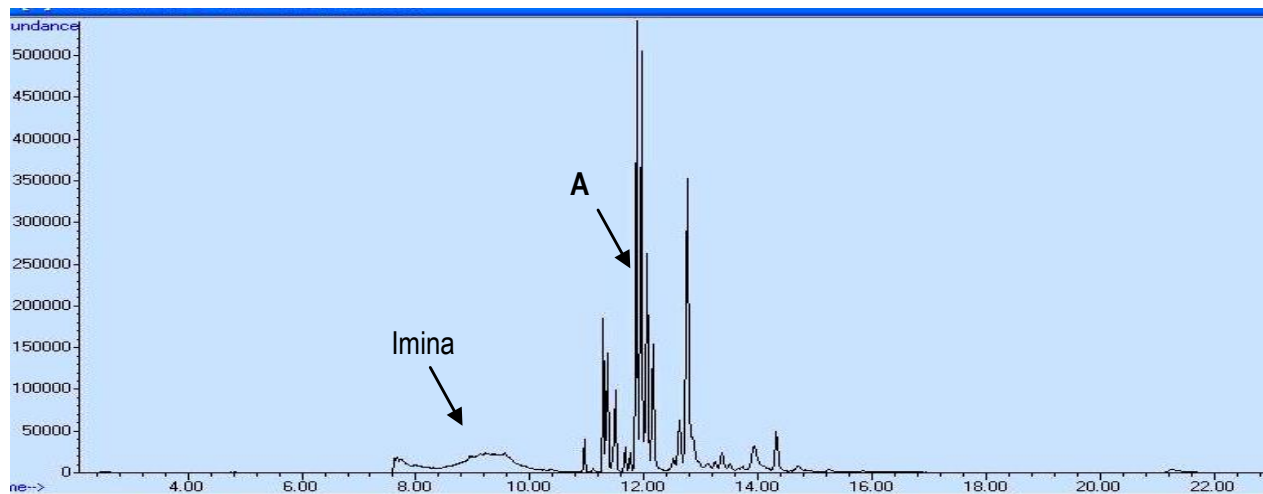


**Anexo 4a.** Cromatograma de reacción de la imina funcionalizada **2** con el sistema catalítico optimizado.

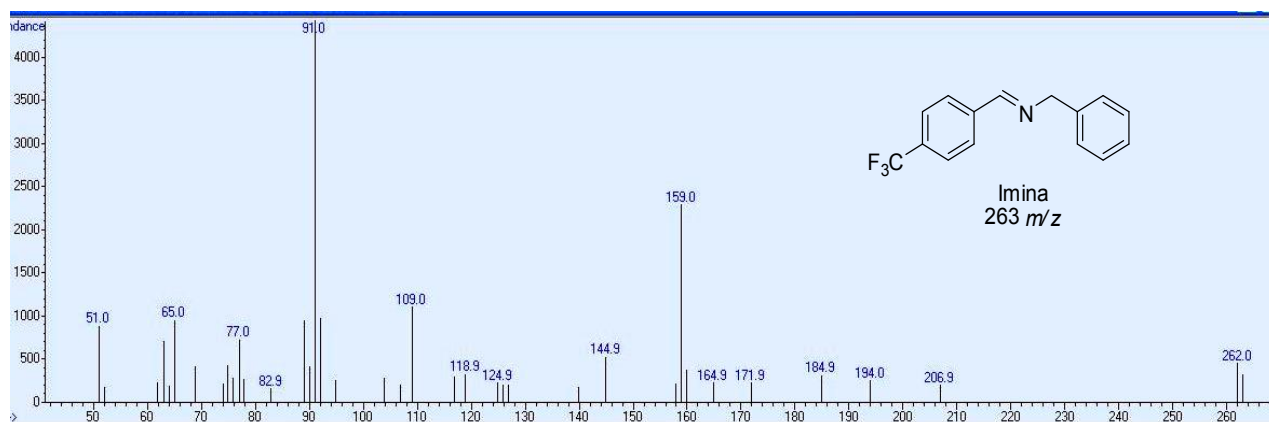
**Anexo 4b.**

Espectro de masas de la imina de





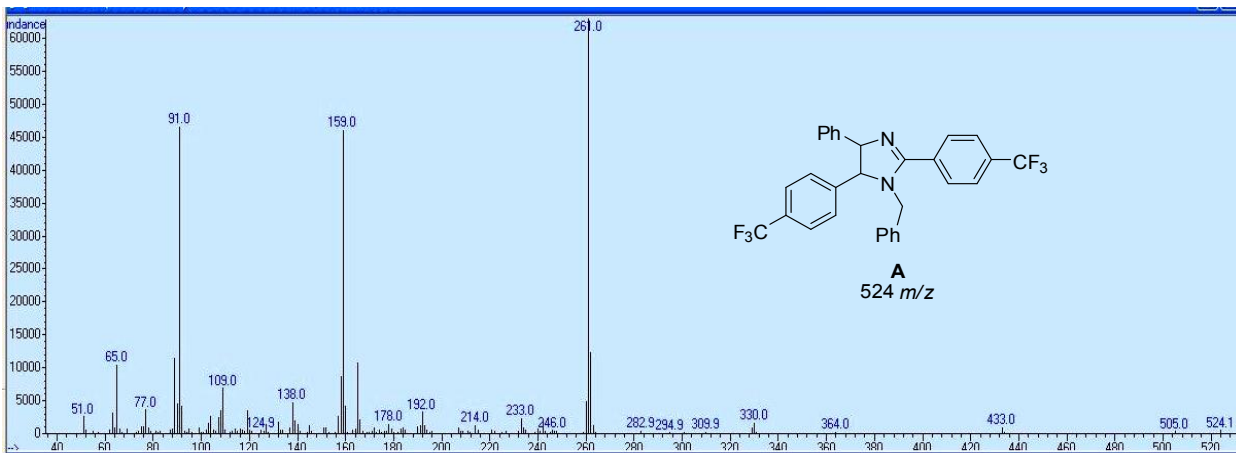
partida 2



Anexo 4c. Espectro de masas de la especie 2

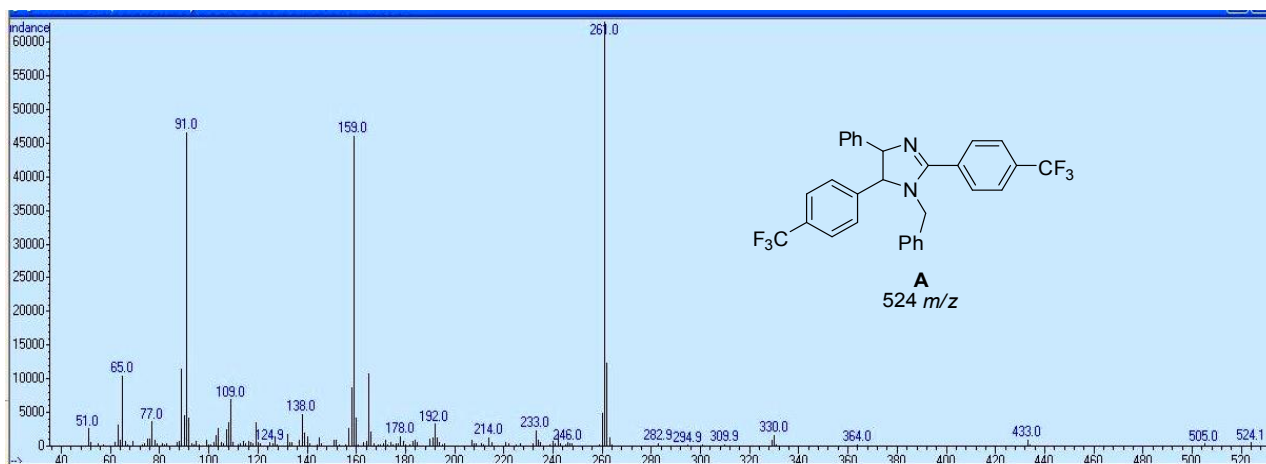
Anexo 4d. Espectro de masas de la imidazolina A correspondiente.

Anexo 5. Reacción de la imina funcionalizada 3 con el sistema catalítico optimizado. Se observó en buen rendimiento la imidazolina A. Se pudieron identificar picos en el cromatograma con los mismos iones así como patrón de fragmentación que A lo cual se atribuye a las distintas estereoisómeros o bien regiosómeros de la imidazolina A.

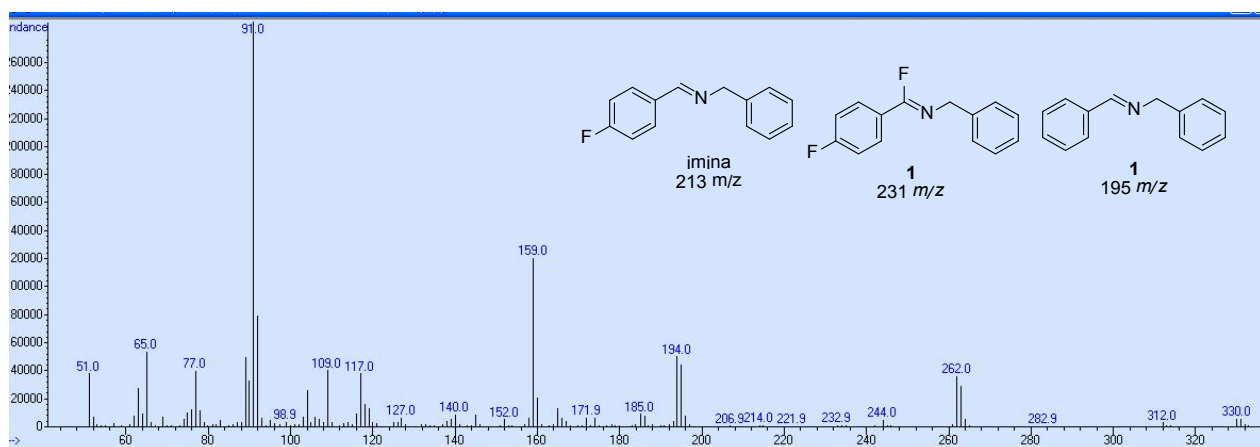
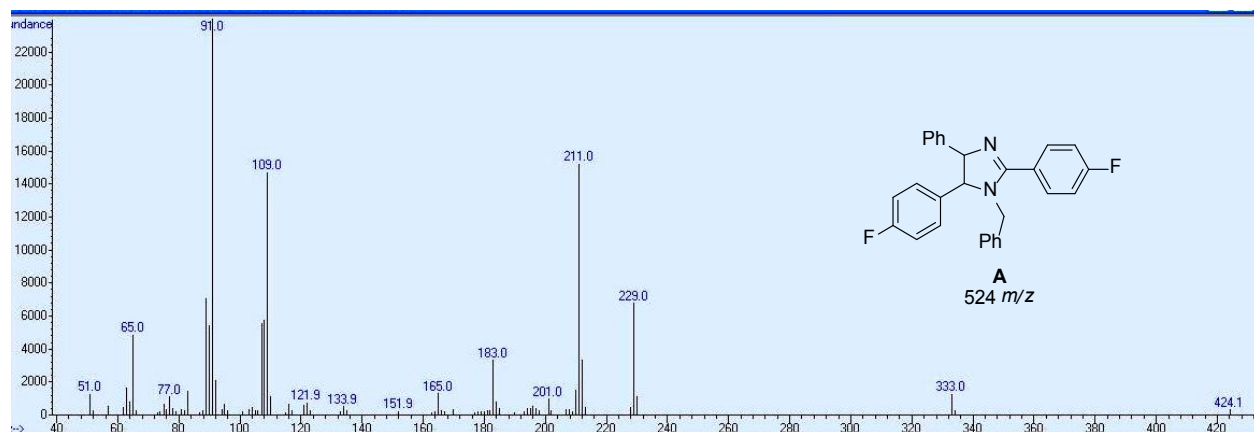


**Anexo 5a.** Cromatograma de la reacción de la imina funcionalizada **3** con el sistema catalítico optimizado.

**Anexo 5b.** Espectro de masas de la imina de partida **3**.



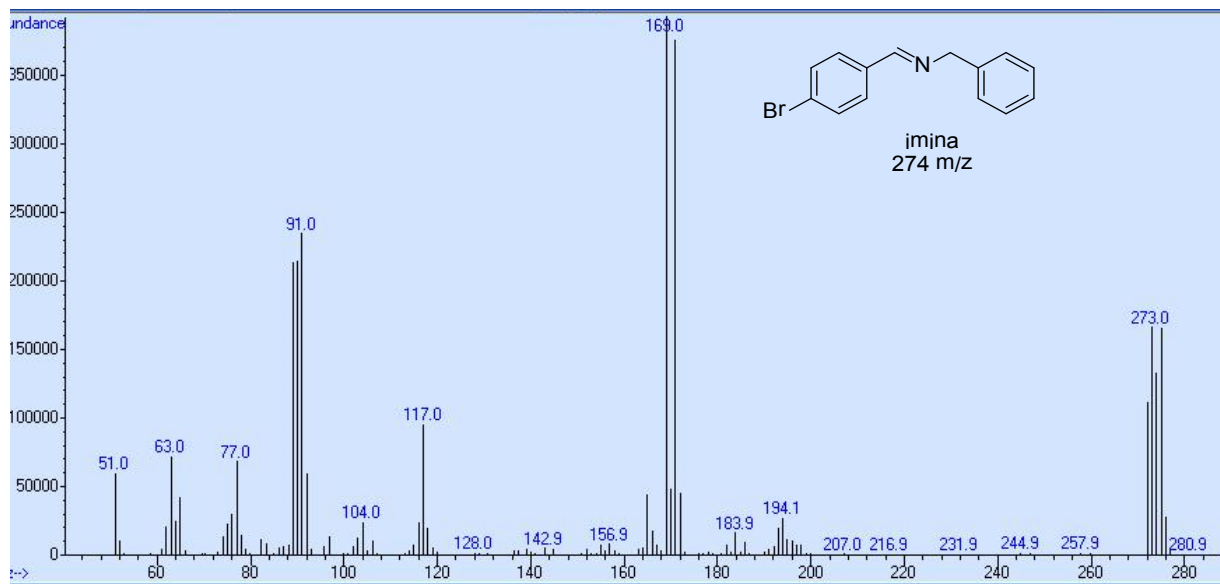
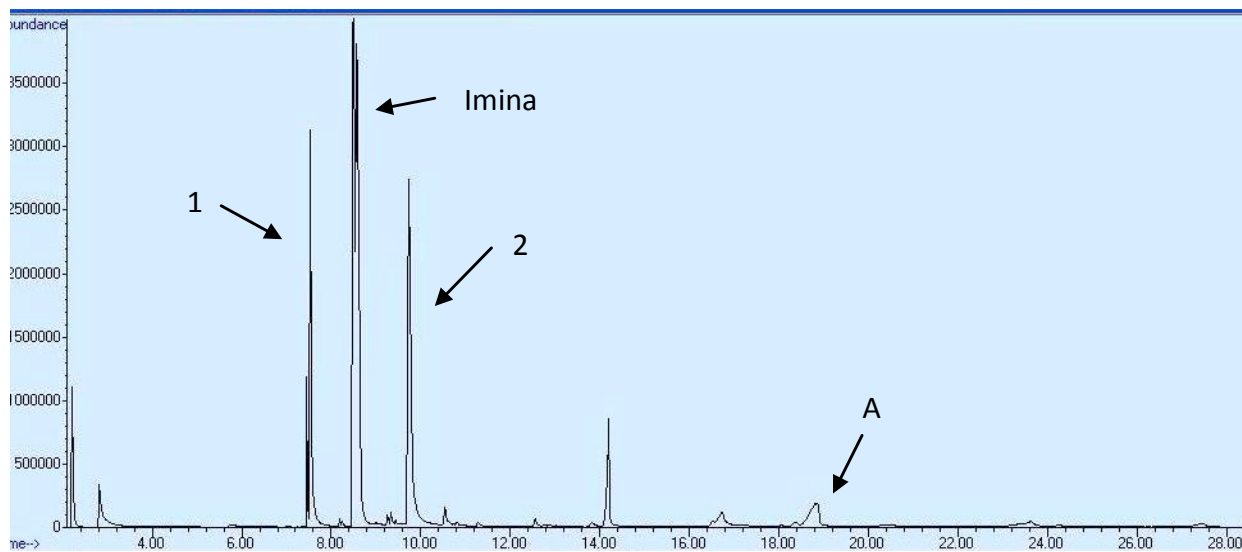


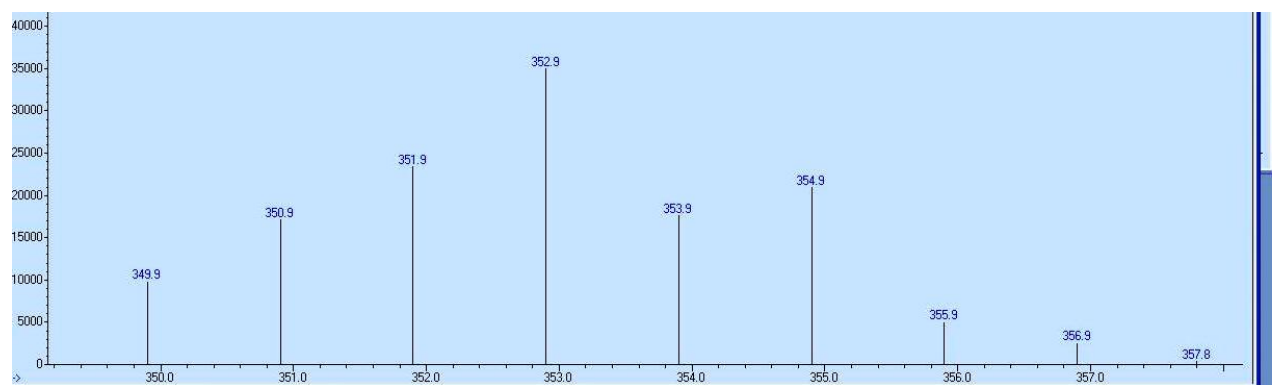
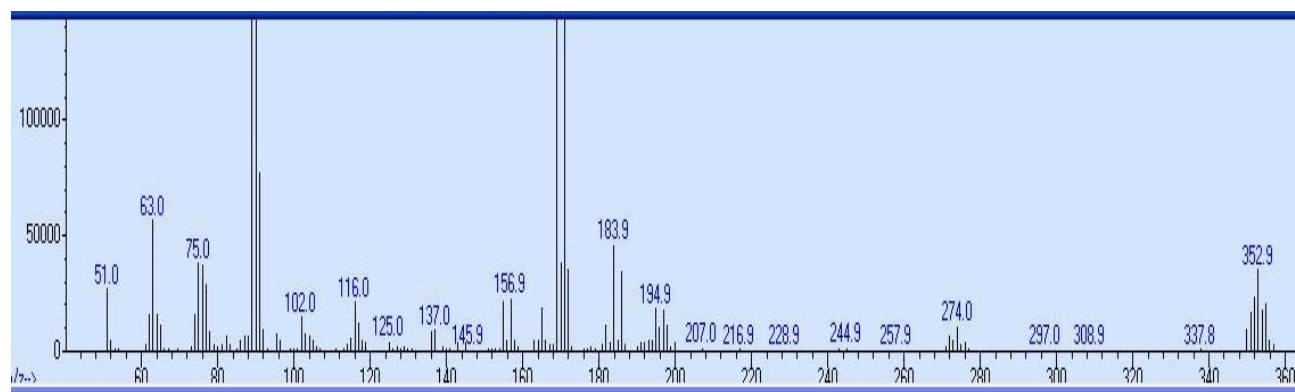
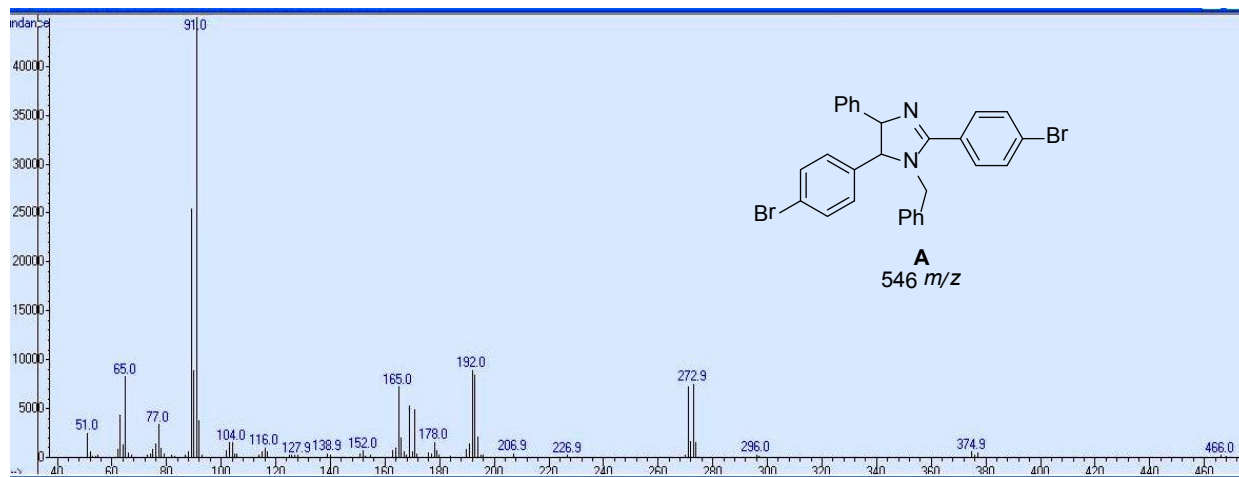


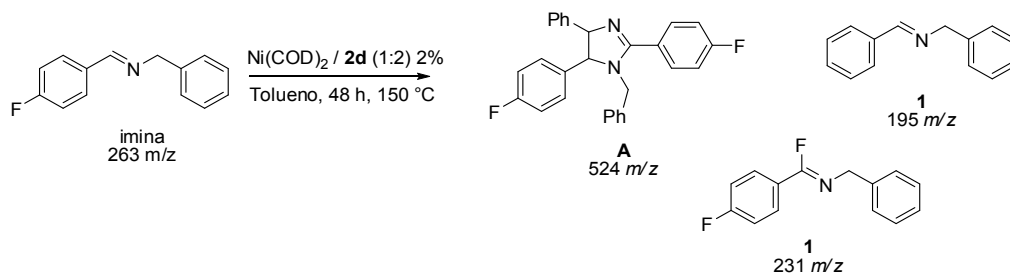
### Anexo 5c. Espectro de masas de la imidazolina **A** correspondiente

**Anexo 6.** Reacción de la imina **4**. Se observaron picos correspondientes a la respectiva imidazolina

**A** y aunque no por picos separados, productos de transferencia de flúor.





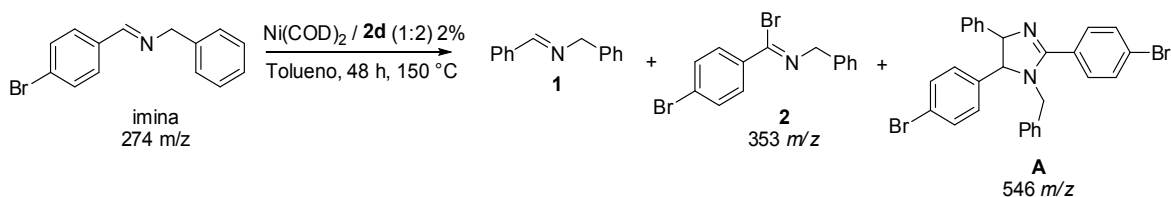


**Anexo 6a.** Cromatograma de la reacción con la imina **4** usando el sistema catalítico optimizado.

**Anexo 6b.** Espectro de masas de la imidazolina **A** correspondiente

**Anexo 6c.** Espectro de masas de las especies observadas en donde el fluor ha sido transferido.

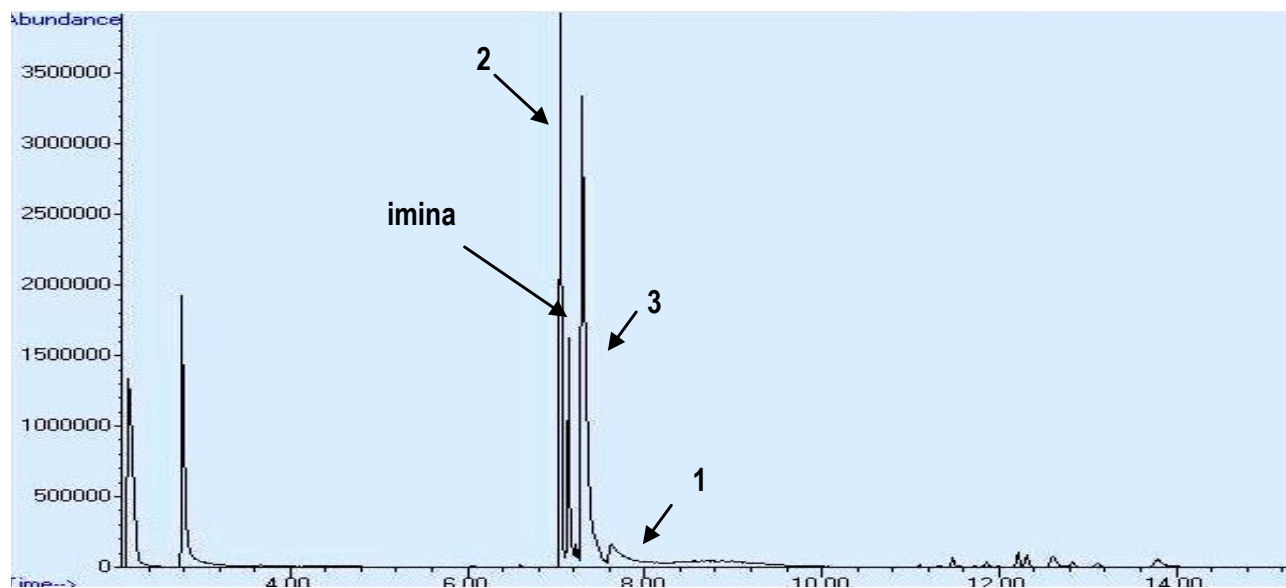
**Anexo 7.** Resultados con la imina **5**, se observaron bajos rendimientos de la imidazolina **A** y productos de transferencia de bromo. Se presenta una ampliación del ion molecular del producto que contiene dos átomos de bromo observado en el espectro de masas así como la distribución isotópica calculada para la misma especie, adicionalmente, la misma especie calculada menos un proton. Se observa que el pico experimental es la suma de dichas especies.



**Anexo 7a.** Cromatograma de la reacción de la imina **5** con el sistema catalítico optimizado.

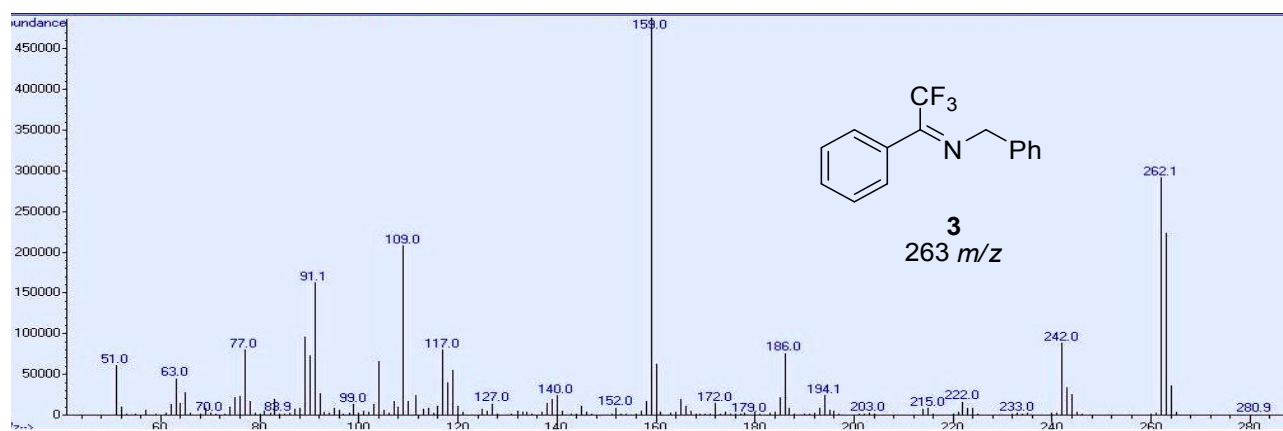
**Anexo 7b.** Espectro de masas de la imina de partida.

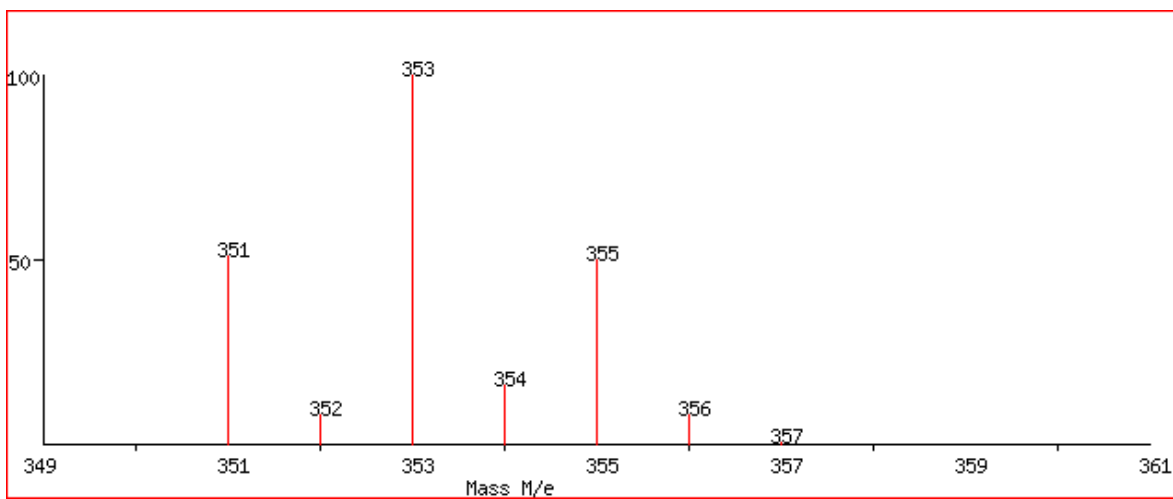
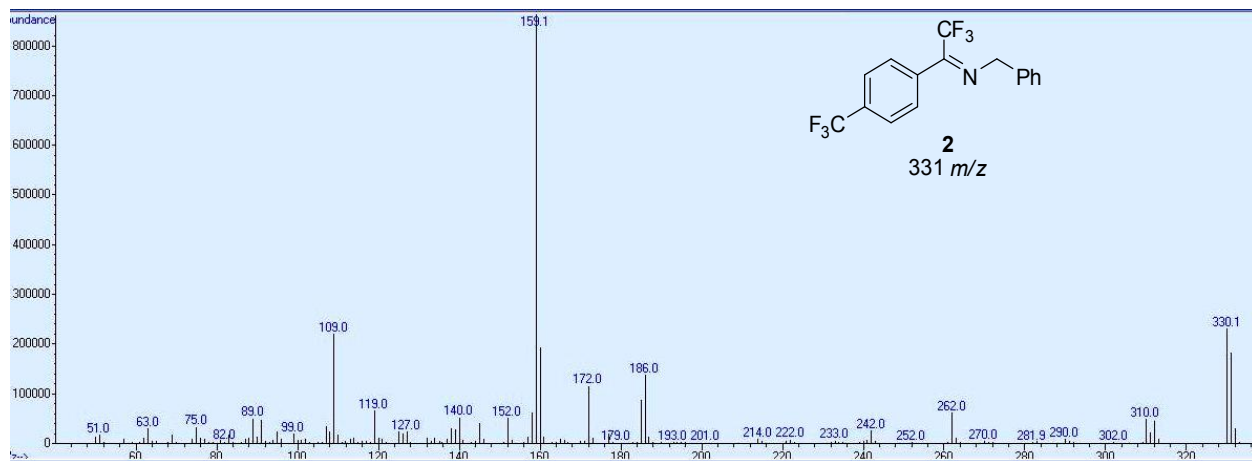
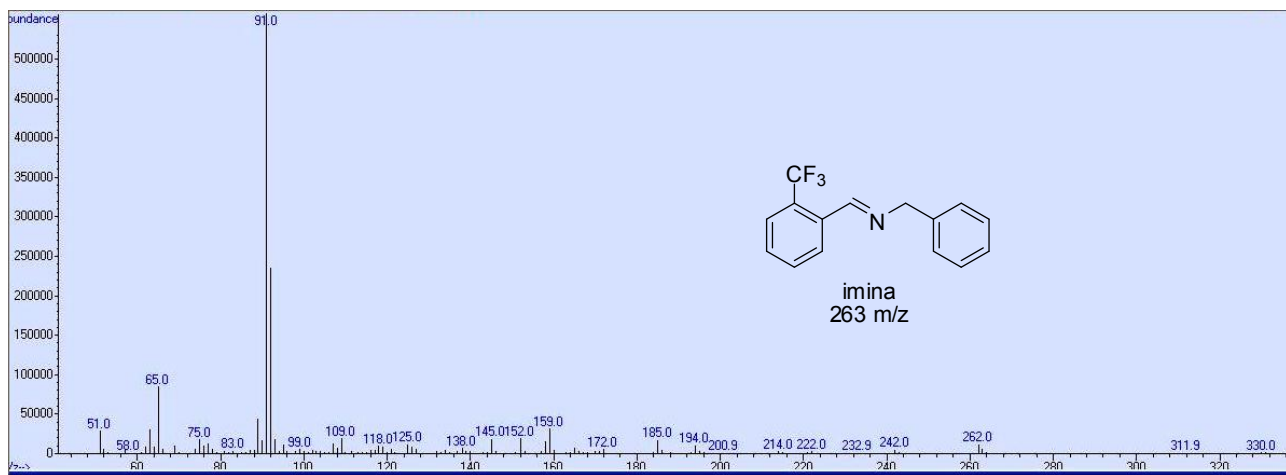
**Anexo 7c.** Espectro de masas de la imidazolina correspondiente.

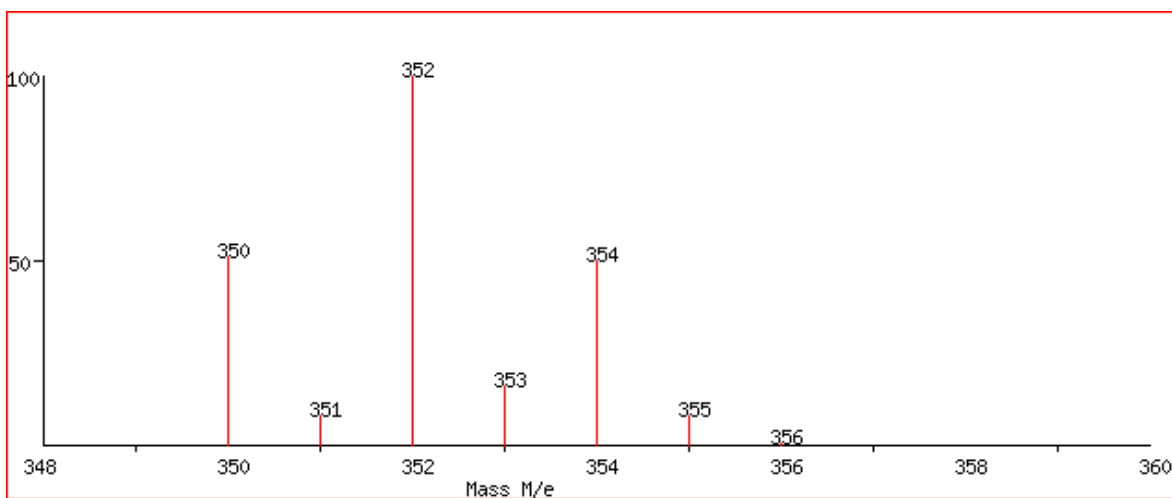
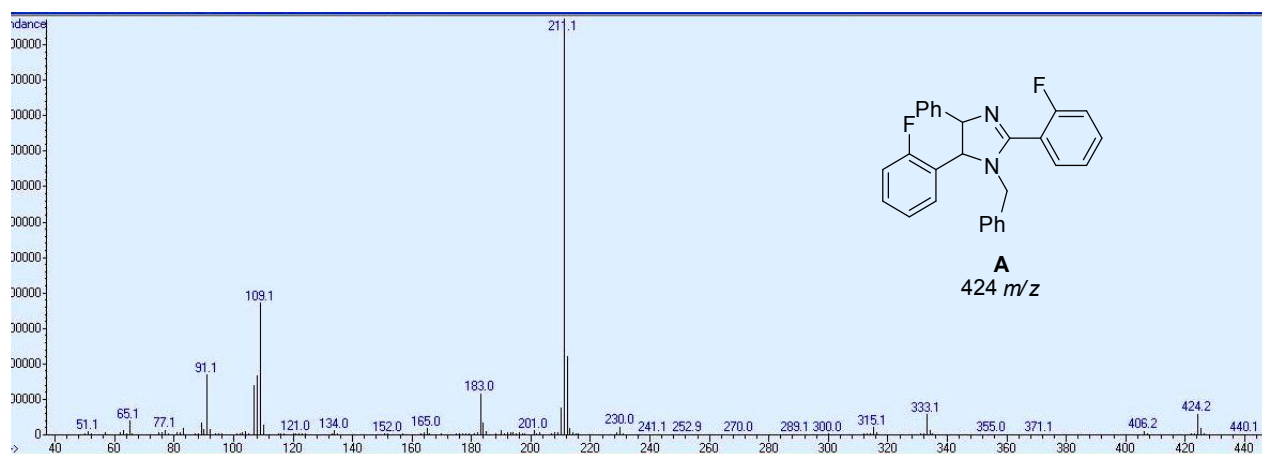
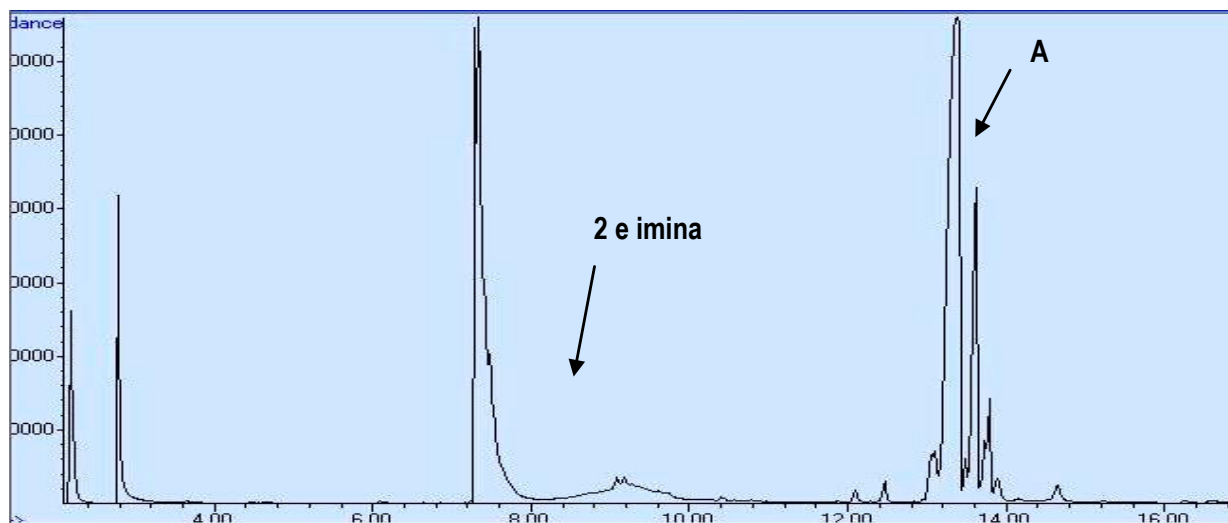


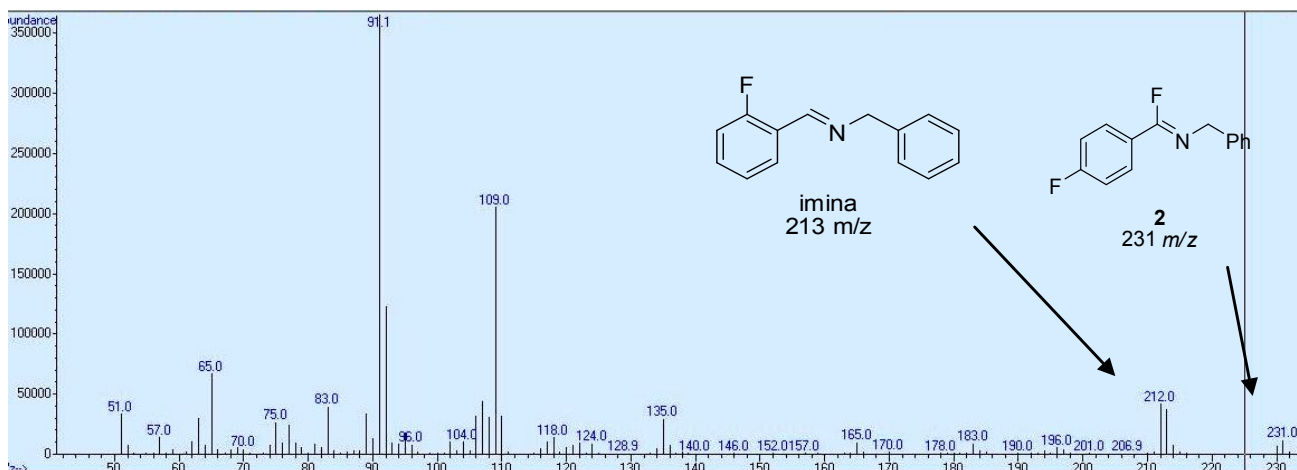
**Anexo 7d.** Espectro de masas de la imina doblemente bromada.

**Anexo 7e.** Ampliación del pico correspondiente al ion molecular de la imina doblemente bromada.



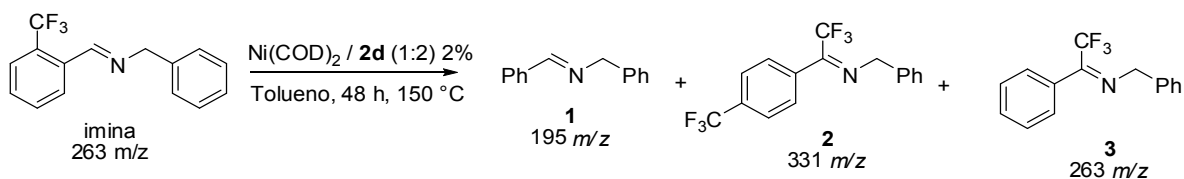






**Anexo 7f.** Distribuciones isotópicas teóricas calculadas para el ion molecular de la imina doblemente bromada y su respectiva pérdida de protón (fragmentación característica en este tipo de sistemas).

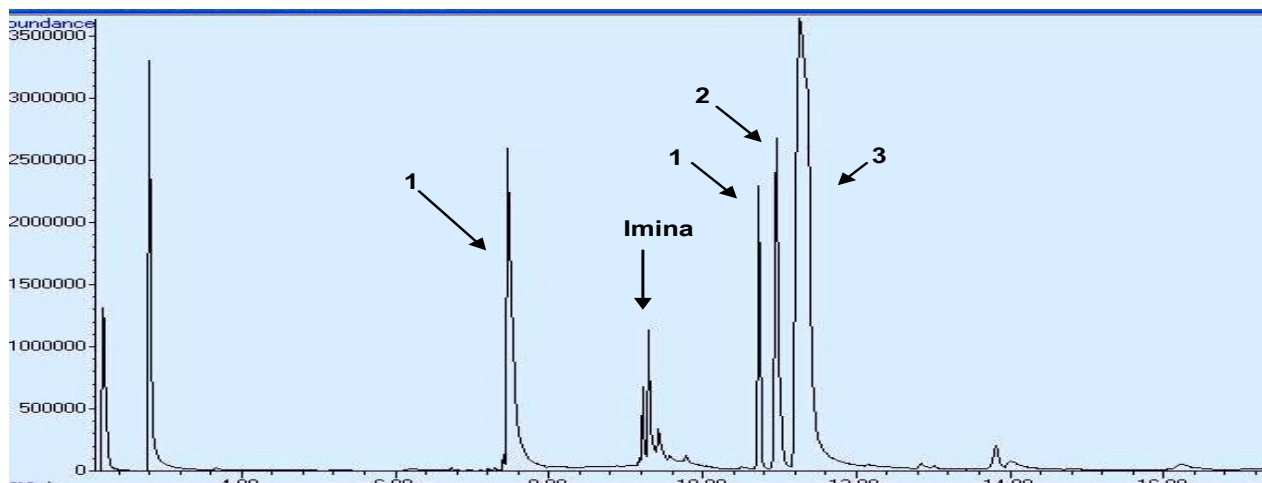
**Anexo 8.** Reacción de la imina **6** con el sistema catalítico optimizado



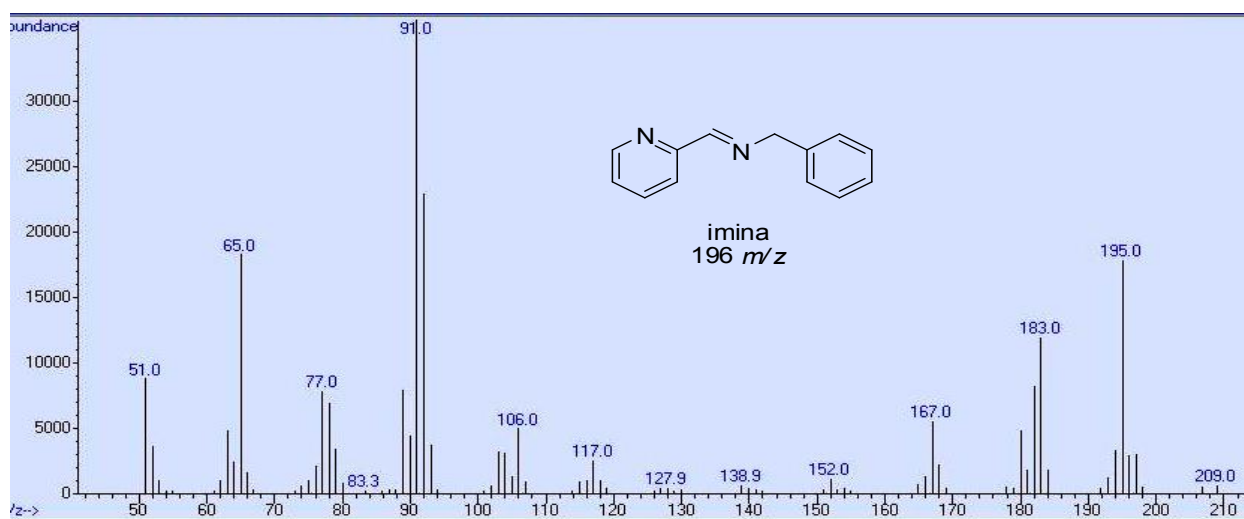
**Anexo 8a.** Cromatograma de la reacción de la imina **6** con el sistema catalítico optimizado

**Anexo 8b.** Espectro de masas de la especie **3**.

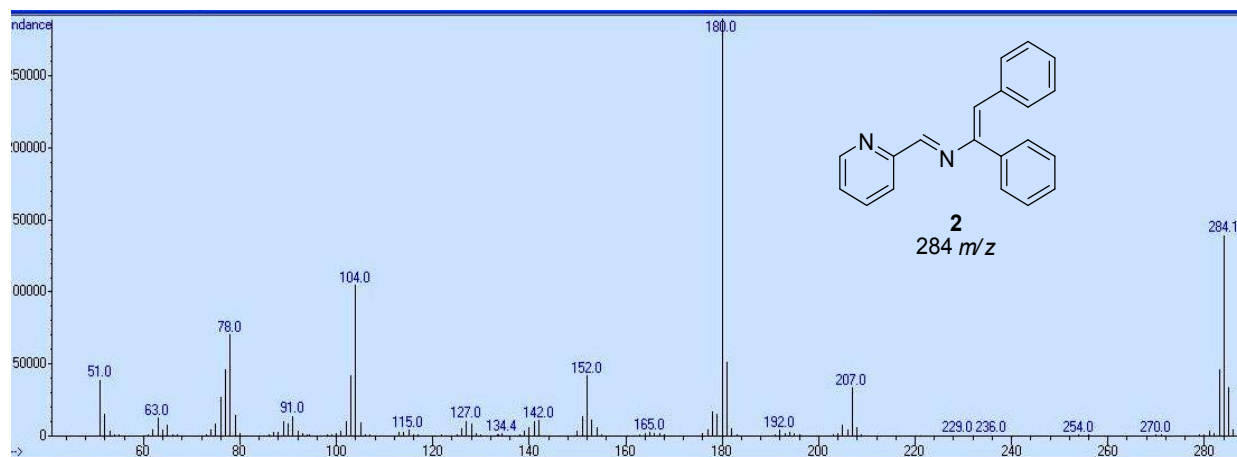




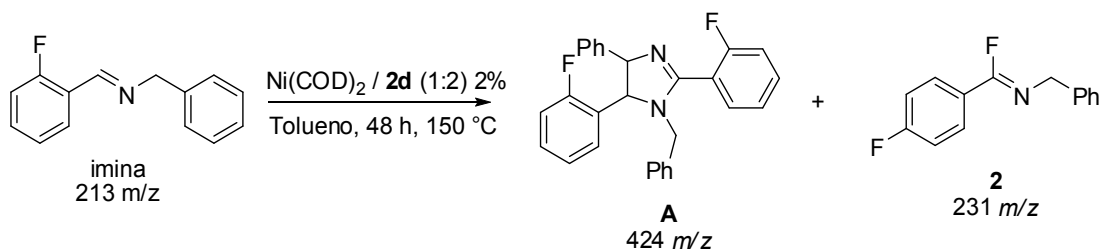
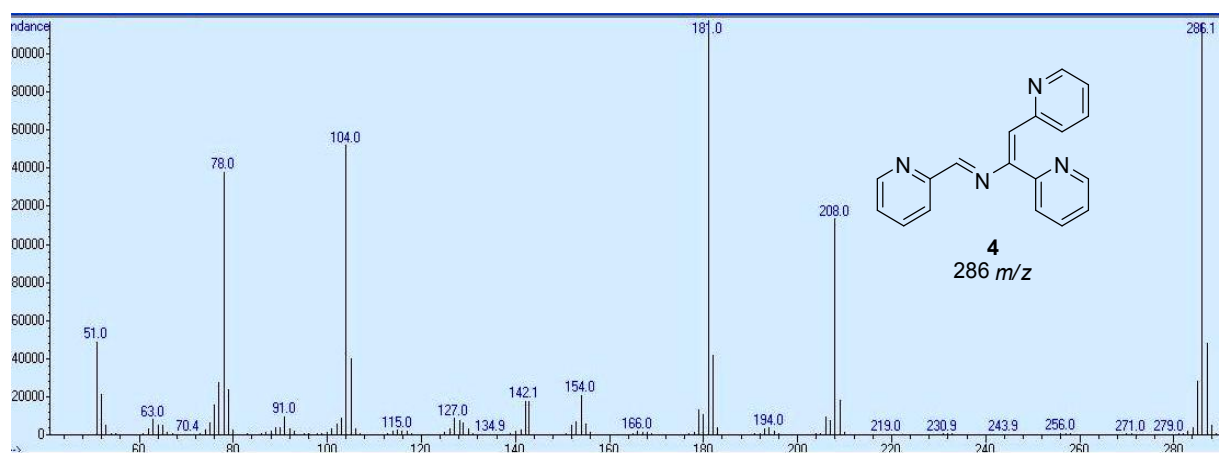
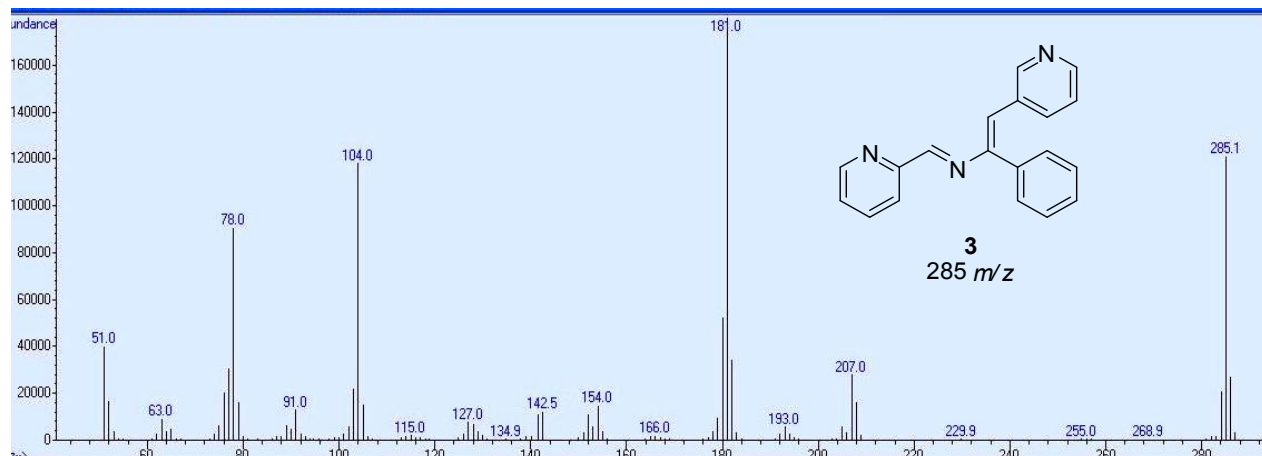
Anexo 8c. Espectro de masas de la especie de la imina.



Anexo 8d. Espectro de masas de la especie con doble grupo funcional CF<sub>3</sub>.

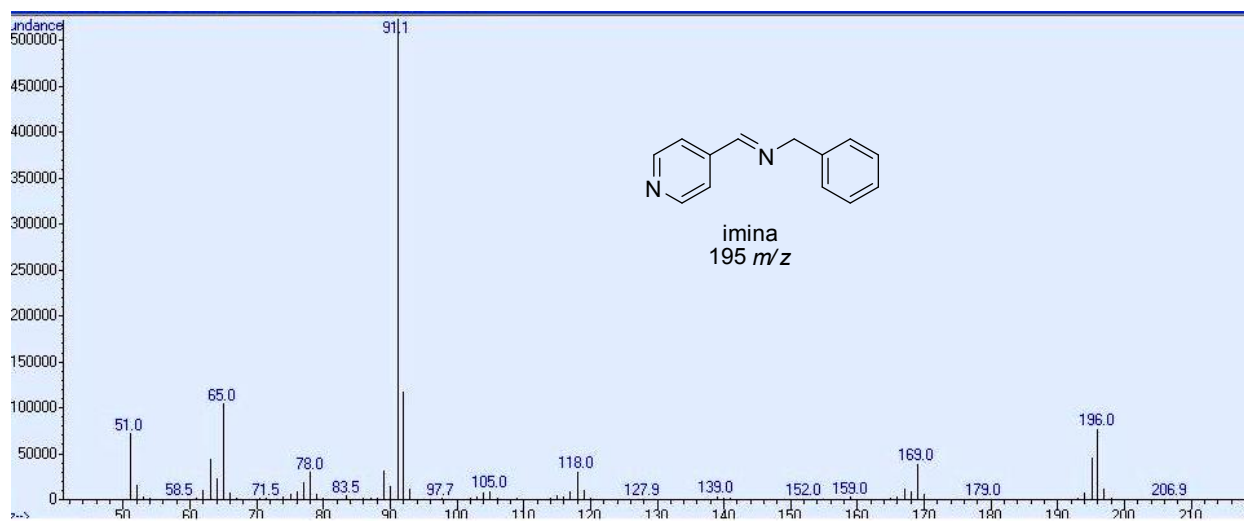
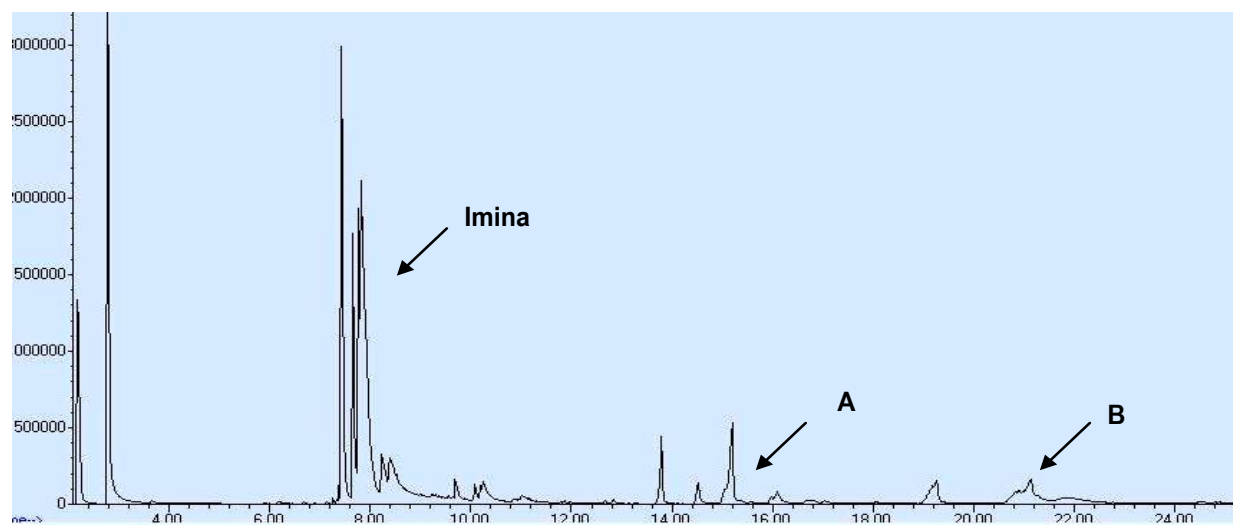


Anexo 9. Reacción de imina 7 con el sistema catalítico optimizado.

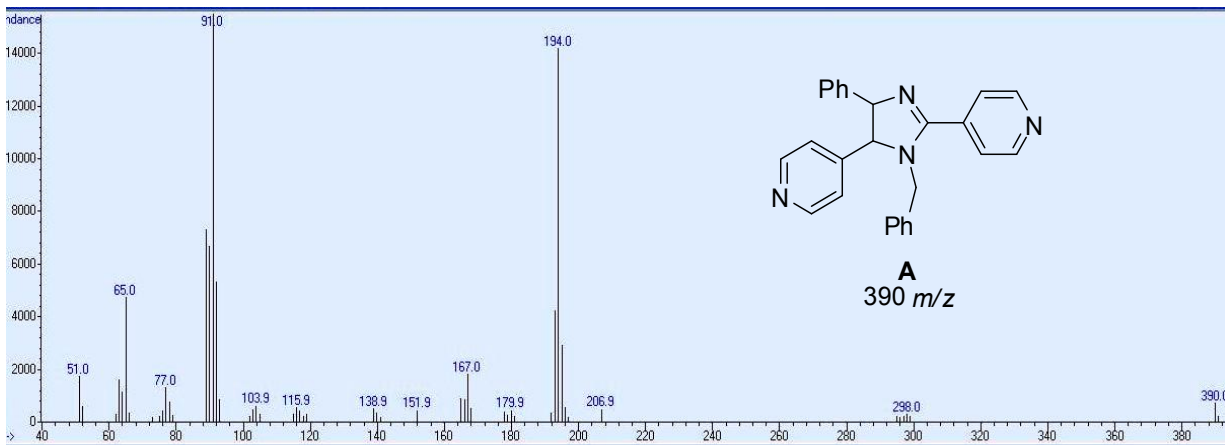


**Esquema 9a.** Cromatograma de la reacción de la imina **7** con el sistema catalítico optimizado.

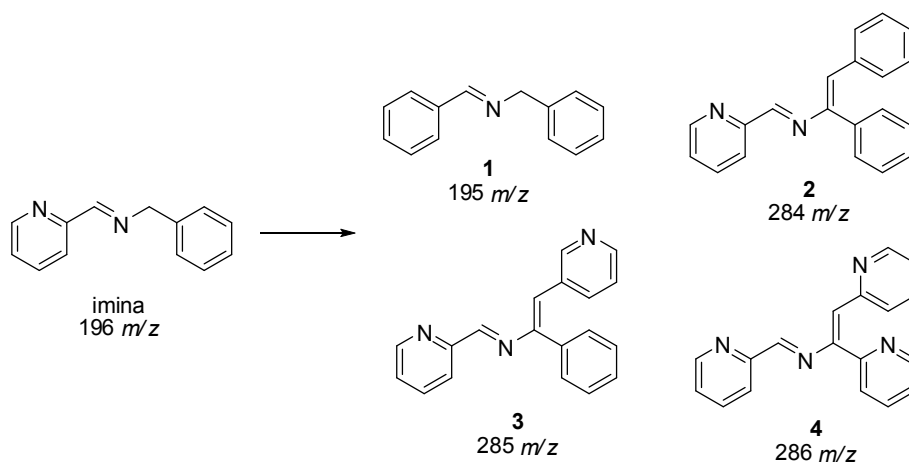
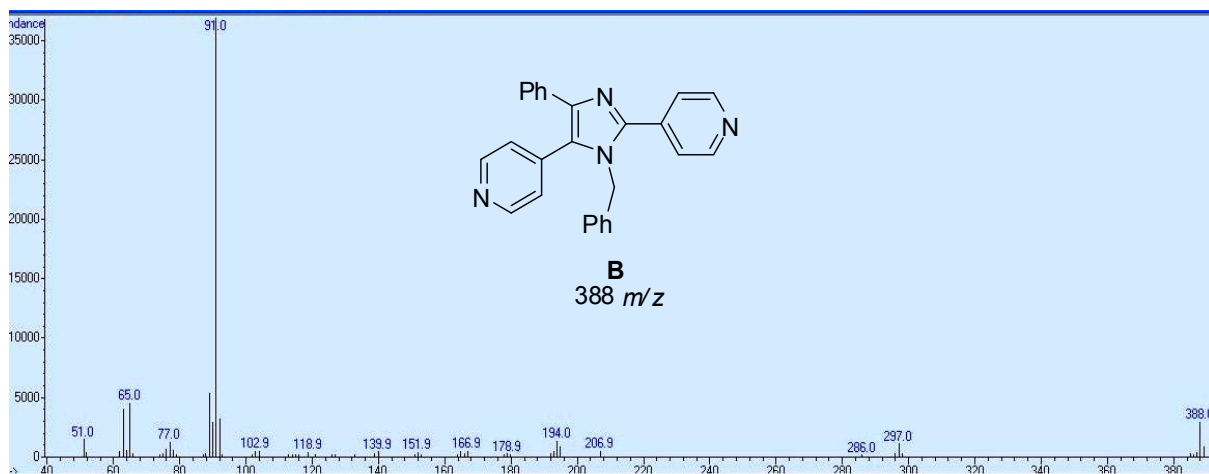
**Esquema 9b.** Espectro de masas de la correspondiente imidazolina.



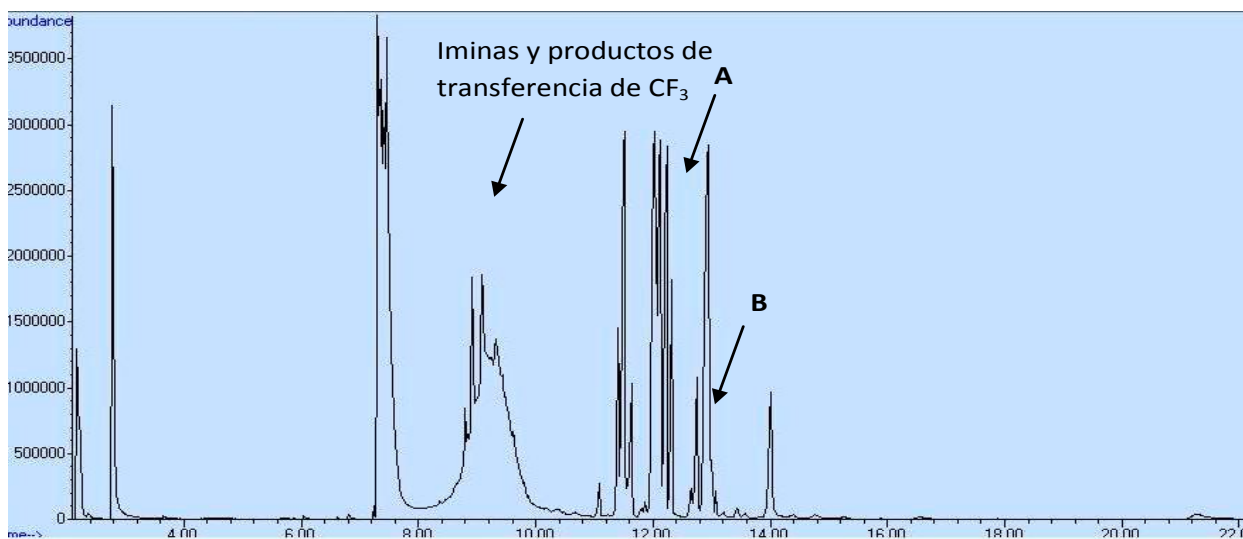
Esquema 9c. Espectro de masas de los productos de transferencia de fluor.



Anexo 10. Reacción de la imina **8** con el sistema catalítico optimizado.



**Anexo 10a.** Cromatograma de la reacción de la imina **8** con el sistema catalítico optimizado.



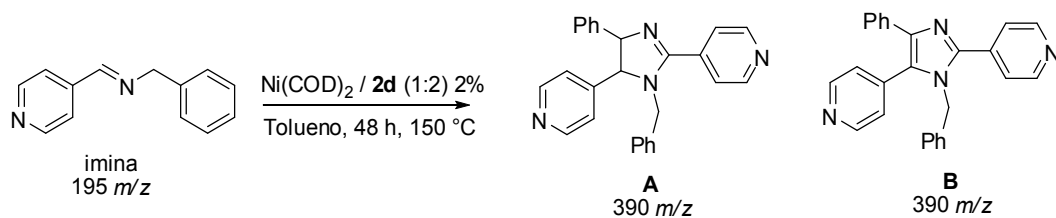
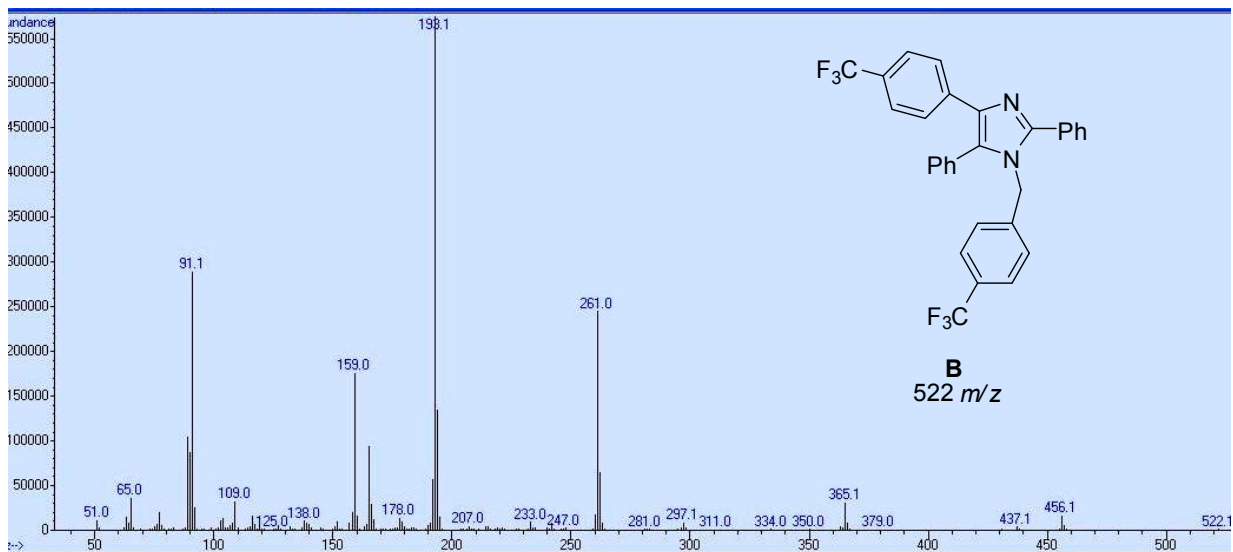
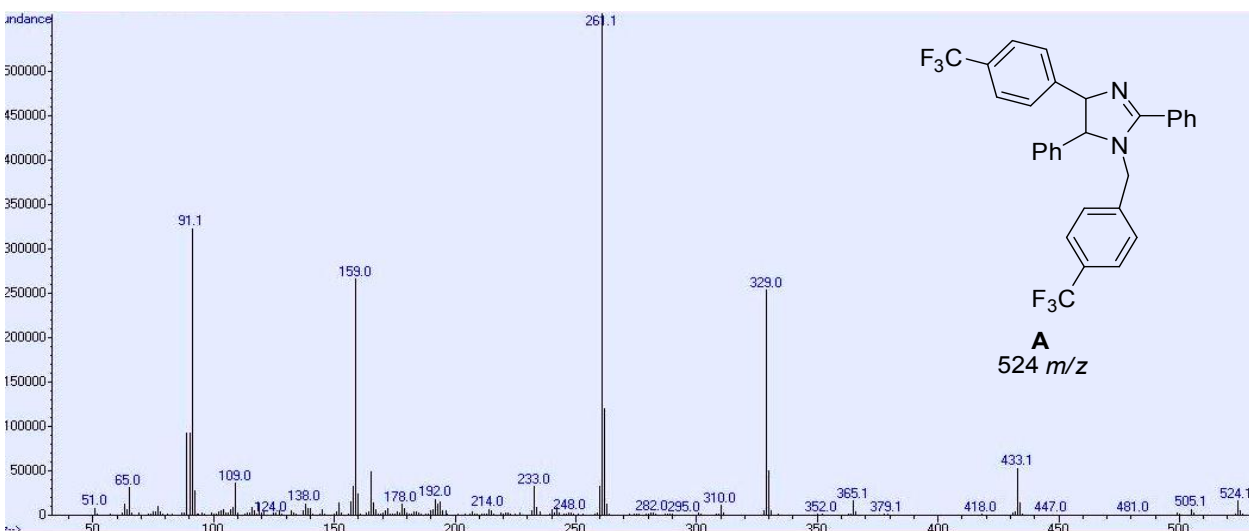
**Anexo 10b.** Espectro de masas de la imina de partida.

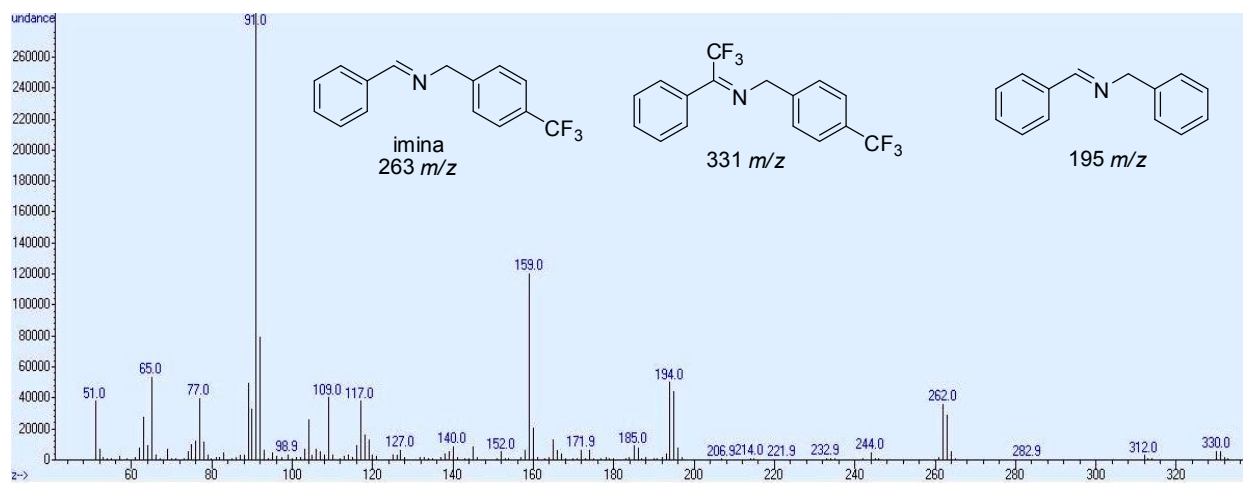
**Anexo 10c.** Espectro de masas de la especie 2.

**Anexo 10d.** Espectro de masas de la especie 3.

**Anexo 10e.** Espectro de masas de la especie 4.

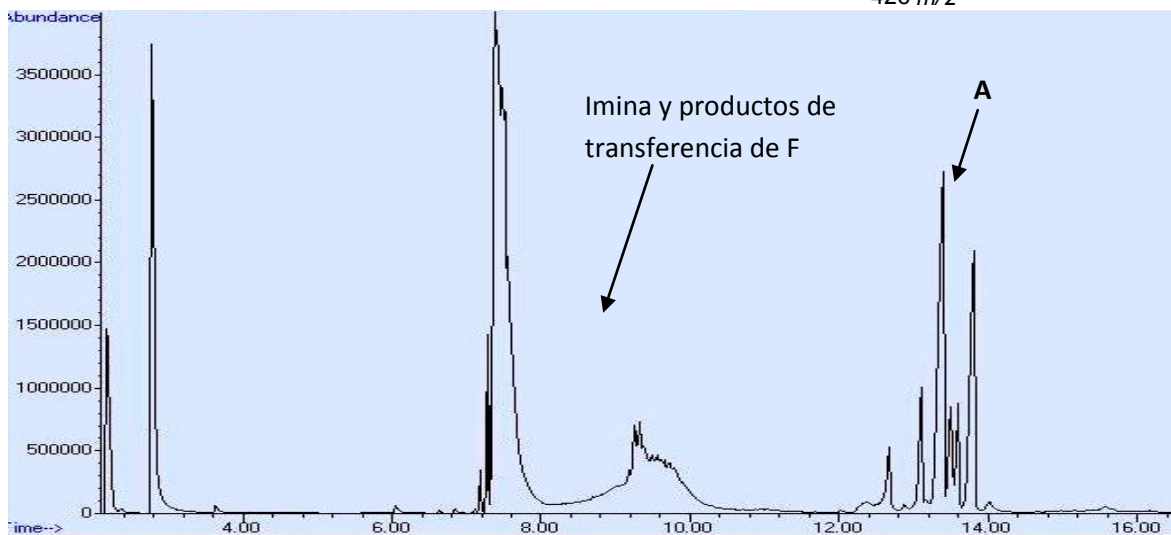
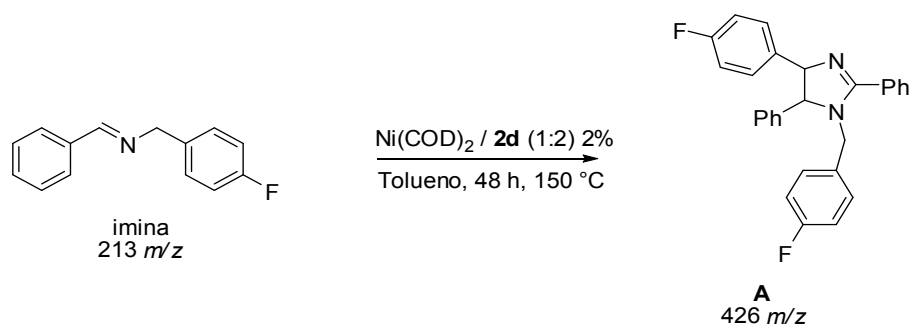
**Anexo 11.** Reactividad de la imina **9**. Se observaron los imidazolinas **A** y **B** correspondientes

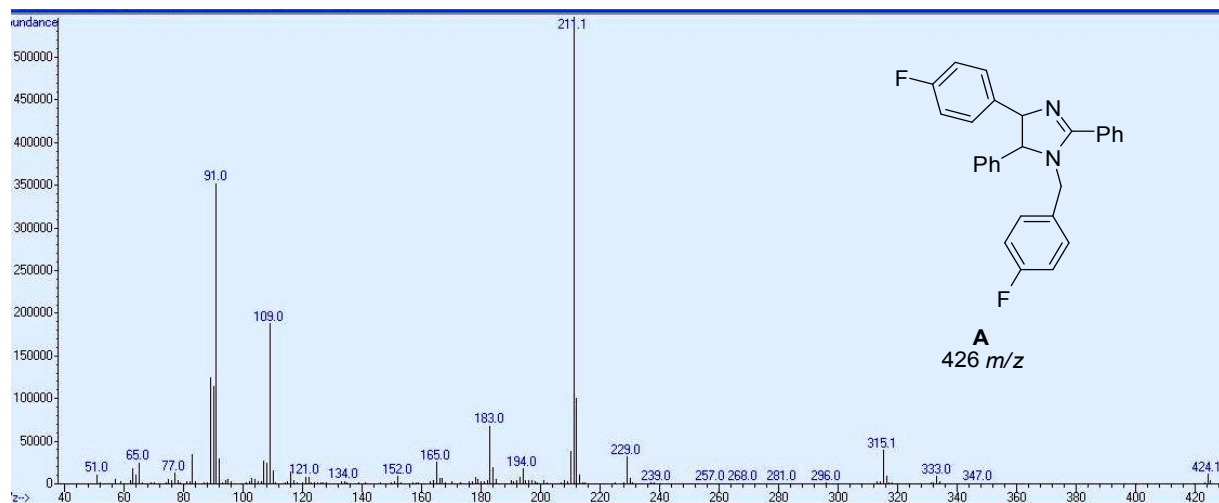




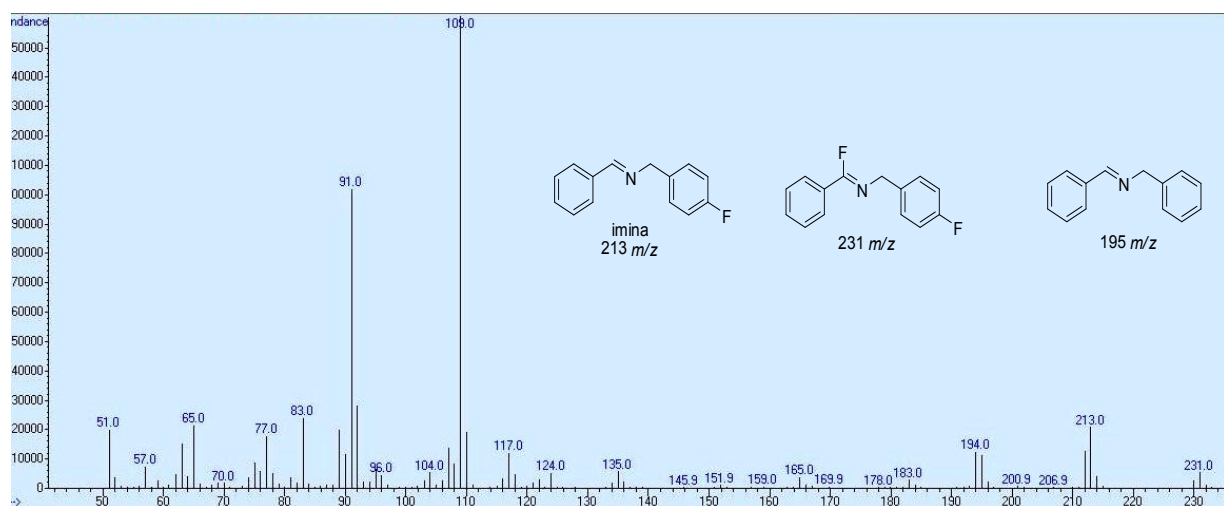
Anexo 11a. Cromatograma de la reacción de la imina **9** con el sistema catalítico optimizado.

Anexo 11b. Espectro de masas de la imina **9**



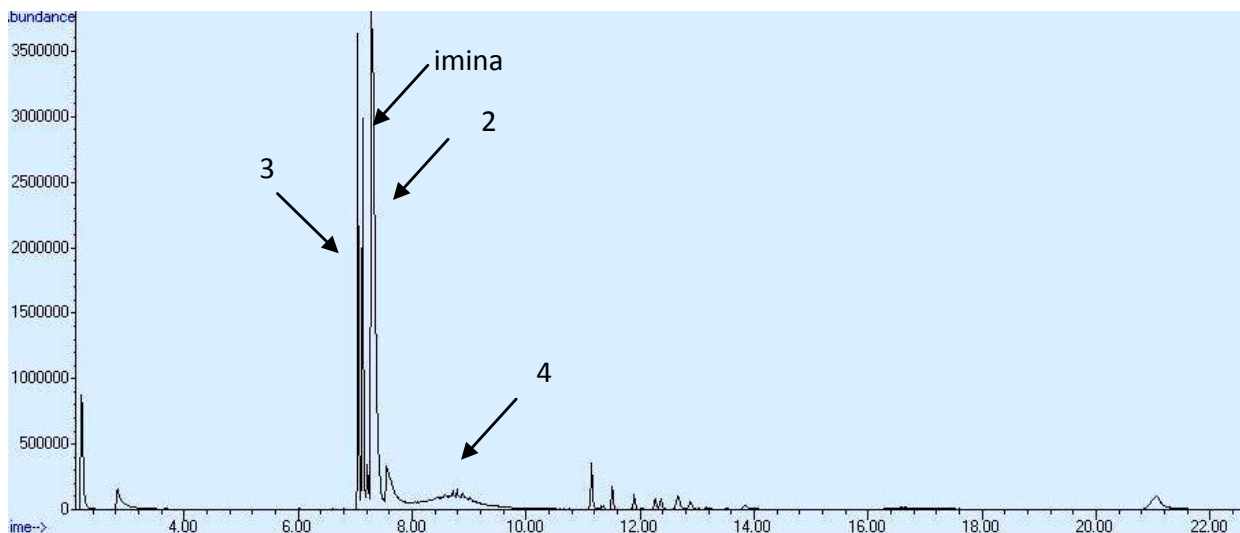


Anexo 11c. Espectro de masas de la imidazolina A

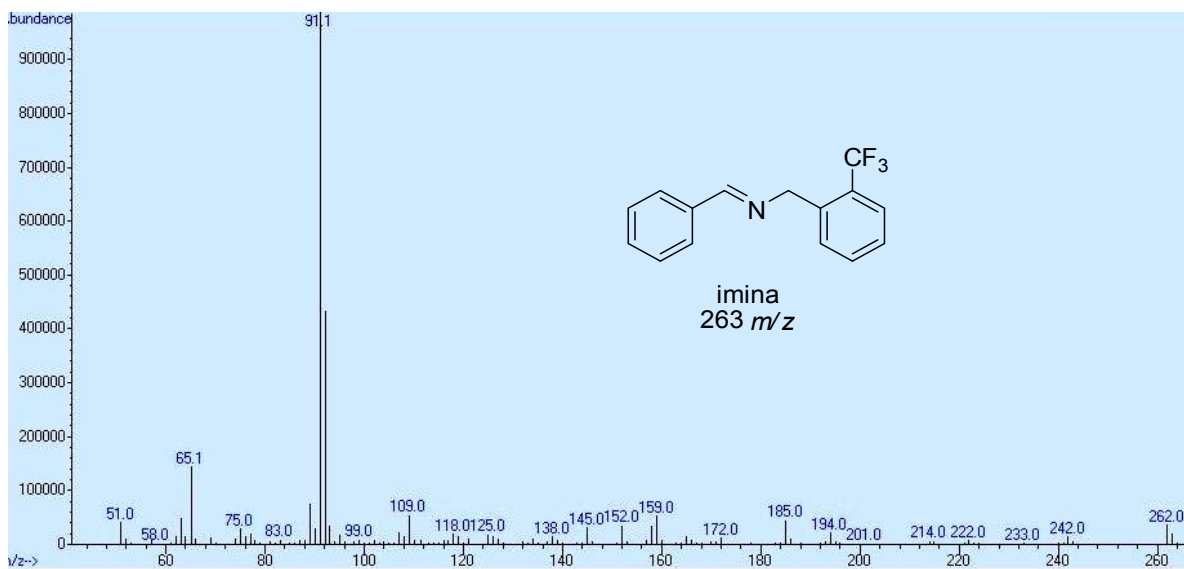


Anexo 11d. Espectro de masas del imidazol B

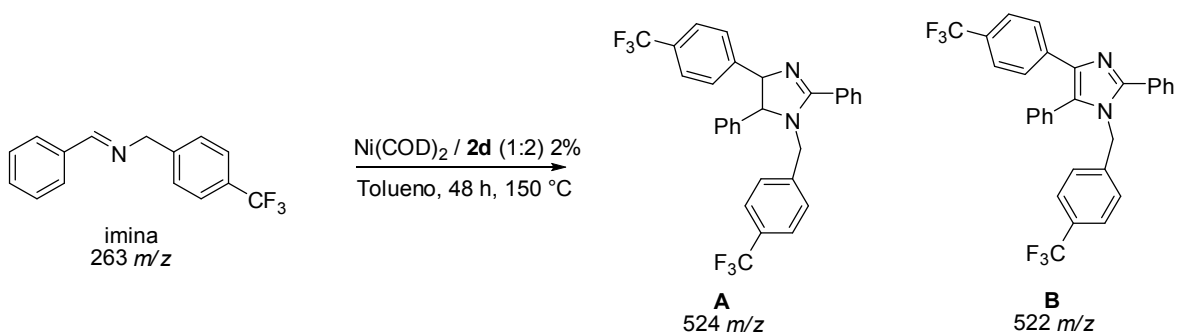
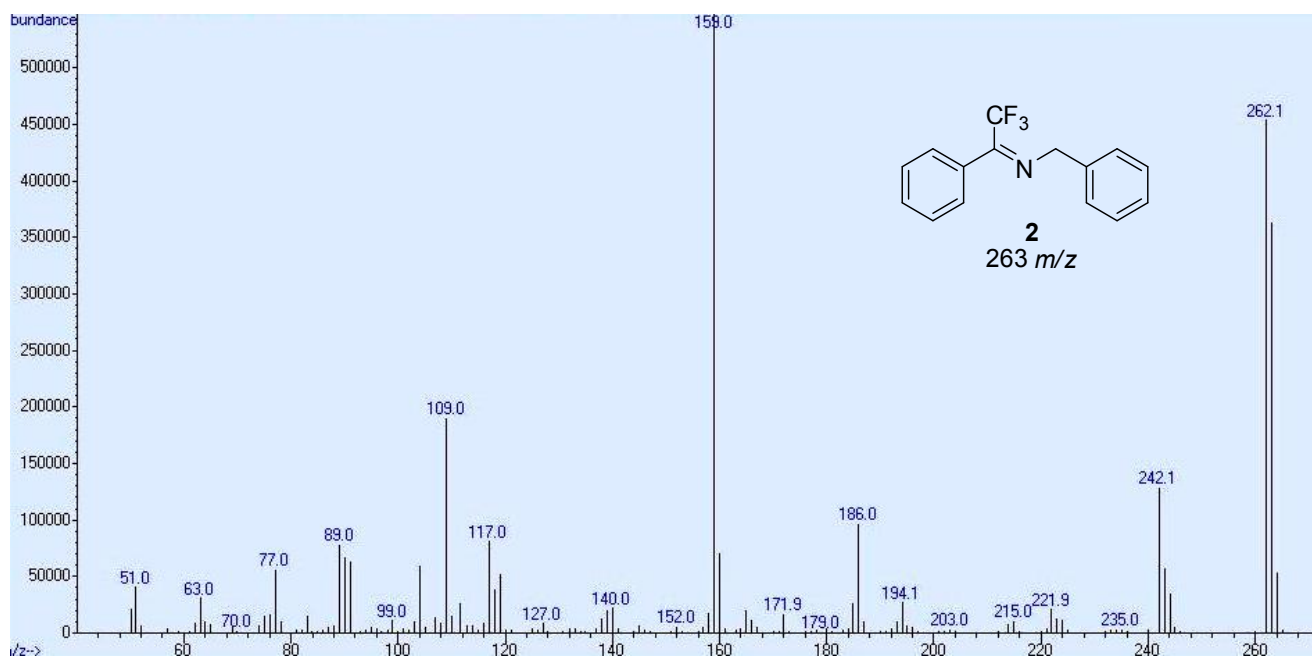
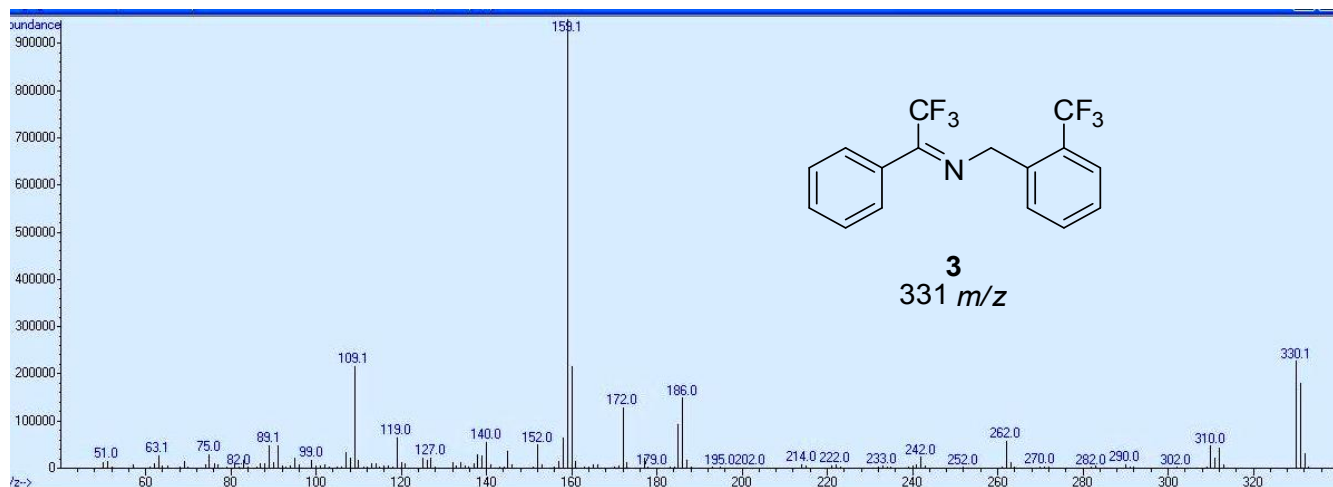




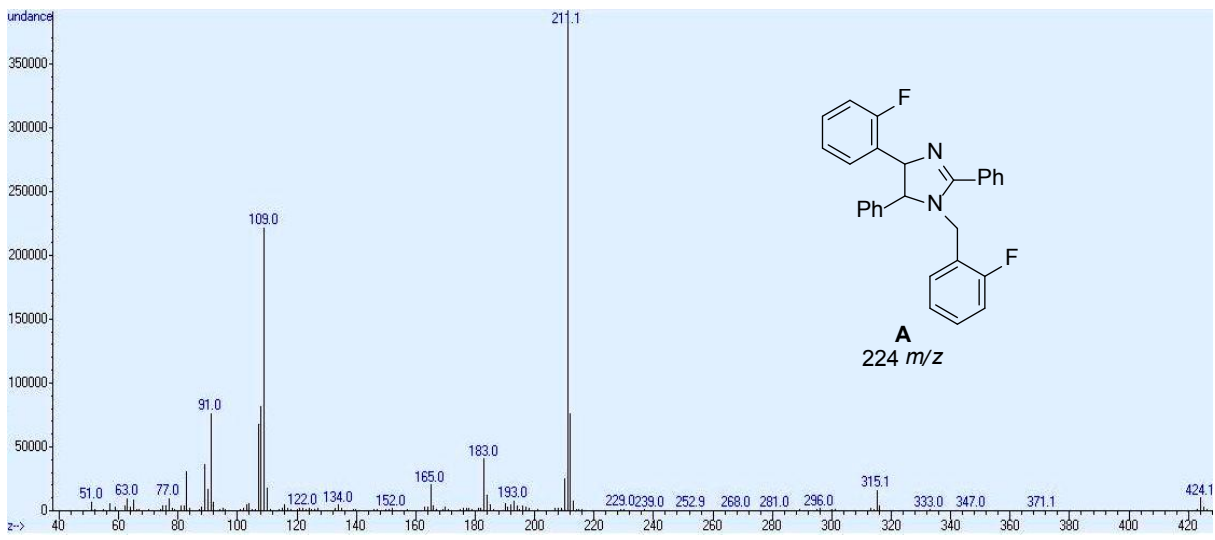
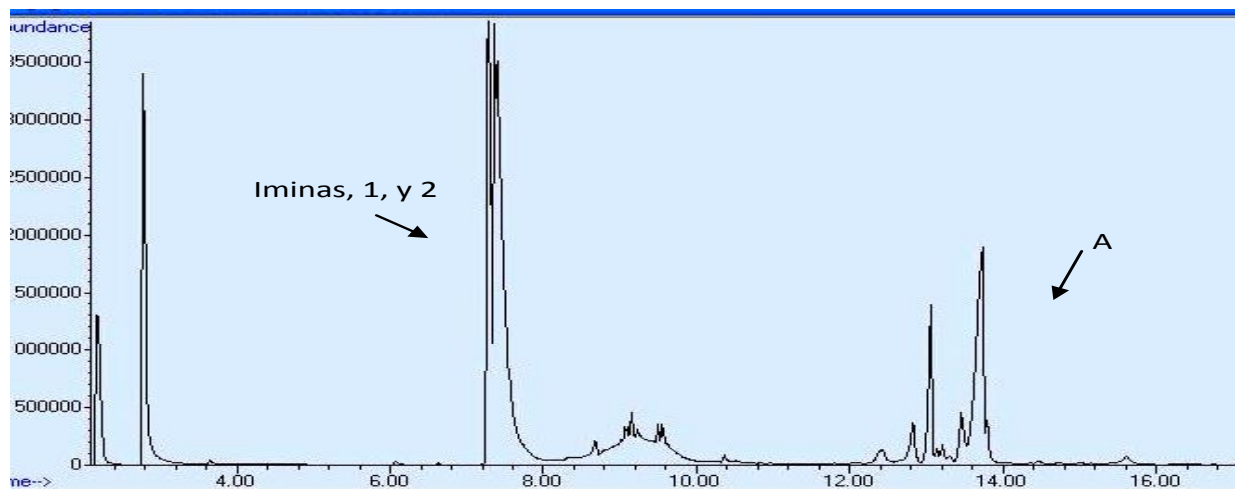
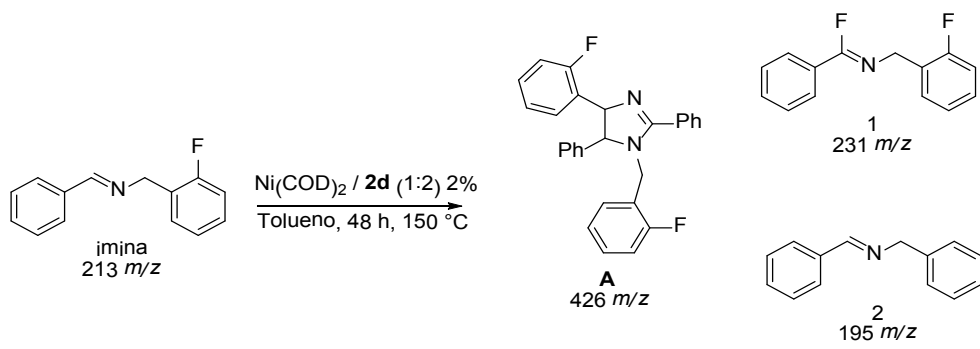
**Anexo 12.** Reactividad de la imina 10. Se observaron los respectivos imidazoles y productos de



trasferencia de CF<sub>3</sub>.

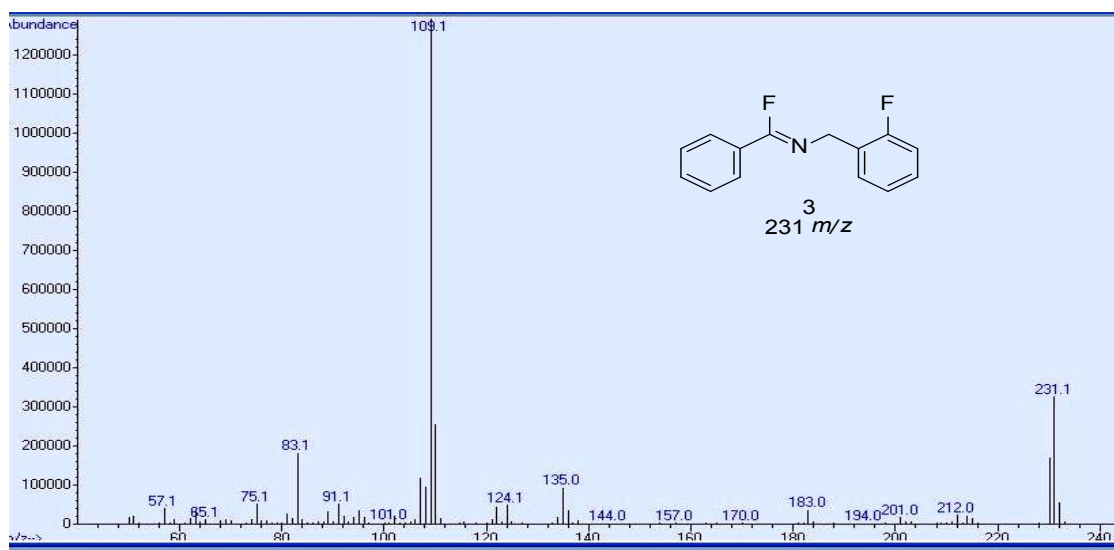
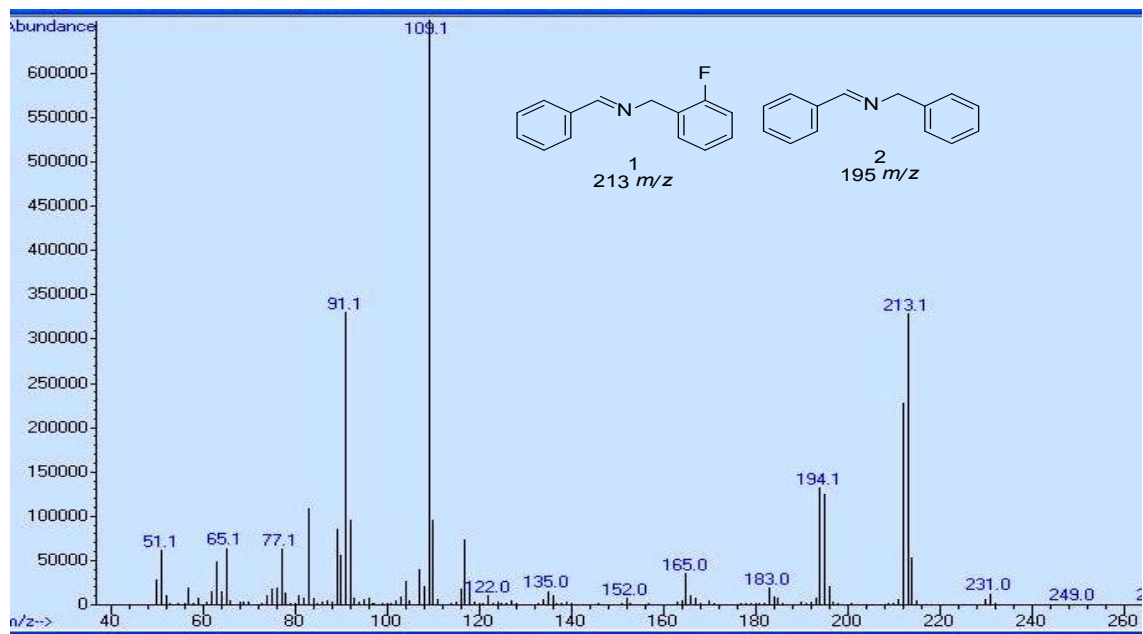


Anexo 12a. Cromatograma de la reacción de la imina 10 con el sistema catalítico optimizado.



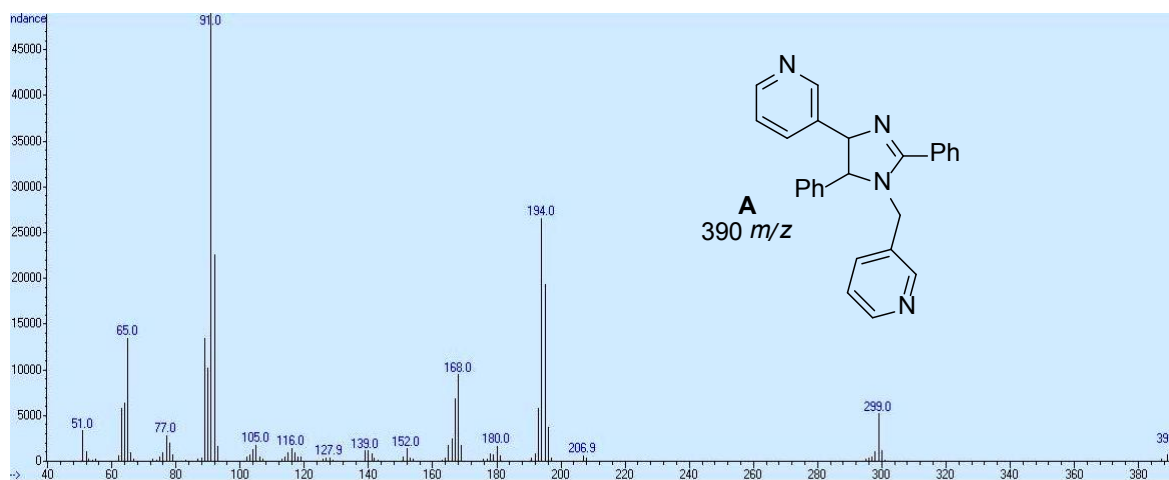
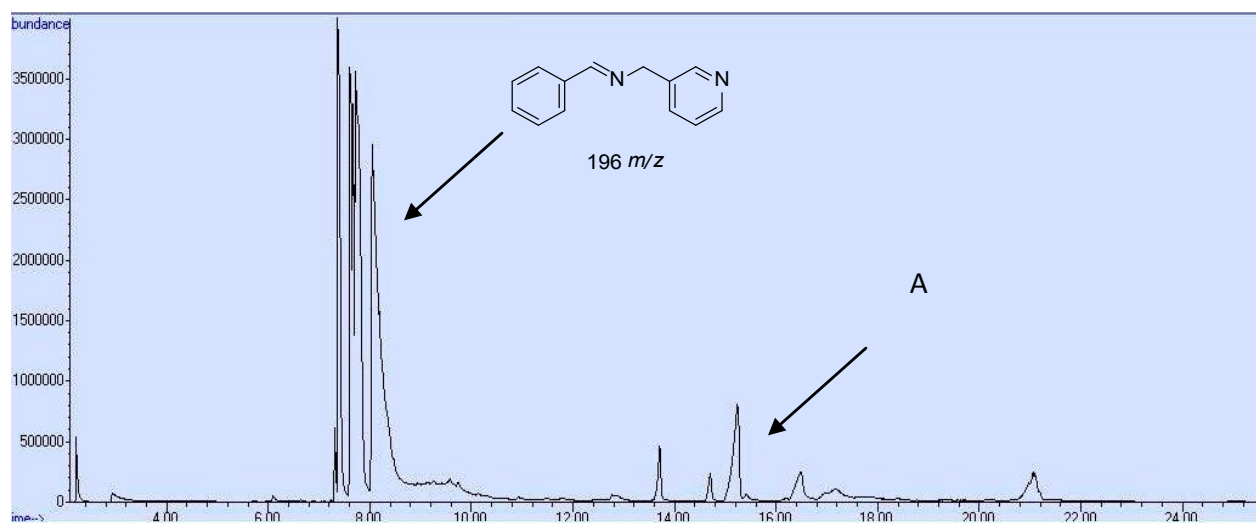
**Anexo 12b.** Espectro de masas de la correspondiente imidazolina **A**.

**Anexo 12c.** Espectro de masas del correspondiente imidazol **B**.



Anexo 12d. Espectro de masas productos de transferencia de  $CF_3$ .

**Anexo 13.** Reactividad de imina 11 con el sistema catalítico optimizado. Se observó el imidazol e imidazolina correspondientes. Adicionalmente se observaron especies de transferencia de flúor.

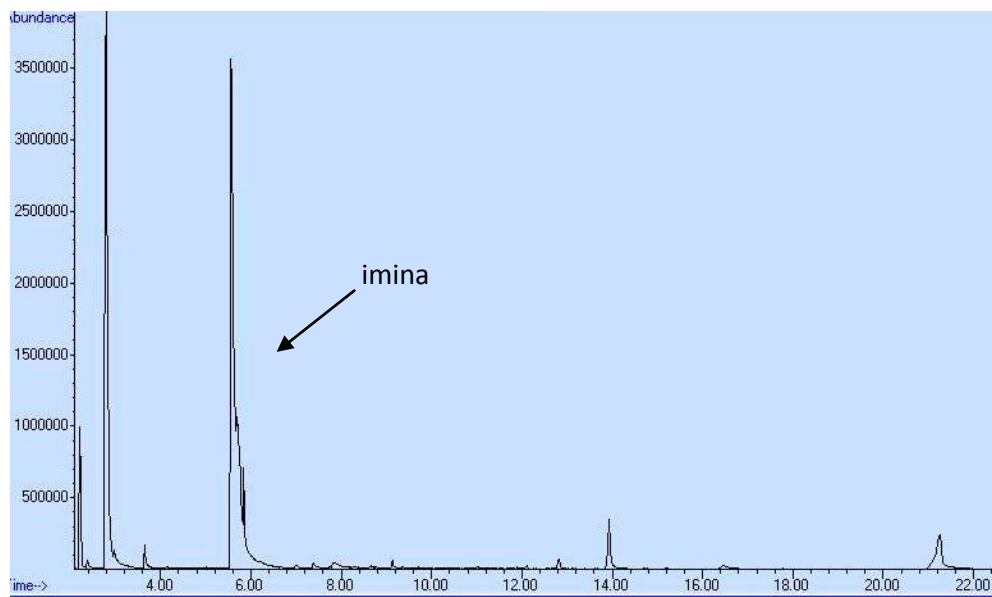
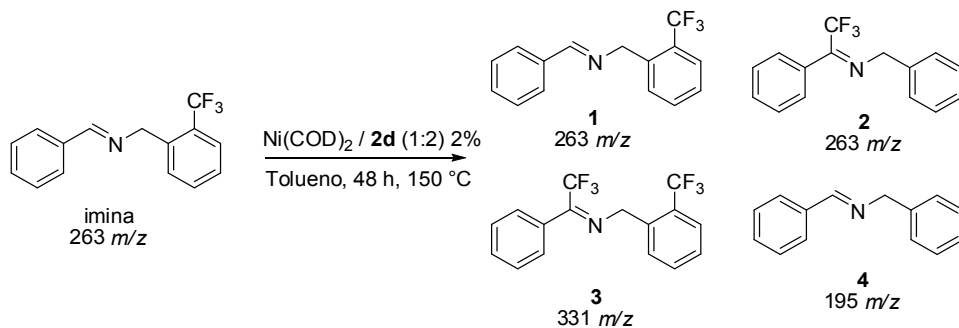


**+Anexo 13a.** Cromatograma de la reacción de la imina 11 con el sistema catalítico optimizado.

**Anexo 13b.** Espectro de masas de la correspondiente imidazolina A.

**Anexo 13c.** Espectro de masas de los correspondientes productos de transferencia de flúor.

**Anexo 14.** Reactividad de imina 12. Se observaron solamente productos de transferencia de CF<sub>3</sub>.

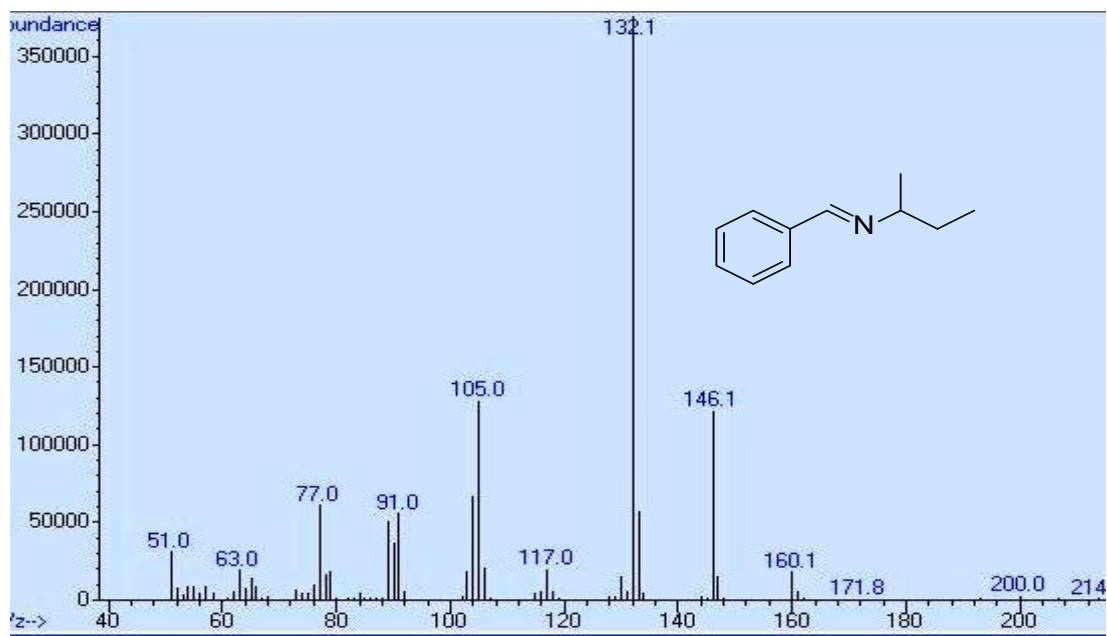


**Anexo**

**14a.**

Cromatograma de la reacción de la imina 12 con el sistema catalítico optimizado.

**Anexo 14b.** Espectro de masas de la imina de partida.

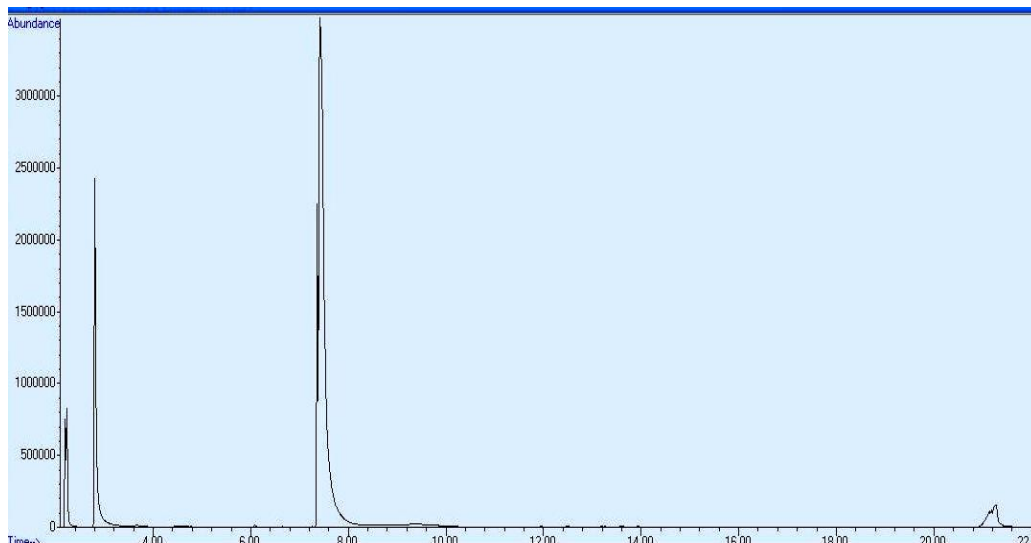


Anexo

**14c.** Espectro de masas de la especie 3

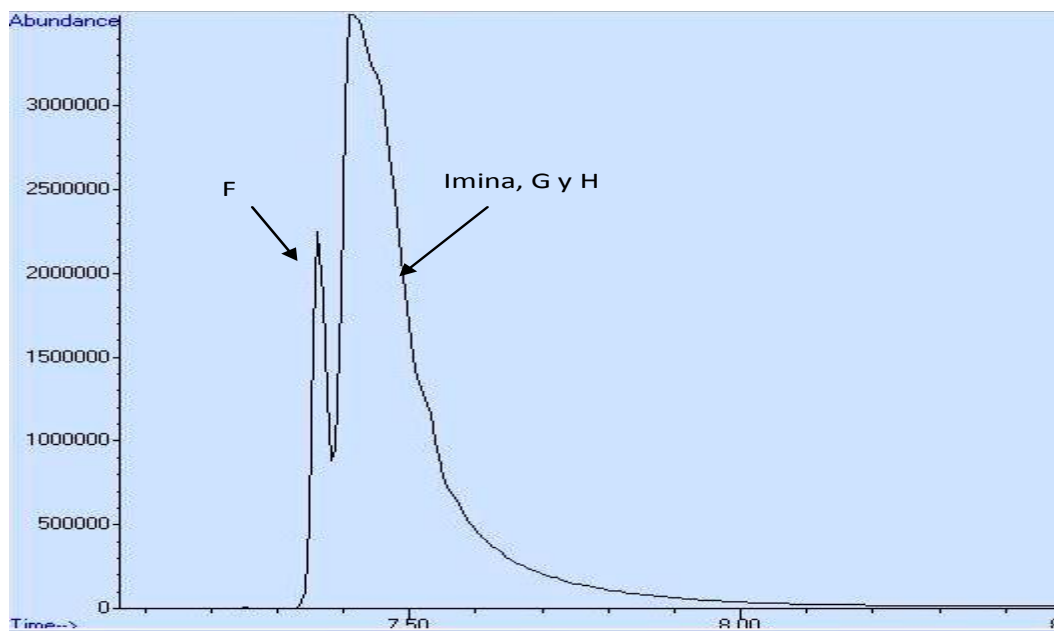
**Anexo 14e.** Espectro de masas de la especie 2

**Anexo 15.** Resultados al emplear la imina **13**. Se observaron los heterociclo **A** y productos de transferencia de de flúor.



**Anexo 15a.** Cromatograma de la reacción de la imina **13** con el sistema catalítico optimizado.

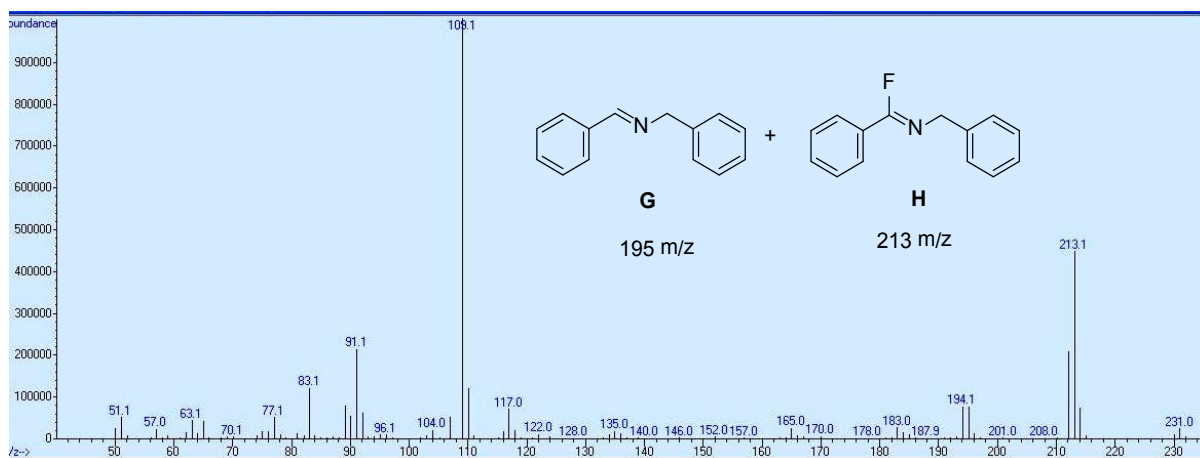
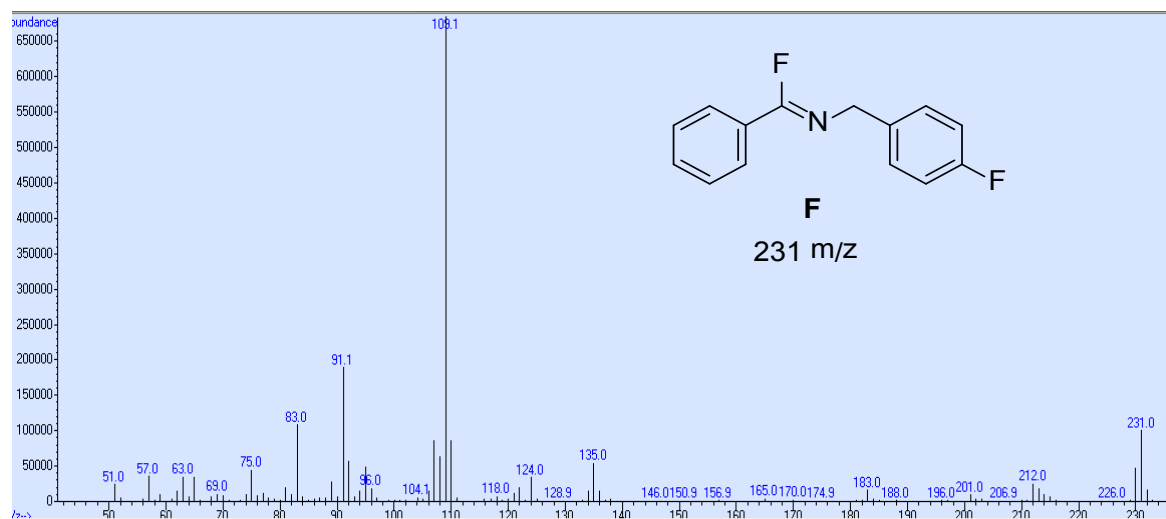
**Anexo 15b.** Espectro de masas de la especie **A**



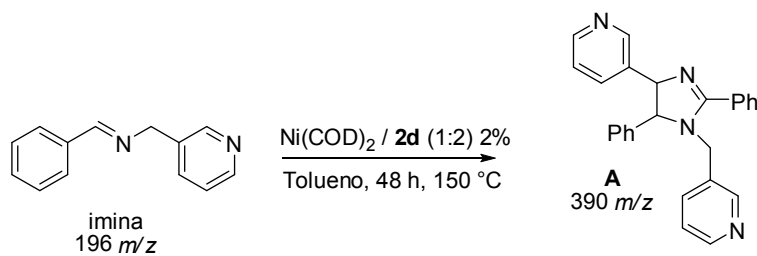
**Anexo 15c.** Espectro de masas de las especies **1** y **2**.

**Anexo 15d.** Espectro de masas de las especies **1** y **2**.





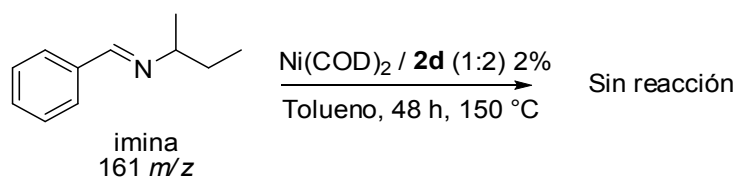
**Anexo 16.** Reactividad de la imina 14. Se observó la imidazolina **A**.



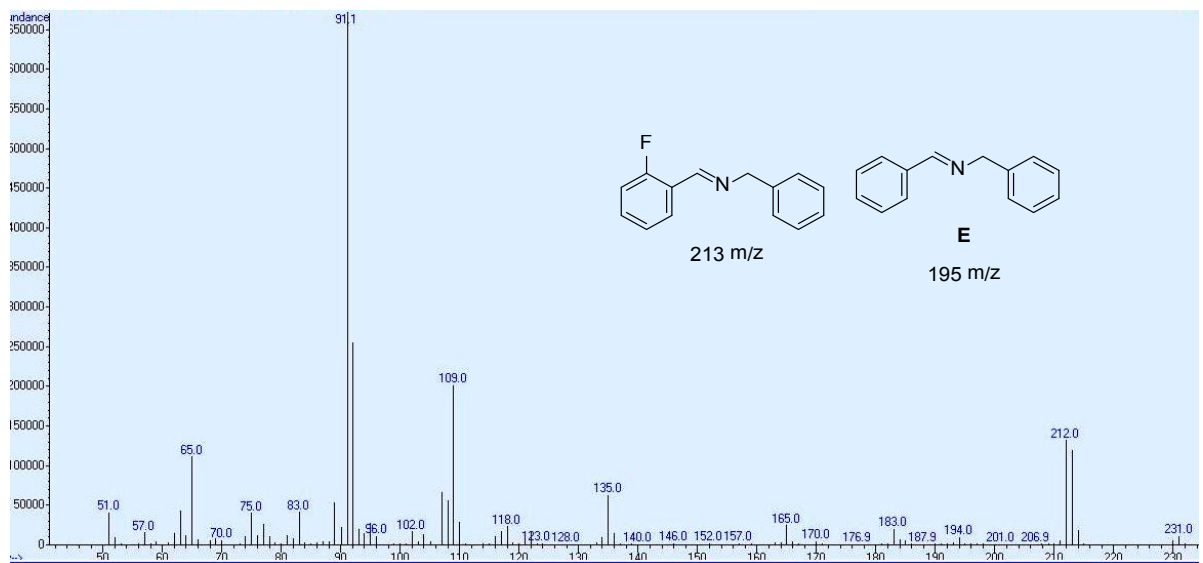
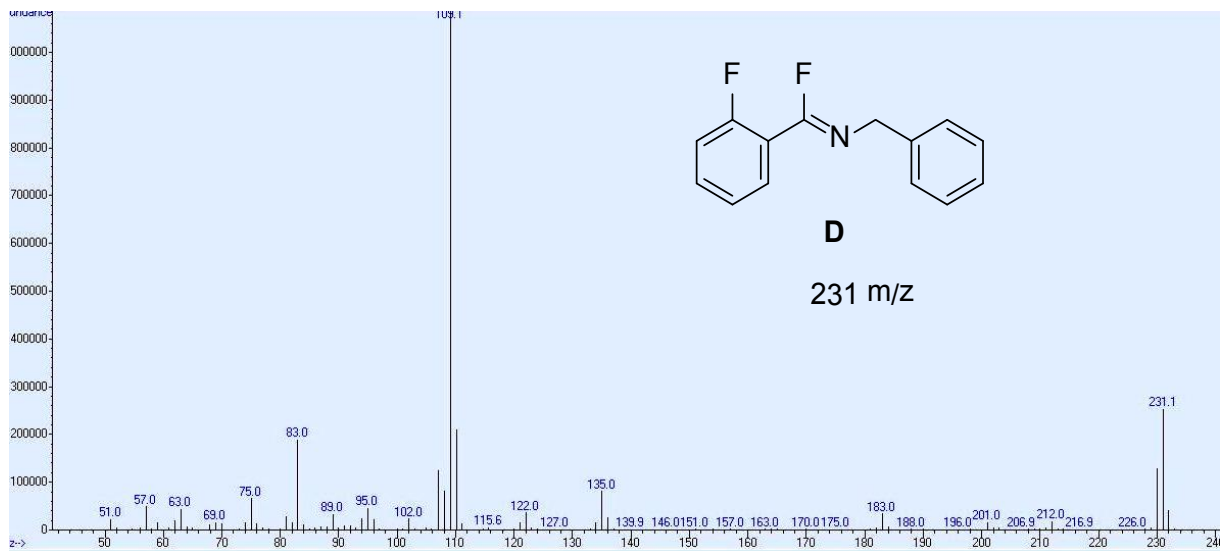
**Anexo 16a.** Cromatograma de la reacción de la imina 14 con el sistema catalítico optimizado.

**Anexo 16b.** Espectro de masas de la imidazolina A.

**Anexo 17.** Reactividad de la imina 16 frente al sistema catalítico. No se observó reacción.

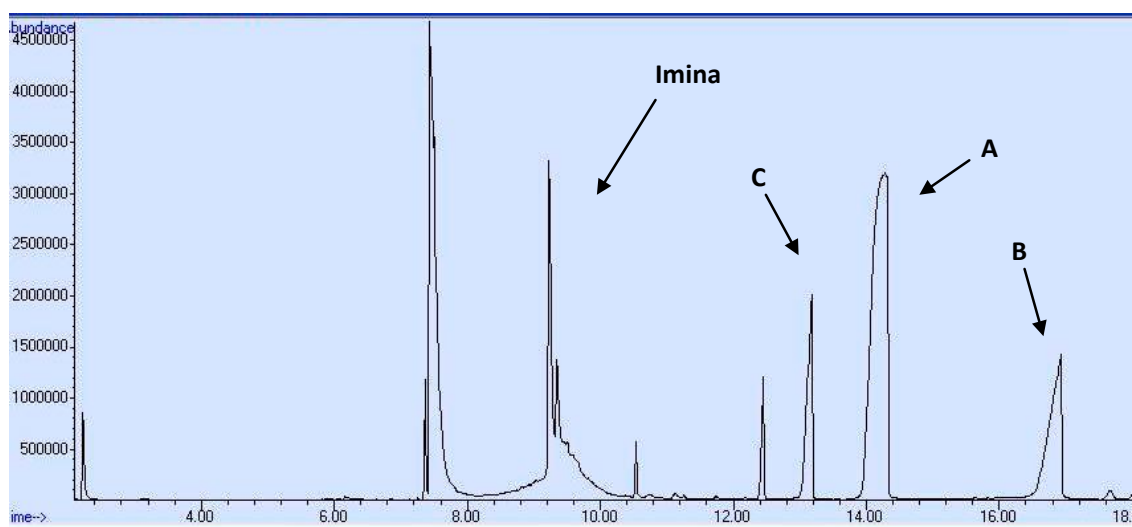
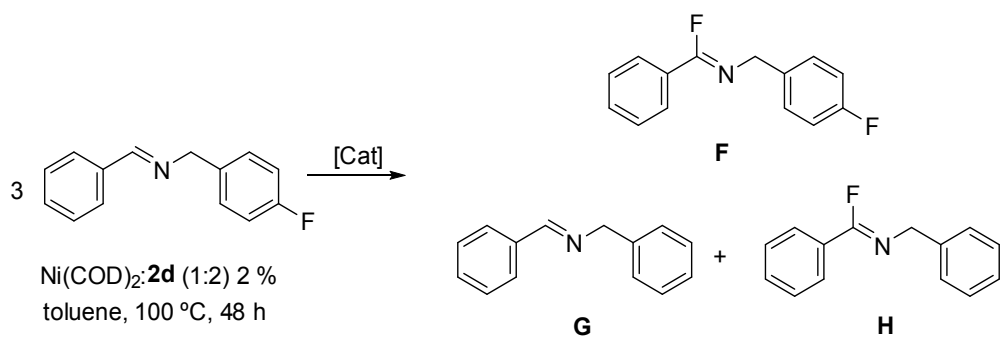


**Anexo 17a.** Cromatograma de la reacción empleando la imina 16.



**Anexo 17b.** Espectro de masas de la imina **16**.

**Anexo 18.** Estudio del proceso de transferencia de flúor



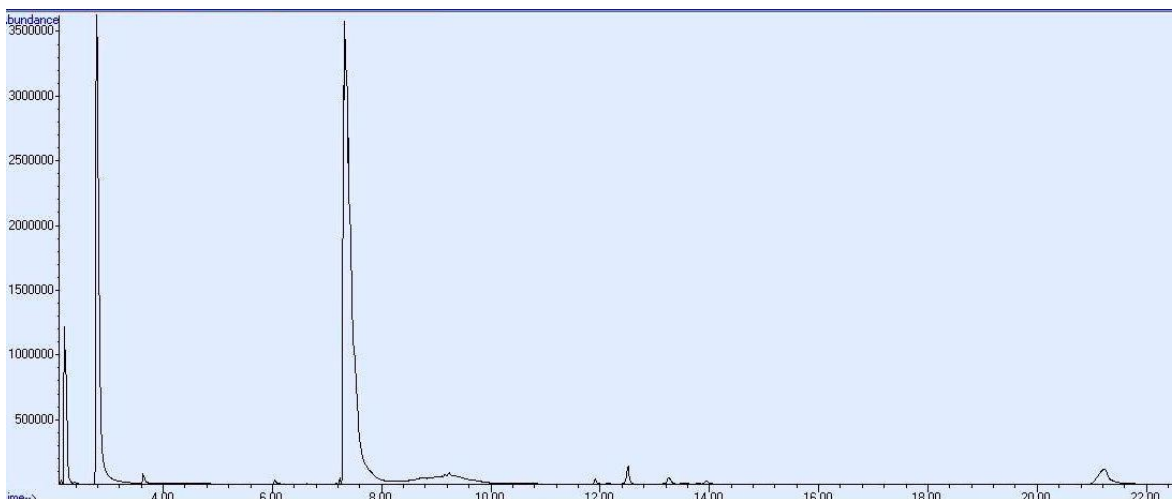
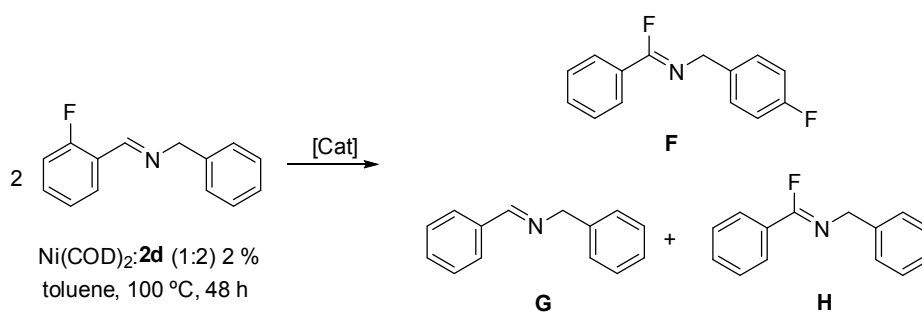
**Anexo 18a.** Cromatograma de la reacción de transferencia de grupo funcional

**Anexo 18b.** Expansión del cromatograma de la reacción de transferencia de grupo funcional

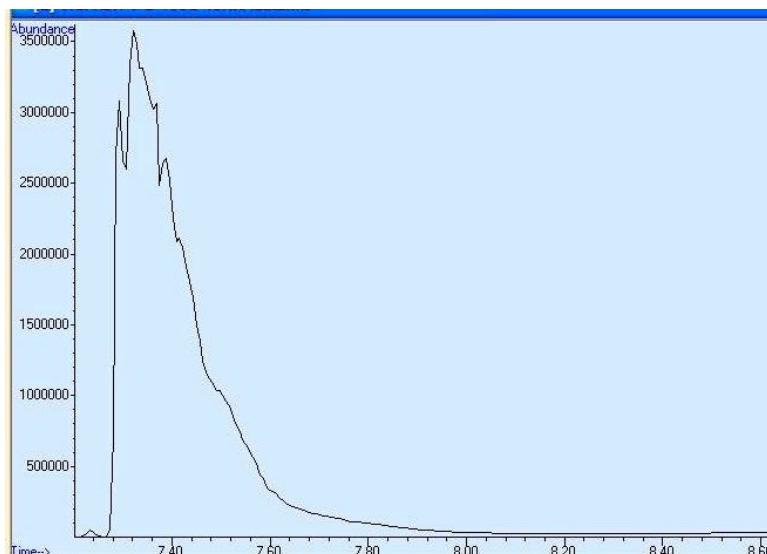
**Anexo 18c.** Espectro de masas de la imina doblemente fluorada.

**Anexo 18d.** Espectro de masas de la imina doblemente fluorada y la imina sin fluor.

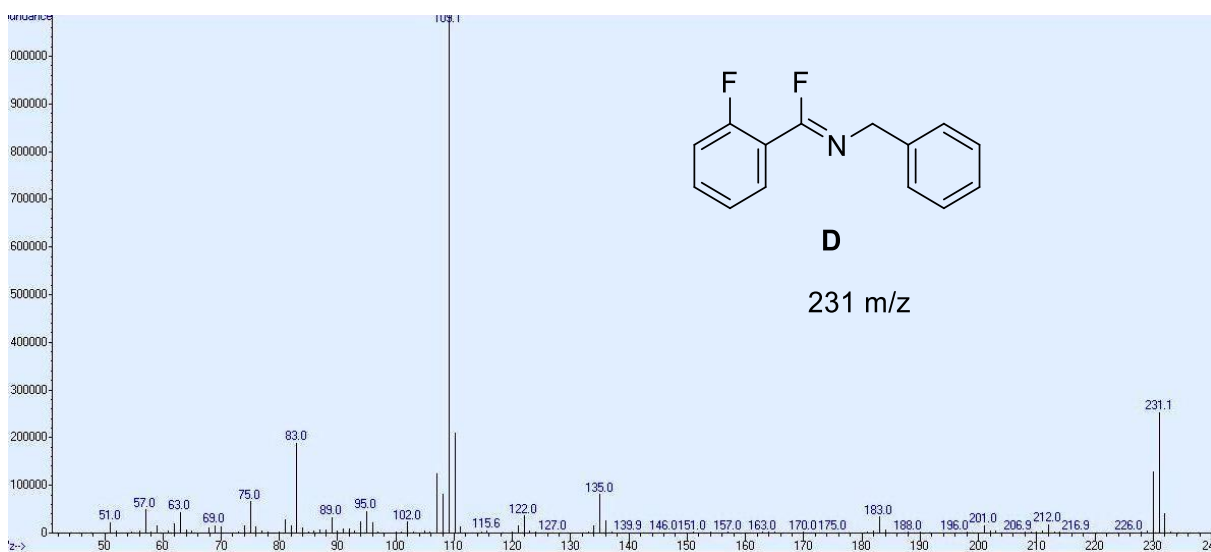
**Anexo 19.** Reacción de transferencia de grupos con la imina fluorada.



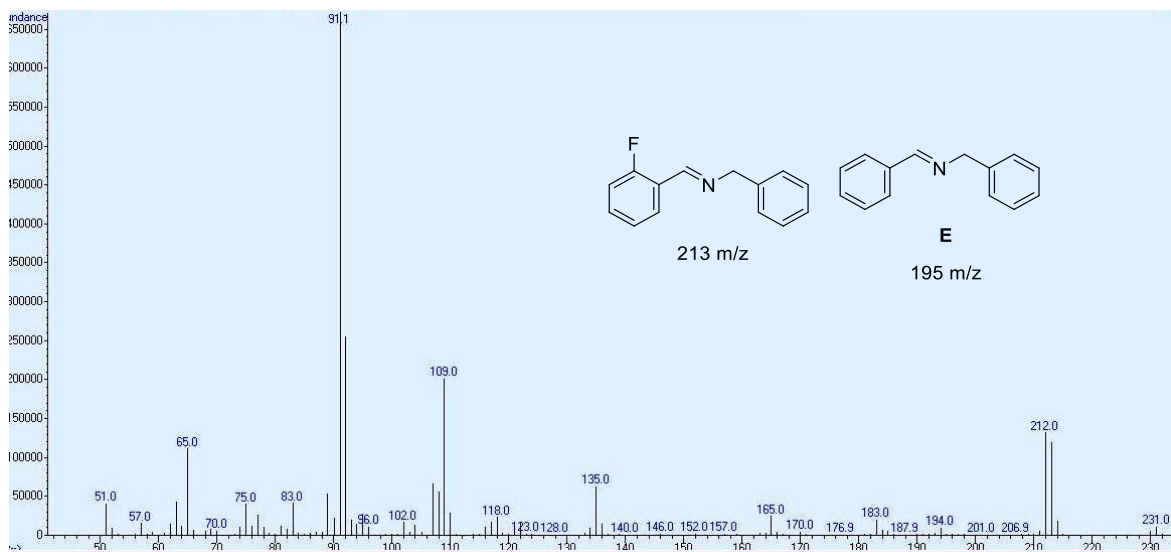
**Anexo 19a.** Cromatograma de la reacción de transferencia de grupos con la imina fluorada.



**Anexo 19b.** Expansión del cromatograma de la reacción de transferencia de grupos con la imina fluorada.

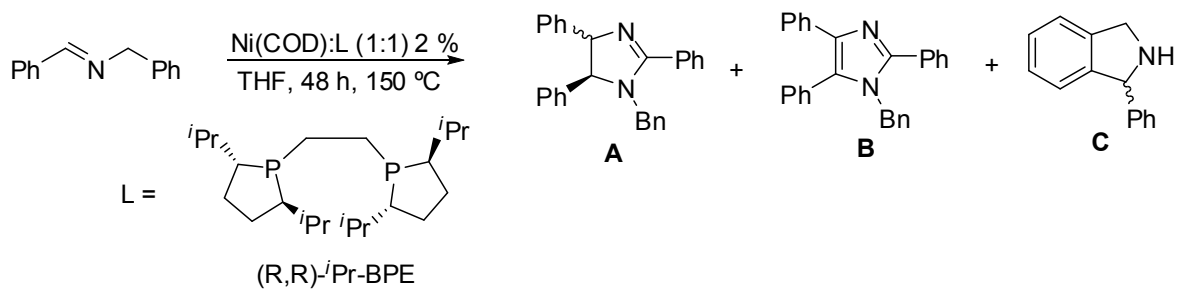


**Anexo 19c.** Espectro de masas de la imina D.



Anexo 19d. Espectro de masas de la iminas E y de partida.

Anexo 20. Reacción con ligante (R,R)-iPr-BPE



Anexo 20a. Cromatograma de la reacción con ligante (R,R)-iPr-BPE

