

TESIS DE LA UNIVERSIDAD  
DE ZARAGOZA

2021

321

Anabel Izaga Sebastián

# Estudio del efecto sinérgico entre complejos metálicos y organocatalizadosres

Director/es

PÉREZ HERRERA, RAQUEL  
GIMENO FLORÍA, M<sup>a</sup> CONCEPCIÓN

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Premsas de la Universidad  
Universidad Zaragoza



© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DEL EFECTO SINÉRGICO ENTRE  
COMPLEJOS METÁLICOS Y  
ORGANOCATALIZADOSRES

Autor

Anabel Izaga Sebastián

Director/es

PÉREZ HERRERA, RAQUEL  
GIMENO FLORÍA, M<sup>a</sup> CONCEPCIÓN

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Escuela de Doctorado

2019



## Tesis Doctoral

# **Estudio del efecto sinérgico entre complejos metálicos y organocatalizadores**

Autor

Anabel Izaga Sebastián

Director/es

Dra. María Concepción Gimeno Floría

Dra. Raquel Pérez Herrera

Facultad de Ciencias/ Universidad de Zaragoza

2019



Dña. María Concepción Gimeno Floría, Profesora de Investigación en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, y

Dña. Raquel Pérez Herrera, Científica Titular en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICAN

Que la presente Memoria titulada “**ESTUDIO DEL EFECTO SINÉRGICO ENTRE COMPLEJOS METÁLICOS Y ORGANOCATALIZADORES.**” ha sido realizada en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza bajo nuestra dirección y autorizamos su presentación, para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Zaragoza, a 4 de octubre de 2019.

Fdo.: Prof. Dr. M<sup>a</sup> Concepción Gimeno Floría

Fdo.: Dra. Raquel Pérez Herrera





*A mi familia,*

*A Ariadna,*



*"El mejor guerrero no es el que triunfa si no el que vuelve sin miedo a la batalla"*

*(Dolores Ibárruri)*



## AGRADECIMIENTOS

Y por fin, ha llegado el momento que más esperaba. Escribir esta parte, significa que este camino llega a su punto final.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directoras de tesis, la Dra. M<sup>a</sup> Concepción Gimeno y la Dra. Raquel Pérez Herrera. Gracias por darme la oportunidad de emprender este largo camino, por enseñarme y por dirigirme en estos años para hacer de mí, una mejor científica y sobre todo mejor persona. A Conchita, por su paciencia, por su inteligencia y por darme ánimos en momentos difíciles. A Raquel, porque a pesar de este año complicado y sus “correos bomba” que tanto he temido abrir, siempre ha estado conmigo codo con codo haciendo columnas y ayudándome, aunque, he tenido que guardarme algún secretillo para seguir siendo necesaria en la investigación (guiño, guiño). Gracias a las dos, por confiar en mí para que este proyecto saliera adelante.

Ahora les toca a ellos... los compis de laboratorio. Esos por los que ir a la Universidad no se te hace tan monótono, porque te alegran tus días malos y porque, aunque algo no te salga, puedes estar tranquilo “al de al lado tampoco”. Primero a Dani y a Mel, los que han estado conmigo desde el minuto uno de este camino, así que son los que más me han aguantado, ¡¡ya lo tenemos!! ¡ÁNIMO con la recta final! A Lou y Renso porque, aunque ya no estén, cuando entré en este grupo ellos fueron mi gran apoyo dentro de esas cuatro paredes. A las nuevas generaciones, Adri y Marta “1”, por traernos ese aire fresco al laboratorio que muchas veces tanto se necesita. ¡Gracias por transmitirnos toda vuestra ilusión! Mucha suerte en vuestro camino. También agradecer al resto de personas del laboratorio, que, de un modo u otro, ayudan y te acompañan en todos estos años, Vanesa (y su paciencia, mil gracias), Matthias, Marta “2” y Andrés, y perdón si me dejo a alguien, ojalá no.

Este siguiente párrafo se lo dedico a mis amigos. Y aquí, incluyo a “los del café”, porque si algo bueno ha tenido esta universidad y todos estos años desde que empecé, son ellos. Jesús, Zoel y Fino. Gracias por todos los momentos que hemos pasado, sobre todo cuando arreglamos el mundo en un momentico. Ahora cada uno tiene su camino, pero sé que esto no acaba aquí. A la Dra. Angulo, porque ella siempre está a mi lado, en penas y alegrías. ¡Gracias por escucharme! A mis amig@s de siempre, en particular a ellas (S<sup>2</sup>, L, V, I, T, N), que este año tanto han sufrido escuchando “tesis, tesis, y más tesis” prometo hablar de más cosas a partir de ahora, gracias por vuestra paciencia. A mis compis de “running”,

Javi, Bea y Eva, porque ellos y todos esos km han logrado que este último año fuera mucho más feliz; como diría Javi... hay que disfrutar y sonreír, siempre.

Y finalmente, a los más importantes de mi vida. Sin ellos esto no habría tenido final, sin su apoyo incondicional, sin sus palabras diarias de ánimo y sin su confianza. Porque este trabajo sin duda va dedicado a ELLOS. Creo que, si yo tengo ganas de terminar este camino, mi madre, ¡TIENE MÁS! Gracias por todos los momentos en que me has insistido y animado a continuar, sin duda mitad de esto es tuyo y por fin, ¡ha llegado! A mi padre, el pilar inamovible que sustenta y aguanta todo lo que se le eche encima, no he visto persona más fuerte que tú, GRACIAS por enseñarnos tanto. A mi hermano, aún sin ser gemelos, mi otra mitad. Porque si hay alguien importante en mi vida, eres TÚ. A Leti, por su encanto y porque es quien le hace feliz y, sobre todo, porque le aguanta... ¡que ya es decir! “El mejor guerrero no es el que triunfa si no el que vuelve sin miedo a la batalla” y esa lección, me la habéis enseñado sin duda, vosotros, gracias por vuestro amor. Y cómo no, a lo más pequeño y bonito de la familia, mi Ari. Porque, aunque no te acuerdes de este momento, te lo contaremos algún día. Gracias por traer alegría y felicidad a nuestras vidas, te queremos infinito, princesa. Esta tesis, tiene vuestro nombre, ¡GRACIAS, GRACIAS Y GRACIAS!!!

## Lista de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1' binaftil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano
Dbp	Dibenzilidenacetona
DMF	N, N- dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppe	1,2- bis(difenilfosfino)etano
Dte	Disolvente
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente
Et	Etil
ET	Estado de transición
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EWG	Grupo aceptor de densidad electrónica
HOMO	Orbital molecular de más alta energía ocupado
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
i-PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
LUMO	Orbital molecular de más baja energía vacío
Me	Metil
MeOH	Metanol
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
n.r.	No reacciona

Nu	Nucleófilo
Ph	Fenil
PM	Peso molecular
OTMS	Octadeciltrimetoxisilano
Phen	Fenantrolina
Py	Piridina
Rac.	Racémico
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón
TBDMS	tert-butildimetilsilil
TGI	Tioglucosa
THF	Tetrahidrofurano
TsOH	Ácido p-toluenosulfónico o ácido tosílico



## RESUMEN

En la actualidad, el campo de la *organocatálisis* continúa siendo una gran alternativa a los procesos catalíticos mediados por complejos metálicos y enzimas. Además, la formación de compuestos enantioméricamente puros es, hoy en día, un gran reto en el que muchos grupos de investigación se centran gracias a sus múltiples aplicaciones, especialmente en la industria farmacéutica.

Esta tesis está dividida en 3 grandes bloques; el primero centrado en la reacción catalítica de formación de enlaces C-C de Friedel-Crafts, en el que se desarrolla un nuevo concepto de activación de organocatalizadores tiourea empleando ácidos de Lewis metálicos, perteneciente al grupo 11 (Cu, Ag, Au). En donde, el metal solo actúa como activante del organocatalizador.

El segundo capítulo, se centra en *multicatálisis*. Gracias a la combinación de un organocatalizador derivado de prolina junto con un complejo metálico de Pd, se logra un perfecto efecto sinérgico entre ambos que permite la formación de anillos de 5 miembros altamente funcionalizados con cuatro centros estereogénicos. De este modo, el organocatalizador lleva a cabo un ciclo catalítico generando un intermedio reactivo. El cual, gracias a un segundo ciclo catalítico donde actúa el metal, da lugar a la formación del producto.

Por último, se desarrolla un capítulo con un doble objetivo: catalítico y biológico. Es ampliamente conocido la utilización de ligandos tiourea como organocatalizadores. Tras haber demostrado su actividad en la reacción de F-C se pensó en estudiar una reacción diferente, la reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH). La reacción de MBH es una reacción de formación de enlaces C-C, donde se necesita una base terciaria  $PR_3$  o  $NR_3$  para el inicio del ciclo. Es por ello, por lo que las tioureas sintetizadas en este capítulo tienen un extremo  $PR_3$ , que podrían actuar como bases para el desarrollo de la reacción. Por otro lado, los ligandos tiourea no sólo son buenos catalizadores, si no que en los últimos años han demostrado ser unos buenos candidatos biológicos, presentando actividad antitumoral en algunas líneas celulares. Hoy en día, el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, por lo que grandes grupos de investigación se centran en encontrar el perfecto agente anticancerígeno para combatir esta enfermedad. Desde hace años, los metales han sido muy estudiados en esta área y han demostrado ser

unos agentes terapéuticos excelentes, entre ellos, el cisplatino. Sin embargo, metales como Au, se han presentado como alternativas a este metal, permitiendo desarrollar complejos realmente interesantes, tales como el auranofin, para el tratamiento de enfermedades reumatoides, entre otras.

De este modo, aprovechando las buenas prestaciones de ligandos tiourea, así como, de los metales, se ha pensado en la preparación de nuevos complejos M-T para el desarrollo de nuevas especies que pudiesen ayudar en la inhibición de esta enfermedad.

## ABSTRACT

In last decades, *organocatalysis* has been considered as a new alternative to the original catalytic process assisted by metal complexes or enzymes. In addition, the enantiomeric synthesis is, today, a great challenge and many researching groups are focusing on it due to their multiple applications, especially in the pharmaceutical company.

This thesis has been divided in 3 main chapters; the first one provides a new concept of activation of organocatalysts by metal Lewis acid in the Friedel-Crafts reaction, where the metal, only activates the organocatalyst.

The second one, is focused on multicatalysis. A synergic effect is performed, combining an organocatalyst derived to proline, and a metal complex of Pd creating a five-members rings highly functionalised with four stereogenic centers. Therefore, the organocatalyst accomplishes a catalytic cycle generating an intermediate. After, this intermediate performs the second catalytic cycle, where the metal participates, giving the product.

Finally, the last chapter has a double aim: catalytic and biological. Thioureas has been widely developed as organocatalysts. After our first study in the Friedel-Crafts reactions, a new reaction was carried out, known as Morita-Baylis-Hillman reaction. It consists on the new C-C bond formation where a  $PR_3$  or  $NR_3$  base is required to star the cycle. That is the reason of the thioureas synthesised in this chapter contains a group  $PR_3$  in their structure, which could perform this reaction.

Not only thiourea ligans have been good catalysts, but also, last years have demonstrated to be fantastic biological agents, with high antitumoral activity in a variety of cell lines. Cancer is the main cause of death of our world, and many researching groups are focusing on this goal to design the “perfect biological agent” to fight this illness. Metal complexes have been studied during years and have demonstrated to be good agents, especially cisplatin. However, metal complexes containing gold have proved to be an alternative, allowing to develop new interesting complexes, for instance auranofin against rheumatoid arthritis.

Making the most of both thiourea ligands and metal characteristics, new complexes **M-T** have been developed to inhibition of some cell lines of this illness.



# ÍNDICE

---

<b>Capítulo I. Introducción general</b>	<b>21</b>
I.1. Introducción	23
• I.1.1. Organocatálisis	24
• I.1.2. Catálisis bifuncional	25
• I.1.3. Catálisis dual	25
• I.1.4. Modos de Activación	26
• I.1.5. Catálisis covalente	27
○ I.1.5.1. Aminocatálisis	27
○ I.1.5.2. Catálisis por activación por medio de carbenos	33
○ I.1.5.3. Catálisis por activación vía base de Lewis	37
• I.1.6. Catálisis no covalente	38
○ I.1.6.1. Catálisis mediante transferencia de fase	38
○ I.1.6.2. Catálisis mediante activación bifuncional y bases de Brønsted	42
○ I.1.6.3. Catálisis mediante uso de ácidos de Brønsted y enlaces de hidrógeno	43
I.2. Objetivos generales	50
<b>Capítulo II. Activación de organocatalizadores tiourea con compuestos metálicos. Estudio de la reacción de Friedel- Crafts</b>	<b>53</b>
II.1. Introducción	55
II.2. Objetivos	67
II.3. Discusión de resultados	68
• II.3.1. Estudio del efecto sinérgico del complejo Tiourea-Metal en la reacción de Friedel- Crafts	68
○ II.3.1.1. Síntesis de tioureas T1-T3	68
○ II.3.1.2. Síntesis de los complejos M-T1 y estudio en la reacción de F-C	70
○ II.3.1.3. Síntesis de los complejos M-T2 y estudio en la reacción de F-C	73
○ II.3.1.4. Síntesis de los complejos M-T3 y estudio en la reacción de F-C	77
• II.3.2. Estudio de la reactividad en la reacción de Friedel-Crafts	81
• II.3.3. Mecanismo de activación	83
II.4. Conclusiones	85

II.5. Parte Experimental	86
• II.5.1. Síntesis de tioureas T1-T3	86
○ II.5.1.1 Síntesis de T1	86
○ II.5.1.2 Síntesis de T2	86
○ II.5.1.3 Síntesis de T3	87
• II.5.2. Síntesis de los complejos M-Tiourea	88
○ II.5.2.1 Síntesis del complejo [Ag(OTf)(T1)] (C1a)	88
○ II.5.2.2 Síntesis del complejo [Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (T1)] NO <sub>3</sub> (C1b)	88
○ II.5.2.3 Síntesis del complejo [Ag(OTf)(PPh <sub>3</sub> )(T1)] (C1c)	89
○ II.5.2.4 Síntesis del complejo [Au(OTf)(PPh <sub>3</sub> )(T1)] (C1d)	90
○ II.5.2.5 Síntesis del complejo [Ag(T1) <sub>2</sub> ]OTf (C1e)	91
○ II.5.2.6 Síntesis del complejo [Au(T1) <sub>2</sub> ]OTf (C1f)	91
○ II.5.2.7 Síntesis del complejo [Au(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> (T1)] (C1g)	92
○ II.5.2.8 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>3</sub> )(T2)]OTf (C2a)	93
○ II.5.2.9 Síntesis del complejo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(T2)]OTf (C2b)	94
○ II.5.2.10 Síntesis del complejo [Ag(T2) <sub>2</sub> ]OTf (C2c)	94
○ II.5.2.11 Síntesis del complejo [Au(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> )(T2)] (C2d)	95
○ II.5.2.12 Síntesis del complejo [Au(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (T2)] (C2e)	96
○ II.5.2.13 Síntesis del complejo [Au(T2) <sub>2</sub> ]OTf (C2f)	97
○ II.5.2.14 Síntesis del complejo [Ag(T3) <sub>2</sub> ]OTf (C3a)	97
○ II.5.2.15 Síntesis del complejo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(T3)]OTf (C3b)	98
○ II.5.2.16 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>3</sub> )(T3)]OTf (C3c)	99
○ II.5.2.17 Síntesis del complejo [Au(T3) <sub>2</sub> ]OTf (C3d)	100

**Capítulo III. Síntesis de ciclopentanos con 4 centros estereogénicos mediante catálisis sinérgica** **127**

III.1. Introducción	129
• III.1.1. Clasificación de los procesos multicatalíticos	129
• III.1.2. Catálisis sinérgica	131
• III.1.3. Aminocatálisis	132
○ III.1.3.1. Catálisis metálica y vía enamina	135
○ III.1.3.2. Catálisis metálica y vía iminio	138
○ III.1.3.3. Catálisis en cascada mediante organocatalizadores y catálisis metálica	141
III.2. Objetivos	148
III.3. Discusión de resultados	149
• III.3.1 Antecedentes	149

• III.3.2. Resultados experimentales	150
III.4. Conclusiones	158
III. 5. Parte Experimental	159
• III.5.1. Procedimiento general de catálisis para la síntesis de compuestos 67a-67o	159
<b>Capítulo IV. Tioureas con ligandos fosfina: catálisis y actividad biológica</b>	<b>201</b>
IV.1. Introducción	203
• IV.1.1. Actividad catalítica	203
• IV.1.2. Actividad biológica	206
○ IV.1.2.1 Metales del grupo 11 como agentes biológicos	207
○ IV.1.2.2 Tioureas: Interesantes ligandos con act. biológica	211
IV.2. Objetivos	214
IV.3. Discusión de resultados	215
• IV.3.1. Reacción de Morita-Baylis-Hillman	215
○ IV.3.1.1 Síntesis de tioureas T1-T3	215
○ IV.3.1.2 Síntesis de complejos con T1	216
○ IV.3.1.3 Síntesis de complejos con T2	220
○ IV.3.1.4 Síntesis de complejos con T3	226
• IV.3.2. Estudio de reacción de Morita-Baylis-Hillman	230
• IV.3.3. Estudio de la actividad citotóxica. Método MTT	234
○ IV.3.3.1. Ensayo MTT	235
IV.4. Conclusiones	244
IV.5. Parte experimental	246
• IV.5.1. Síntesis de tiourea T1	246
○ IV.5.1.1 Síntesis del complejo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(T1)]OTf (C1a)	246
○ IV.5.1.2 Síntesis del complejo [Au(T1) <sub>2</sub> ]OTf (C1b)	247
○ IV.5.1.3 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>3</sub> )(T1)]OTf (C1c)	248
○ IV.5.1.4 Síntesis del complejo [Au(Cl)(T1)] (C1d)	248
○ IV.5.1.5 Síntesis del complejo [Au(TGI)(T1)] (C1e)	249
• IV.5.2. Síntesis de tiourea T2	250
○ IV.5.2.1 Síntesis del complejo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(T2)]OTf (C2a)	250
○ IV.5.2.2 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>3</sub> )(T2)]OTf (C2b)	251
○ IV.5.2.3 Síntesis del complejo [Ag(T2) <sub>2</sub> ]OTf (C2c)	252
○ IV.5.2.4 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>2</sub> Py)(T2)]OTf (C2d)	253
○ IV.5.2.5 Síntesis del complejo [Cu(PPh <sub>3</sub> )(T2)]NO <sub>3</sub> (C2e)	253
○ IV.5.2.6 Síntesis del complejo [Cu(T2) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> (C2f)	254
• IV.5.3. Síntesis de tiourea T3	254
○ IV.5.3.1 Síntesis del complejo [Ag(PPh <sub>3</sub> )(T3)] (C3a)	255

○ IV.5.3.2 Síntesis del complejo [Au(PPh <sub>3</sub> )(T3)]OTf (C3b)	256
○ IV.5.3.3 Síntesis del complejo [Ag(T3) <sub>2</sub> ]OTf (C3c)	256
○ IV.5.3.4 Síntesis del complejo [(Au) <sub>2</sub> (T3) <sub>2</sub> ](OTf) <sub>2</sub> (C3d)	257
○ IV.5.3.5 Síntesis del complejo [(Au) <sub>2</sub> (Cl) <sub>2</sub> (T3) <sub>2</sub> ] (C3e)	258
○ IV.5.3.6 Síntesis del complejo [(Au) <sub>2</sub> (T3) <sub>2</sub> (TGI) <sub>2</sub> ] (C3f)	258

<b>Conclusions</b>	<b>295</b>
--------------------	------------



# **Capítulo I. Introducción General.**



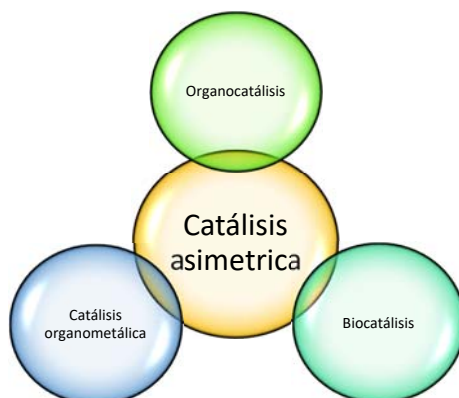
## I.1. Introducción

La catálisis es, sin duda, una de las estrategias más eficientes y poderosas para identificar o diseñar nuevas reacciones químicas. Además, el interés creciente por llevar a cabo procesos más selectivos de un modo más sostenible ha hecho que la catálisis asimétrica sea una de las principales vías en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

Hasta el año 2000, este campo estaba dominado principalmente por dos grandes familias: la catálisis organometálica, donde un metal interacciona por coordinación con el sustrato para dar lugar al proceso catalítico, y la biocatálisis, cuyos catalizadores son de naturaleza enzimática y presentan una especificidad muy elevada con el sustrato (Figura 1.1).

Como una metodología catalítica complementaria a estos dos grupos, en las últimas dos décadas numerosas investigaciones se han centrado en el desarrollo de un nuevo campo: la *organocatálisis*, que se define como “el empleo de cantidades subestequiométricas de sustancias orgánicas sencillas como catalizadores” y, por tanto, la *organocatálisis asimétrica* ha constituido uno de los avances más importantes de la química en el siglo XXI.<sup>1</sup>

Así, en la *organocatálisis asimétrica* la activación del sustrato es llevada a cabo mediante una pequeña molécula orgánica quiral. Esta estrategia se ha convertido en un método de gran interés dentro de la síntesis enantioselectiva, como una novedosa alternativa a los procesos ya existentes.



**Figura 1.1.** Metodologías empleadas en catálisis asimétrica.

<sup>1</sup> a) *Asymmetric Organocatalysis* (Eds.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. b) *Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, New York, **2007**. c) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, New York, **2013**.

Además, el desarrollo y la optimización de catalizadores pueden generar reacciones altamente diastereoselectivas y enantioselectivas, con excelentes rendimientos, que en la actualidad son de gran importancia debido a sus múltiples aplicaciones comerciales, especialmente en la industria farmacéutica. Asimismo, el estudio de los mecanismos implicados en ellas es crucial para un mejor entendimiento de los procesos.

### I.1.1 Organocatálisis

Durante la última década, diferentes protocolos han hecho que la organocatálisis sea una alternativa “*más verde*”. Los catalizadores empleados tradicionalmente eran los *metales de transición*, especialmente, rodio, iridio, titanio, entre otros, y la *biocatálisis*, donde la extracción de enzimas son procesos costosos y su gran especificidad por los sustratos impide su uso en síntesis química. Por el contrario, la organocatálisis ha presentado numerosas ventajas a estos métodos:

- Permite la utilización de múltiples y variadas estrategias para la activación de los sustratos.
- Presenta una alta simplicidad operativa, puesto que las moléculas que se utilizan como catalizadores son, generalmente, más económicas, así como robustas y de fácil manejo, en comparación con algunos catalizadores metálicos.
- Las moléculas orgánicas presentan una estabilidad mayor frente al oxígeno y la humedad atmosférica. Además, pueden soportar temperaturas superiores que las enzimas y no es necesario el uso de atmósferas inertes ni de disolventes anhidros, lo que mejora la reproducibilidad y sencillez de los procesos.

Asimismo, publicaciones recientes han demostrado que es una química más sostenible por el uso de condiciones de reacción más respetuosas con el medio ambiente, como por ejemplo la aplicación de procedimientos libres de disolventes, diseño y síntesis de catalizadores más selectivos, desarrollo de reacciones multicomponentes y *one-pot*, reciclado o reutilización de los organocatalizadores, o la aplicación de técnicas más eficientes energéticamente, entre otras.<sup>2</sup>

A pesar de todas las ventajas, estos procesos también necesitan todavía ser mejorados en algunos aspectos, en particular, las cargas catalíticas son del orden de 10-20 mol%<sup>1</sup> y sólo

---

<sup>2</sup> N. Purkait, G. Roymahapatra, *Haldia Institute of Technology, ICARE Complex*, **2017**, 3, 128.

en algunos casos se han conseguido valores inferiores.<sup>3</sup> Es por ello que muchas investigaciones recientes se han centrado en el desarrollo de organocatalizadores más activos que requieran cargas catalíticas menores,<sup>4</sup> haciendo así que numerosos grupos de investigación hayan desarrollado nuevas estrategias, que se comentarán a continuación.

### I.1.2. Catálisis bifuncional

Para tal fin, una estrategia ha sido el desarrollo de *organocatalizadores bifuncionales*,<sup>5</sup> donde electrófilo y nucleófilo son activados simultáneamente por un catalizador, consiguiendo excelentes resultados con diferentes sistemas catalíticos como, por ejemplo, ureas o tioureas quirales,<sup>6</sup> derivados quirales de prolina,<sup>7</sup> o alcaloides de Cinchona,<sup>8</sup> entre otros (Figura 1.2).

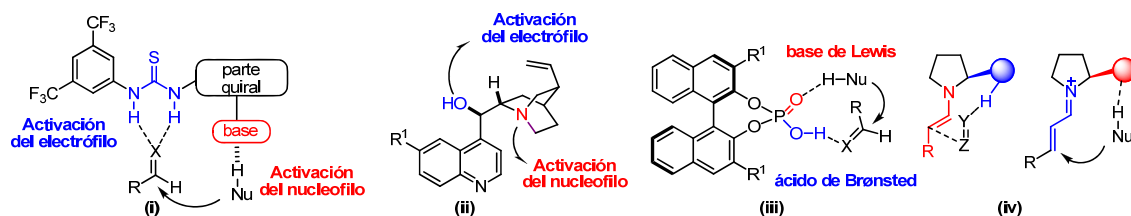


Figura 1.2. Organocatálisis bifuncional.

### I.1.3. Catálisis dual

Otra estrategia novedosa en este campo ha sido el desarrollo de la *catálisis dual*,<sup>9</sup> donde un catalizador de naturaleza metálica y un organocatalizador, cooperan sinérgicamente en la activación de los sustratos para dar lugar a productos altamente funcionalizados y con una gran diversidad estereoquímica, convirtiéndose en una estrategia prometedora para el desarrollo de procesos novedosos e interesantes.

<sup>3</sup> F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043.

<sup>4</sup> F. Gialacone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406.

<sup>5</sup> a) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785. b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499. c) I. G. Sonsona, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 505.

<sup>6</sup> P. M. Phiko, (Ed.) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

<sup>7</sup> J. B. Brazier, N.C.O. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 1929.

<sup>8</sup> C. E. Song, (Ed.) *Cinchone Alkaloids in Synthesis and Catalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

<sup>9</sup> a) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. b) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350. c) C. C. J. Loh, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212.

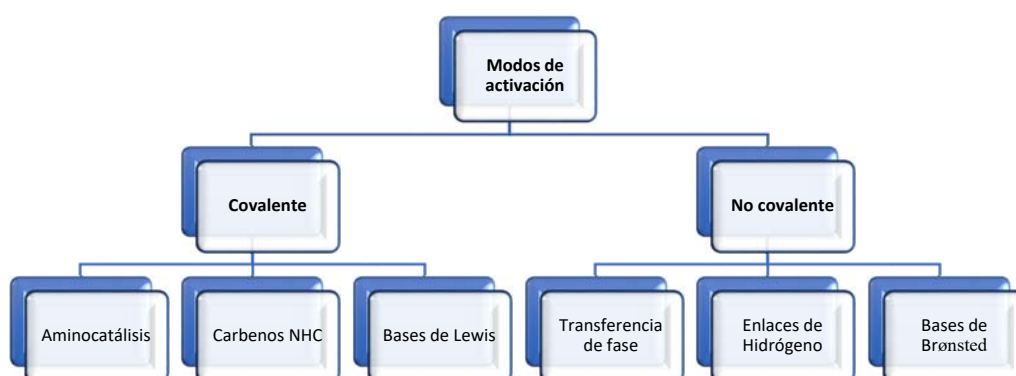
#### I.1.4. Modos de activación

La organocatálisis asimétrica destaca principalmente por dos características: por la diversidad en los modos de activación y por la simplicidad estructural que presentan la mayoría de organocatalizadores, característica que ha permitido que se pueda apoyar, a través de modelos mecanísticos, la estereoquímica de las reacciones llevadas a cabo por organocatalizadores.<sup>10</sup>

Desde el punto de vista mecanístico, los modos de activación organocatalíticos se clasifican en función del carácter covalente o no covalente del sustrato, tanto por la naturaleza química como por la interacción del catalizador con los sustratos.<sup>11</sup> Aunque es cierto que muchos organocatalizadores actúan a través de interacciones tanto covalentes como no covalentes mostrando un carácter dual tanto de ácido como de base (catalizadores bifuncionales).

De manera general, pueden distinguirse dos tipos de procesos atendiendo al tipo de interacción (Figura 1.3):

- *Organocatálisis no covalente*: si se produce una interacción no covalente entre el organocatalizador y el/los sustratos; como la formación de enlaces de hidrógeno o pares iónicos.
- *Organocatálisis covalente*: que da lugar a la formación de aductos covalentes entre catalizador y sustrato.



**Figura 1.3.** Modos de activación principales en organocatálisis.

<sup>10</sup> M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.

<sup>11</sup> J. Seayad, B. List, *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.

### I.1.5. Catálisis covalente

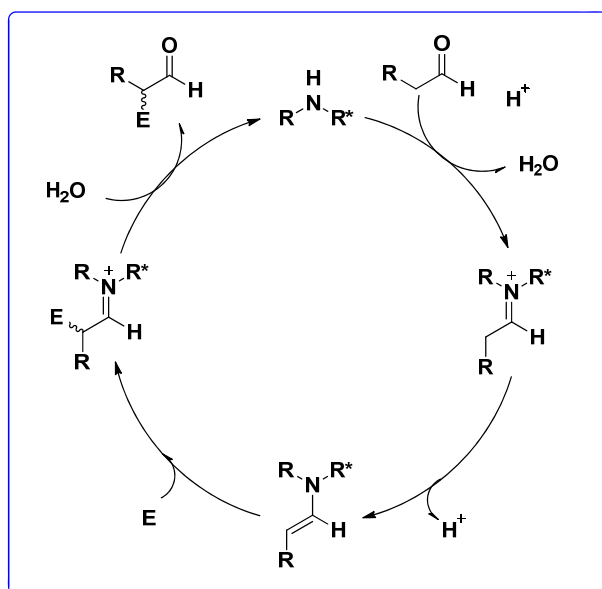
En la organocatálisis covalente se forma un nuevo enlace entre el sustrato y el catalizador, conduciendo a la formación de un intermedio estable. Este modo de activación se utiliza preferentemente para activar compuestos carbonílicos.

#### I.1.5.1 Aminocatálisis

En los últimos años, la aminocatálisis ha sido una de las áreas más estudiadas para la formación de enlaces C-C, C-X mediante la activación de compuestos carbonílicos.

##### ❖ Catálisis por activación vía enamina

Este tipo de activación se encuentra muy desarrollada en esta área de investigación y ha permitido la  $\alpha$ -funcionalización de aldehídos y de cetonas enolizables de un modo enantioselectivo con una gran variedad de electrófilos (Esquema 1.1).<sup>12</sup>

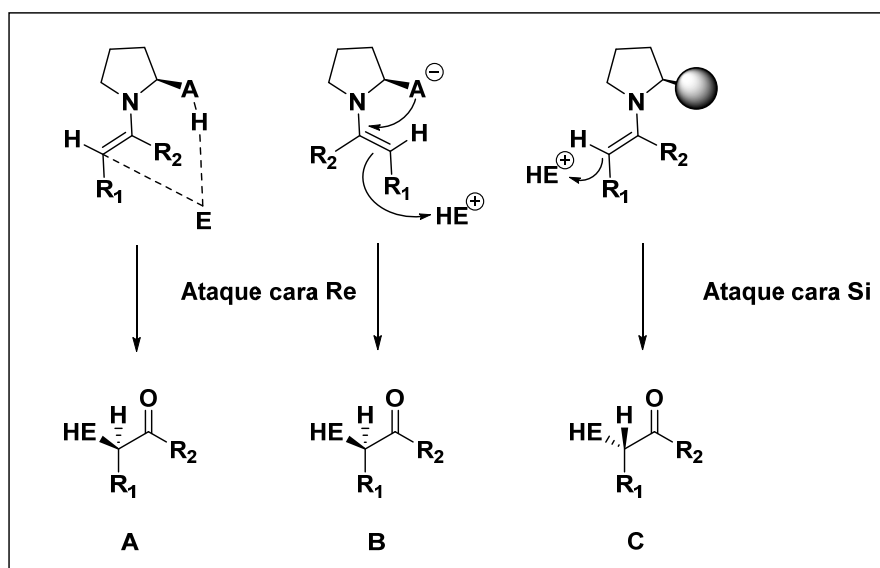


*Esquema 1.1.* Activación vía enamina.

La estereoquímica de la reacción puede ser fácilmente predecible gracias al sustituyente presente en la posición 2 de la amina, normalmente derivados de un anillo quiral de pirrolidina. Si la amina quiral, presenta un enlace de hidrógeno ácido unido directamente al grupo en dicha posición (ácido carboxílico o amida), el ataque sobre la enamina tiene lugar por la misma cara, en el que según el modelo de List-Houk, tiene lugar mediante la formación de un estado de transición cíclico (Figura 1.4A). Otra alternativa al estado de

<sup>12</sup> S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.

transición fue propuesta por Seebach y Eschenmoser,<sup>13</sup> donde tiene lugar la protonación del electrófilo seguido de un ataque nucleofílico en una reacción intramolecular entre la base conjugada y el sustituyente de la amina (Figura 1.4B). Por el contrario, si el sustituyente es voluminoso y no contiene protones ácidos, el ataque del electrófilo se produce por la cara contraria de la enamina, como consecuencia del efecto estérico (Figura 1.4C).



**Figura 1.4.** Propuesta de estados de transición para el ataque electrofílico de la enamina.

#### ❖ Catálisis por activación vía iminio

La formación de iones iminio se produce gracias a la condensación de aminas secundarias o primarias quirales con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados o cetonas y se ha convertido en una herramienta muy efectiva en una gran variedad de reacciones de cicloadición y de adición conjugada. La formación reversible del ion iminio es similar al modo de activación con ácido de Lewis, ya que disminuyen el nivel de energía del LUMO asociado al sistema  $\pi$  y activan la reacción subsiguiente (Esquema 1.2).<sup>14</sup>

Estos procesos presentan grandes ventajas puesto que ofrecen la posibilidad de realizar reacciones en presencia de humedad y aire, aumentando así, la simplicidad y la aplicabilidad general de esta química.

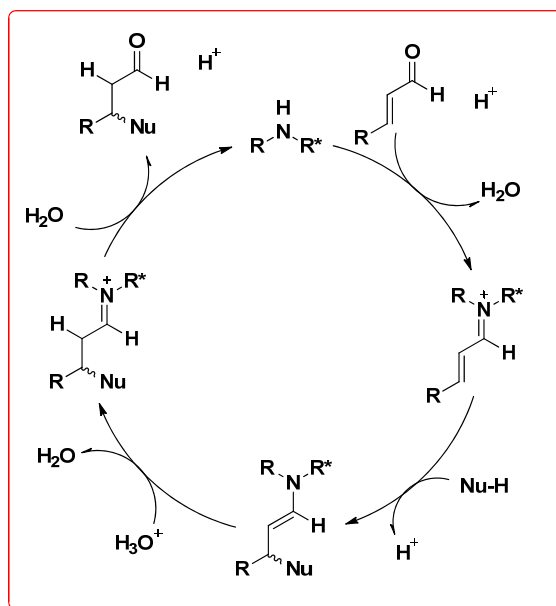
Los ciclos catalíticos propuestos y los modelos de estado de transición para la inducción de asimetría proporcionan herramientas predictivas confiables y robustas para el resultado

<sup>13</sup> D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425.

<sup>14</sup> J. B. Brazier, N. C. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281.



de las transformaciones. Asimismo, existe una elevada tolerancia en el grupo funcional permitiendo una amplia aplicación en este campo de la química orgánica sintética.<sup>15</sup>



*Esquema 1.2.* Activación vía iminio.

Dos grandes grupos podrían incluirse en este tipo de reacciones: los procesos de cicloadición y los de adición conjugada. Las reacciones suelen presentar buenos excesos enantioméricos, superiores al 90% y presentan una gran versatilidad de productos muy útiles para síntesis.

Las cicloadiciones que se logran mediante este tipo de catalizadores, son entre otras, los procesos convencionales de [4+2],<sup>16</sup> nitrona [3+2],<sup>17</sup> [4+3].<sup>18</sup> Por lo general, estas reacciones toleran un amplio rango de dienos y dienófilos y los productos que se obtienen muestran buenos rendimientos y diastereoselectividades y excelentes excesos enantioméricos.

Las cicloadiciones via Diels-Alder intramoleculares pueden dar lugar a la formación de moléculas con elevado exceso enantiomérico como precursores para las síntesis de productos naturales, como por ejemplo el caso de la *Solanopirona D* (Esquema 1.3.).

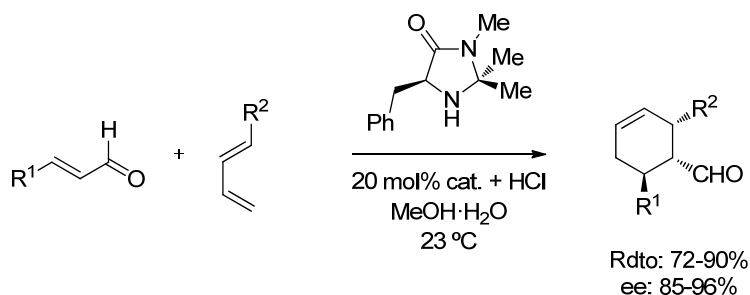
<sup>15</sup> a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. b) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305. c) P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *465*, 1983.

<sup>16</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.

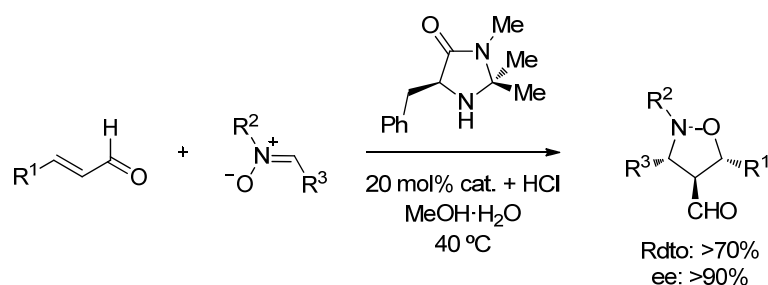
<sup>17</sup> W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

<sup>18</sup> M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.

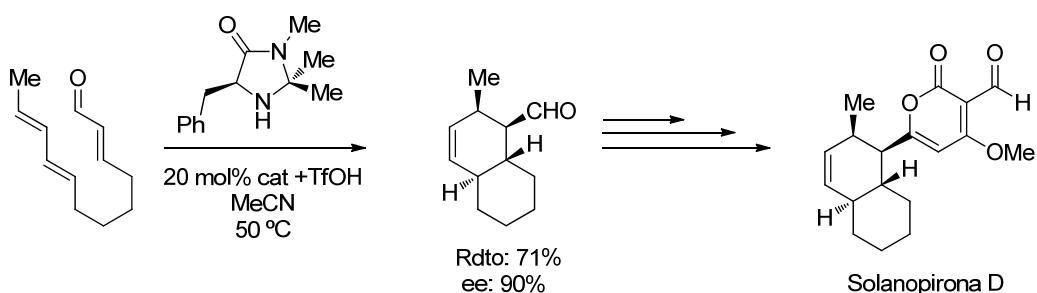
a) Reacción de cicloadición [4+2] de enales



b) Reacción de cicloadición [3+2] de nitronas con enales activados



c) Cicloadición intramolecular [4+2] de precursores de productos naturales



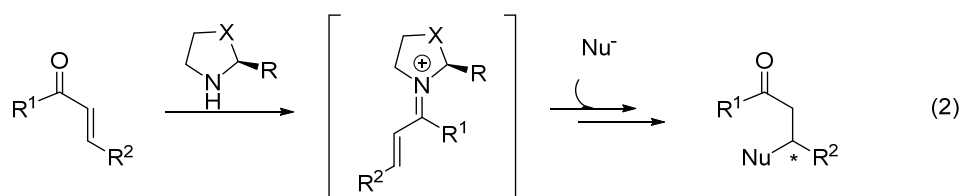
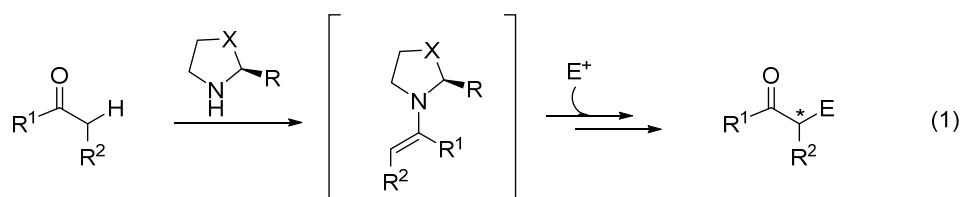
**Esquema 1.3.** Ejemplo de algunos procesos de cicloadición relevantes en este tipo de catálisis.

❖ **Catálisis por activación vía dienamina**

El primer ejemplo de este tipo de catálisis fue presentado por Serebryakov en 1998, en la reacción asimétrica de Diels-Alder.<sup>19</sup>

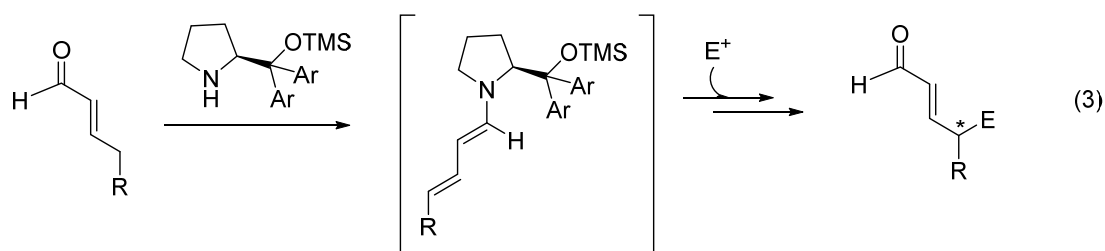
Hasta entonces, las principales vías de activación de compuestos carbonílicos eran la catálisis de activación vía enamina (1) y via ion iminio (2), ya comentadas anteriormente (Esquema 1.4).

<sup>19</sup> E. P. Serebryakov, A. G. Nigmatov, M. A. Shcherbakov, M. I. Struchkova, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 82.



**Esquema 1.4.** Catálisis activación vía enamina y vía ion iminio.

Pero no fue hasta 2006, cuando Jørgensen demostró la  $\gamma$ -funcionalización asimétrica directa de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturados por vía *dienamina*, cuando se dio a conocer más ampliamente este novedoso modo de activación (3) (Esquema 1.5).<sup>20</sup>



**Esquema 1.5.** Catálisis activación vía dienamina.

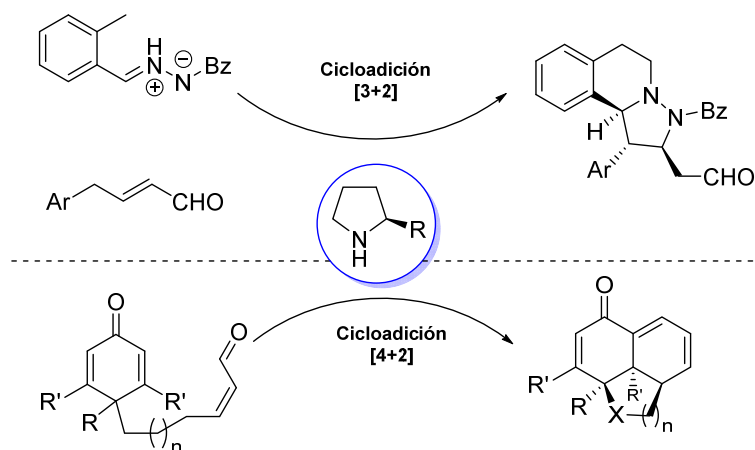
En la actualidad, este tipo de activaciones se encuentran en las reacciones de cicloadición [3+2] y [4+2],<sup>21</sup> o [3+3],<sup>22</sup> e intramoleculares de Rauhut-Currier (Figura 1.5).<sup>23</sup>

<sup>20</sup> S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.

<sup>21</sup> A. Fraile, J. Aleman, *Synlett*, **2015**, *26*, 1940.

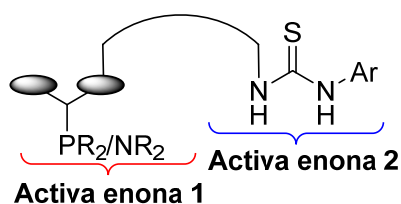
<sup>22</sup> W. Xiao, X. Yin, Z. Zhou, W. Du, Y-C. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 116.

<sup>23</sup> S. Maity, S. Sar, P. Ghorai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1707.



**Figura 1.5.** Ejemplo de reacción de cicloadición [3+2] y [4+2].

Los catalizadores ampliamente utilizados en este tipo de activación son derivados del prolinol, aunque se ha demostrado que las tioureas también son candidatos alternativos para estos procesos (Figura 1.6).<sup>23</sup>

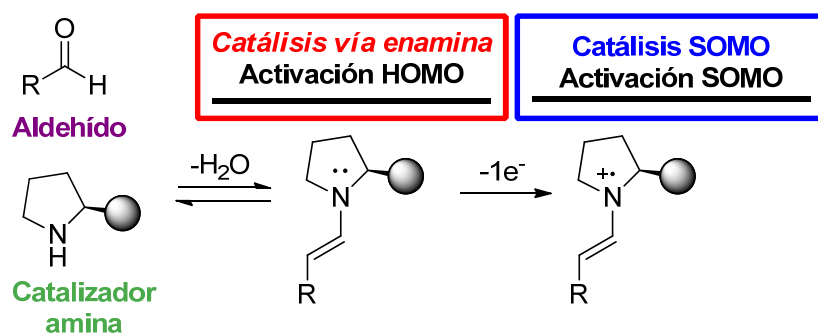


**Figura 1.6.** Modo de activación de tioureas en la reacción de Rauhut-Currier.

### ❖ *Catálisis por activación vía SOMO*

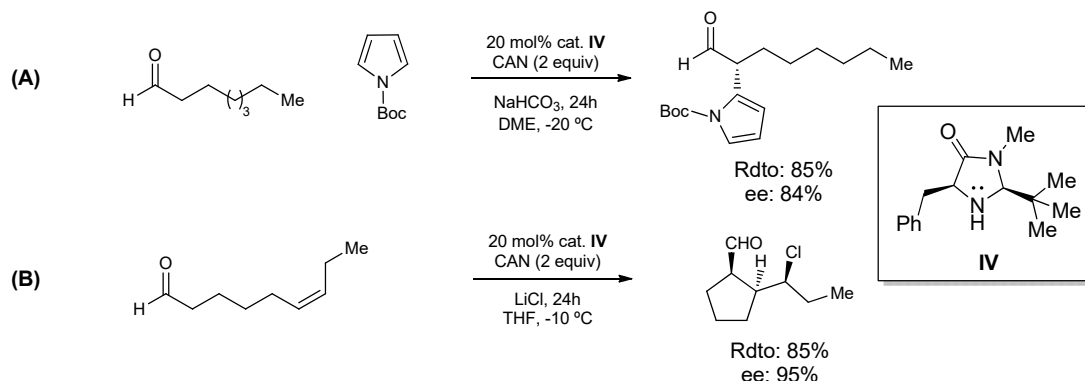
Este modo de activación es una alternativa para la obtención de carbonilos  $\alpha$ -funcionalizados descubierto por MacMillan y colaboradores en 2007.<sup>24</sup> Este modo de activación se basa en la hipótesis de que la oxidación de una especie enamina transitoria (derivados de aldehídos y catalizadores quirales amina) genera un radical  $3\pi$ -electrón con 1 electrón de tipo  $\pi$  desapareado ocupando un orbital de tipo SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital, SOMO) que activa un rango de transformaciones catalíticas enantioselectivas, no posibles con los conceptos de catálisis establecidos hasta el momento (Esquema 1.6).

<sup>24</sup> a) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582. b) H. Y. Jang, J. B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. c) H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398. d) M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 5121. e) N. T. Jui, J. A. O. Garber, F. G. Finelli, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400.



*Esquema 1.6.* Activación SOMO.

McMillan presentó los primeros resultados de la  $\alpha$ -heteroarilación de aldehídos (Figura 1.7A), consiguiendo elevadas enantioselectividades y excelentes rendimientos. Además, observaron que los aldehídos insaturados tienden a ciclarse enantioselectivamente. En el ejemplo se muestra la activación del *cis*-6-nonenal vía SOMO, con la presencia de LiCl, que conduce a la formación de un anillo ciclopentil con un excelente stereocontrol. (Figura 1.7B)



*Figura 1.7.* Ejemplos de reacción vía SOMO.

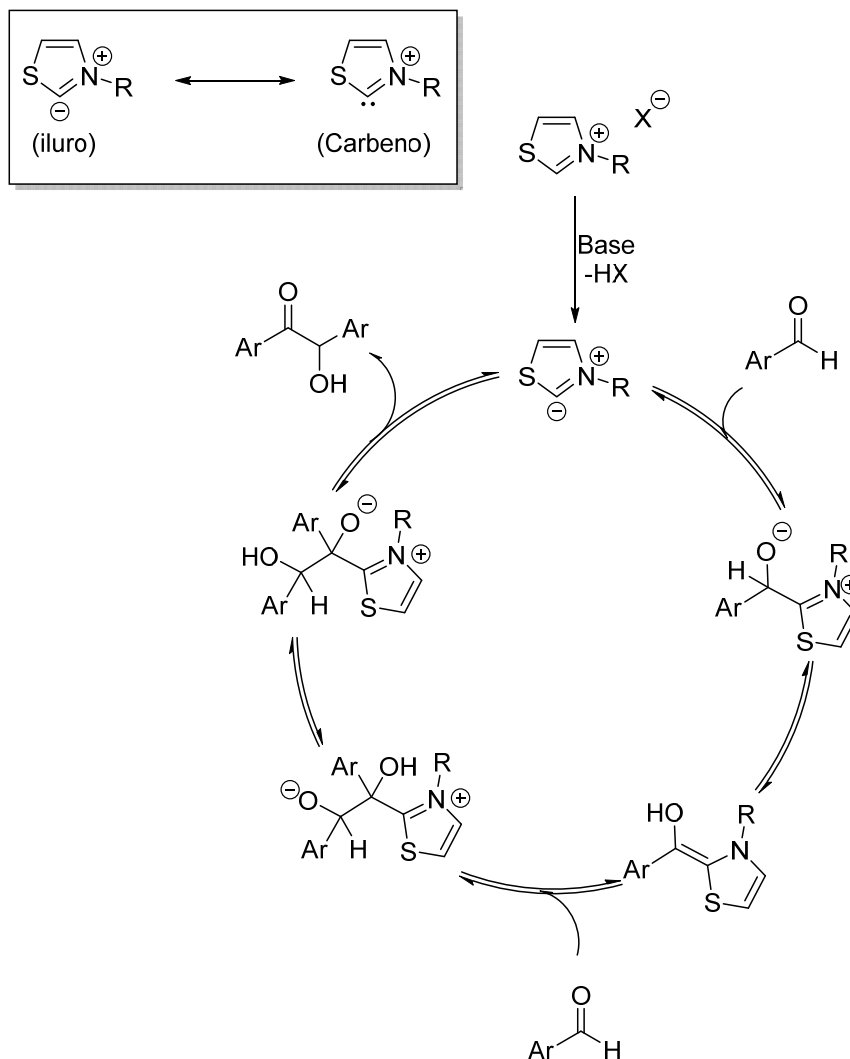
### 1.1.5.2 Catálisis por activación por medio de carbenos

Los carbenos son compuestos neutros que contienen un C divalente con 6 electrones en su capa de valencia.<sup>25</sup> Los dos electrones no enlazantes pueden estar apareados (singlete) o desapareados (triplete). En el estado fundamental, los electrones no enlazantes del carbeno singlete ocupan un orbital  $\sigma$  dejando una vacante en el orbital p disponible para la donación  $\pi$  de los átomos próximos del carbono divalente. Esta donación  $\pi$  tiene como

<sup>25</sup> D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

resultado el aumento del carácter  $\sigma$  y, por lo tanto, ayuda a la estabilización y nucleofilia del carbeno.<sup>26</sup>

Desde que Ukai *et al.* demostraron la condensación de aldehídos para la formación de la benzoína catalizada por una sal de tiazolio en 1943,<sup>27</sup> y Breslow en 1958<sup>28</sup> determinó su mecanismo, las reacciones catalizadas por carbenos N-heterocíclicos ha sido una de las estrategias más poderosas para la construcción de moléculas complejas (Esquema 1.7).<sup>29</sup>



**Esquema 1.7.** Mecanismo de reacción para la condensación de benzoína propuesto por Breslow.

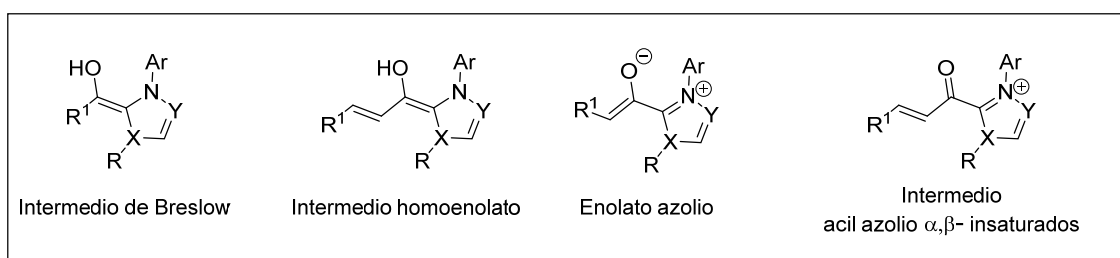
<sup>26</sup> M. Fèvre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2142.

<sup>27</sup> T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 296.

<sup>28</sup> R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.

<sup>29</sup> a) R. S. Menon, A. T. Biju, V. Nair, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 5040. b) S. R. Yetra, A. Patra, A. T. Biju, *Synthesis* **2015**, 47, 1357. c) M. H. Wang, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14912; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 15134.

A partir de entonces, se ha desarrollado una gran variedad de sales de azolio como precatalizadores de NHC capaces de formar intermedios activos facilitando la combinación de diferentes catalizadores con los sustratos para llevar a cabo diferentes reacciones. La gran mayoría, involucran especies tales como intermedios de Breslow, homoenolato o acil azolio  $\alpha,\beta$ -insaturados entre otros (Figura 1.8).<sup>30</sup>

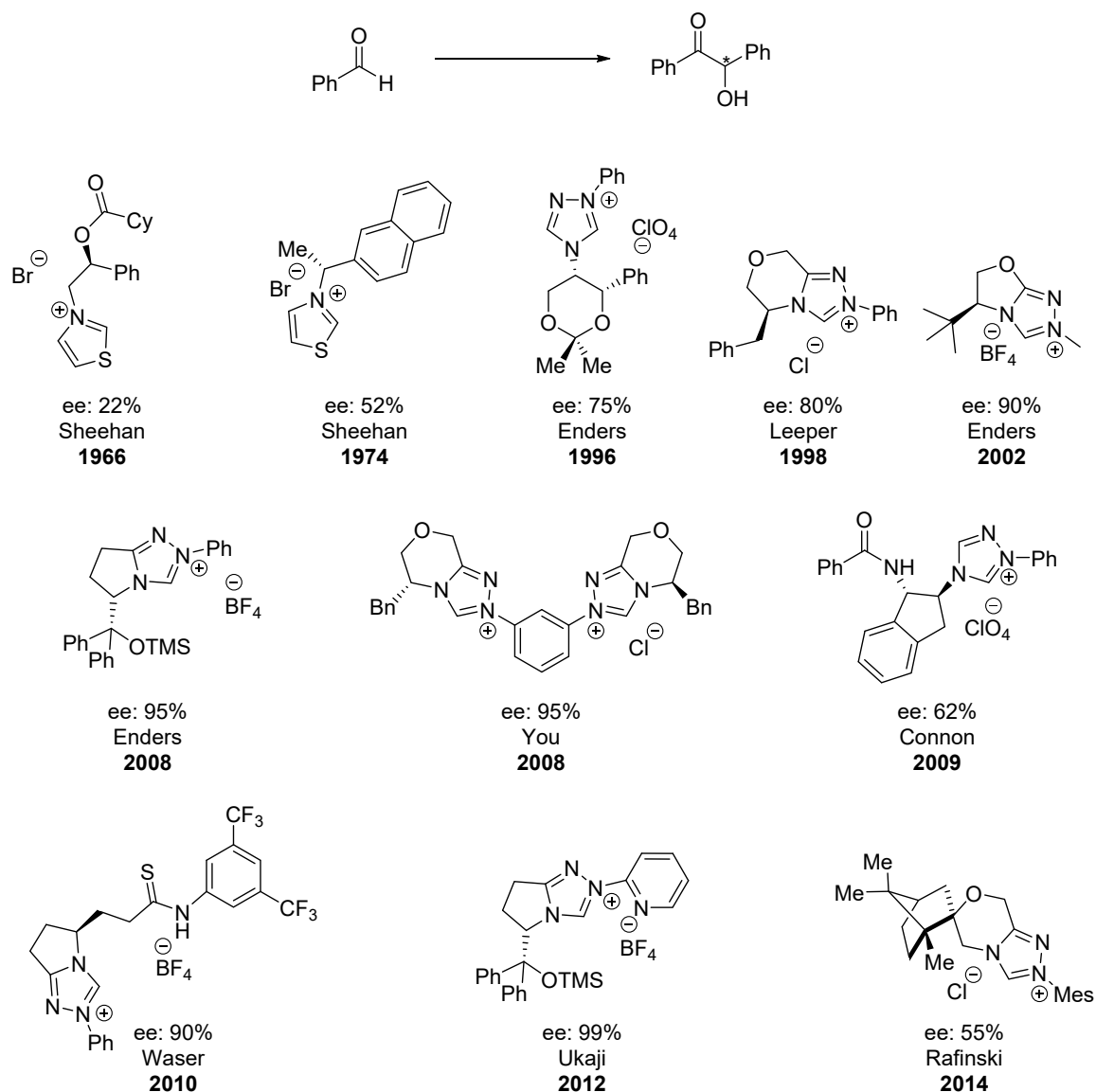


**Figura 1.8.** Intermedios clave en reacciones catalizadas por NHC.

Puesto que la primera reacción catalizada por NHC fue la reacción de la benzoína, ésta ha sido ampliamente estudiada (Esquema 1.8).<sup>31</sup>

<sup>30</sup> M. Zhao, Y. Tong, J. Chen, L. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 54.

<sup>31</sup> a) J. C. Sheehan, D. H. Hunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666. b) J. C. Sheehan, T. Hara, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196. c) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217. d) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1891. e) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743. f) D. Enders, J. Han, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1367. g) Y. Ma, S. Wei, J. Wu, F. Yang, B. Liu, J. Lan, S. Yang, J. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2645. h) S. E. O' Toole, S. Connon, *J. Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3584. i) J. P. Brand, J. I. O. Siles, J. Waser, *Synlett* **2010**, *6*, 881. j) T. Soeta, Y. Tabatake, K. Inomata, Y. Ukaji, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 894. k) Z. Rafiński, A. Kozakiewicz, K. Rafińska, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5739.



**Esquema 1.8.** Intermedios clave en reacciones catalizadas por NHC.

Durante la última década, el uso de carbenos N-heterocíclicos (NHCs) en síntesis orgánica ha permitido un gran avance tanto para la catálisis organometálica<sup>32</sup> como para la organocatálisis,<sup>33,34</sup> pudiendo generar una gran variedad de transformaciones orgánicas. Los catalizadores NHC pueden también reaccionar con ésteres,<sup>35</sup> olefinas

<sup>32</sup> a) V. Cesar, S. Bellemin-Lapponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619. b) M. C. Perry, K. Burgess *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 951.

<sup>33</sup> V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336.

<sup>34</sup> X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

<sup>35</sup> a) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4694, 4697. b) Z. Fu, J. Xu, T. Zhu, W. W. Leong, Y. R. Chi, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835.



deficientes electrónicamente<sup>36</sup> y cetonas<sup>37</sup> formando intermedios tipo Baylis-Hillman<sup>38</sup> a través de reacciones de adición nucleófila. Estos intermedios, pueden someterse a un gran número de reacciones estereoselectivas tanto nucleófilas como electrófilas para producir compuestos carbonílicos funcionalizados.

### I.1.5.3 Catálisis por activación vía bases de Lewis

La catálisis mediada por bases de Lewis es el proceso por el cual un dador de pares de electrones aumenta la velocidad de una reacción química por interacción con un átomo aceptor de uno de los reactivos o sustratos. El enlace formado puede aumentar el carácter nucleofílico o electrófilo de las especies unidas. Además, la base de Lewis no debería consumirse o alterarse durante el transcurso de la reacción, un distintivo de cualquier proceso catalítico.

Aunque la activación de bases de Lewis es muy común, ha sido empleada en menor medida, especialmente cuando se compara con la utilización de ácidos de Lewis en síntesis orgánica.<sup>39</sup> Sin embargo, a pesar de ello, se han desarrollado numerosos procesos catalíticos.<sup>40</sup>

A este grupo de catalizadores pertenecen las fosfinas,<sup>41</sup> las aminas terciarias,<sup>42</sup> tales como derivados de dialquilaminopiridinas (Figura 1.9A), derivados de DABCO (Figura 1.9B) y aminas bicíclicas quirales (Figura 1.9C) o carbenos (Figura 1.9D), entre otros.<sup>43</sup>

---

<sup>36</sup> A. T. Biju, M. Padmanaban, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8412.

<sup>37</sup> T. Y. Jian, L. He, C. Tang, S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9104.

<sup>38</sup> S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906.

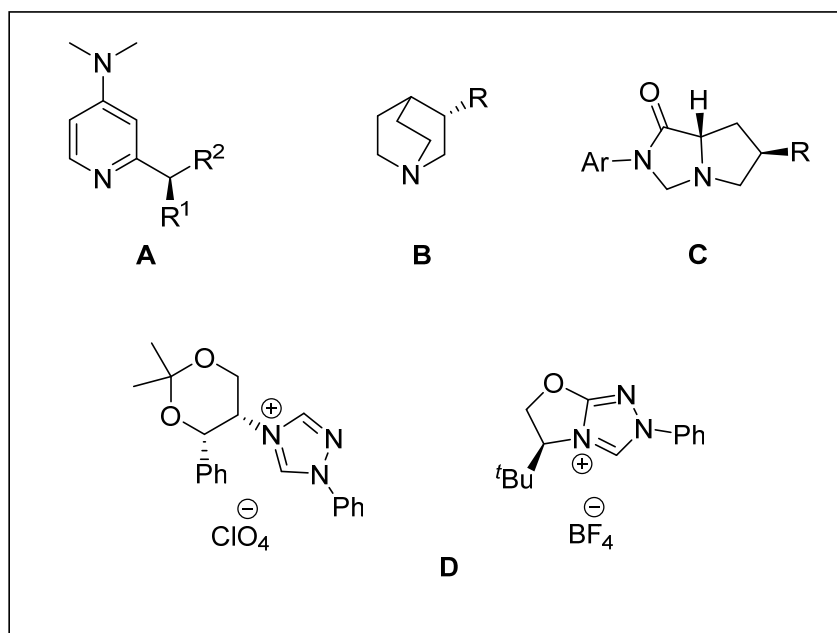
<sup>39</sup> *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Ed. H. Yamamoto) Wiley-VCH, **2000**.

<sup>40</sup> S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.

<sup>41</sup> a) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601. b) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. c) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841.

<sup>42</sup> a) J. C. Ruble, H. A. Latha, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629. b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.

<sup>43</sup> D. Enders, O. Niemerier, A. Henseler, *Chem Rev.* **2007**, *107*, 5606.



**Figura 1.9.** Organocatalizadores bases de Lewis.

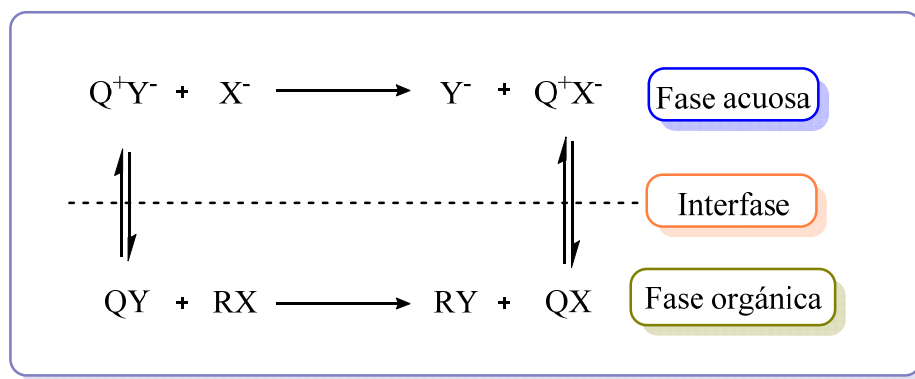
### I.1.6. Catálisis no covalente

En el caso de la organocatálisis no covalente la activación entre el sustrato ocurre mediante la formación de enlaces débiles tales como enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas como es el caso de los catalizadores de transferencia de fase.

#### I.1.6.1 *Catálisis mediante transferencia de fase*

El mecanismo de los catalizadores de transferencia de fase fue propuesto en 1971 por Starks.<sup>44</sup> De acuerdo con su trabajo inicial, una sal de amonio cuaternaria disuelta en fase acuosa ( $Q^+X^-$ ) se somete a un intercambio aniónico con el anión del reactivo disuelto en dicha disolución. El par iónico resultante ( $Q^+Y^-$ ) puede atravesar la interfase líquido-líquido, debido a su naturaleza lipofílica, hacia la fase orgánica, dando lugar así al término *transferencia de fase*. En la fase orgánica, el anión del par iónico reacciona con el reactivo orgánico formando el producto deseado (Esquema 1.9). Posteriormente, el catalizador retorna a la fase acuosa, dando lugar a un nuevo ciclo.

<sup>44</sup> C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.



**Esquema 1.9.** Mecanismo general de actuación de un catalizador de transferencia de fase.

Los catalizadores de transferencia de fase normalmente implican procesos con condiciones de reacción suaves, etapas de reacción simples, cuyos reactivos y disolventes son económicos y respetuosos con el medio ambiente.<sup>45</sup> Estas características, hacen de este tipo de catálisis un método idóneo para su utilización en aplicaciones industriales.

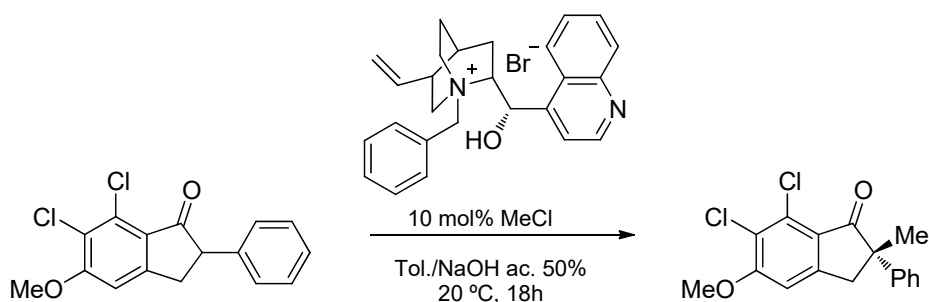
Por otro lado, el desarrollo de este tipo de catálisis en síntesis asimétrica ha progresado rápidamente como una nueva área. La gran ventaja que supone modificar tanto la estructura como la estereoquímica de los cationes de las sales de amonio o fosfonio, ha permitido cada vez más un mayor rango de aplicación en el desarrollo de reacciones enantioselectivas.<sup>46</sup>

Las sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides *Cinchona* son un tipo de esta familia de catalizadores, teniendo su origen en 1984.<sup>47</sup> Dolling *et al* utilizaron como catalizador una sal de amonio cuaternaria derivada de cinchonina para la metilación de un derivado de fenilindanona obteniéndose el correspondiente producto alquilado con buenos resultados tanto de rendimiento como de exceso enantiomérico (Esquema 1.10).

<sup>45</sup> a) E. V. Dhemlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, 3ª Ed; VCH: Weinheim, **1993**. b) C. M. Starks, C. L. Liotta, M. Halpern, *Phase Transfer Catalysis*, Chapman & Hall: New York, **1994**.

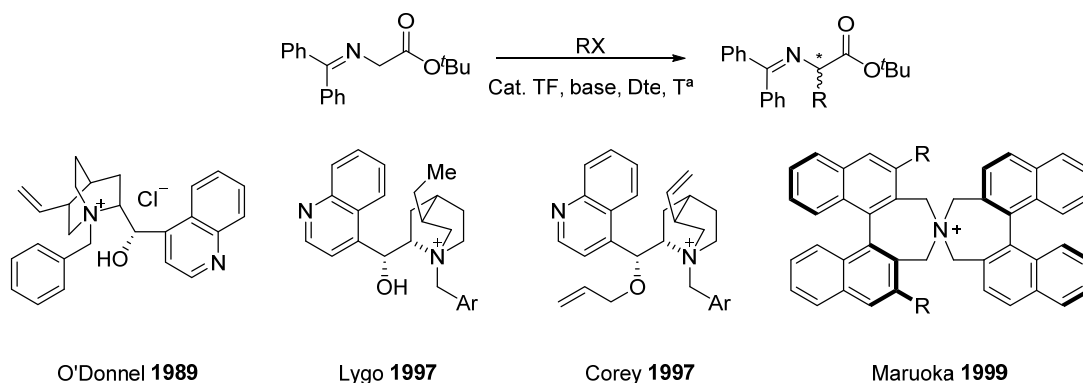
<sup>46</sup> a) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.* **2007**, 1487. b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. c) K. Maruoka, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 679. d) S. Jew, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090.

<sup>47</sup> a) U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. b) D. L. Hughes, U. H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745.



**Esquema 1.10.** Reacción de alquilación enantioselectiva catalizada por una sal de amonio.

No obstante, la reacción de alquilación más ampliamente utilizada en este tipo de catálisis es la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos a partir de derivados imínicos de glicina. La simple desprotección del producto en medio ácido da lugar a los  $\alpha$ - aminoácidos enriquecidos enantioméricamente (Esquema 1.11).<sup>48</sup> Además, también se utilizan para la conversión de  $\alpha$ -aminoácidos a sus correspondientes ésteres<sup>49</sup> o amidas<sup>50</sup> entre otros fines.<sup>51</sup>



**Esquema 1.11.** Reacción de alquilación asimétrica para la síntesis de aminoácidos no naturales.

A partir de estos primeros resultados, el alcance de este tipo de catálisis ha logrado que se estudien nuevos retos en la química sintética. Jørgensen, presentó la  $\alpha$ -arilación de cetonas basándose en la adición de enolatos estabilizados a sistemas aromáticos activados, en un mecanismo  $S_NAr$  que genera estereocentros cuaternarios (carbonos unidos a cuatro sustituyentes distintos entre sí, diferentes de hidrógeno) mostrando buenos excesos enantioméricos.<sup>52</sup> La preparación de compuestos con este tipo de

<sup>48</sup> a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. b) B. Lygo, J. Crosby, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343. c) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. d) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.

<sup>49</sup> P. Chevallet, P. Garrouste, B. Malawska, J. Martínez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7409.

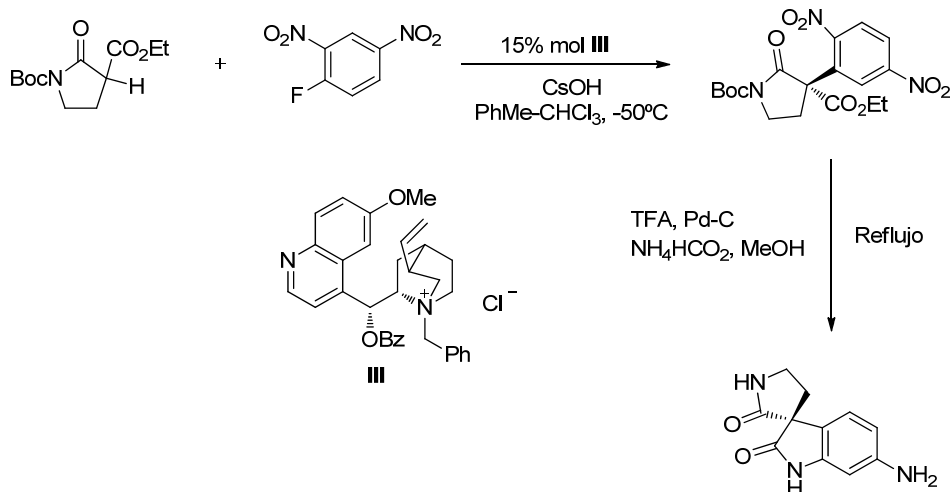
<sup>50</sup> S. T. Chen, K. T. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1045.

<sup>51</sup> a) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229. b) A. Nelson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583.

c) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.

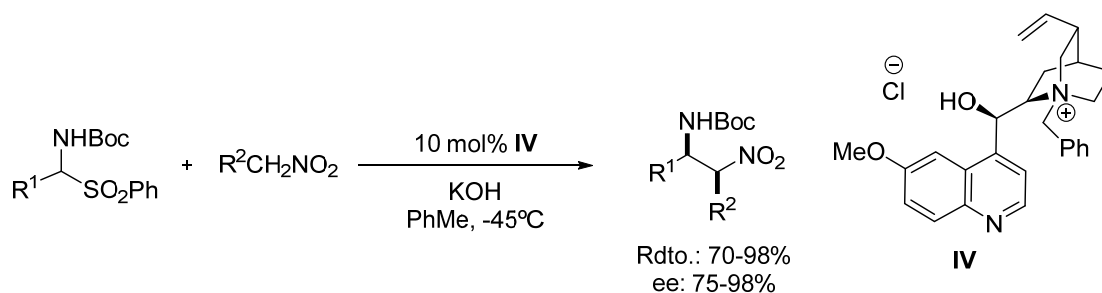
<sup>52</sup> M. Bella, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3670.

estereocentros mediante reacciones enantioselectivas catalíticas, es muy interesante, especialmente empleando procedimientos libres de metales (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** Reacción de  $\alpha$ -arilación de cetonas de Jørgensen.

Por otro lado, otra reacción interesante de este tipo de catalizadores es la aza-Henry donde Herrera y Bernardi (Esquema 1.13)<sup>53</sup> y, de forma simultánea, Palomo y colaboradores desarrollaron un proceso eficiente con excelentes resultados.<sup>54</sup>



**Esquema 1.13.** Reacción aza-Henry promovida por un catalizador de transferencia de fase.

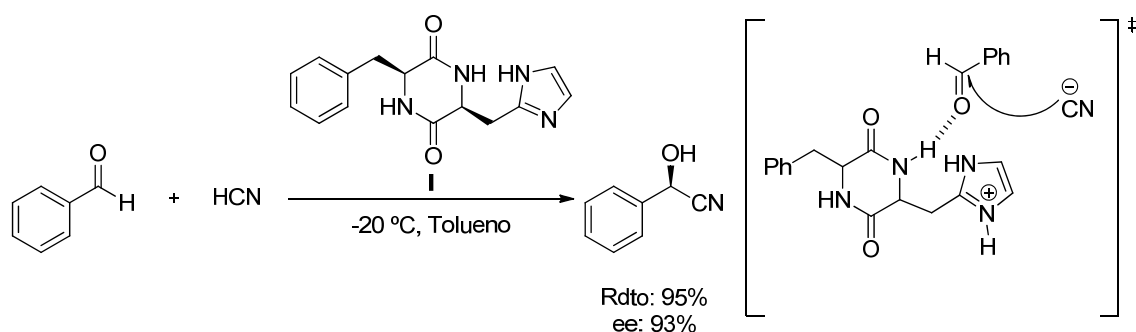
El rango de reacciones catalizadas por este tipo de moléculas ha aumentado significativamente en los últimos años. Estos catalizadores son ampliamente versátiles y enantioselectivos en sus reacciones, siendo un buen método alternativo para la preparación de moléculas quirales.

<sup>53</sup> F. Fini, V. Sgarzani, D. Petterson, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975.

<sup>54</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622.

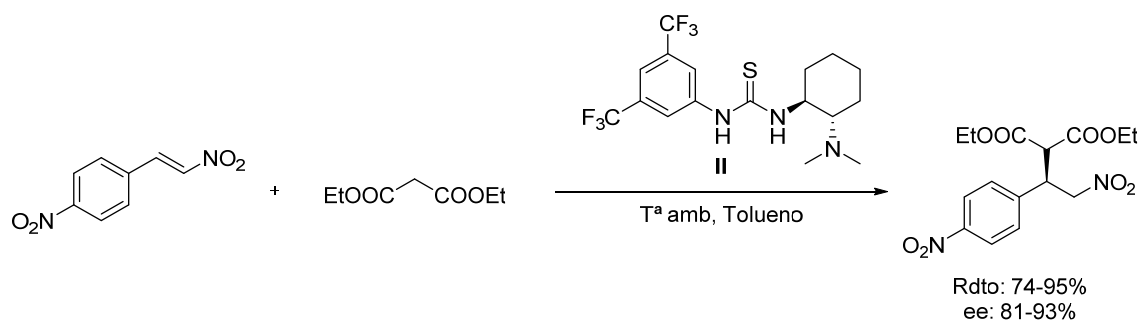
### I.1.6.2 Catálisis mediante activación bifuncional y bases de Brønsted

Los ciclos catalíticos de ácidos y bases de Brønsted comienzan con la desprotonación parcial o total del sustrato respectivamente. Un ejemplo pionero de reacción catalizada por una base de Brønsted es la reacción de hidrocianación propuesta por Inoue en 1990 (Esquema 1.14).<sup>55</sup> El catalizador **I** puede actuar como un catalizador bifuncional. Por un lado, la estructura del imidazol desprotona el ácido HCN formando al anión cianuro; mientras que, el residuo de histidina forma un enlace de hidrógeno con el carbonilo del benzaldehído.



**Esquema 1.14.** Ejemplo de catalizador bifuncional ácido y base de Brønsted.

Otro catalizador bifuncional que puede actuar tanto como ácido y base de Brønsted, es el catalizador tiourea de Takemoto **II**.<sup>56</sup> En él, la tiourea interacciona con el grupo nitro del electrófilo mediante la formación de enlaces de hidrógeno, mientras que la amina terciaria actúa como base de Brønsted activando el compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 1.15).



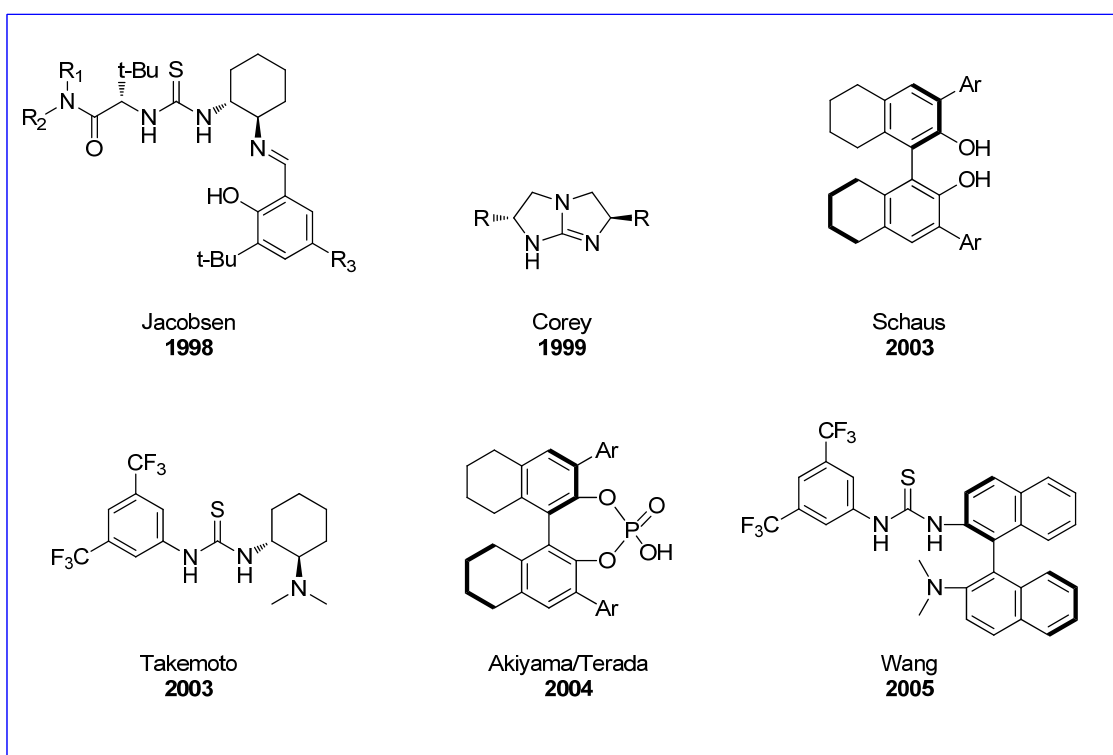
**Esquema 1.15.** Reacción catalizada por la tiourea bifuncional de Takemoto.

<sup>55</sup> K. Tanaka, A. Mori, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181.

<sup>56</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

### I.1.6.3 Catálisis mediante el uso de ácidos de Brønsted y enlaces de hidrógeno

Los compuestos orgánicos quirales que presentan hidrógenos ácidos pueden activar sustratos que contienen grupos funcionales básicos, catalizando una gran variedad de procesos.<sup>57</sup> Además, si en el estado de transición el hidrógeno está unido al catalizador, se denomina catálisis de activación de enlace de hidrógeno, mientras que si se produce la transferencia completa del hidrógeno desde el catalizador al sustrato, se denomina catálisis mediada por un ácido de Brønsted (Figura 1.10).



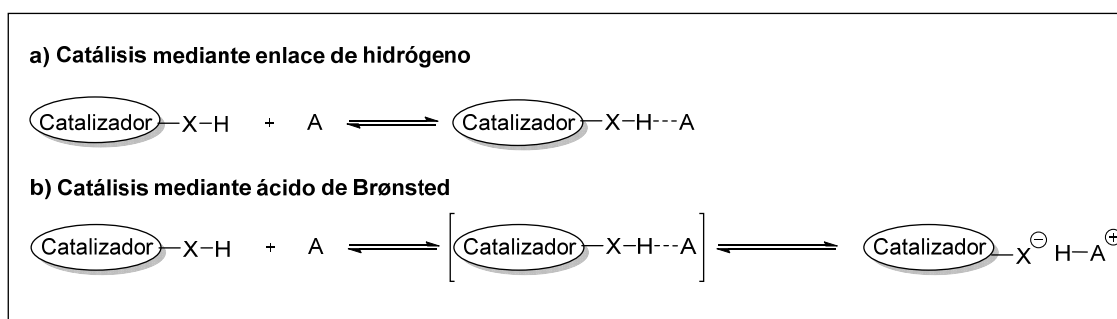
**Figura 1.10.** Organocatalizadores relevantes en organocatálisis asimétrica.

Este es el principal modo de activación en el que se basa el capítulo II de esta Tesis Doctoral, centrada en el desarrollo de catalizadores tiourea que actúan mediante la formación de enlaces de hidrógeno para la activación de los sustratos. El enlace de hidrógeno es la interacción que se produce entre un átomo de hidrógeno y un átomo electronegativo. Dicha interacción ha sido ampliamente investigada en síntesis orgánica, permitiendo el descubrimiento de nuevas transformaciones asimétricas a partir de organocatalizadores quirales desde la década de los ochenta.<sup>58</sup>

<sup>57</sup> a) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516. b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. c) S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3407.

<sup>58</sup> a) H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417. b) J. I. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 229.

En general, como ya se ha explicado anteriormente, según las interacciones que tengan lugar podemos diferenciar entre organocatálisis no covalente de enlaces de hidrógeno y de ácidos de Brønsted. Algunas diferencias residen en la longitud y el ángulo de los enlaces; en el caso de los enlaces de hidrógeno, éstos son flexibles siendo habitual una longitud entre 1.5 y 2.2 Å. Además, los enlaces de hidrógeno son más fuertes que las interacciones de Van der Waals, pero más débiles que los enlaces iónicos o covalentes. Por un lado, mientras que las reacciones catalizadas mediante enlace de hidrógeno, la transferencia directa de un protón desde el catalizador (donor) a un electrófilo (aceptor) no tienen lugar, en el caso de la catálisis de ácidos de Brønsted, los procesos tienen lugar mediante la formación de un par iónico activado (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16.** Catálisis no covalente mediada por catalizadores ácidos.

Estos catalizadores, podrían distinguirse simplemente desde el punto de vista de transferencia de protón desde el catalizador. Sin embargo, es complicado realizar una clara distinción entre ellos, puesto que hay un equilibrio entre el complejo de enlace de hidrógeno y el par iónico. (Tio)ureas,<sup>59</sup> dioles,<sup>60</sup> derivados de ácidos fosfóricos<sup>61</sup> o escuaramidas<sup>62</sup> son algunos de los organocatalizadores no covalentes más conocidos. Mientras que catalizadores tiourea y dioles se incluyen dentro de los catalizadores de enlace de hidrógeno, los ácidos fosfóricos son generalmente calificados como catalizadores ácidos de Brønsted (Esquema 1.17).

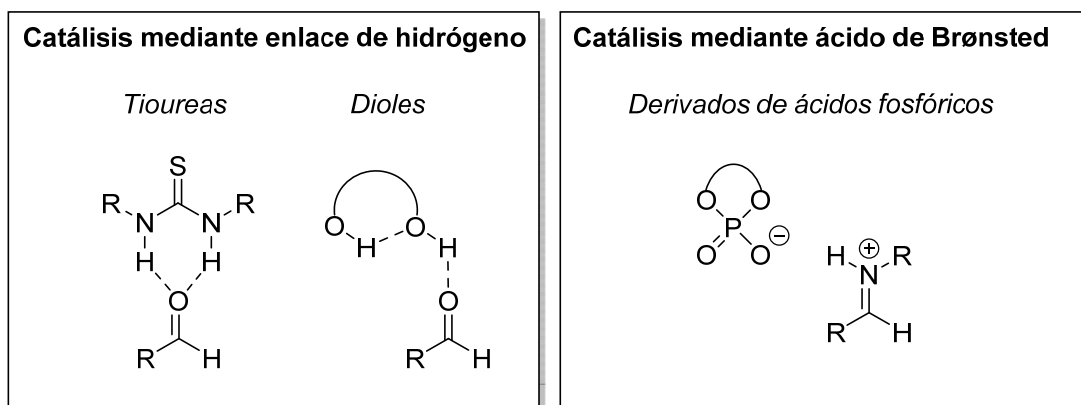
<sup>59</sup> a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. c) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Synlett* **2010**, 1. d) X. Fang, C. J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

<sup>60</sup> a) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. b) H. W. Lam, *Synthesis* **2011**, 2011.

<sup>61</sup> a) S.-L. You, Q. Cai and M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190. b) F. R. Bou-Hamdan, J. L. Leighton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2403. c) M. Terada, *Synthesis* **2010**, *12*, 1929.

<sup>62</sup> a) a) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 44, 14416. b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. c) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330. d) S. Ming, B. L. Zhao, D. M Du, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6205.

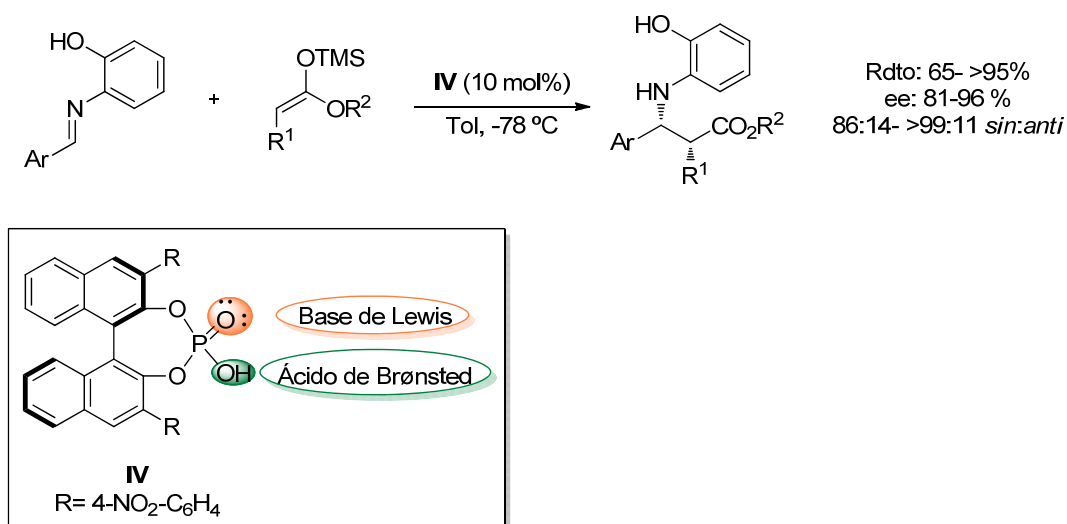




**Esquema 1.17.** Activación no covalente de sustratos electrofílicos mediante enlaces de H y ácido de Brønsted.

### ❖ Derivados de ácido fosfórico

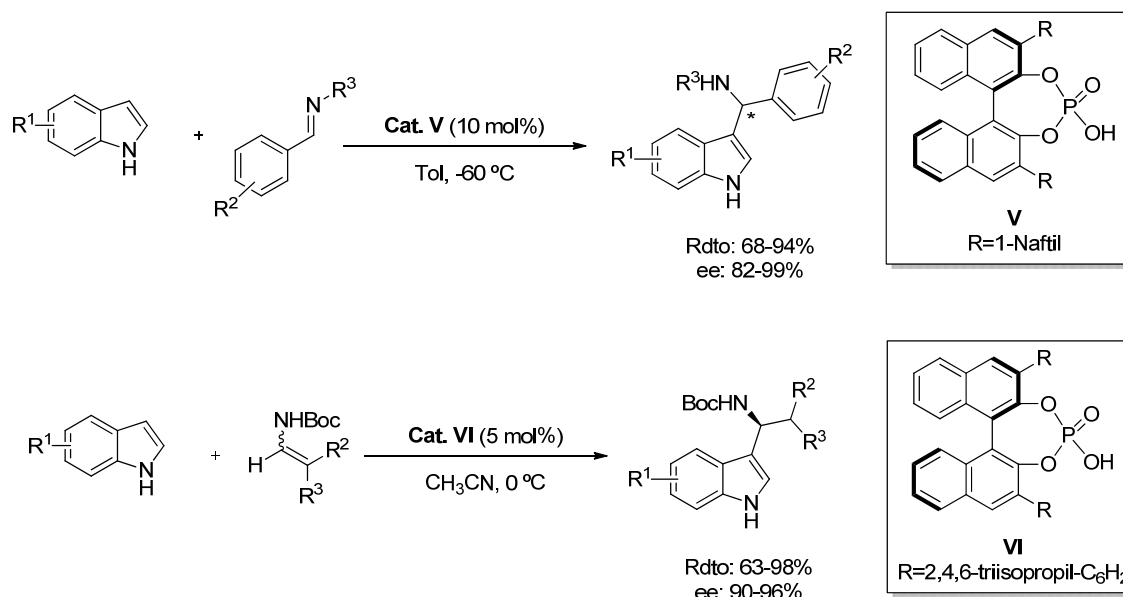
En general, los derivados de los ácidos fosfóricos se clasifican dentro de este tipo de catalizadores. Los catalizadores de ácidos fosfóricos basados en BINOL, desarrollados por Akiyama y Terada, pueden actuar simultáneamente como ácidos de Brønsted o bases de Lewis (Esquema 1.18).<sup>63</sup> En algunos casos, la interacción bifuncional del electrófilo y del nucleófilo juega un importante papel en el estado de transición para la determinación de la velocidad de la reacción.



**Esquema 1.18.** Reacción catalizada un por derivado de ácido fosfórico quiral.

<sup>63</sup> a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566 b) D. Uraguchi, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

Por otro lado, en 2007, You y Terada independientemente demostraron la actividad de estos organocatalizadores en la reacción de Friedel-Crafts de indoles, obteniéndose buenos resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad. Se han utilizado este tipo de organocatalizadores en muchas reacciones, como la Friedel-Crafts de indoles (Esquema 1.19).<sup>64</sup>



**Esquema 1.19.** Reacción de Friedel-Crafts de indoles catalizadas por ácidos fosfóricos quirales.

## ❖ Dioles

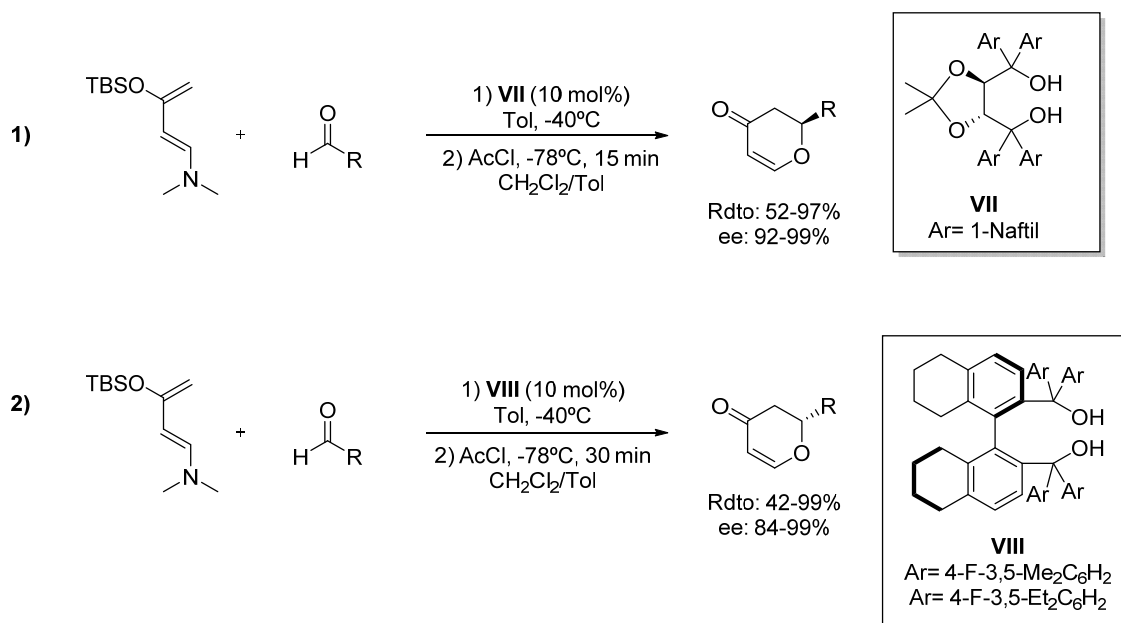
En 2010, surgió este tipo de organocatalizadores como una importante alternativa a los ya existentes en catálisis mediada por enlace de hidrógenos, aportando una mayor rigidez al complejo formado entre el catalizador y el sustrato. Los derivados del BINOL han demostrado ser unos catalizadores excelentes en numerosas reacciones de formación de enlaces C-C.<sup>65</sup> Algunos tipos de estructuras interesantes dentro de este grupo son el TADDOL<sup>66</sup> y el BAMOL (Esquema 1.20).<sup>67</sup>

<sup>64</sup> a) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484. b) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.

<sup>65</sup> A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262.

<sup>66</sup> Y. Huang, A. K. Unni A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146.

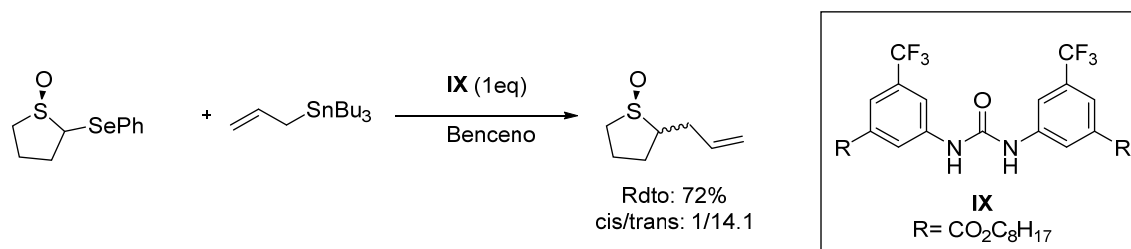
<sup>67</sup> A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.



**Esquema 1.20.** Reacción Hetero-Diels-Alder catalizada por derivados dioles.

### ❖ Tioureas

En 1990, Eters y colaboradores demostraron la formación de cristales de diaril ureas con compuestos carbonílicos como aceptores de enlaces de hidrógeno.<sup>68</sup> Este hecho, inspiró su posterior desarrollo como catalizadores. No cabe duda, que las (tio)ureas han demostrado ser unos catalizadores muy eficientes para un amplio rango de reacciones. Curran y Kuo desarrollaron la alilación de radicales sulfínico cíclicos con aliltributylestannanos catalizados por el catalizador urea **IX** (Esquema 1.21).<sup>69</sup> Posteriormente, los mismos autores llevaron a cabo la transposición de Claisen mediante un catalizador tiourea.<sup>70</sup>



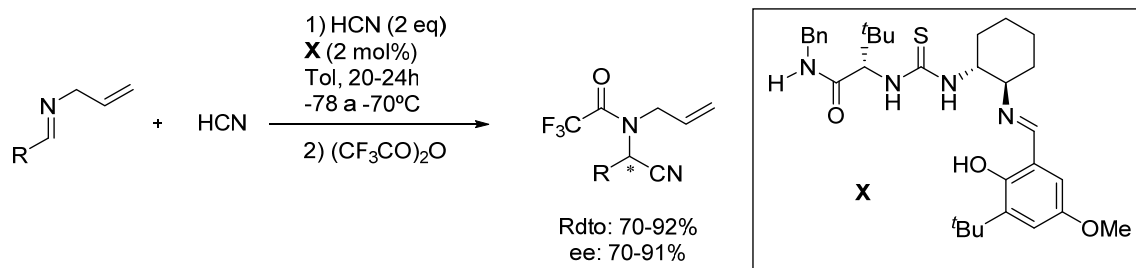
**Esquema 1.21.** Reacción de alilación de sulfóxidos qiorales catalizada de Curran y Kuo.

<sup>68</sup> M. C. Etter, Z. Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415.

<sup>69</sup> D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.

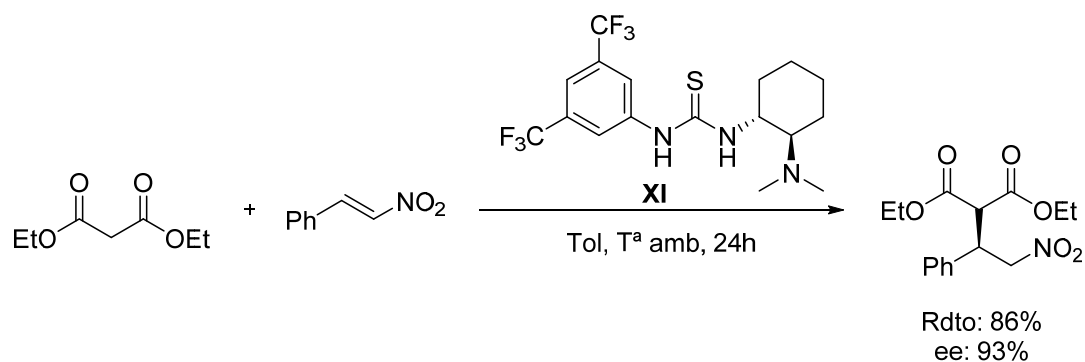
<sup>70</sup> D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647.

Así, en 1998, Jacobsen y Sigman<sup>71</sup> demostraron que las tioureas derivadas de aminoácidos era unos catalizadores muy eficientes para la reacción de Strecker de *N*-alil iminas (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Reacción de Strecker catalizada por la tiourea **X**.

Schreiner y Wittkopp<sup>72</sup> demostraron que la tiourea sustituida con dos grupos *N*-(trifluorometil)fenil, afectaba considerablemente a las propiedades de solubilidad, de acidez en los grupos NH y en la capacidad de donación del enlace de hidrógeno del catalizador. En 2003, Takemoto y colaboradores<sup>73,74</sup> combinaron por primera vez una amina terciaria quiral con una tiourea para llevar a cabo la reacción de Michael de malonatos y varias nitroolefinas con elevada enantioselectividad. El catalizador quiral bifuncional **XI** fue desarrollado por el grupo de Takemoto. La tiourea catalizaba la adición de Michael enantioselectiva de un compuesto 1,3-dicarbonílico a una nitroolefina (Esquema 1.23).



**Esquema 1.23.** Reacción de adición Michael catalizada por tiourea **XI**.

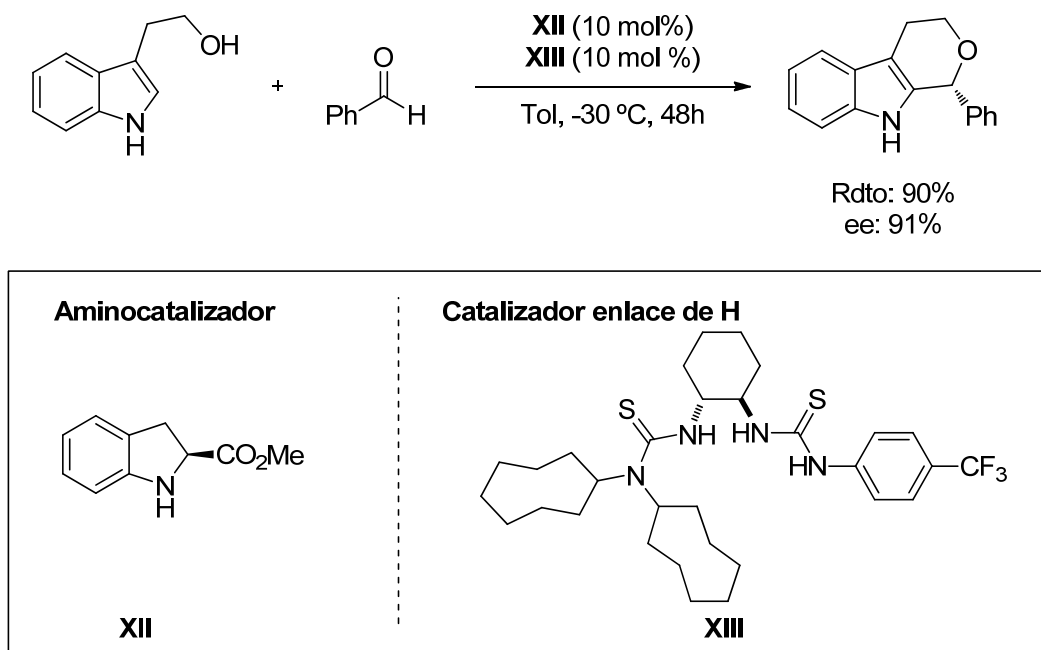
<sup>71</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

<sup>72</sup> a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. b) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

<sup>73</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

<sup>74</sup> X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, Y. Hoashi, H. Miyabe, Y. Takemoto *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.

Hoy en día, los catalizadores derivados de tiourea son ampliamente utilizados en una gran diversidad de sistemas catalíticos (Esquema 1.24).<sup>75</sup>



**Esquema 1.24.** Efecto sinérgico entre la combinación de un catalizador amina y de un catalizador de enlace de H.

Estos hechos demuestran que la utilización de tioureas sigue siendo un campo en continua expansión, debido a las múltiples propiedades que presentan. Además de la actividad catalítica ampliamente estudiada y destacable de estos compuestos, que será comentada en el capítulo II, también han manifestado ser unos excelentes candidatos con interesantes propiedades biológicas. En esta tesis, se presenta un capítulo donde se desarrollan complejos metálicos con ligandos tiourea que muestran actividad biológica. Esta propiedad, les confiere a dichos compuestos especial atención, debido a la importancia que hoy en día tiene la química médica en nuestra sociedad en la cura del cáncer, una de las mayores enfermedades mortales que se dan en nuestra población, más comentada en el capítulo IV.

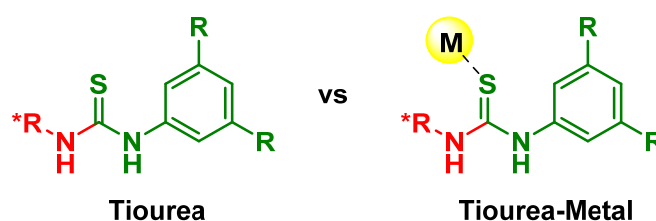
<sup>75</sup> a) G. Bergonzini, C S. Schindler, C. -J. Wallentin, E. N. Jacobsen, C. R. J. Stephenson, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 112. b) C. Zhao, S. B. Chen, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9053.

## I.2. Objetivos Generales

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se plantean unos objetivos generales para el desarrollo de esta tesis.

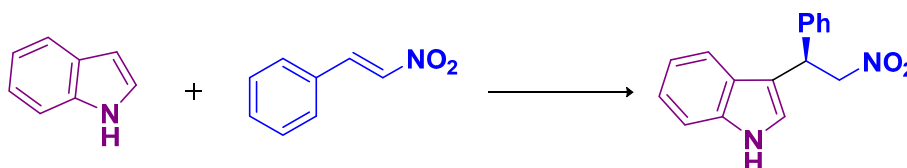
Atendiendo a la utilización de ligando tiourea, presentamos los siguientes retos:

- Sintetizar nuevas tioureas con gran actividad catalítica.
- Activar dichas tioureas mediante ácidos de Lewis metálicos pertenecientes al grupo 11 (Cu, Ag, Au).



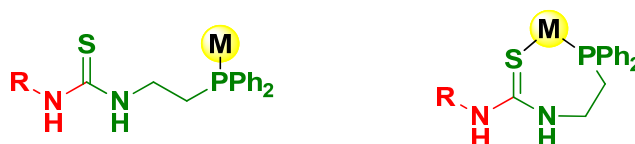
*Figura 1.11.* Activación de tiourea mediante ácido de Lewis metálico.

- Estudiar la actividad catalítica de los ligandos y de sus complejos en la reacción de Friedel-Crafts.



*Esquema 1.25.* Reacción de estudio de Friedel-Crafts.

- Proponer un mecanismo de reacción acorde a los resultados observados.
- Sintetizar tioureas que puedan ser biológicamente interesantes.
- Modular la actividad de las tioureas mediante la formación de complejos, con metales del grupo 11, Cu, Ag y Au.

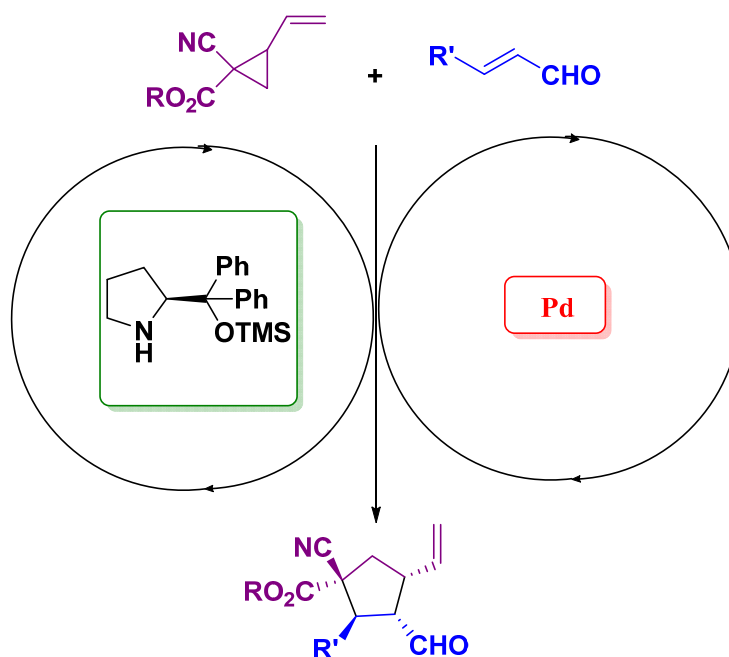


*Figura 1.12.* Modos de activación de tioureas con metales con actividad biológica.

Por otro lado, puesto que esta tesis opta a mención internacional, uno de los capítulos que se presentan trata de la investigación en *aminocatálisis* que se desarrolló en la Universidad de Southampton. Por lo que paralelamente, se propusieron los siguientes objetivos:

- Combinación idónea de un organocatalizador y un catalizador metálico para su aplicación en aminocatálisis.

- Formación de ciclopentanos con la complejidad de generar varios centros estereogénicos, a partir de materias primas fácilmente sintetizables.



*Esquema 1.26.* Formación de ciclopentanos mediante aminocatálisis

- Estudiar el alcance de la reacción y proponer un mecanismo acorde a los resultados observados y demostrados en la bibliografía.



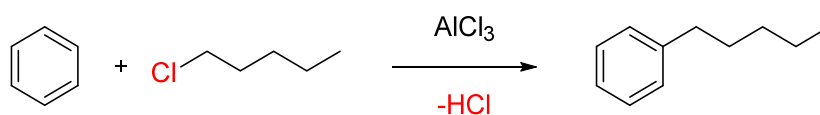


**Capítulo II. Activación de organocatalizadores tiourea con compuestos metálicos. Estudio de la reacción de Friedel- Crafts.**



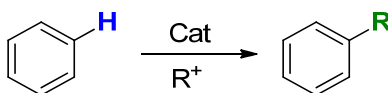
## II.1. Introducción

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts (F-C) de compuestos aromáticos es uno de los pilares principales de la química orgánica. Descubierta por Charles Friedel y James Mason Crafts en 1877, numerosas investigaciones se han centrado en este tipo de reacciones. La definición de estos procesos está centrada en la funcionalización específica de sistemas aromáticos, es decir, reacciones de alquilación y acilación (Esquema 2.1).<sup>76</sup> Esta reacción es una de las transformaciones orgánicas más antiguas e inicialmente estaban catalizadas por ácidos de Lewis o haluros metálicos, por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , o  $\text{BF}_3$ .<sup>77</sup>



**Esquema 2.1.** Reacción de alquilación de benceno desarrollada por Friedel-Crafts.

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts constituye una etapa esencial en la síntesis de varios procesos en la industria química.<sup>78</sup> Este proceso, implica la sustitución de un átomo de H de un enlace C-H en un anillo aromático por un grupo alquilo R, en presencia de un catalizador y dando lugar a la formación de un nuevo enlace C-C (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Reacción general de alquilación de Friedel-Crafts.

Debido a la necesidad de procesos más sostenibles y económicos, el desarrollo de la alquilación de Friedel-Crafts en síntesis orgánica ha evolucionado hacia la sustitución de cloruros de alquilo por otros agentes alquilantes menos tóxicos tales como alcoholes, en los que se genera agua como subproducto. En 1986, Uemura y colaboradores<sup>79</sup> investigaron la cloración de alcoholes bencílicos y alquílicos utilizando  $\text{SeCl}_4$  y  $\text{TeCl}_4$ . Mientras que la reacción con disolventes no aromáticos generó el producto deseado de cloruro de bencilo **2**, con buenos rendimientos, con el uso de disolventes aromáticos como tolueno, se generó un producto diarilalcano **3** (Esquema 2.3). Los autores explicaron la

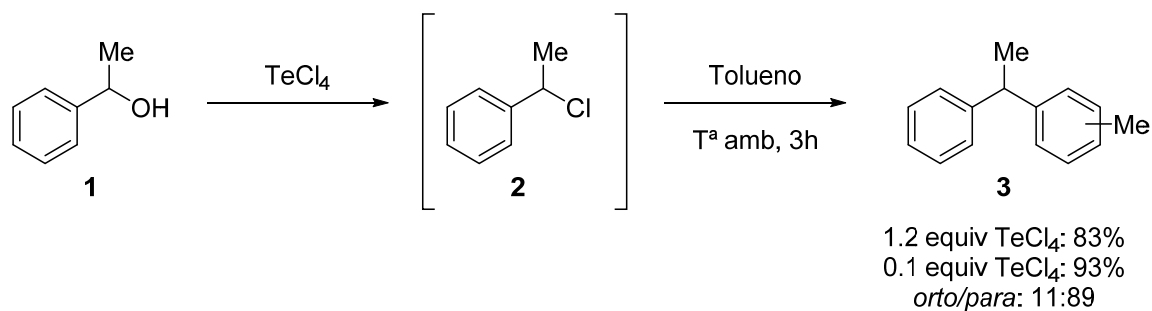
<sup>76</sup> C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.

<sup>77</sup> M. Nakajima, H. Fukami, K. Konishi, J. Oda, *Agr. Biol. Chem.* **1963**, 27, 700.

<sup>78</sup> V. Davankov, V. Rogozhin, M. Tsjurupa, **1973**, U.S. Patente N° 3.729.457.

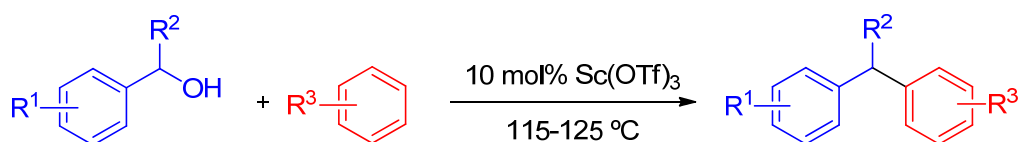
<sup>79</sup> T. Yamauchi, K. Hattori, S. Mizutaki, K. Tamaki, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3617.

formación del intermedio clorado **2** y, propusieron una segunda reacción de alquilación de F-C con el tolueno para formar el producto **3**. Sin embargo, lo más interesante de la reacción fue que al utilizar una carga catalítica de  $\text{TeCl}_4$  (10 mol%), el rendimiento se logró mejorar hasta un 93%. Este hecho accidental, es el primer ejemplo descrito de la alquilación catalítica de F-C utilizando alcoholes bencílicos.



**Esquema 2.3.** Reacción de alquilación de F-C de alcoholes bencílicos.

Asimismo, el uso de dobles enlaces activados y estirenos es un proceso más eficiente, puesto que no se generarían subproductos en la reacción. Las primeras investigaciones se dieron a conocer de manera independiente en 1996 y 1997 por Fukuzawa,<sup>80</sup> Shimizu<sup>81</sup> y colaboradores. Mientras que este último utilizó un catalizador ácido de Lewis de molibdeno ( $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , 10 mol%), dónde se requerían condiciones de atmósfera inerte y en ausencia de humedad, el grupo de Fukuzawa propuso la utilización de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como catalizador, tolerante al aire y al agua (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4.** Reacción de alquilación de F-C de arenos.

A partir de entonces, muchas investigaciones se han centrado en la utilización de diferentes ácidos de Lewis y de Brønsted empleando cargas catalíticas menores y, como consecuencia, obteniendo una mayor eficiencia. Junto a los numerosos procesos de alquilaciones de F-C, hay muchos relacionados con la reacción intermolecular con

<sup>80</sup> a) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S.-i Fukuzawa, *Synlett*, **1996**, 557. b) T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997.

<sup>81</sup> I. Shimizu, K. M. Khien, M. Nagatomo, T. Nakajima, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1997**, 26, 851.

estirenos y dobles enlaces activados, utilizando catalizadores como  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,<sup>80</sup>  $\text{InCl}_3/\text{SiO}_2$ ,<sup>82</sup> yodo,<sup>83</sup>  $\text{Ir}(\text{III})$ ,<sup>84</sup>  $\text{AuCl}_3/\text{AgSbF}_6$ ,<sup>85</sup>  $\text{AuCl}$ <sup>86</sup> y  $\text{PtCl}_2$ .<sup>87</sup>

Por otro lado, la reacción de Friedel-Crafts utilizando heteroareños ha sido también ampliamente explorada.<sup>88</sup> Dentro de esta línea, el indol es uno de los esqueletos más importantes, siendo una de las estructuras más comunes en los alcaloides naturales y derivados con interesantes propiedades biológicas.<sup>89</sup> Los indoles son compuestos heteroaromáticos ricos en electrones con una notable reactividad nucleofílica en la posición 3, que puede verse modificada según el sustituyente en el átomo de N. Estas características demuestran que son unos excelentes candidatos para el desarrollo de reacciones de alquilación de Friedel-Crafts asimétricas, y, hoy en día, sigue constituyendo un reto en el descubrimiento de nuevos procedimientos de catálisis enantioselectiva para la síntesis de estos derivados. Como muestra de su importancia, se puede destacar la presencia de este esqueleto en aminoácidos como el triptófano, que es esencial para promover la liberación de la serotonina, un neurotransmisor involucrado en la regulación del placer y del sueño. Tanto la serotonina como la melatonina contienen en su estructura el anillo indólico. Asimismo, otra sustancia que contiene esta estructura es el LSD, un psicotrópico cuya acción principal consiste en alterar la percepción y la cognición de la mente, generando ilusiones o alucinaciones (Figura 2.1).

---

<sup>82</sup> G. Sun, H. Sun, Z. Wang, M. M. Zhou, *Synlett* **2008**, 1096.

<sup>83</sup> C. M. Chu, W. J. Huang, J. T. Liu, C. F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6881.

<sup>84</sup> A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4610.

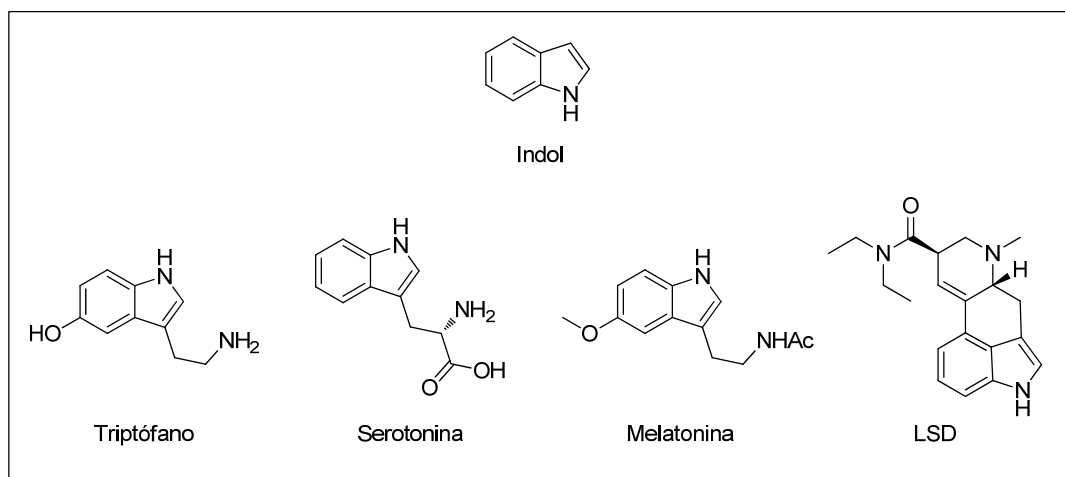
<sup>85</sup> Y. P. Xiao, X. Y. Liu, C. M. Che, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 494.

<sup>86</sup> M. Z. Wang, M. K. Wong, C. M. Che, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8353.

<sup>87</sup> C. Liu, C. F. Bender, X. Han, R. A. Widenhofer, *Chem. Commun.* **2007**, 3607.

<sup>88</sup> a) M. Schlegel, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11124. b) M. Miyagawa, M. Yoshida, Y. Kiyota, T. Akiyama, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5677.

<sup>89</sup> a) R. J. Sundberg (Ed.) *Indoles*. Academic Press: London, **1996**. b) M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. c) M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett* **2005**, 1199.



**Figura 2.1.** Ejemplos de moléculas interesantes que contienen la estructura de indol.

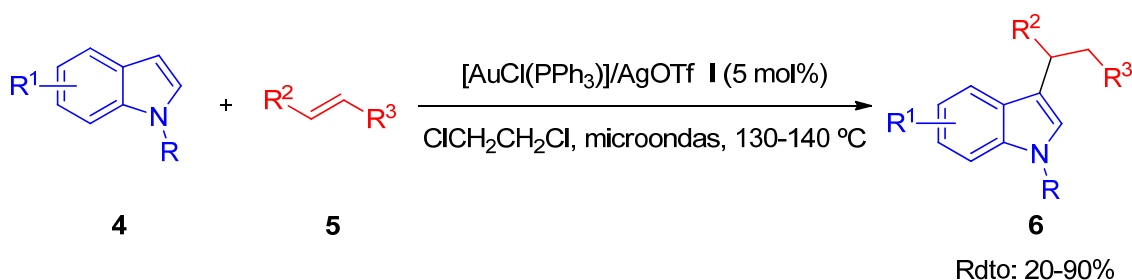
En cuanto a los electrófilos más estudiados en la reacción de F-C, los nitroalquenos han sido centro de numerosos estudios dada su versatilidad para ser transformados posteriormente en diversos grupos funcionales.<sup>90</sup>

En 2008, Che *et al.* estudiaron la reacción de indoles con alquenos alifáticos y cíclicos utilizando un catalizador de Au(I).<sup>86</sup> Los catalizadores de Au(I) son catalizadores blandos que han sido utilizados en la activación de alquenos. De hecho, existen en la literatura ejemplos en los que se utilizan catalizadores de oro(I) para la reacción de indoles con alquinos<sup>91</sup> o alquenos electrónicamente deficientes.<sup>92</sup> Estos autores, presentaron un sistema catalítico de [AuCl(PPh<sub>3</sub>)]/AgOTf que requería condiciones de reacción asistidas por microondas. El amplio rango de sustratos que utilizaron y especialmente, la baja carga catalítica, hacen que este método sea altamente eficiente para la síntesis de derivados de indol funcionalizados en posición 3 (Esquema 2.5).

<sup>90</sup> a) J. Wang, X. Pan, J. Liu, L. Zhao, Y. Zhi, K. Zhao, L. Hu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5995. b) H. Akutsu, K. Nakashima, S. Hirashima, H. Matsumoto, Y. Koseki, T. Miura, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 2431. c) K. Venkatanna, S. Y. Kumar, M. Karthick, R. Padmanaban, C. R. Ramanathan, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4077.

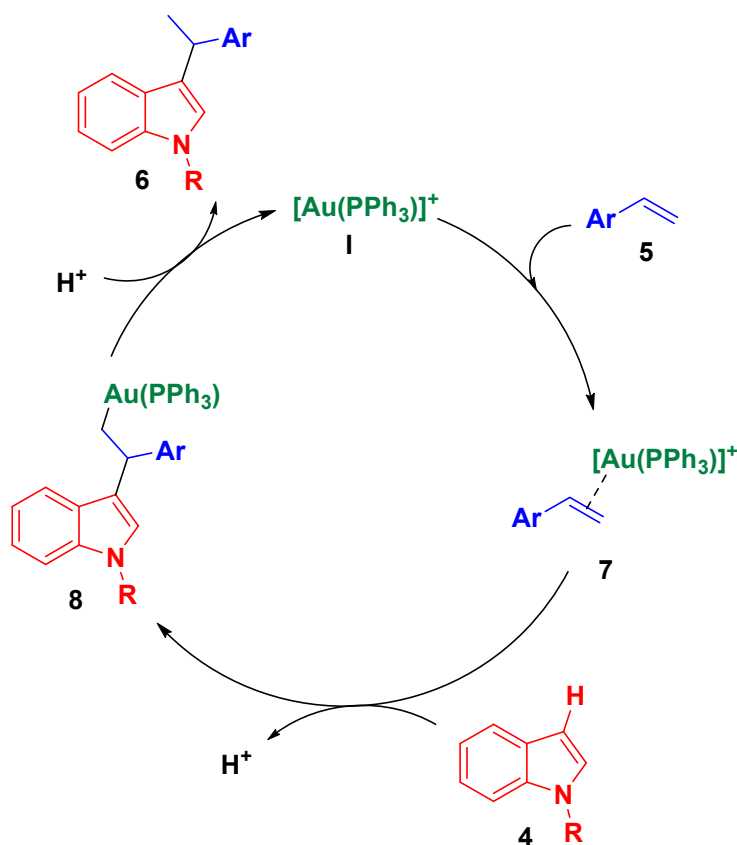
<sup>91</sup> a) G. Dyker, D. Hildebrandt, J. Liu, K. Merz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399. b) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804. c) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.

<sup>92</sup> a) A. Arcadi, G. Bianchi, M. Chiarini, G. D'Anniballe, F. Marinelli, *Synlett* **2004**, 944. b) Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049. c) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, T. M. Frost, L. Schwarz, J.-H. Choi, *Appl. Catal. A* **2005**, *291*, 238. d) V. Nair, N. Vidya, K. G. Abhilash, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2871.



**Esquema 2.5.** Reacción de Friedel-Crafts desarrollada por Che y col.

A continuación, se plantea un mecanismo basado en los estudios que se realizaron por espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN. En primer lugar, se coordinaría la especie catiónica de Au(I) **I**, al doble enlace del alqueno **5**, favoreciendo su activación. Posteriormente, se produciría el ataque nucleofílico del indol **4** para dar un complejo de oro intermedio **8**, que tras una reacción de protonólisis en el enlace Au-C se generaría el producto deseado **6** (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Mecanismo de reacción catalizado por un complejo de Au(I).

La creación de enlaces C-C, de manera asimétrica en síntesis orgánica, ha generado gran interés en la formación de complejos moleculares orgánicos con carbonos quirales altamente funcionalizados para la síntesis de productos naturales. Hasta ahora, los

problemas de regio-, diastereo- y enantioselectividad estaban subsanados con el uso de protocolos organometálicos o biocatalizadores, pero la utilización de organocatalizadores quirales está siendo una gran alternativa.

En organocatálisis, la velocidad de la reacción, a menudo se ve relacionada con la acidez del organocatalizador.<sup>93</sup> En esto, las interacciones por enlace de hidrógeno, en general, tienen un papel esencial en la disminución de barreras energéticas y las tioureas, en particular, con sus dos enlaces N-H, han demostrado ser unos candidatos excepcionales y continúan siendo ampliamente investigadas.<sup>94</sup>

Además, para aumentar la acidez, también se han sintetizado tioureas utilizando grupos que retiran densidad electrónica, en particular el grupo trifluorometilo como sustituyente en posiciones 3 y 5 del anillo aromático. La tiourea, conocida como tiourea de Schreiner (Figura 2.2a), se encuentra doblemente activada por estos anillos unidos a cada uno de los NH y representa un hito en el desarrollo de organocatalizadores dadores de enlaces de hidrógeno. Su capacidad de activación permite que las transformaciones sean más rápidas y a los cuatro grupos CF<sub>3</sub> que contiene la estructura se les atribuye un elevado aumento de la acidez. Además, la incorporación de esos grupos permite la estabilización del reactivo, aumentando la rigidez de la estructura.<sup>95</sup> Si se reemplaza uno de estos anillos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo por un grupo quiral permite el diseño de catalizadores más versátiles, hecho demostrado por numerosas publicaciones (Figura 2.2b).<sup>96</sup>

---

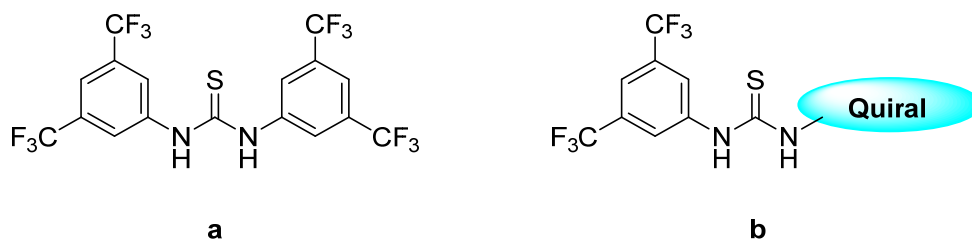
<sup>93</sup> a) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4748. b) K. H. Jensen, M. S. J. Sigman, *Org. Chem.* **2010**, *75*, 7194. c) X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo, J. P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 450.

<sup>94</sup> Para reviews recientes de organocatalizadores tiourea ver: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. d) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. e) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. f) X. Fang, C. J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

<sup>95</sup> a) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407. b) G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724. c) K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919.

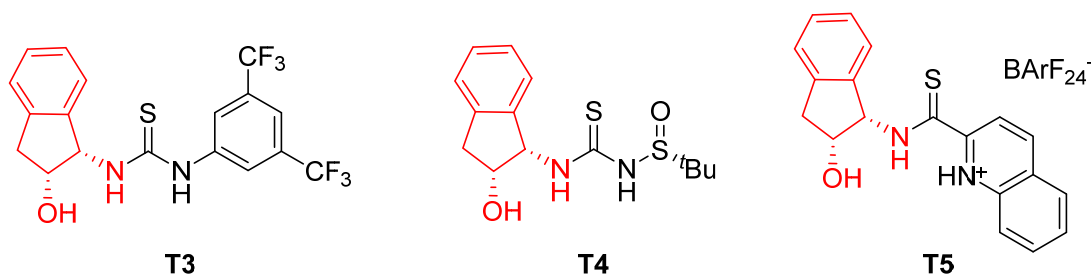
<sup>96</sup> Para ejemplos de organocatalizadores tiourea asimétricos con el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, ver: a) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576. b) R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887. c) Z. Zhang, K. M. Lippert, H. Hausmann, M. Kotke, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9764.





**Figura 2.2.** a) Tiourea de Schreiner. b) Tiourea con una parte quiral.

Este hecho, ha provocado que se hayan desarrollado numerosas tioureas quirales con un sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenil, pero solo unas pocas contienen un grupo ácido en su estructura quiral,<sup>97</sup> siendo especialmente interesantes aquellas que contienen derivados del (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol (Figura 2.3).<sup>98</sup>



**Figura 2.3.** Ejemplos representativos de tioureas con 1*S*,2*R*-1-amino-2-indanol.

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con *trans*- $\beta$ -nitroestirenos, a pesar de sus interesantes propiedades, estaba prácticamente inexplorada en el área organocatalítica y fue dada a conocer por primera vez por Herrera y colaboradores.<sup>100</sup>

Esta reacción ha sido elegida como reacción modelo, ya que permite la formación de enlace C-C y la transformación de los productos finales puede dar lugar a intermedios biológicos y farmacéuticos valiosos.<sup>99</sup> Además, la reacción de Friedel-Crafts ha sido frecuentemente usada como prueba para nuevos ácidos de Brønsted y catalizadores de enlaces de hidrógeno, siendo empleada, no solo por Herrera,<sup>100</sup> sino también por autores

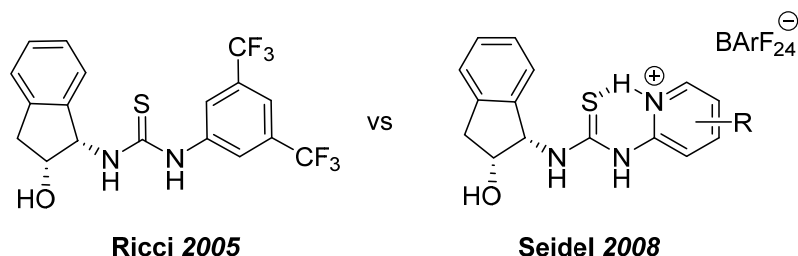
<sup>97</sup> a) C. Min, N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14084. b) C. Zhao, D. J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4650. c) C. Min, C. T. Lin, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6608.

<sup>98</sup> Y. Fan, S. R. Kass, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13288.

<sup>99</sup> Para reviews de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts, ver: a) E. Marqués-López, A. Diez-Martínez, P. Merino, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1585. b) S. L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190. c) V. Terrasson, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635–2655. d) M. Zeng, S. L. You, *Synlett*, **2010**, 1289. e) P. S. Bhadury, J. Pang, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2108.

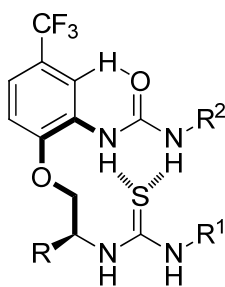
<sup>100</sup> E. Marqués-López, A. Alcaine, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3700.

como Ganesh y Seidel.<sup>101</sup> El estudio presentado por Seidel en 2008 se basó en modular la acidez de la tiourea, reemplazando el grupo 3,5-bis-trifluorometilfenilo por un sustituyente 2-piridina protonado. Las variaciones estructurales y electrónicas en la piridina demostraron que catalizadores tioureas más ácidos podían presentar una mayor actividad y selectividad (Figura 2.4).



**Figura 2.4.** Propuesta de activación de la tiourea de Seidel.

Posteriormente, Smith en 2009,<sup>102</sup> basándose en el comportamiento de las enzimas en la naturaleza, planteó la idea de estabilizar los catalizadores mediante interacciones no covalentes presentes en el mismo catalizador. El diseño del nuevo catalizador permitió lograr una mayor estabilidad y una posible reorganización de la estructura para minimizar la entropía en la formación del estado de transición, logrando aumentar la velocidad de la reacción, la enantioselectividad y disminuyendo así la cantidad de carga catalítica (Figura 2.5).



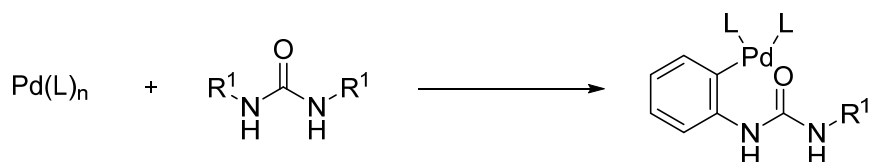
**Figura 2.5.** Propuesta de activación de las tioureas de Smith.

Por último, en 2012, Mattson describió la incorporación de paladio a la estructura de un catalizador urea para generar un catalizador paladaciclo activando alquilidenmalonatos. En este ejemplo, se propuso un estado de transición híbrido para aumentar la actividad de las ureas no quirales (Esquema 2.7).<sup>103</sup>

<sup>101</sup> M. Ganesh, D. J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464.

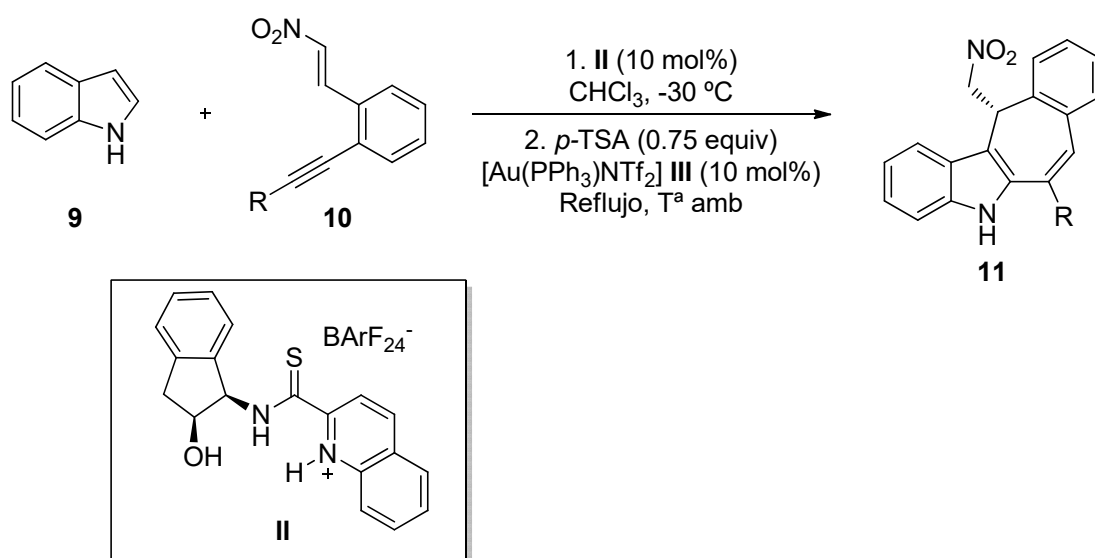
<sup>102</sup> C. R. Jones, G. D. Pantoş, A. J. Morrison, M. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7391.

<sup>103</sup> D. M. Nickerson, A. E. Mattson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8310.



**Esquema 2.7.** Paladaciclos urea como ejemplo de catalizador híbrido: dador de enlaces de H y metálico.

En 2011, Enders y colaboradores desarrollaron la reacción asimétrica de indoles tetracíclicos mediante una vía secuencial de dos ciclos catalíticos sinérgicos entre organocatalizador y catalizador metálico de Au, obteniendo excelentes resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad (Esquema 2.8).<sup>104</sup>

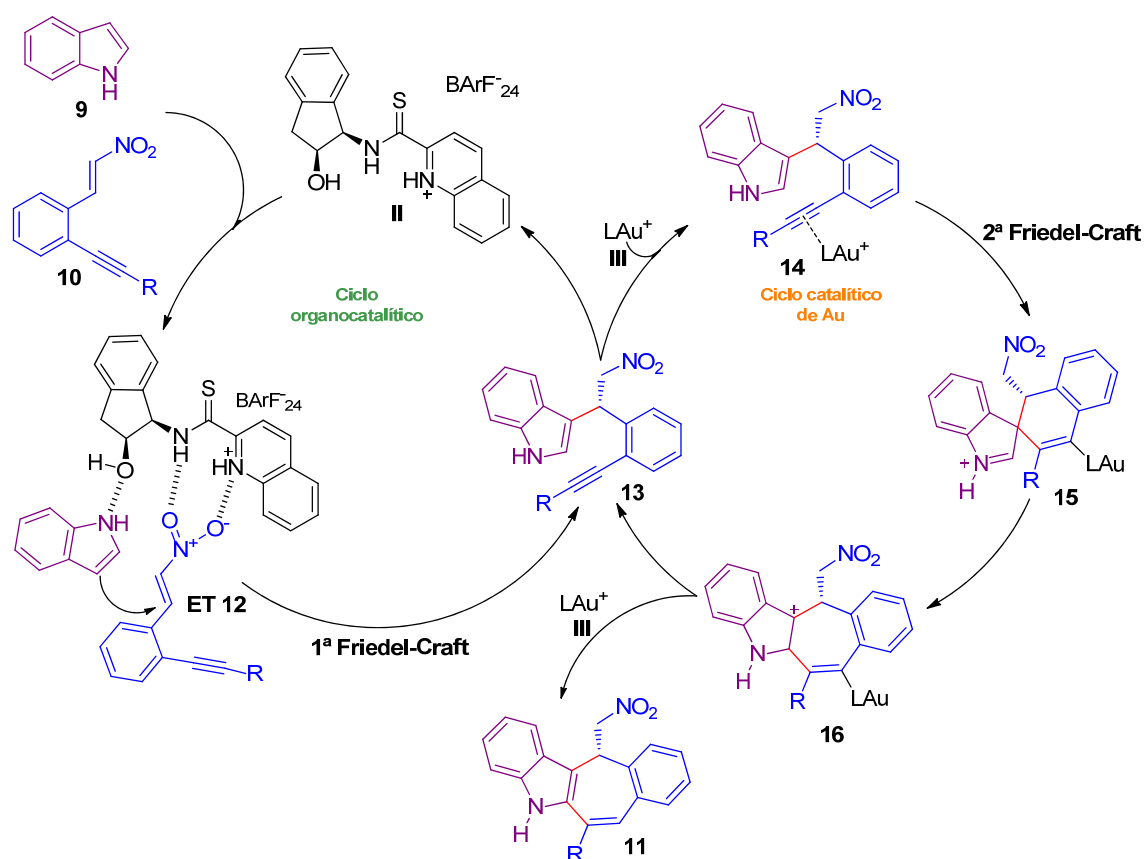


**Esquema 2.8.** Reacción de F-C de adición de indoles a nitroestirenos propuesta por Enders.

De acuerdo con los datos empíricos, se propuso un mecanismo para explicar el sistema multicatalítico diseñado (Esquema 2.9). Utilizando como productos de partida indoles **9** sin sustituir en C2 y C3, nitroestirenos **10** sustituidos con un alquino en posición *orto* y el organocatalizador bifuncional **II**, se forma el estado de transición **ET 12**, estabilizado por interacciones de enlaces de hidrógeno de la nitroolefina y el NH del nucleófilo con dicho organocatalizador **II**. Esto permite que el ataque sólo tenga lugar por la cara *Si* del indol, explicando la elevada enantioselectividad y la configuración *R* en la primera reacción de F-C que tiene lugar en el ciclo catalítico, dando lugar a la formación de **13**. Posteriormente, dicho intermedio **13** se activa por el complejo de Au, formando un alquino aurofílico **14**. La activación del alquino permite que el C3 se someta a una

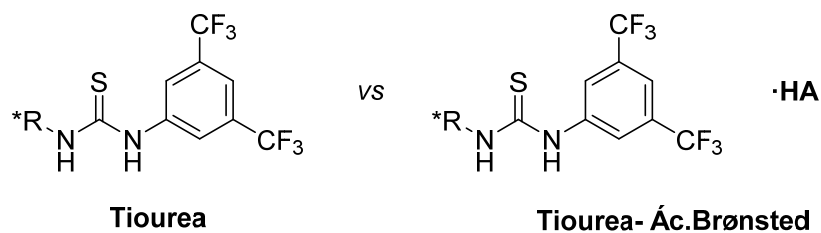
<sup>104</sup> C. C. J. Loh, J. Badorrek, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409.

segunda reacción de Friedel-Crafts permitiendo la formación de **15**. Este intermedio puede experimentar una reorganización, dando lugar a la expansión del anillo de 6 miembros a un anillo de 7 miembros **16** que finalmente, tras una rearomatización y protodesmetalación, genera el producto **11** (Esquema 2.9).



**Esquema 2.9.** Mecanismo de reacción propuesto por Enders *et al.*

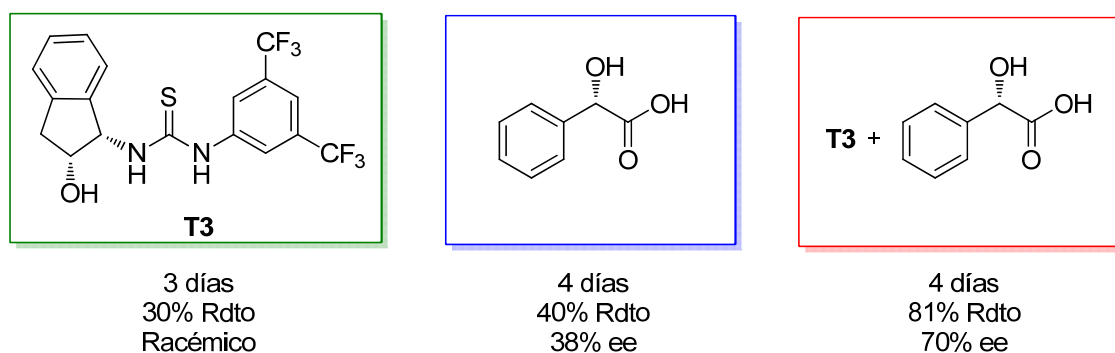
A lo largo de esta tesis, se viene hablando de la versatilidad y eficiencia de las tioureas como organocatalizadores en numerosas transformaciones orgánicas. Además, se destaca que tanto la velocidad de la reacción como la enantioselectividad están altamente correlacionadas con la acidez de éstas. El objetivo de muchos autores se ha centrado en el diseño de nuevas tioureas, introduciendo elementos más ácidos en lugar del anillo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, pero Herrera *et al*<sup>100</sup> propusieron una novedosa idea utilizando un ácido de Brønsted externo como aditivo a la tiourea quiral (Figura 2.6). La hipótesis inicial era que utilizando el ácido correcto se produciría una interacción adecuada entre la tiourea y el respectivo ácido de Brønsted, logrando así mayor acidez en los protones de los NH de la tiourea.



**Figura 2.6.** Propuesta de activación de tioureas quirales con un ácido de Brønsted externo.

La elección adecuada de un aditivo básico o ácido ha sido muy estudiada en aminocatálisis.<sup>105</sup> Sin embargo, en el campo de las tioureas ha sido menos considerado.

En primer lugar, los autores estudiaron la reacción utilizando la tiourea **3** y el ácido *L*-mandélico, observando que los resultados mejoraban en comparación con cada uno de los organocatalizadores de forma independiente. En el caso del ácido *L*-mandélico, el producto de la reacción era racémico, por lo que tras los primeros ensayos se pudo concluir que había un efecto sinérgico entre ambos (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10.** Tiourea asistida por el ácido *L*-mandélico.

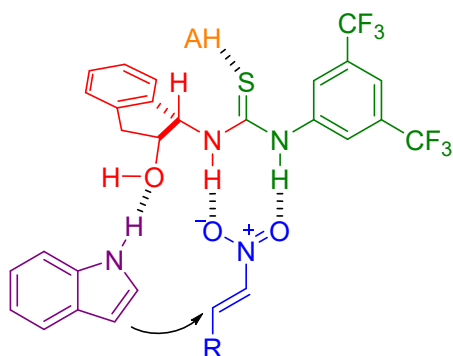
Debido a los resultados alentadores presentados, se llevó a cabo el estudio con una diversidad de ácidos y, además, se estudió como aditivo tanto el ácido *D*-mandélico como su versión racémica para estudiar el efecto *match/mismatch* que producía en la reacción, obteniéndose en todos los casos los mismos resultados. Con ello se confirmó que la quiralidad del producto venía dada por el catalizador tiourea.

Además, se realizó un estudio utilizando diferentes tioureas para poder entender el modo de activación del catalizador y el origen de la enantioselectividad del proceso. Así, se concluyó que la presencia del OH del aminoindanol era importante para la reactividad y la enantioselectividad. Además, la orientación de éste debía ser la adecuada para que se produjese el ataque eficiente del nucleófilo. Por otro lado, la presencia de los grupos CF<sub>3</sub>

<sup>105</sup> E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2311.

en el anillo aromático del catalizador tiourea favorecía la enantioselectividad de la reacción.

En el mismo estudio se observó que la presencia del NH en el indol era esencial para el transcurso de la reacción. Cuando el NH del indol o el OH del aminoindanol se modificaban, por ejemplo, utilizando *N*-metilindol o catalizadores sin grupo hidroxilo, no lograron los resultados de enantioselectividad y rendimiento esperados, demostrando la importancia de ambos grupos en el mecanismo de la reacción. A partir de ello, propusieron un posible mecanismo de activación bifuncional (Figura 2.7).



**Figura 2.7.** Estado de transición propuesto.

Los organocatalizadores tiourea, mostraron mejores resultados que sus análogos urea. Se cree que los principales factores que producen las diferencias observadas en los resultados son debidos a la mayor acidez que presentan las tioureas con respecto a las ureas ( $pK_a$  tiourea = 21.0;  $pK_a$  urea = 26.9), a la mayor solubilidad de las tioureas en disolventes orgánicos y a la menor tendencia a la auto-asociación con los grupos NH.

Este hecho inspiró que, si organocatalizadores tiourea podían ser activados con la utilización de un aditivo, en este caso un ácido de Brønsted, también podría verse modificada su actividad con la introducción de un ácido de Lewis externo. En este capítulo se muestran los primeros resultados obtenidos en la activación de organocatalizadores tiourea con ácidos de Lewis metálicos, en particular del grupo 11 (Cu, Ag, Au).

## II.2. Objetivos

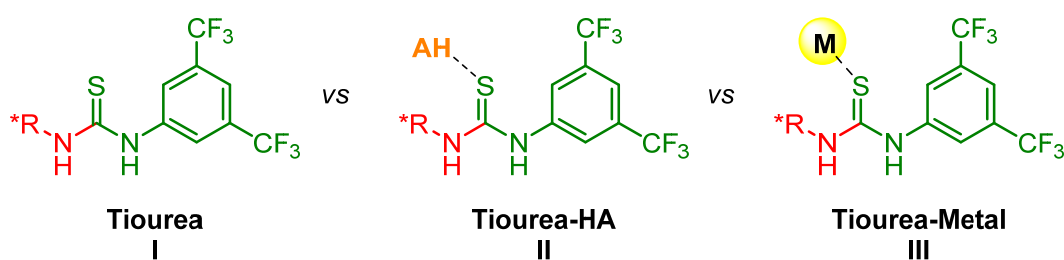
En los últimos años, se ha dedicado un gran esfuerzo a la modificación de los organocatalizadores con el objetivo de conseguir sistemas catalíticos mejorados para llegar a obtener el “*catalizador quiral perfecto*”.

Con el afán de poder lograrlo y, basándose en los antecedentes expuestos, creemos que se puede conseguir un aumento de la reactividad y de la enantioselectividad del proceso usando un ácido de Lewis adecuado como aditivo con un catalizador tiourea quiral. Este trabajo permitirá el estudio de un nuevo patrón de activación hasta ahora inexplorado en la bibliografía.

El principal objetivo de este proyecto es la combinación de dos grandes campos en la química; la química organometálica y la organocatálisis de un modo sinérgico, pero sin que el metal intervenga directamente en el proceso catalítico y sin que el organocatalizador pierda su propia identidad.

Por consiguiente, en el presente trabajo se pretende:

- Sintetizar catalizadores más eficientes. Para ello, se piensa en aumentar la acidez de la tiourea de partida mediante la acción de un metal, generando un complejo metal-tiourea. Se pretende lograr un efecto sinérgico y, además, intentar disminuir la cantidad de carga catalítica, inconveniente que todavía presenta la organocatálisis. (Esquema 2.11)



*Esquema 2.11.* Propuesta de activación de tioureas.

- Llevar a cabo la optimización de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroalquenos.
- Plantear un mecanismo acorde con los resultados obtenidos que permita explicar el papel de las especies presentes en el medio.

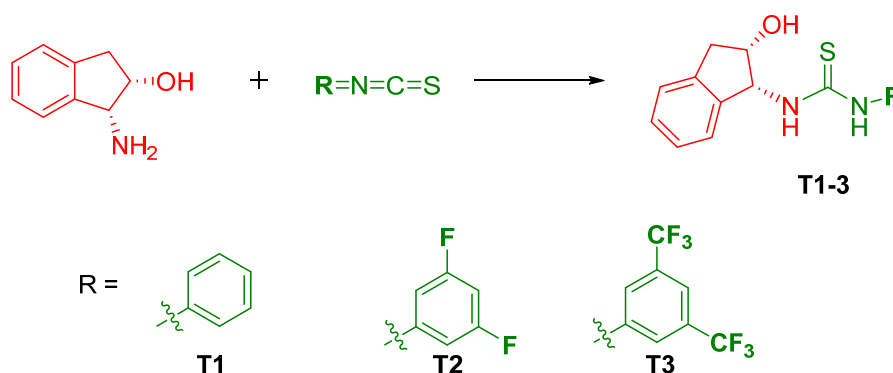
## II.3. Discusión de resultados

### II.3.1 Estudio del efecto sinérgico del complejo *Tiourea-M* en la reacción de Friedel-Crafts

Para iniciar el estudio de este efecto sinérgico se comienza por presentar en primer lugar la síntesis de cada una de las tioureas **T1-T3**. Después, se procede a presentar los complejos *Tiourea-M* sintetizados en cada uno de los casos y, finalmente, se muestran los resultados obtenidos en la reacción de Friedel-Crafts.

#### II.3.1.1. Síntesis de tioureas **T1-T3**

En primer lugar, se lleva a cabo la síntesis de las tioureas **T1**, **T2** y **T3**. Su preparación se realiza a partir del (1*R*,2*S*)-aminoindanol por reacción con el isotiocianato de la anilina correspondiente (Esquema 2.12).

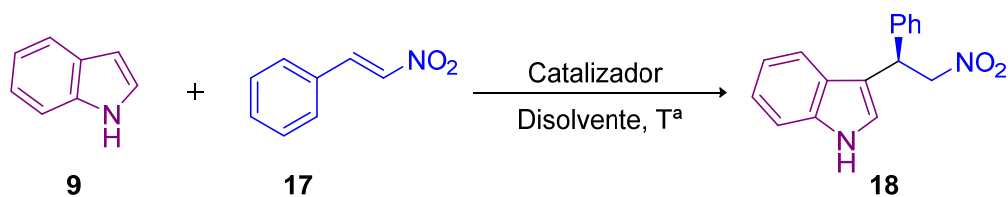


*Esquema 2.12.* Reacción de síntesis de las tioureas.

En la síntesis de la tiourea **T1**, la reacción se lleva a cabo a reflujo en EtOH, mientras que para las tioureas **T2** y **T3** la reacción se realiza en  $CH_2Cl_2$  a  $T^a$  ambiente. Esto se debe a la mayor reactividad que presentan **T2** y **T3** debido a la presencia de grupos F y  $CF_3$ , respectivamente, en las posiciones *meta* del anillo aromático, ausentes en **T1**. Tras un día de reacción, se evapora el disolvente y el sólido precipitado se lava con hexano, que tras filtración se obtienen las correspondientes tioureas.

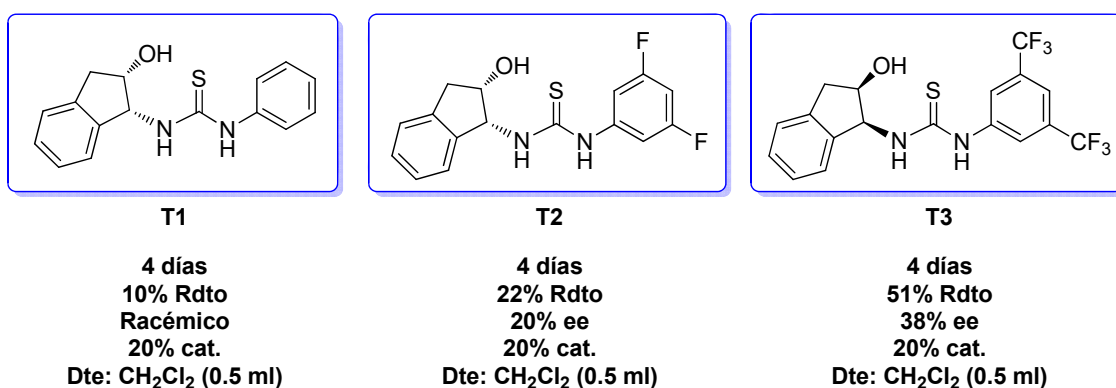
En primer lugar, tras la síntesis de las tioureas elegidas se explora su eficiencia en la reacción de Friedel-Crafts de adición de indol a nitroestireno, reacción objeto de estudio a lo largo de todo este capítulo (Esquema 2.13).





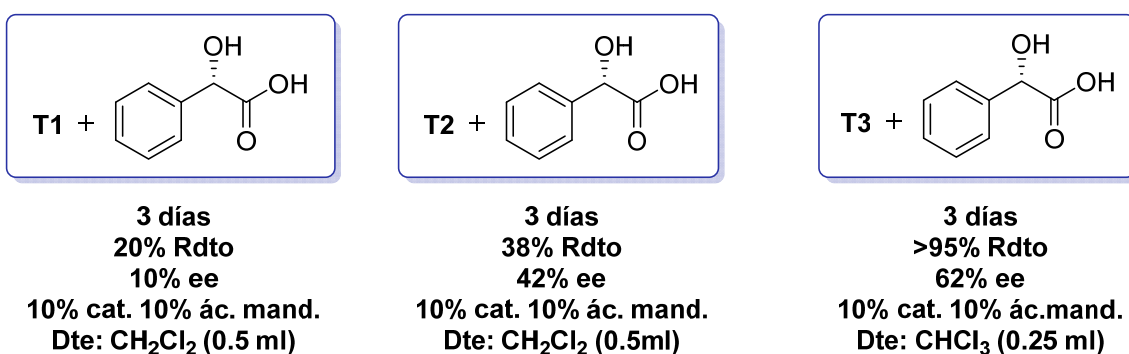
**Esquema 2.13.** Reacción de F-C de estudio.

En primer lugar, se llevó a cabo el estudio independiente de cada una de las tioureas, obteniendo los resultados que se muestran en la Figura 2.8.



**Figura 2.8.** Resultados obtenidos en la reacción de Friedel-Crafts de las tioureas **T1-T3**.

Posteriormente, se estudió el efecto del ácido de Brønsted externo sobre cada una de estas tioureas en estas condiciones de reacción. Cabe destacar, que en este proceso se decide disminuir la carga catalítica puesto que sería una ventaja frente a los procesos ya presentados (Figura 2.9).



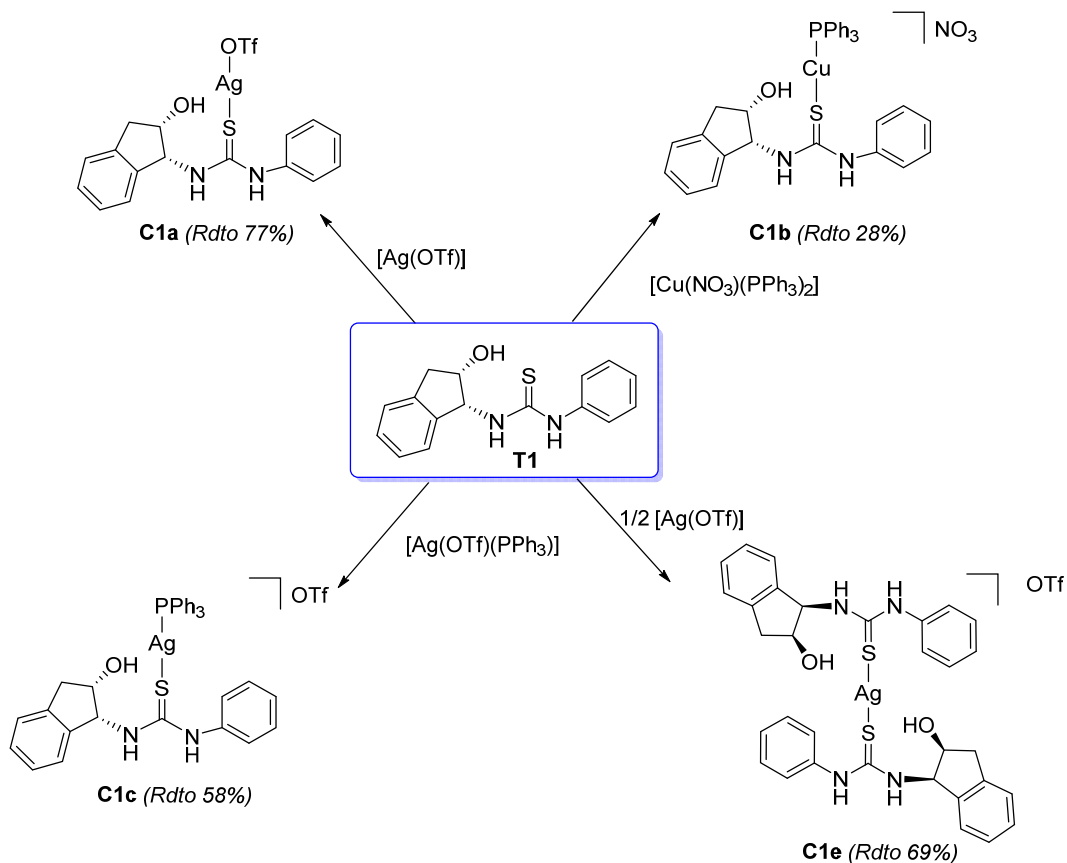
**Figura 2.9.** Reacción de Friedel-Crafts catalizada por tioureas **T1-T3** asistida por el ácido L-mandélico.

A partir de estos primeros ensayos, se decidió llevar a cabo la idea propuesta de activación de tioureas mediante ácidos de Lewis metálicos. En las siguientes secciones, se presentan

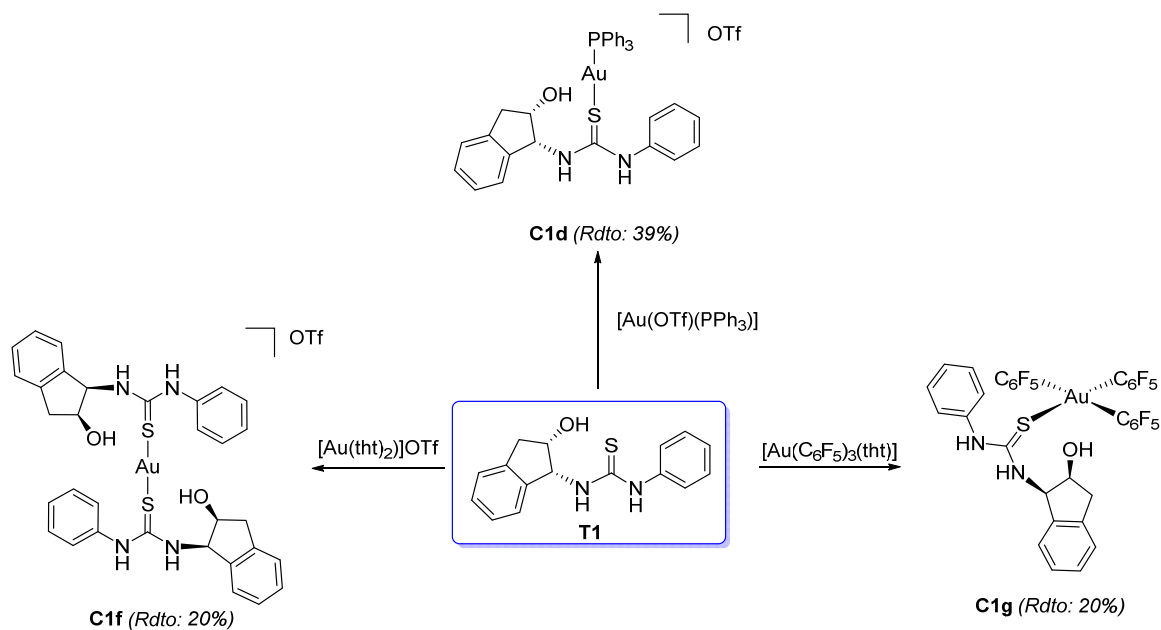
los complejos sintetizados para cada una de las tioureas y su correspondiente estudio en la reacción de alquilación de F-C.

### II.3.1.2. Síntesis de los complejos M-T1 y estudio en la reacción de F-C

El estudio comenzó con una tiourea que presentaba un menor impedimento estérico, como es **T1**. La preparación de estos complejos metálicos se muestra en el Esquema 2.14. Se presentan complejos tanto catiónicos como neutros de Cu, Ag y Au.

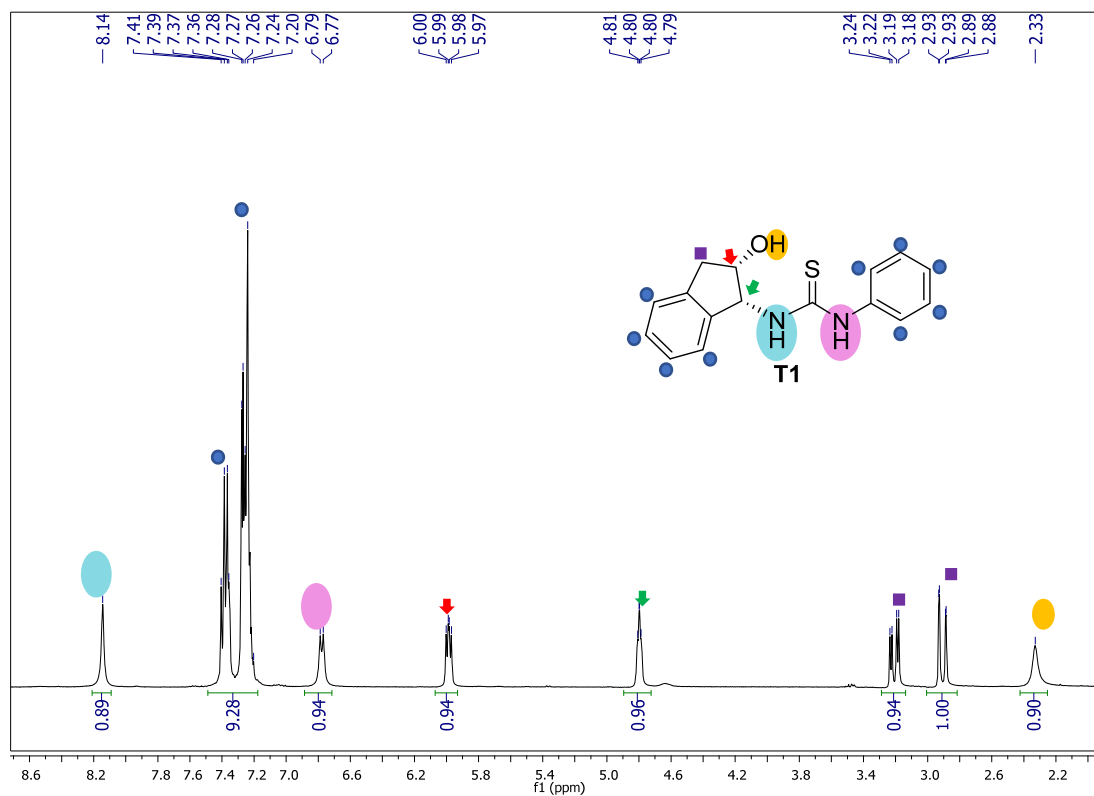


**Esquema 2.14.** Complejos catalíticos sintetizados de Cu y Ag con la tiourea **T1**.



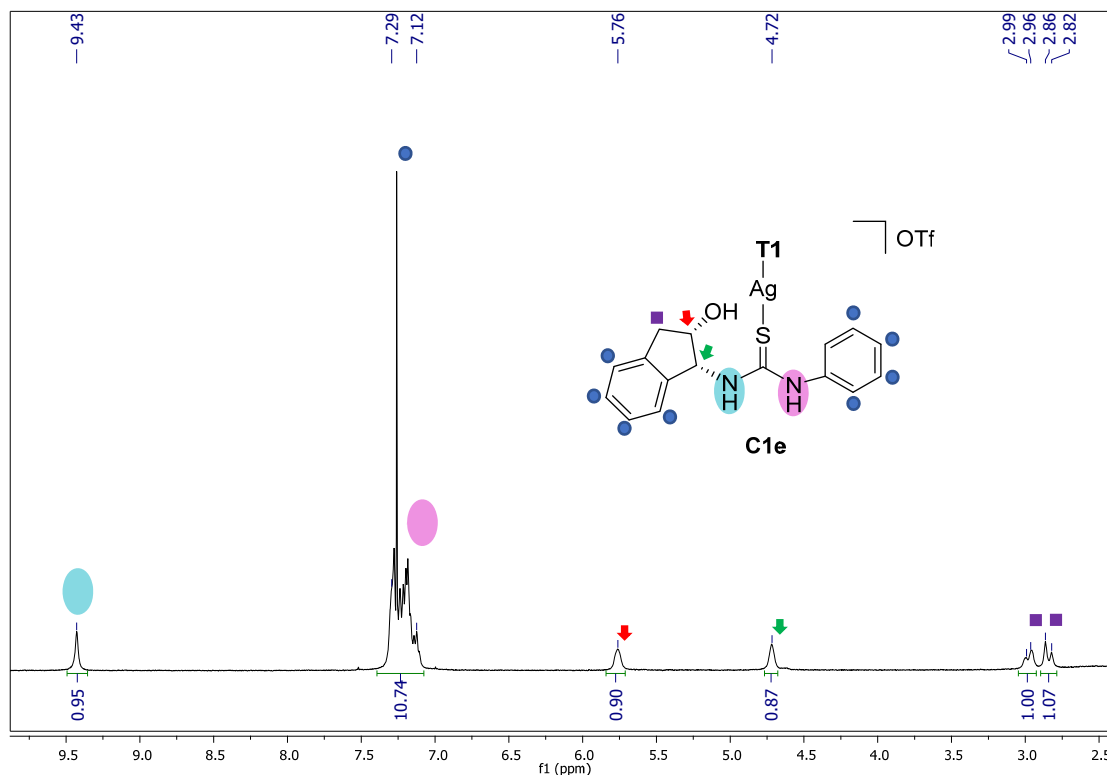
**Esquema 2.15.** Complejos catalíticos sintetizados de Au con T1.

Todos los complejos sintetizados han sido caracterizados por espectroscopia de RMN e infrarrojo y espectrometría de masas. Gracias a estas técnicas, hemos observado variaciones en los desplazamientos químicos. Atendiendo en primer lugar al ligando, se observan las siguientes señales (Figura 2.10).



**Figura 2.10.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de T1.

Del mismo modo, a partir de los desplazamientos de la tiourea se caracterizaron el resto de los complejos. A continuación, se muestra el complejo **C1e**, como ejemplo (Figura 2.11).

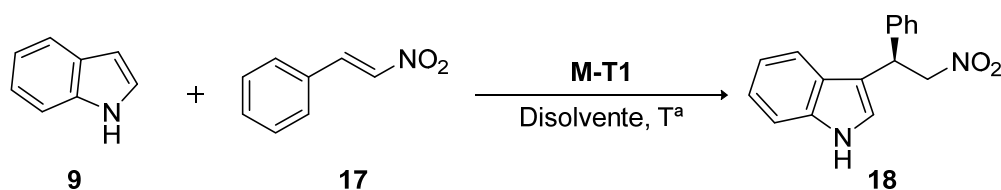


**Figura 2.11.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **C1e**.

En la caracterización del complejo **C1e**, las mayores variaciones en los desplazamientos químicos se observan en los protones de la tiourea. En este caso, los protones de los NH se han desplazado hacia valores más altos. Se observa especialmente un gran desplazamiento en uno de los NH llegando hasta valores de 9.43 ppm, lo que hace prever un aumento de la acidez con respecto a la tiourea de partida **T1**.

Posteriormente, se estudiaron estos complejos en la reacción de Friedel-Crafts. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.1.

**Tabla 2.1.** Resultados de la reacción Friedel-Crafts catalizada por **M-T1**.<sup>a</sup>



Entrada	M-T1 (mol%)	Disolvente (mL)	T (°C)	t (días)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>C1a</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	22	20
2	<b>C1a</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25)	T <sup>a</sup> amb.	3	83	14
3	<b>C1b</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	5	60	6
4	<b>C1c</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	4	38	18
5	<b>C1d</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	22	42
6	<b>C1e</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	60	20
7	<b>C1e</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25)	-17	6	60	32
8	<b>C1e</b> (10%)	Tolueno (0.25)	T <sup>a</sup> amb.	3	75	8
9	<b>C1e</b> (10%)	CHCl <sub>3</sub> (0.25)	T <sup>a</sup> amb.	3	53	20
10	<b>C1f</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	19	30
11	<b>C1g</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	4	23	5
12	<b>T1</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	4	10	Rac. <sup>d</sup>
13	[Au(tht) <sub>2</sub> ]OTf (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	10	—

<sup>a</sup> Cantidad de reactivos: indol **9** (0.15 mmol) y nitroestireno **17** (0.1 mmol) <sup>b</sup> Rdtos tras haber sido aislados mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:PrOH, 1 mL/min). <sup>d</sup> Mezcla racémica.

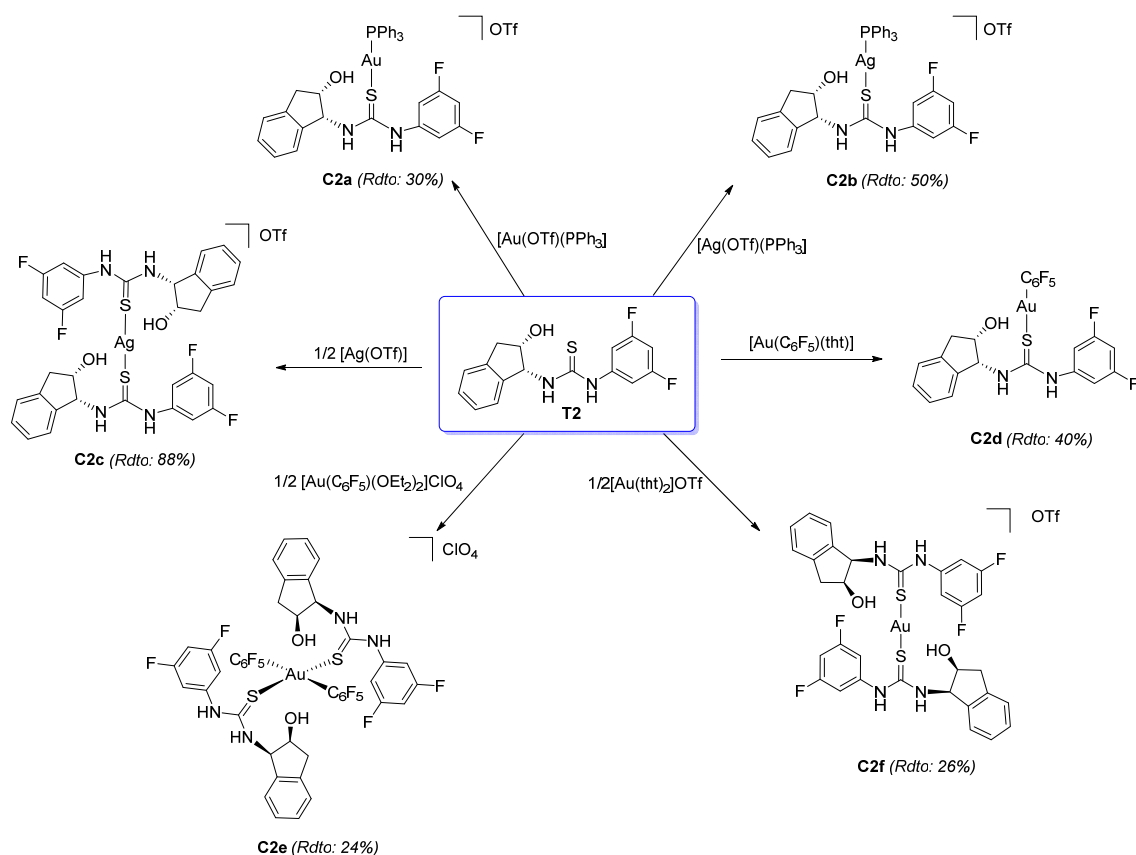
De acuerdo con estos resultados, se observa un gran aumento en el exceso enantiomérico y en el rendimiento para todos los complejos con respecto a la tiourea **T1** (entrada 12) y en relación al complejo metálico por sí mismo (entrada 13). Este hecho, nos confirma que hay un efecto sinérgico entre ambas especies. Además, los nuevos complejos sintetizados le confieren una mayor rigidez y, como consecuencia, una mayor estabilidad a la tiourea en el estado de transición. Por esto, cabe pensar que la enantioselectividad observada es mejor que con la tiourea **T1** (entrada 12).

Los complejos **C1a** (entrada 2) y **C1e** (entrada 8) muestran buenos valores de reactividad. Además, las enantioselectividades logradas con los complejos de oro **C1d** (entrada 5) y **C1f** (entrada 10) con valores de 42% y 30% de exceso enantiomérico, apoyan nuestra hipótesis de partida, alentándonos a seguir con el estudio. A partir de estos resultados previos, concluimos que la coordinación de un ácido de Lewis metálico a una tiourea **T1** le confiere una mayor actividad, en términos de reactividad y selectividad, con respecto a los mostrados por el organocatalizador por sí mismo. Posteriormente, continuamos con el estudio modulando las propiedades electrónicas de la tiourea, dando lugar a **T2**.

### II.3.1.3. Síntesis de los complejos M-T2 y estudio en la reacción de F-C

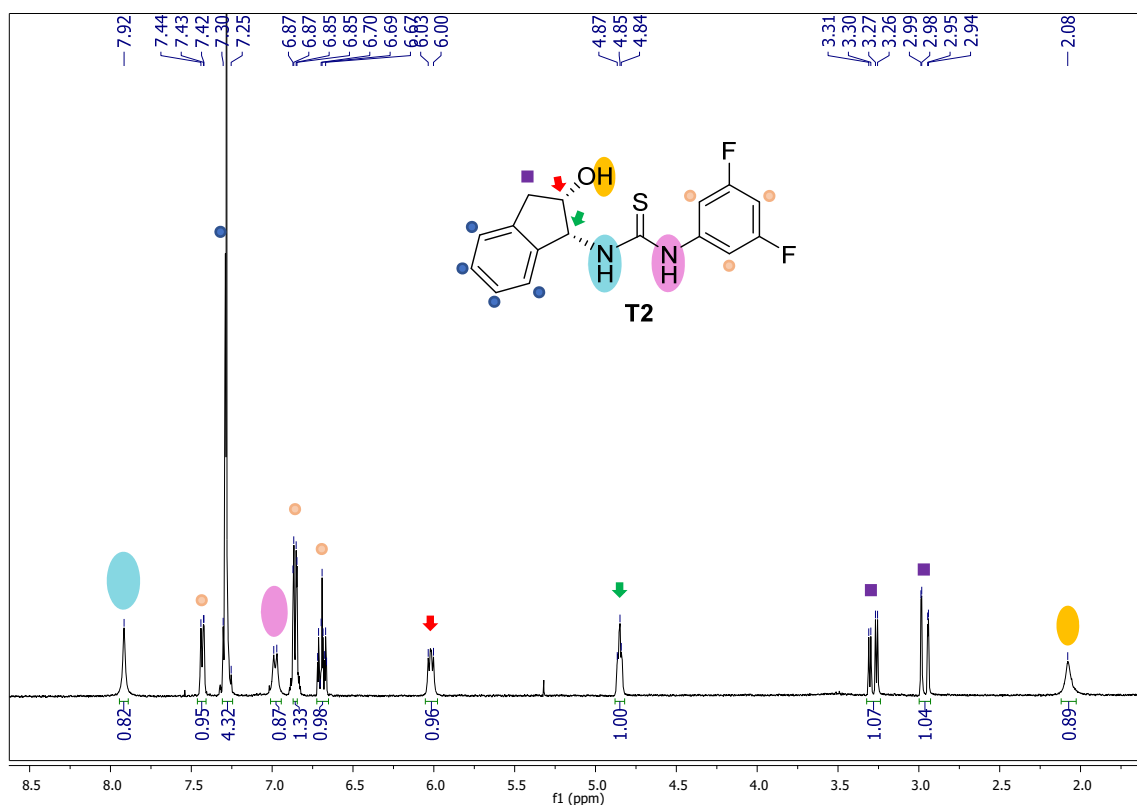
Así, pasamos a describir y desarrollar el estudio realizado con **T2**. El procedimiento es idéntico al descrito anteriormente en **T1**. A continuación se presentan todos los complejos

sintetizados **C2a-f** en el Esquema 2.16. Como los mejores resultados que se obtuvieron fueron logrados empleando Au y Ag, en este caso, decidimos centrarnos en la síntesis de complejos con estos metales.



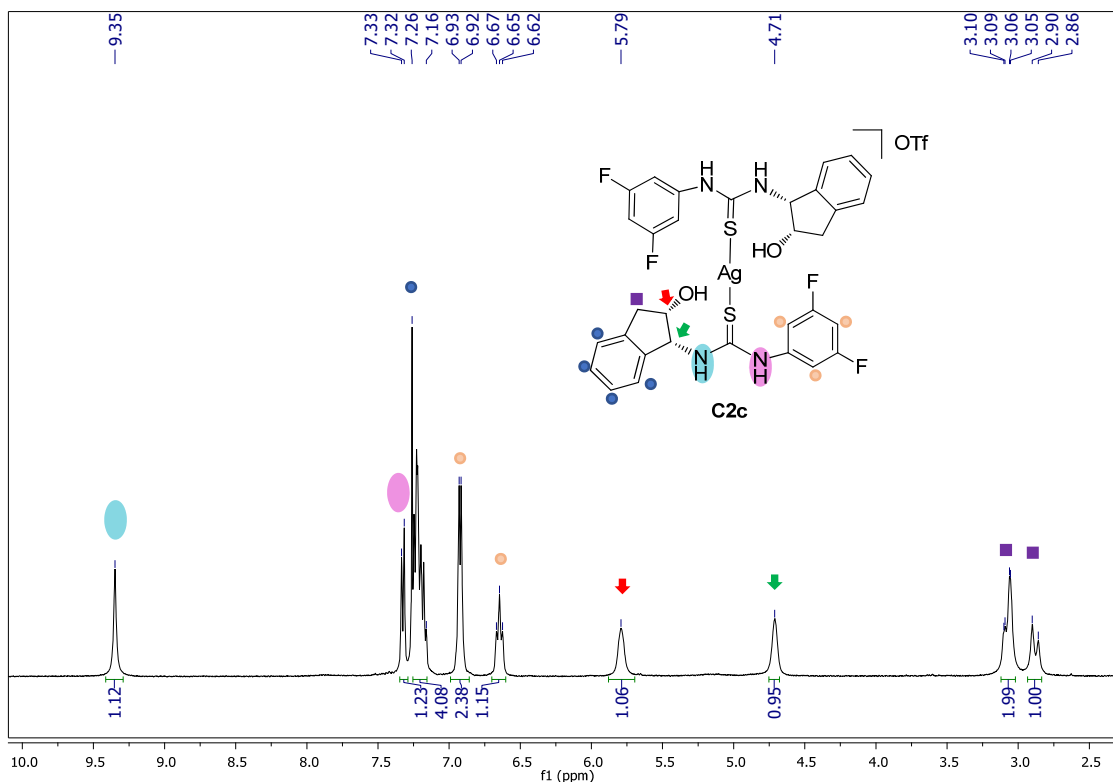
**Esquema 2.16.** Estructuras de los complejos sintetizados con **T2**.

En primer lugar, se procedió a la caracterización del ligando tiourea **T2** (Figura 2.12).



**Figura 2.12.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **T2**.

A partir de la síntesis de **T2**, se realizó la síntesis de los complejos, donde se observó un desplazamiento de las señales, justificando la coordinación del metal al átomo de S de la tiourea, tal y como se observa en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C2c** (Figura 2.13).

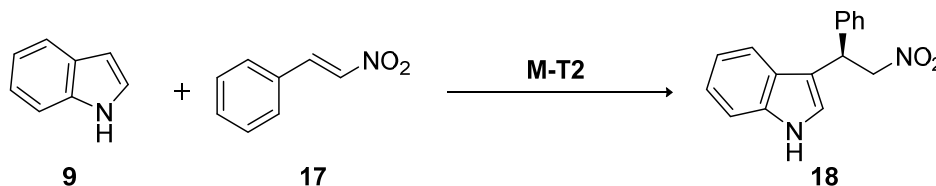


**Figura 2.13.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **C2c**.

Nuevamente se observan variaciones en los desplazamientos químicos de los NH cuando el metal, en este caso Ag, se coordina a la tiourea, con lo que se consigue un aumento considerablemente de la acidez del ligando de partida.

A continuación, se muestran los resultados de catálisis obtenidos para la misma reacción modelo de Friedel-Crafts de los complejos sintetizados (Tabla 2.2).<sup>a</sup>

**Tabla 2.2.** Resultados de la reacción Friedel-Crafts catalizada por **M-T2**.<sup>a</sup>



Entrada	<b>M-T2</b> (mol%)	Disolvente (mL)	T (°C)	t (días)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>C2a</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	45	54
2	<b>C2b</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	37	16
3	<b>C2c</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	41	28
4	<b>C2d</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	19	8



5	<b>C2e</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	3	98	50
6	<b>C2f</b> (10%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	4	60	40
7	<b>T2</b> (20%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.5)	T <sup>a</sup> amb.	4	22	20

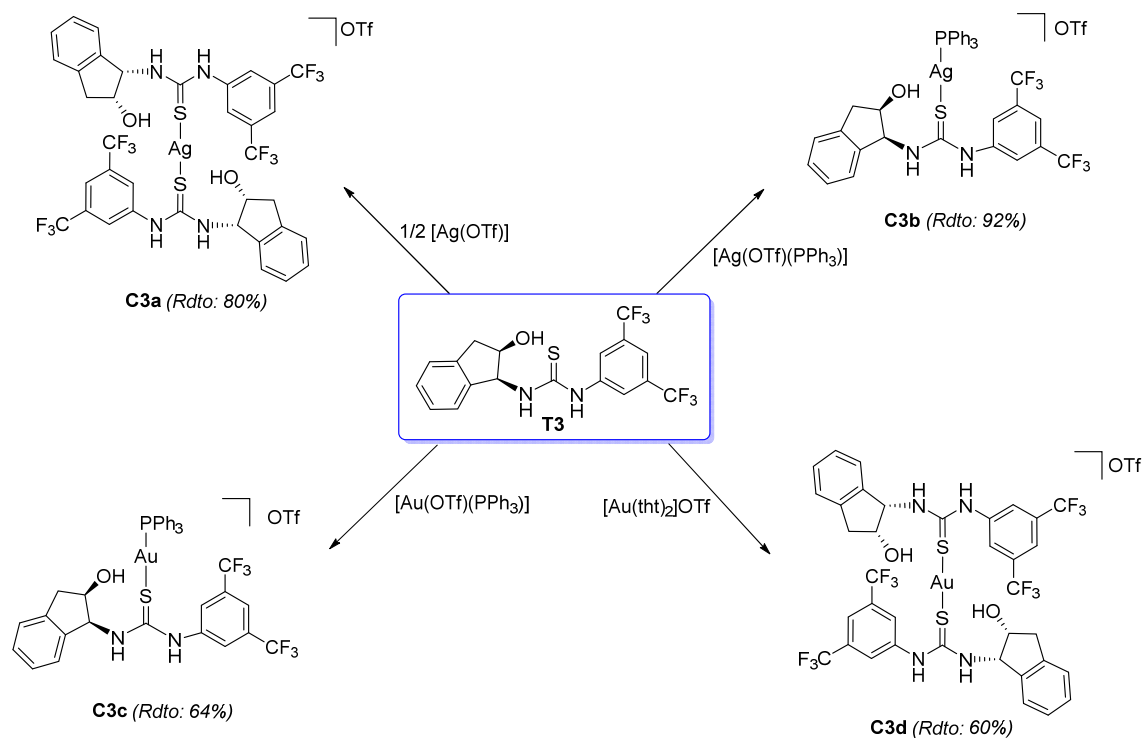
<sup>a</sup> Cantidad de reactivos: indol **9** (0.15 mmol) y nitroestireno **17** (0.1 mmol) <sup>b</sup> Rdtos tras haber sido aislados mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:PrOH, 1 mL/min).

En este caso, se observa que los mejores resultados de *ee* se obtienen con los complejos **C2a** y **C2e** (entradas 1 y 6, respectivamente), aunque en valores de rendimiento el complejo **C2e** es muy superior a los demás (95%, entrada 6). De nuevo, el complejo que presenta una estructura *bis(tiourea)oro* es el que muestra mejores resultados, tal y como se había observado anteriormente para la **T1** con el complejo **C1d** (Tabla 2.1, entrada 5).

Al igual que sucede en el estudio anterior relacionado con **T1**, con los complejos metal-**T2** conseguimos superar en todos aspectos el estudio realizado con la tiourea sola y con la tiourea con el ácido mandélico, lo que nuevamente apoya el desarrollo de esta idea.

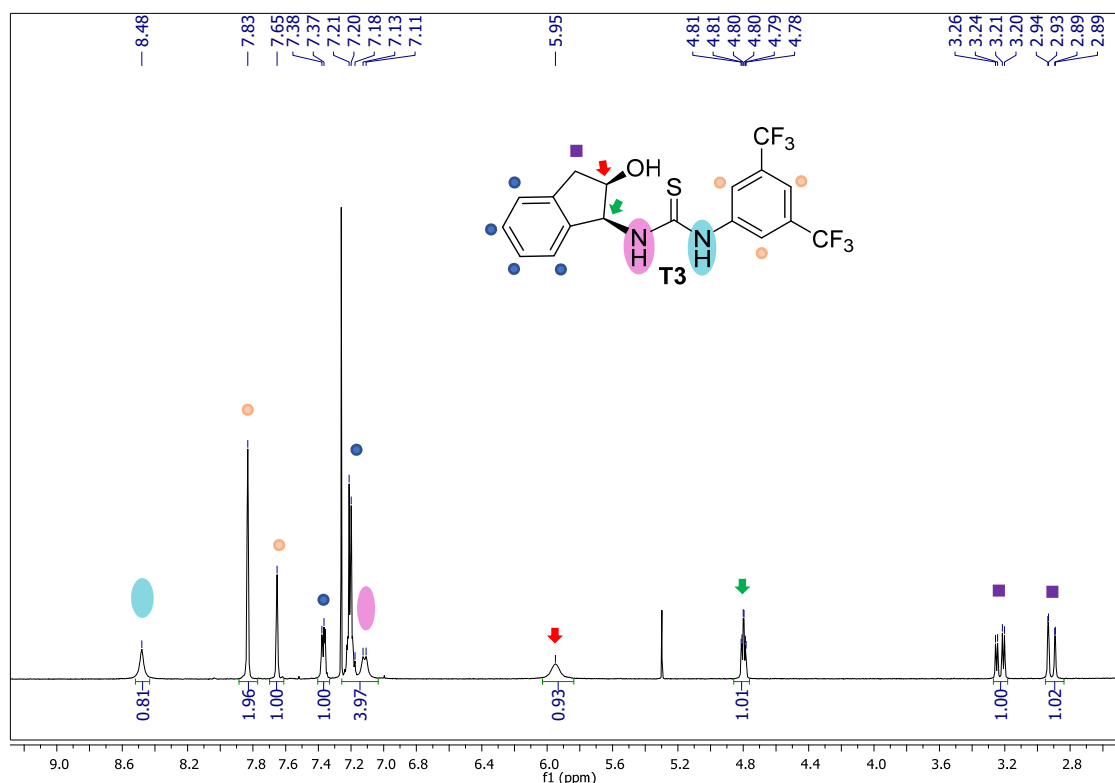
### II.3.1.4. Síntesis de los complejos M-T3 y estudio en la reacción de F-C

Se han preparado varios complejos catiónicos de oro y plata con la tiourea **T3** según se recoge en el Esquema 2.17.



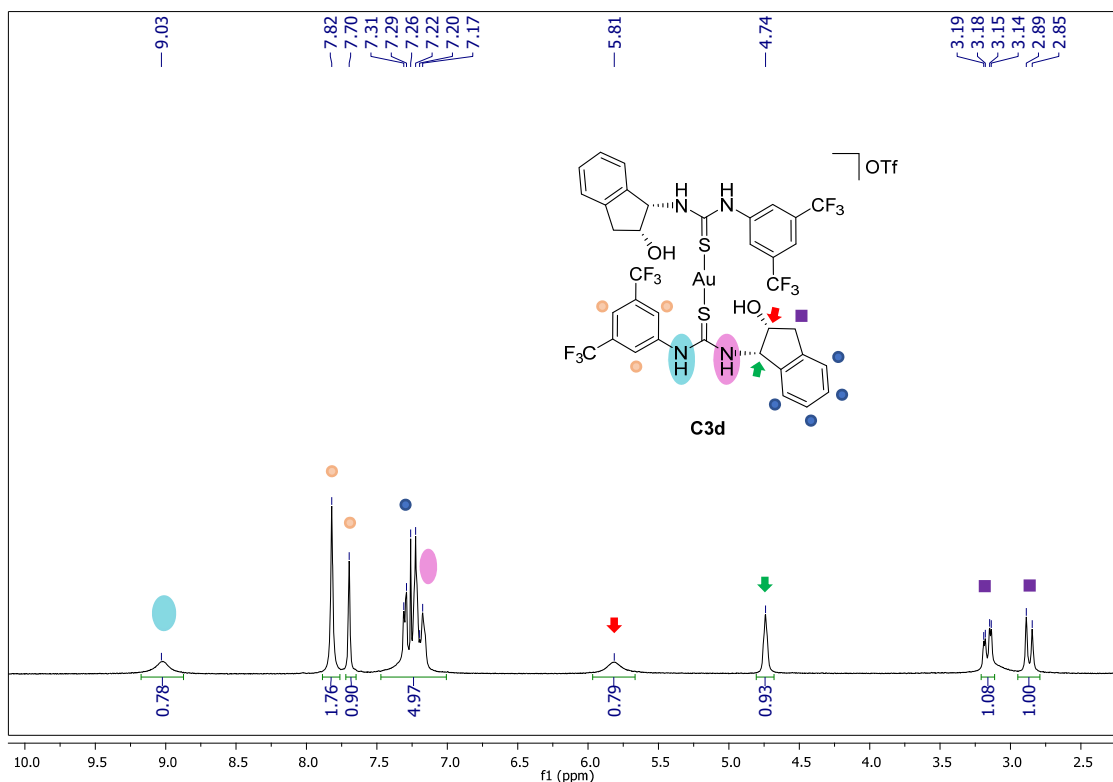
**Esquema 2.17.** Estructuras de los complejos sintetizados con **T3**.

En todos los casos, la síntesis se realiza añadiendo la tiourea con el complejo metálico que se requiera en cada proceso. La reacción se lleva a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante un tiempo de entre 30 minutos y una hora a  $T^a$  ambiente. Tras ese tiempo, se evapora y precipita con hexano dando lugar a la formación de los complejos **M-T3 (C3a-d)**. Una vez sintetizados, todos los complejos fueron caracterizados por RMN, observándose las diferencias con respecto al ligando **T3** de partida. En primer lugar, se presenta el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **T3** observado (Figura 2.14).



**Figura 2.14.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **T3**.

Para observar la variación en los desplazamientos químicos, se expone a continuación el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C3d** (Figura 2.15).

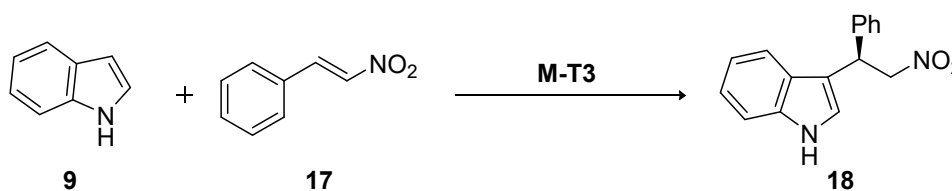


**Figura 2.15.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **C3d**.

En este espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C3d** se puede observar un ligero desplazamiento hacia campos más bajos en las zonas de los aromáticos, pero en especial se observa como aumenta la acidez de los NH llegando hasta un valor de 9.03 ppm.

El siguiente paso fue el estudio de estos complejos en la reacción modelo de Friedel-Crafts entre indol y nitroestireno y los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.3.

**Tabla 2.3.** Resultados reacción Friedel-Crafts asistida por **M-T3**.<sup>a</sup>



Entrada	<b>M-T3</b> (mol%)	Disolvente (mL)	T (°C)	t (días)	Rdto (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>C3a</b> (5%)	$\text{CHCl}_3$ (0.25)	t.a.	2	>95	32
2	<b>C3b</b> (5%)	$\text{CHCl}_3$ (0.25)	t.a.	5	90	34
3	<b>C3c</b> (5%)	$\text{CHCl}_3$ (0.25)	t.a.	2	79	48
4	<b>C3d</b> (5%)	$\text{CHCl}_3$ (0.25)	t.a.	3	>95	56
5	<b>T3</b> (20%)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5)	t.a.	4	51	38

<sup>a</sup> Cantidad de reactivos: indol **9** (0.15 mmol) y nitroestireno **17** (0.1 mmol) <sup>b</sup> Rdtos tras haber sido aislados por columna cromatográfica. <sup>c</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min).

Los resultados muestran que la especie bis(tiourea) de Au(I) **C3d** es el complejo más activo y el que conduce a los mejores resultados de reactividad y enantioselectividad (entrada 4). Cabe destacar, que se utiliza únicamente un 5% de catalizador, frente al 20% de la tiourea **T3** (entrada 5).

Por último, tras haber determinado que el complejo **C3d** era el mejor catalizador, se decidió optimizar las condiciones de la reacción, modificando parámetros tales como el disolvente, el efecto que provoca una modificación en la concentración de las especies y la temperatura de la reacción (Tabla 2.4). Basándonos en la experiencia en el campo, pensamos que estas pequeñas modificaciones pueden tener un efecto importante en términos de enantioselectividad y reactividad del proceso.

Las variaciones en la cantidad de indol modificaban los valores de enantioselectividad y reactividad. Sin embargo, a baja temperatura el uso de 1 eq de indol disminuía considerablemente la velocidad de la reacción. La enantioselectividad se vio mejorada al disminuir la temperatura a -15 °C (entrada 5), aunque la velocidad de la reacción se viera afectada. Un aumento de la concentración de la reacción acelera la velocidad del proceso consiguiendo así mejores resultados de rendimiento. Por el contrario, las grandes diferencias observadas a T<sup>a</sup> ambiente entre la reacción dada por la **T3** sola o con el complejo **C3d**, no se mantuvieron a baja temperatura. Se cree que esto puede ser debido al diferente modo de coordinación entre el catalizador tiourea y el metal a diferentes temperaturas. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando diclorometano como disolvente.

**Tabla 2.4.** Screening de la reacción en función del catalizador **C3d**.

Entrada	Cat. (mol%)	Disolvente (mL)	T (°C)	t (días)	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25)	r.t.	5	72	60
2 <sup>c</sup>	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.10)	r.t.	5	84	56
3 <sup>c</sup>	<b>C3d</b> (5%)	CHCl <sub>3</sub> (0.25)	r.t.	3	83	53
4 <sup>d</sup>	<b>C3d</b> (5%)	CHCl <sub>3</sub> (0.25)	r.t.	3	82	48
5	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.50)	-15	3	15	63
6	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25)	-15	5	40	76
7	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.10)	-15	5	66	72
8	<b>C3d</b> (5%)	CHCl <sub>3</sub> (0.25)	-15	4	38	53
9	<b>C3d</b> (5%)	CHCl <sub>3</sub> (0.10)	-15	4	60	58
10	<b>C3d</b> (5%)	Tolueno (0.25)	-15	3	21	29
11	<b>C3d</b> (5%)	CH <sub>3</sub> CN (0.25)	-15	3	38	33

12      **C3d** (5%)      ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (0.10)      -15      5      29      74

<sup>a</sup> Rdtos tras haber sido aislados por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min). <sup>c</sup> La reacción tiene lugar con 1 equiv. de indol. <sup>d</sup> La reacción tiene lugar con 2 equiv. de indol.

### II.3.2. Estudio de la reactividad en la reacción de Friedel-Crafts

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se decidió investigar los cambios de reactividad y selectividad entre las tioureas **T1** y **T3** y los correspondientes complejos [Au(tiourea)<sub>2</sub>]OTf, modificando la carga catalítica (Tabla 2.5).

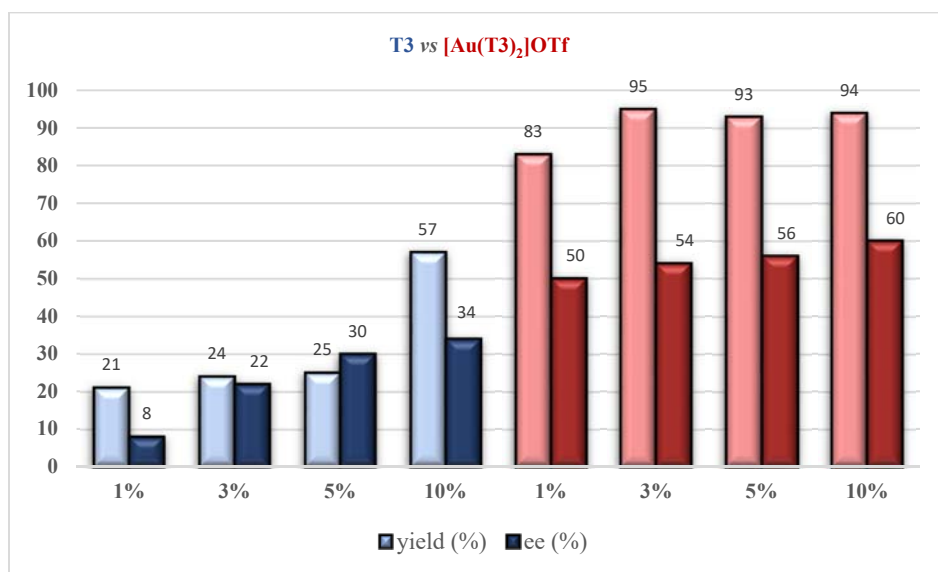
**Tabla 2.5.** Comparación de la actividad de tioureas **T1-T3** vs [Au(tiourea)<sub>2</sub>]OTf (**C1f**, **C2f**, **C3d**).<sup>a</sup>

Entrada	Cat. (mol%)	Rdto (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>T1</b> (10%)	19	Rac. <sup>d</sup>
2	<b>C1f</b> (10%)	65	40
3	<b>C1f</b> (5%)	54	32
4	<b>C1f</b> (3%)	51	32
5	<b>C1f</b> (1%)	29	12
6	<b>T2</b> (10%)	37	26
7	<b>C2f</b> (10%)	64	48
8	<b>C2f</b> (5%)	60	44
9	<b>C2f</b> (3%)	63	40
10	<b>C2f</b> (1%)	56	25
11	<b>T3</b> (10%)	57	34
12	<b>T3</b> (5%)	25	30
13	<b>T3</b> (3%)	24	22
14	<b>T3</b> (1%)	21	8
15	<b>C3d</b> (10%)	94	60
16	<b>C3d</b> (5%)	93	56
17	<b>C3d</b> (3%)	95	54
18	<b>C3d</b> (1%)	83	50

<sup>a</sup> Condiciones experimentales: A una mezcla de catalizador y nitroalqueno **17** (0.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 mL); se añade indol **9** (0.15 mmol) en un tubo de ensayo a temperatura ambiente. Después del tiempo de reacción, se aísla el producto por cromatografía cromatográfica. <sup>b</sup> Rdtos tras haber sido aislados por cromatografía. <sup>c</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min). <sup>d</sup> Racémicos.

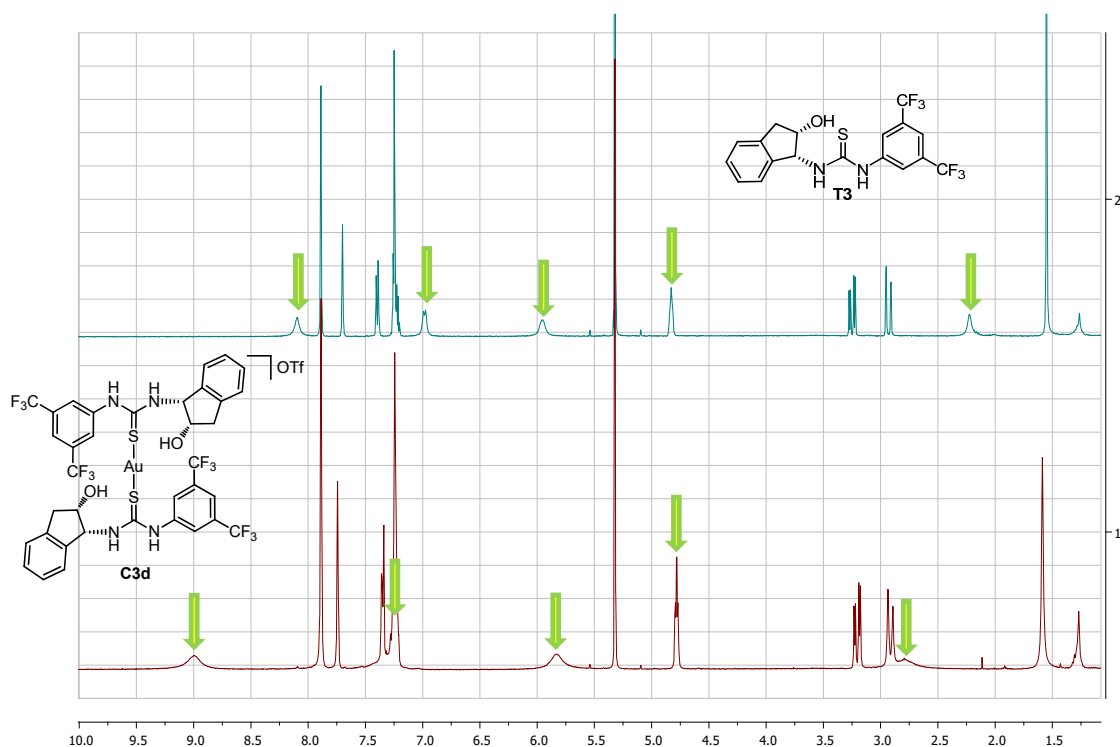
Tal y como muestra la tabla, se puede observar que **T1** en un 10 mol% de catalizador da resultados muy bajos en rendimiento y conduce a una mezcla racémica (entrada 1), mientras que el complejo de oro de dicha tiourea presenta un rendimiento del 64% y un exceso enantiomérico del 40% (entrada 2), lo que muestra un aumento considerable en

términos de selectividad y reactividad. La disminución de carga catalítica produce una ligera disminución de ambos valores, rendimiento del 51% y ee del 32% (entrada 3). Esta tendencia se observa también para el caso de la **T2**, donde un rendimiento del 35% y un ee del 26% se ven aumentados a un rendimiento del 64% y un ee del 48% gracias al complejo metálico **C2f** (entrada 7). De nuevo, se mantienen los valores de rdto. y ee al disminuir la carga catalítica hasta valores superiores al 3%. Finalmente, con la tiourea **T3** se consigue disminuir la carga catalítica hasta un 1% sin una disminución significativa de los valores de enantioselectividad y reactividad (entrada 18). A continuación, se presenta una gráfica para poder visualizar mejor esta comparativa de resultados (Figura 2.16).



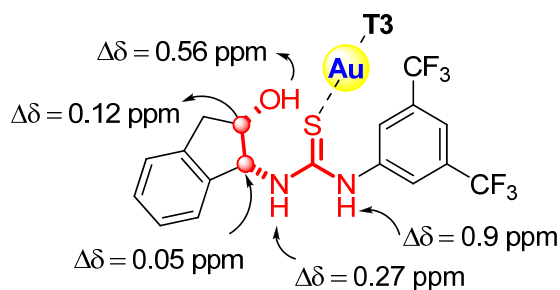
**Figura 2.16.** Estudio comparativo de reactividad y selectividad entre **T3** y el complejo  $[\text{Au}(\text{T}3)_2]\text{OTf}$  (**C3d**).

Debido a que los mejores resultados fueron dados por el complejo **C3d**, se decidió estudiar las propiedades electrónicas del metal en la tiourea **T3** a través de un experimento de RMN. Bajo las mismas condiciones de reacción ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  0.5 mL, 0.005 mmol catalizador) se realizó un estudio de **T3** y **C3d** a  $T^\circ$  ambiente (Figura 2.17).



**Figura 2.17.** Experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a  $T^\circ$  ambiente (400MHz).

A simple vista, se observa un desplazamiento hacia campos más bajos en el complejo **C3d** debido a la coordinación del metal, Au. Una variación de 0.9 ppm (desde 8.01 ppm a 9.00 ppm) se observa en el protón del grupo NH unido al anillo  $\text{CF}_3$ . Del mismo modo, se observa también un desplazamiento respecto al NH del aminoindanol desde 6.98 ppm hasta 7.25 ppm en el complejo. También se observó una variación hacia campos más bajos en el OH del aminoindanol, mostrando una variación de 0.56 ppm (Figura 2.18)

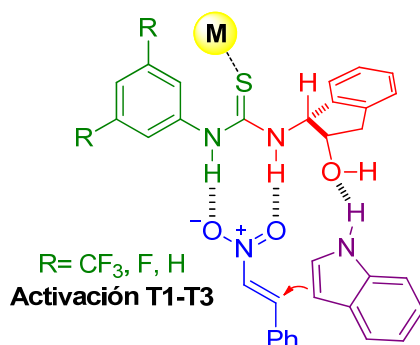


**Figura 2.18.** Variación de los desplazamientos químicos observados en el complejo **C3d**.

### II.3.3. Mecanismo de activación

En función de los resultados experimentales obtenidos y a la propuesta mecanística de actuación de estas tioureas en la reacción de Friedel-Crafts (Figura 2.7) creemos que, en nuestro caso, el modo de activación podría ser el mismo.

A continuación, se muestra en la Figura 2.19 el modo de activación en el que podrían operar cada uno de nuestros complejos para todas las tioureas sintetizadas.



*Figura 2.19.* Modo de activación.

Se puede asumir que el complejo catalítico *M-tiourea* es la especie más reactiva, lo que tal vez pueda deberse al incremento del valor de pKa de la tiourea por coordinación con el metal, aumentando por tanto la velocidad de la reacción y favoreciendo la activación del sustrato. Además, la mejora en la enantioselectividad podría ser debida a la formación de un estado de transición más rígido como combinación de ambas estructuras. Estos modos de activación (Figura 2.19) estarían de acuerdo con el hecho de que el enantiómero final del producto viniese dado por la enantioselectividad del catalizador tiourea, independientemente de la especie metálica empleada.

Actualmente se siguen llevando a cabo estudios teóricos adicionales con el fin de apoyar nuestra hipótesis de trabajo.



## II.4. Conclusiones

De acuerdo con todo lo expuesto anteriormente en este capítulo, se concluye lo siguiente:

- Se ha realizado la activación de organocatalizadores mediante ácidos de Lewis del grupo 11 (Cu, Ag, Au), logrando aumentar la acidez de los protones NH de la tiourea, mejorando así los resultados iniciales.
- Se han sintetizado tioureas **T1-T3** con propiedades electrónicas y estéricas diferentes.
- Se han sintetizado complejos **M-T** y se han estudiado en la reacción de F-C de adición de indoles a nitroalquenos, mejorando en todos los casos los resultados dados por el ligando solo.
- Tras optimizar las condiciones de reacción, los mejores resultados se mostraron con la tiourea **T3** y el complejo bis-tiourea **C3d** mostró ser el mejor de todos ellos en términos tanto de conversión como de enantioselectividad.
- Se logró disminuir la carga catalítica hasta un 1% sin un considerable efecto en la actividad catalítica. Sin embargo, los mejores resultados se consiguieron utilizando un 3% de catalizador.

Este estudio demuestra una idea de activación de catalizadores en donde el metal es un mero activante de la tiourea, aumentando la acidez de los NH que participan en la activación de los reactivos para que tenga lugar la reacción. Estos resultados abren una interesante línea de investigación donde la combinación de metales y organocatalizadores se presenta como una posible alternativa con un amplio campo de trabajo.

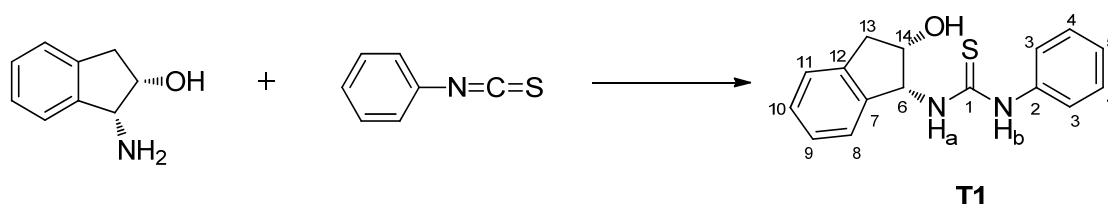
## II.5. Parte Experimental

En este apartado, se detallan las condiciones de síntesis empleadas, así como los datos espectroscópicos obtenidos de todos compuestos sintetizados.

### II.5.1. Síntesis de las tioureas T1-T3

#### II.5.1.1 Síntesis de T1

A una disolución de EtOH (8 ml) se añade (1*R*,2*S*)-aminoindanol (4 mmol, 597 mg) y fenil isotiocianato (4.4 mmol, 595 mg). La reacción se lleva a cabo a reflujo. Tras 24 h, se evapora el disolvente y se purifica el producto mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose un sólido blanco. (*Rdto*: 89%)



*Esquema S2.1.* Síntesis de T1.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.14 (br s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.41-7.20 (m, 9H, Ph), 6.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH<sub>b</sub>), 5.99 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H-C<sub>14</sub>), 4.81-4.79 (m, 1H-C<sub>6</sub>), 3.21 (dd, *J* = 16.7, 5.3 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.91 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.33 (br s, 1H)

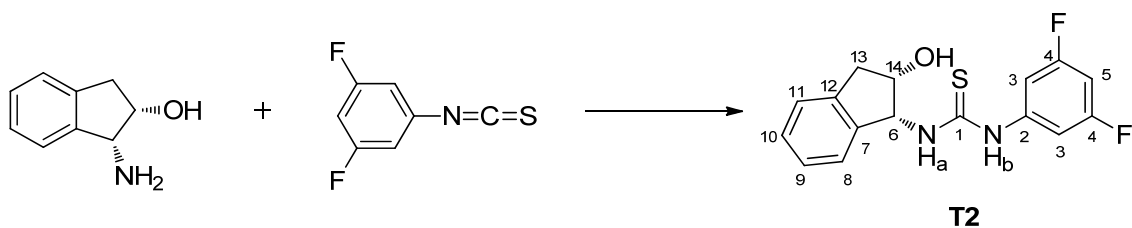
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 180.7 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.0 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.9 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 136.3 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 130.0 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 128.4 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.2 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 126.9 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.4 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 124.7 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 124.6 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.4 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.2 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.7 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) (cm<sup>-1</sup>) ν 3401, 3210, 3027, 2936, 1590, 1527, 1488, 1386, 1333, 1295, 1248, 1175, 1162, 1047, 814, 806, 753, 735, 695, 596, 512, 469, 445, 304, 280.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaOS 307.0876; encontrado 307.0882 [M + Na].

#### II.5.1.2 Síntesis de T2

A una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se le añade (1*R*,2*S*)-aminoindanol (3 mmol, 465 mg) y 3,5-difluorofenil isotiocianato (3.4 mmol, 587 mg). Tras 1 día de reacción se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 7:3), obteniendo un precipitado blanco. (*Rdto*: 83%)



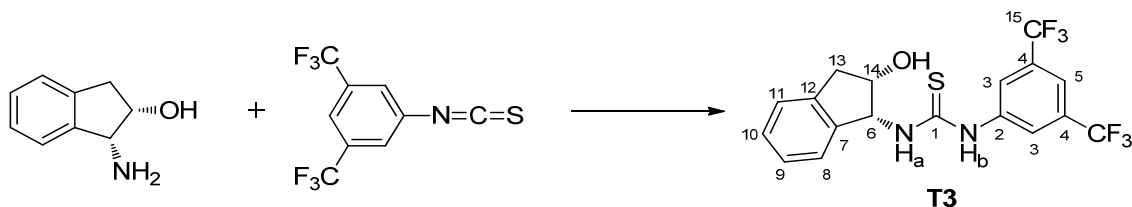
**Esquema S2.2.** Síntesis de **T2**.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.44-7.42 (m, 1H, H-C<sub>5</sub>), 7.30-7.25 (m, 4H, H-C<sub>8-11</sub>), 6.99-6.97 (m, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 6.87-6.85 (m, 1H, H-C<sub>3</sub>), 6.72-6.66 (m, 1H, H-C<sub>3</sub>), 6.03-6.00 (m, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.87-4.84 (m, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.28 (dd,  $J = 16.7, 5.2$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.96 (dd,  $J = 16.7, 1.9$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.08 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.8 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 165.0-162.5 (m, 2C, C<sub>4</sub>), 139.8 (s, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 139.7 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 128.9 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.7 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 125.7 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.0 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 107.1 (d,  $J = 31.3$  Hz, 2C, C<sub>3</sub>), 102.3 (t,  $J = 25.3$  Hz, 1C, C<sub>5</sub>), 73.8 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.4 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 40.2 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

### II.5.1.3 Síntesis de T3

A una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) y (1R,2S)-aminoindanol (2.4 mmol, 358 mg) se le añade 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (2.4 mmol, 650 mg). Tras 1 día de reacción, se evapora y precipita dando lugar a un sólido blanco. (*Rdto*: 92%)



**Esquema S2.3.** Síntesis de **T3**.

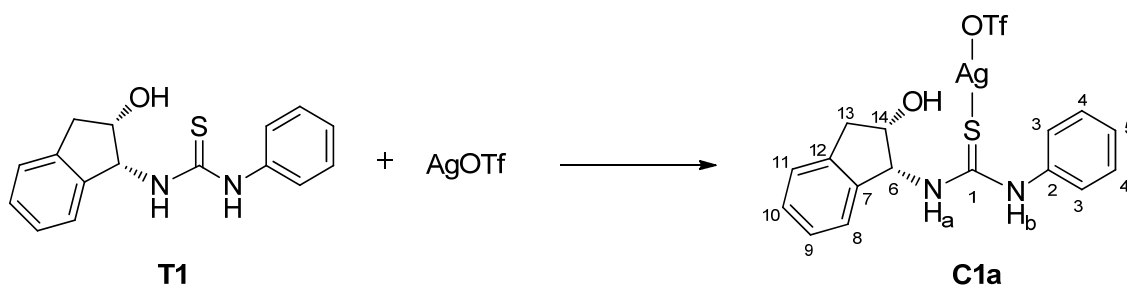
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.83 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 7.65 (s, 1H, H-C<sub>5</sub>), 7.38-7.37 (m, 1H, H-C<sub>ar</sub>), 7.21-7.11 (m, 4H, H-C<sub>ar</sub>,  $\text{NH}_b$ ), 5.95 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.81-4.78 (m, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.23 (dd,  $J = 16.8, 5.2$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.91 (dd,  $J = 16.8, 1.6$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 180.7 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 139.5 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.2 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 138.8 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 132.7 (c,  $J = 33.70$  Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 128.7 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.4 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.4 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 124.5 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 123.6 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 122.8 (c,  $J = 273.06$  Hz, 2C, C<sub>15</sub>), 119.1 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.7 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 62.9 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.7 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

## II.5.2. Síntesis de los complejos M-Tiourea

### II.5.2.1 Síntesis del complejo [Ag(OTf)(T1)] (C1a)

A una disolución de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (8 mL) de **T1** (0.1 mmol, 28.44 mg) se le añade AgOTf (0.1 mmol, 25.6 mg). La reacción se deja durante unos 45 min tapada de la luz. Posteriormente, se evapora, se precipita y se filtra apareciendo un precipitado blanco. (Rdto: 77%)



Esquema S2.4. Síntesis de [Ag(OTf)(T1)] (C1a).

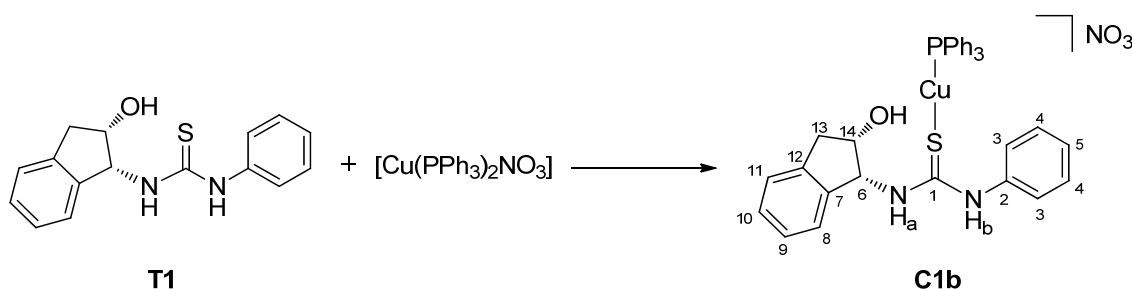
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.44 (br s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.32-7.12 (m, 10H, 9H-C<sub>8-11</sub>, C<sub>3-5</sub>, 1H-NH<sub>b</sub>), 5.74 (br s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.68 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.02 (d, *J*= 17.0 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.86 (d, *J*= 16.9 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

<sup>13</sup>C-APT RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.8 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.3 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.2 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 134.9 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 130.2 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 127.1 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 128.6 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 128.0 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 125.5 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.1 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 124.5 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 72.5 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.4 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.7 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) (cm<sup>-1</sup>) ν 3252, 2969, 1596, 1564, 1517, 1454, 1221, 1168, 1150, 1020, 802, 746, 693, 632, 595, 573, 513.

### II.5.2.2 Síntesis del complejo [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(T1)] NO<sub>3</sub> (C1b)

A una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se añade **T1** (0.1 mmol, 28.44 mg) y [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] (0.1 mmol, 64.96 mg) durante 1 h a T<sup>a</sup> ambiente. Posteriormente, se evapora y se precipita con hexano dando lugar a un sólido blanco. (Rdto: 28%)



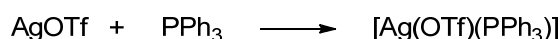
Esquema S2.5. Síntesis de [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(T1)] NO<sub>3</sub> (C1b).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.26 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.35-7.08 (m, 24H,  $\text{C}_{8-11}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ , H- $\text{PPh}_3$ ), 5.77 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 4.64 (s, 1H, H- $\text{C}_{14}$ ), 3.67 (s, 1H, H- $\text{C}_6$ ), 3.08 (dd,  $J = 16.5, 4.9$  Hz, 1H, H- $\text{C}_{13}$ ), 2.92 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, H- $\text{C}_{13}$ ).

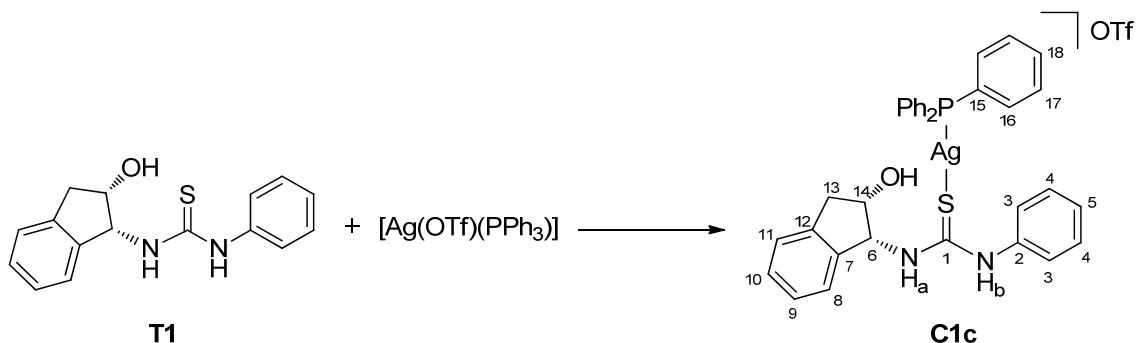
$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.1 (s, 1C,  $\text{C}_1$ ), 141.4 (s, 1C,  $\text{C}_{12}$ ), 141.0 (s, 1C,  $\text{C}_7$ ), 140.2 (s, 1C,  $\text{C}_2$ ), 133.7 (d,  $J = 15.3$  Hz, 2C,  $\text{C}_{16}$ ), 129.9 (s, 1C,  $\text{C}_8$ ), 128.7 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2C,  $\text{C}_{17}$ ), 128.4 (s, 1C,  $\text{C}_{11}$ ), 127.1 (s, 1C,  $\text{C}_9$ ), 126.9 (s, 1C,  $\text{C}_{10}$ ), 125.4 (s, 2C,  $\text{C}_4$ ), 124.7 (s, 2C,  $\text{C}_3$ ), 124.5 (s, 1C,  $\text{C}_5$ ), 73.0 (s, 1C,  $\text{C}_6$ ), 62.9 (s, 1C,  $\text{C}_{14}$ ), 39.9 (s, 1C,  $\text{C}_{13}$ ).

### II.5.2.3 Síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)(\text{T1})]$ ( $\text{C1c}$ )

La reacción se lleva a cabo en dos etapas: primero, a una disolución de  $\text{AgOTf}$  (2 mmol, 513.8 mg) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) se añade  $\text{PPh}_3$  (2 mmol, 524 mg). La reacción se deja durante 30 minutos tapada de la luz. Después se evapora y se precipita con hexano, dando lugar a un precipitado blanco que se aísla.



A continuación, en una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) de **T1** (0.1 mmol, 28.44 mg) se añade  $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)]$  (0.1 mmol, 51.89 mg). Se deja durante 1 h a  $T^a$  ambiente tapada de la luz. Después, se evapora, se precipita y aparece un sólido blanco. (*Rdto*: 58%)



**Esquema S2.6.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)(\text{T1})]$  ( $\text{C1c}$ ).

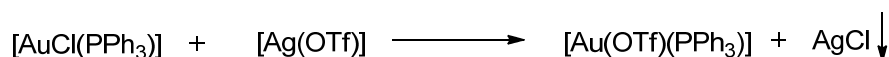
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.36 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.63 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.36-6.96 (m, 24H, H- $\text{C}_{8-11}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ , H- $\text{PPh}_3$ ), 5.71 (s, 1H, H- $\text{C}_{14}$ ), 4.78 (s, 1H, H- $\text{C}_6$ ), 3.70 (s, 1H, OH), 2.92 (q,  $J = 17.3$  Hz, 2H, H- $\text{C}_{13}$ ).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 177.8 (s, 1C,  $\text{C}_1$ ), 140.4 (s, 2C,  $\text{C}_{12-17}$ ), 139.7 (s, 1C,  $\text{C}_2$ ), 133.6 (d,  $J = 16$  Hz, 2C,  $\text{C}_{16}$ ), 131.0 (d,  $J = 31.31$  Hz, 1C,  $\text{C}_{15}$ ), 130.8 (s, 1C,  $\text{C}_{18}$ ), 129.7 (s, 1C,  $\text{C}_8$ ), 129.1 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2C,  $\text{C}_{17}$ ), 128.4 (s, 1C,  $\text{C}_{11}$ ), 127.0 (s, 1C,  $\text{C}_9$ ), 126.9 (s, 1C,  $\text{C}_{10}$ ), 125.4 (s, 2C,  $\text{C}_4$ ), 124.9 (s, 2C,  $\text{C}_3$ ), 124.7 (s, 1C,  $\text{C}_5$ ), 72.9 (s, 1C,  $\text{C}_6$ ), 63.1 (s, 1C,  $\text{C}_{14}$ ), 39.7 (s, 1C,  $\text{C}_{13}$ ).

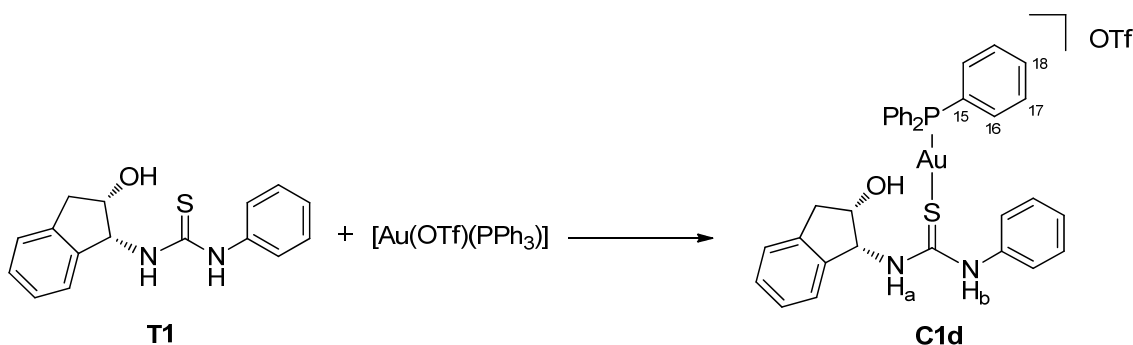
IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3300, 3055, 1594, 1535, 1495, 1479, 1434, 1286, 1238, 1155, 1095, 1026, 741, 692, 635, 514, 502.

#### II.5.2.4 Síntesis del complejo [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)(T1)] (C1d)

La reacción se lleva a cabo en dos etapas: en primer lugar, a una disolución de AgOTf (0.15 mmol, 38.55 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL), se añade [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0.15 mmol, 74.11 mg). La reacción se deja durante 1 h tapada de la luz. Posteriormente, se filtra por tierra de diatomeas el sólido generado (AgCl).



Después, a la disolución obtenida de [Au(OTf)PPh<sub>3</sub>] (0.135 mmol, 82.09 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade la tiourea correspondiente T1 (0.135 mmol, 38.39 mg) y se deja la reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Tras ese tiempo de reacción, se evapora y precipita con hexano dando lugar a un sólido blanco. (Rdto: 39%)



**Esquema S2.7.** Síntesis de [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)(T1)] (C1d).

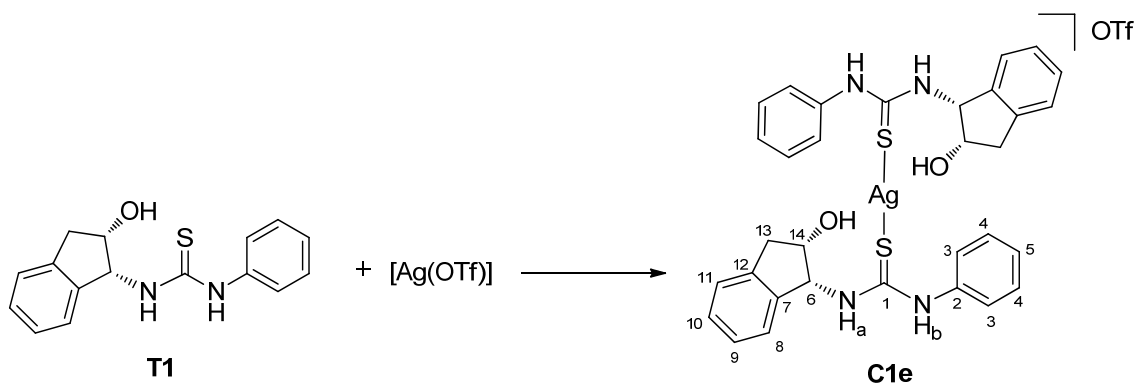
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.43 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.47-7.10 (m, 19H, H-C<sub>aromáticos</sub>), 5.91 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 4.75 (td,  $J = 5.2, 2.2$  Hz, 1H, H-C<sub>14</sub>), 3.16 (dd,  $J = 16.6, 5.2$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.90 (dd,  $J = 16.6, 1.9$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

<sup>13</sup>C-APT NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 180.0 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.0 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.8 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 136.4 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 134.0 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 129.9 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 132.1 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1C, C<sub>18</sub>), 129.3 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2C, C<sub>17</sub>), 128.4 (d,  $J = 59.25$  Hz, 1C, C<sub>15</sub>), 128.4 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.2 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 127.0 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 125.4 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.0 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 124.8 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.5 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.2 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.7 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3250, 3049, 2947, 1596, 1522, 1495, 1435, 1352, 1291, 1242, 1155, 1100, 1049, 1028, 743, 690, 637, 535, 497.

### II.5.2.5 Síntesis del complejo [Ag(T1)<sub>2</sub>OTf] (C1e)

A una disolución de **T1** (0.2 mmol, 56.88 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se adiciona AgOTf (0.1 mmol, 25.69 mg) dando lugar a una disolución incolora. Tras 1 h de reacción a T<sup>a</sup> ambiente, se evapora y se precipita con hexano apareciendo un precipitado blanco. (*Rdto*: 69%)



*Esquema S2.8.* Síntesis de [Ag(T1)<sub>2</sub>OTf] (C1e).

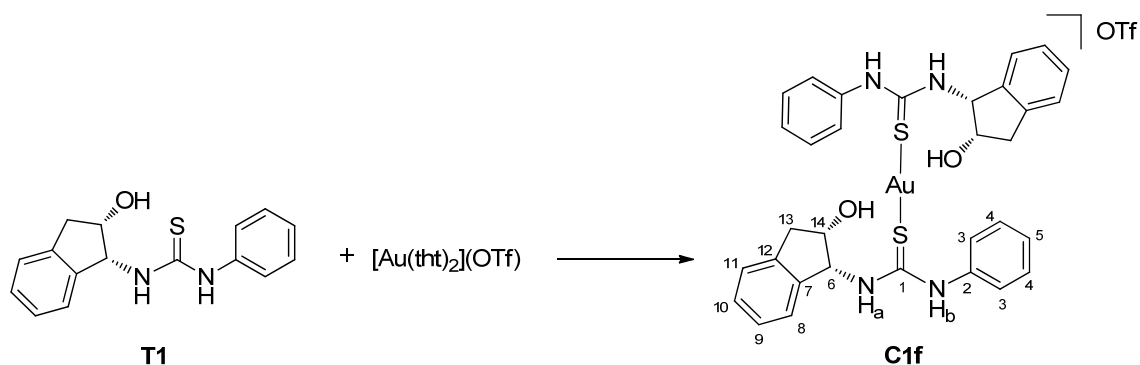
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.43 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.29-7.12 (m, 10H, H-C8-11, C3-5, NH<sub>b</sub>), 5.76 (s, 1H, H-C14), 4.72 (s, 1H, H-C6), 2.97 (d, *J*=16.7 Hz, 1H, H-C13), 2.84 (d, *J*= 16.9 Hz, 1H, H-C13).

<sup>13</sup>C-APT NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 180.03 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 139.95 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.84 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 136.42 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 134.01 (d, *J*= 12.6 Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 129.88 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 132.08 (d, *J*= 2.2 Hz, 1C, C<sub>18</sub>), 129.31 (d, *J*= 11.8 Hz, 2C, C<sub>17</sub>), 128.44 (d, *J*= 59.25 Hz, 1C, C<sub>15</sub>), 128.43 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.19 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 127.04 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 125.39 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 124.99 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 124.75 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.51 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.24 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.69 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) (cm<sup>-1</sup>) ν 3250, 3049, 2947, 1596, 1522, 1495, 1435, 1352, 1291, 1242, 1155, 1100, 1049, 1028, 743, 690, 637, 535, 497.

### II.5.2.6 Síntesis del complejo [Au(T1)<sub>2</sub>](OTf) (C1f)

A una disolución de **T1** (0.2 mmol, 56.88 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL), se añade [Au(tht)<sub>2</sub>](OTf) (0.1 mmol, 52.23 mg) previa síntesis “in situ”. En primer lugar, a una disolución de [Ag(OTf)(tht)] (0.11 mmol, 37.96 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se añade [AuCl(tht)] (0.11 mmol, 35.27 mg) y se deja reaccionar durante 2 h tapada de la luz. Posteriormente, se filtra el precipitado obtenido (AgCl) por tierra de diatomeas. A la disolución obtenida se le añade **T1** y se deja reaccionar durante 45 min. Posteriormente, se evapora y precipita con hexano, formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 20%)



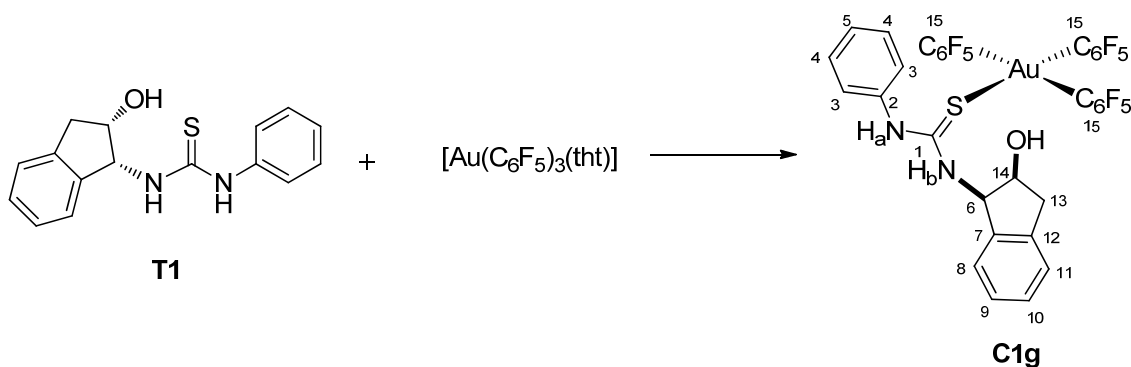
**Esquema S2.9.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{T1})_2]\text{OTf}$  (**C1f**).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.56 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.42-7.22 (m, 9H, H-C<sub>8-11</sub>, C<sub>3-5</sub>), 6.93 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 5.89 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.84-4.80 (m, H-C<sub>6</sub>), 3.22 (dd,  $J=16.7, 5.2$  Hz, H-C<sub>13</sub>), 2.94 (dd,  $J=16.7, 1.4$  Hz, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 163.77 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.24 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 140.11 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 138.42 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 130.15 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 128.88 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 128.31 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 127.34 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 125.93 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 125.62 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 124.56 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.04 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.65 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.72 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

### II.5.2.7 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{T1})]$ (**C1g**)

Sobre una disolución de **T1** (0.1 mmol, 28.44 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL), se añade  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{tht})]$ , (0.1 mmol, 78.63 mg). La reacción se deja durante 1 h a  $T^a$  ambiente, se evapora y precipita con hexano, formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 20%)



**Esquema S2.10.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{T1})]$  (**C1g**).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.21 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.48-7.23 (m, 9H, 9H-C<sub>8-11</sub>, C<sub>3-5</sub>), 7.11 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 5.70 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.72 (dd,  $J=9.7, 4.9$  Hz, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.28 (dd,  $J=17.0, 4.6$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.92 (d,  $J=17$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

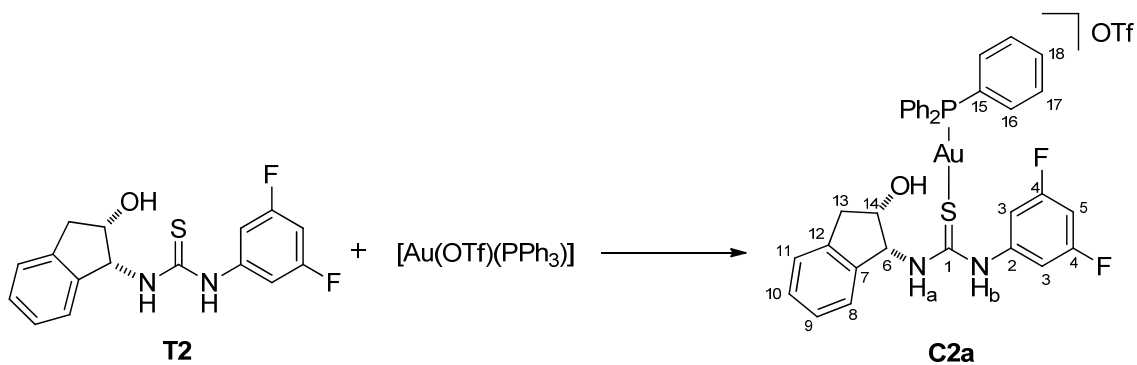
$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172.54 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 139.19 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 137.57 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 133.03 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 130.96 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 127.79 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 129.53 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 129.44



(s, 1C, C<sub>10</sub>), 125.91 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 124.15 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 123.98 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.03 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.88 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 40.48 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

### II.5.2.8 Síntesis del complejo [Au(PPh<sub>3</sub>)(T2)]OTf (C2a)

En primer lugar, se realiza la síntesis previa de [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)]. Para ello, a una disolución de AgOTf (0.15 mmol, 38.55 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se añade [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0.15 mmol, 74.11 mg) y se deja reaccionar durante 1 h protegido de la luz. Posteriormente, se filtra el sólido obtenido (AgCl). A la disolución obtenida de [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)] (0.135 mmol, 82.09 mg) se le añade **T2** (0.135 mmol, 43.25 mg). Tras 1 h de reacción, se evapora y precipita con hexano dando lugar a la formación de un precipitado blanco. (*Rdto*: 30%)



*Esquema S2.11.* Síntesis de [Au(PPh<sub>3</sub>)(T2)]OTf (**C2a**).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.14 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.54-7.40 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 7.29-7.12 (m, 7H, H-C<sub>aromáticos</sub>), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H, NH<sub>b</sub>), 6.66-6.60 (m, 1H, H-C<sub>5</sub>), 5.98 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.82 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.25 (dd, *J* = 16.7, 5.2 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.95 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

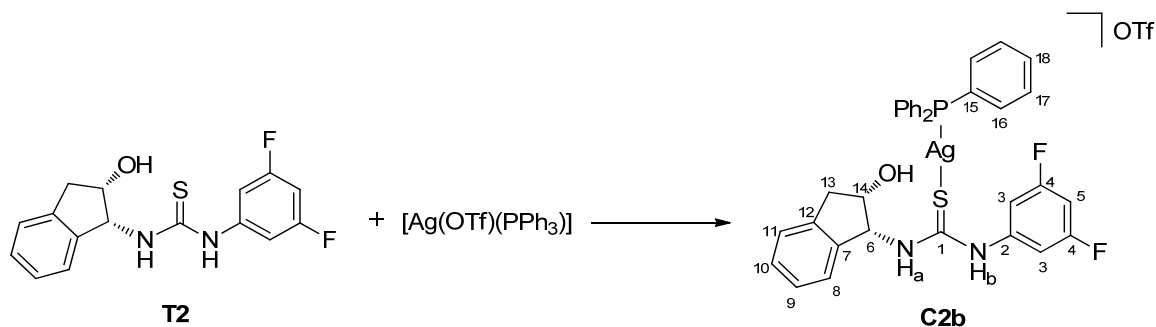
<sup>13</sup>C-APT NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 180.15 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 164.71, 162.08 (s, 2C, C<sub>4</sub>), 139.77 (s, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 139.56 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 133.92 (s, 1C, C<sub>18</sub>), 132.17 (s, 2C, C<sub>17</sub>), 129.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 128.61 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.36 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.47 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.82 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 107.03 (d, *J* = 28.0 Hz, 2C, C<sub>3</sub>), 101.75 (t, *J* = 25.3 Hz, 1C, C<sub>5</sub>), 73.59 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.18 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.91 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) (cm<sup>-1</sup>) ν 3056, 2928, 1690, 1605, 1480, 1436, 1237, 1222, 1153, 1099, 1026, 997, 848, 745, 711, 690, 634, 533, 498.

### II.5.2.9 Síntesis del complejo [Ag(PPh<sub>3</sub>)(T2)]OTf (C2b)

En primer lugar se realiza la síntesis de [Ag(OTf)(PPh<sub>3</sub>)], tal y como se ha descrito anteriormente en la síntesis del complejo C1c.

Posteriormente, a una disolución de T2 (0.1 mmol, 32.04 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se añade [Ag(OTf)(PPh<sub>3</sub>)] (0.1 mmol, 51.89 mg). Se deja durante 1 h tapada de la luz. Tras el tiempo de reacción, se evapora y se precipita con hexano, dando lugar a un precipitado blanco. (Rdto: 50%)



Esquema S2.12. Síntesis de [Ag(PPh<sub>3</sub>)(T2)]OTf (C2b).

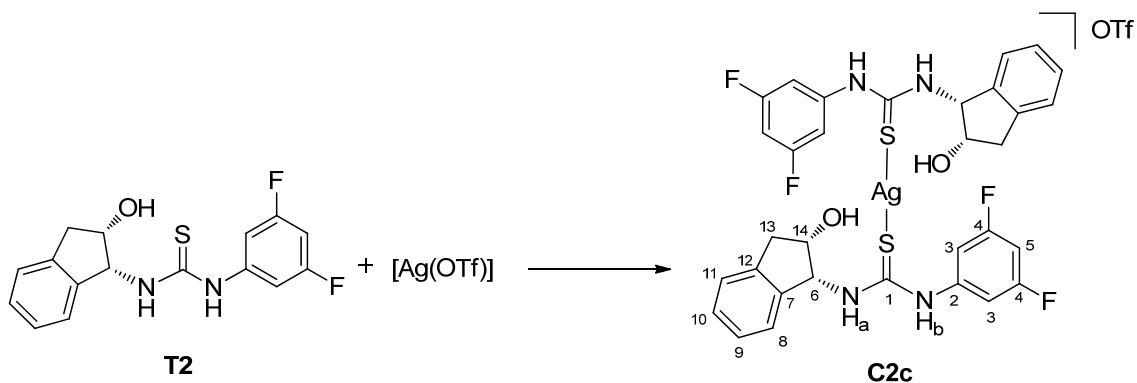
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.32 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 8.19 (d, *J*=8.6Hz, 1H, NH<sub>b</sub>), 7.57-7.16 (m, 17H, H-PPh<sub>3</sub> y H-C<sub>3</sub>), 7.30-7.16 (m, 4H, H-C<sub>8-11</sub>), 6.93 (t, *J*= 9.7 Hz, H-C<sub>5</sub>), 5.85-5.81 (m, 1H, OH), 5.47 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.54 (dd, *J*= 9.2, 4.4 Hz, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.11 (dd, *J*= 16.0, 4.5 Hz, H-C<sub>13</sub>), 2.84 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

<sup>13</sup>C-APT NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 178.36 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 164.05 (d, *J*= 14.5Hz, 1C, C<sub>4</sub>), 161.57 (d, *J*= 14.3 Hz, 1C, C<sub>4</sub>), 140.27 (s, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 139.19 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 133.55 (d, *J*= 15.9 Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 130.62 (d, *J*=31.6, 1C, C<sub>15</sub>), 129.19 (d, *J*= 9.9 Hz, 2C, C<sub>17</sub>), 130.89 (s, 1C, C<sub>18</sub>), 128.61 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.04 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.44 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.75 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 107.52 (d, *J*= 28.8 Hz, 2C, C<sub>3</sub>), 101.64 (t, *J*= 25.6 Hz, 1C, C<sub>5</sub>), 72.99 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.08 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.57 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) (cm<sup>-1</sup>) ν 3264, 3058, 1609, 1534, 1476, 1435, 1234, 1158, 1120, 1095, 1026, 991, 847, 742, 692, 635, 514, 503.

### II.5.2.10 Síntesis del complejo [Ag(T2)<sub>2</sub>]OTf (C2c)

A una disolución de T2 (0.2 mmol, 64.07 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se adiciona AgOTf (0.1 mmol, 25.69 mg) dando lugar a una disolución incolora. Tras 1 h de reacción a T<sup>a</sup> ambiente, se evapora y se precipita con hexano apareciendo un precipitado blanco. (Rdto: 88%)



**Esquema S2.13.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{T2})_2]\text{OTf}$  (**C2c**).

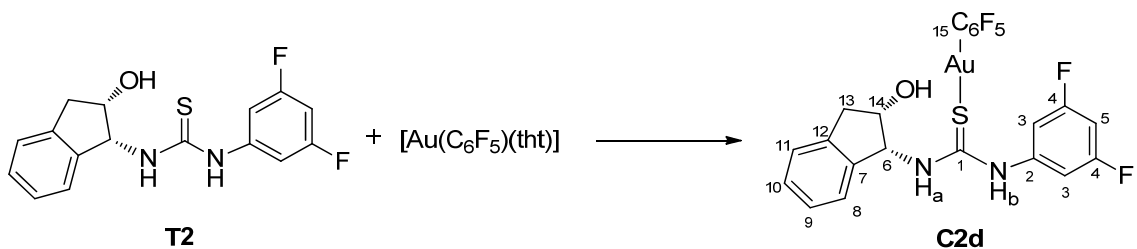
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.35 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.33 (d,  $J= 7.4$ , 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.26-7.16 (m, 4H, H-C<sub>8-11</sub>), 6.93 (m, 2H, 2H-C<sub>3</sub>), 6.65 (t,  $J= 8.5$ , 1H, H-C<sub>5</sub>), 5.79 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.71 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.08 (m, 2H, H-OH, H-C<sub>13</sub>), 2.88 (d,  $J= 17.3$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 177.63 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 164.74-164.61 (m, 1C, C<sub>4</sub>), 162.10-162.09 (m, 1C, C<sub>4</sub>), 140.02 (s, 2C, C<sub>7-C12</sub>), 138.91 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 128.82 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.28 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.54 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.55 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 107.98 (d,  $J= 30.1$  Hz, 2C, C<sub>3</sub>), 102.93-102.88 (m, 1C, C<sub>5</sub>), 72.82 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.44 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.76 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3290, 3073, 2927, 1607, 1537, 1474, 1457, 1391, 1232, 1168, 1049, 1027, 990, 846, 743, 683, 636, 507.

### II.5.2.11 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{T2})]$ (**C2d**)

Sobre una disolución de **T2** (0.1 mmol, 32.035 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se añade  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})]$  (0.1 mmol, 45.22 mg). La reacción se deja durante 1 h a  $T^a$  ambiente. Se evapora y se precipita con hexano, dando lugar a un precipitado blanco. (*Rdto*: 40%)



**Esquema S2.14.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{T2})]$  (**C2d**).

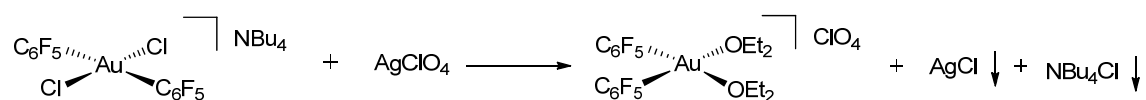
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.06 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.49-7.24 (m, 6H, 2H-C<sub>3</sub>, H-C<sub>8-11</sub>), 6.89 (dd,  $J= 7.1, 2.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 6.83 (t,  $J= 8.9$  Hz, 1H, H-C<sub>5</sub>), 5.73 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.84 (dd,  $J= 9.2, 4.7$  Hz, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.32 (dd,  $J= 16.9, 4.9$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.99 (d,  $J= 16.8$ , 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 165.13-164.98 (m, 1C, C<sub>4</sub>), 162.59-162.45 (m, 1C, C<sub>4</sub>), 139.25 (s, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 139.52 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 129.27 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.81 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.79 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.78 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 108.42-108.14 (m, 2C, C<sub>3</sub>), 104.34 (m, 1C, C<sub>5</sub>), 73.20 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.87 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 40.43 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

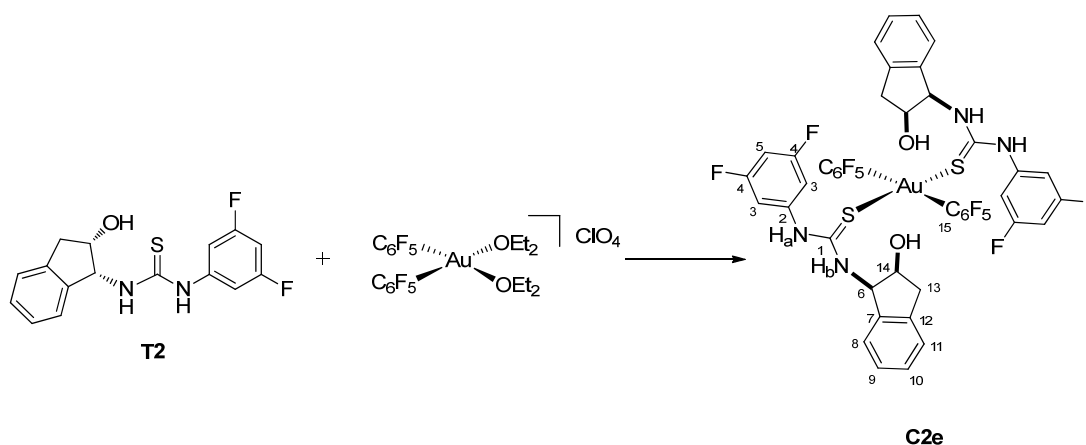
IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3576, 3321, 3093, 2934, 1604, 1552, 1499, 1455, 1396, 1236, 1156, 1123, 1048, 992, 954, 849, 798, 747, 683, 648, 528, 503, 444.

### II.5.2.12 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{T}2)]$ (C2e)

Sobre una disolución de **T2** (0.1 mmol, 32.035 mg) se añade el complejo bis-eterato,  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{OEt}_2)_2]^+\text{ClO}_4^-$ , (0.05 mmol, 38.94 mg) previa síntesis “in situ”. Inicialmente se hace reaccionar  $\text{NBu}_4[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Cl}_2]$  en disolución con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), y  $\text{AgClO}_4$  durante 2 h tapado de la luz, dando lugar a la precipitación de  $\text{AgCl}$  y  $\text{NBu}_4\text{Cl}$  que se elimina por filtración con tierra de diatomeas, dejando en disolución el complejo de interés.



Posteriormente se añade la tiourea correspondiente, que tras 1 h de reacción a  $T^a$  ambiente, se evapora y precipita con hexano, resultando un precipitado blanco. (*Rdto*: 24%)



**Esquema S2.15.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{T}2)]$  (C2e).

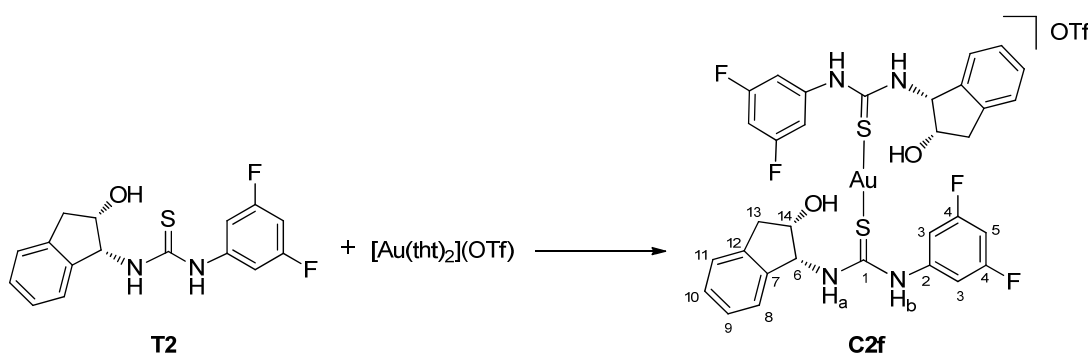
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.42 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H, H-C<sub>3</sub>), 7.27-7.26 (m, 4H, H-C<sub>8-11</sub>), 6.96 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 6.83 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H, H-C<sub>3</sub>), 6.68 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H, H-C<sub>5</sub>), 5.99 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.83 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.27 (dd,  $J=17.0, 5.2$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.95 (d,  $J=16.4$ , 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.82 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 164.58 (d,  $J$ = 14.4 Hz, 1C, C<sub>4</sub>), 162.10 (d,  $J$ = 14.5 Hz, 1C, C<sub>4</sub>), 139.67 (s, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 139.52 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 128.59 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.37 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.43 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.68 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 106.92-106.64 (m, 2C, C<sub>3</sub>), 101.60 (t,  $J$ = 25.5 Hz, 1C, C<sub>5</sub>), 73.64 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.09 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.83 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3326, 3249, 2948, 1626, 1548, 1505, 1477, 1361, 1325, 1295, 1246, 1118, 1058, 992, 964, 839, 748, 710, 659, 443.

### II.5.2.13 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{T2})_2]\text{OTf}$ (C2f)

Previa síntesis in situ de  $[\text{Au}(\text{tht})_2]\text{OTf}$ , que se genera en las mismas condiciones que en el caso de T1. A dicha disolución, se añade T2 (0.1 mmol, 52.23 mg) y se deja reaccionar durante 45 min. Finalmente, se evapora y se precipita con hexano dando lugar a un precipitado blanco. (*Rdto*: 26%)



*Esquema S2.16.* Síntesis de  $[\text{Au}(\text{T2})_2]\text{OTf}$  (C2f).

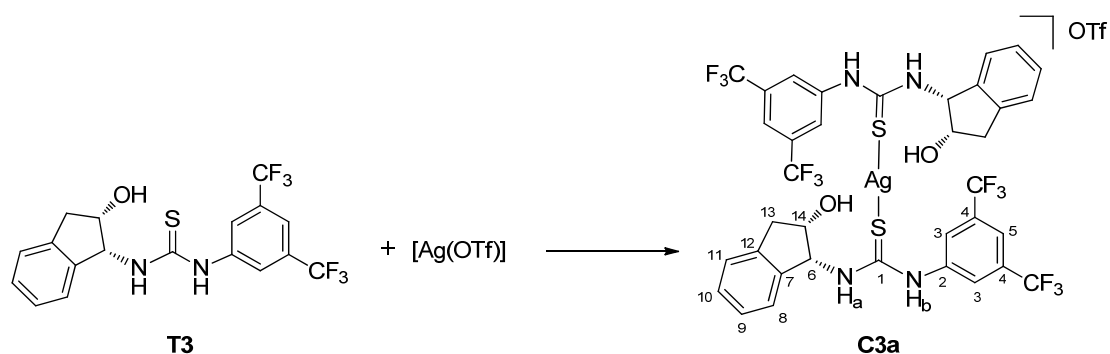
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.28 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.34 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.31-7.23 (m, 4H, H-C<sub>8-11</sub>), 6.96 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-C<sub>3</sub>), 6.66 (tt,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H-C<sub>5</sub>), 5.85 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.84 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.21 (dd,  $J$  = 16.8, 5.3 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.97 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -APT NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 177.00 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 164.49-164.36 (m, 2C, C<sub>4</sub>), 102.61-101.87 (m, 2C, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>), 140.01 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 128.96 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.39 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.63 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.50 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 108.33-108.03 (m, 2C, C<sub>3</sub>), 102.78 (t,  $J$  = 25.4 Hz, 1C, C<sub>5</sub>), 73.20 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.66 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.71 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

### II.5.2.14 Síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{T3})_2]\text{OTf}$ (C3a)

A una disolución de T3 (0.2 mmol, 84.07 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se adiciona  $\text{AgOTf}$  (0.1 mmol, 25.69 mg) dando lugar a una disolución incolora. Tras 1 h de reacción a T<sup>a</sup>

ambiente, se evapora y se precipita con hexano apareciendo un precipitado blanco. (*Rdto*: 80%)



**Esquema S2.17.** Síntesis de [Ag(T3)]OTf (**C3a**).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.83 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 7.68 (s, 1H, H-C<sub>5</sub>), 7.31- 7.18 (m, 5H, H-C<sub>8-11</sub> y  $\text{NH}_b$ ), 5.83 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.81 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.11 (dd,  $J=17.0, 3.7$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.85 (d,  $J=16.9$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 177.76 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 139.82 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 138.50 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 137.26 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 132.65 (c,  $J=33.70$  Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 128.99 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.35 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.54 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.10 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.61 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 122.53 (c,  $J=273.71$  Hz, 2C, C<sub>15</sub>), 120.81 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 72.95 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.52 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.84 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

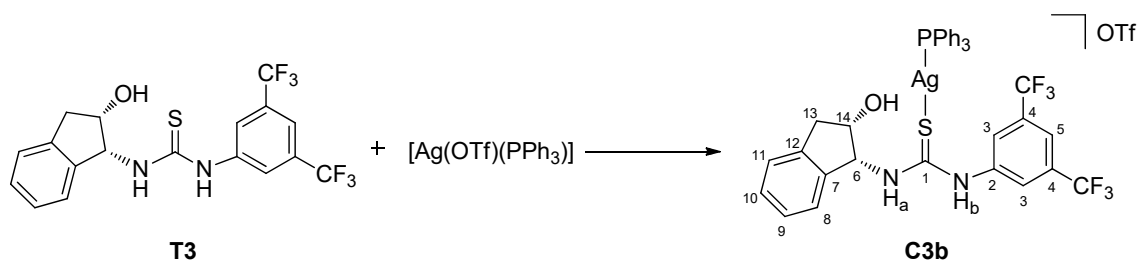
IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3257, 3073, 1544, 1466, 1374, 1276, 1171, 1131, 1025, 945, 894, 846, 746, 702, 682, 635, 515.

HRMS (ESI+) calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{AgF}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  947.0507; encontrado 947.0491 [M-OTf].

### II.5.2.15 Síntesis del complejo [Ag(PPh<sub>3</sub>)(T3)]OTf (**C3b**)

A disolución de AgOTf (2 mmol, 513.88 mg) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) se añade  $\text{PPh}_3$  (2 mmol, 524 mg), se deja durante 30 min, se evapora y precipita con hexano, apareciendo un producto blanco.

A continuación, se añade **T3** (0.1 mmol, 42.04 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) y se adiciona [Ag(OTf)(PPh<sub>3</sub>)] (0.1 mmol, 51.89 mg). Se deja durante 1 h tapada de la luz. Posteriormente, se evapora y se precipita con hexano, apareciendo un precipitado blanco. (*Rdto*: 92%)



**Esquema S2.18.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]$  (**C3b**).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.75 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.83 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 7.62 (s, 1H, H-C<sub>5</sub>), 7.53-7.17 (m, 18H,  $\text{NH}_b$ , H-PPh<sub>3</sub>, H-C<sub>8-11</sub>), 5.84 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.70 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.98 (s, 1H, OH), 3.09 (dd,  $J=16.4, 5.1$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 3.01 (d,  $J=16.2$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

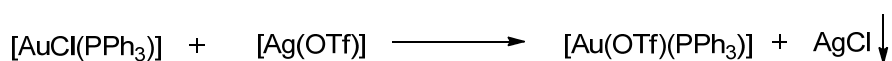
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 179.64 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.21 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.17 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 137.26 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 131.15 (m, 2C, C<sub>4</sub>), 133.49 (d,  $J=16.1$  Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 132.02 (d,  $J=33.3$ , 1C, C<sub>15</sub>), 129.13 (d,  $J=9.5$  Hz, 2C, C<sub>17</sub>), 130.71 (s, 1C, C<sub>18</sub>), 128.77 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.15 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.47 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 124.69 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.04 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 121.53 (m, 2C, C<sub>15</sub>), 118.97 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.33 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 62.93 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.42 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3279, 3058, 1538, 1477, 1435, 1377, 1275, 1235, 1169, 1130, 1095, 1026, 961, 888, 846, 742, 692, 635, 573, 515.

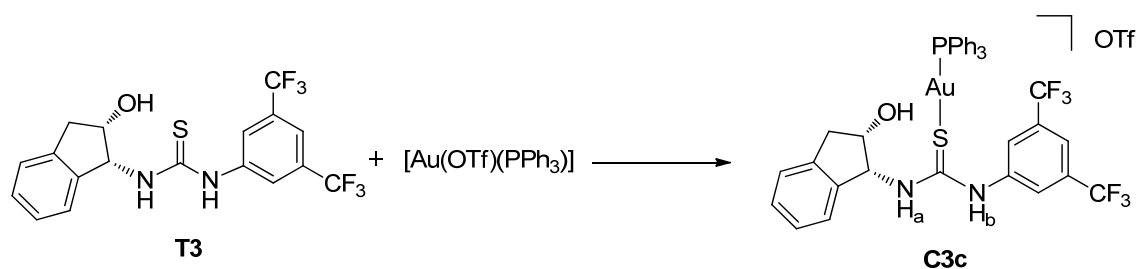
HRMS (ESI+) calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{AgF}_6\text{N}_2\text{OPS}$  789.0688; encontrado 789.0706 [M-OTf].

### II.5.2.16 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]\text{OTf}$ (**C3c**)

Síntesis previa de  $[\text{Au}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)]$ , para ello se prepara una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8ml) en la que se añade  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  (0.15 mmol, 74.10 mg) y  $\text{Ag}(\text{OTf})$  (0.15 mmol, 38.55 mg). Se deja 1 h tapada de la luz. Con ello se consigue la precipitación de  $\text{AgCl}$ , que se elimina por filtración por tierra de diatomeas.



Posteriormente, a una disolución de **T3** (0.135 mmol, 54.75 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se añade  $[\text{Au}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)]$  (0.135 mmol, 82.09 mg). Tras 1 h de reacción, se evapora y precipita con hexano, dando lugar a la formación de un precipitado blanco. (*Rdto*: 64%)



**Esquema S2.19.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]\text{OTf}$  (**C3c**).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.95 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.56-7.40 (m, 20H,  $\text{NH}_b$ , H-C<sub>aromáticos</sub>), 5.85 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.83 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.18 (dd,  $J=16.9, 5.5$  Hz, H-C<sub>13</sub>), 3.03 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>).

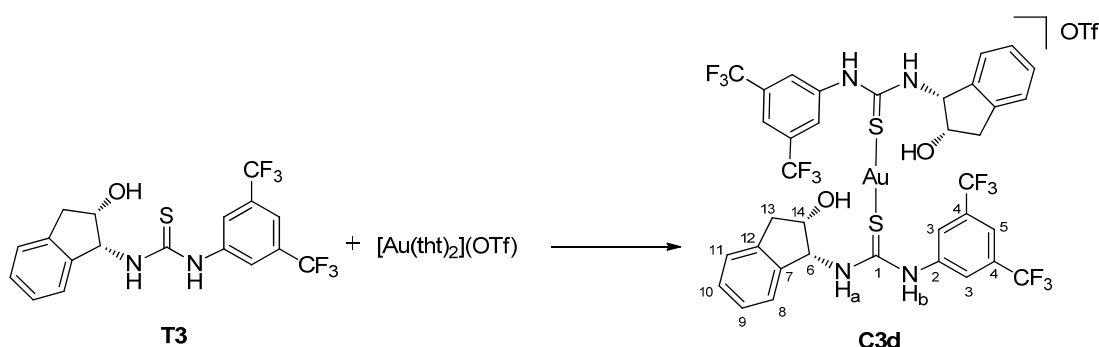
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 139.71 (s, 2C, C<sub>12</sub>, C<sub>7</sub>), 135.56 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 134.08 (m, 2C, C<sub>4</sub>), 133.82 (d,  $J=14.5$  Hz, 2C, C<sub>16</sub>), 132.14 (s, 1C, C<sub>15</sub>), 129.40 (d,  $J=12.1$  Hz, 2C, C<sub>17</sub>), 129.85 (s, 1C, C<sub>18</sub>), 128.15 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.07 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.58 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 125.14 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.82 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 123.64 (m, 2C, C<sub>15</sub>), 118.02 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.79 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 62.63 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.70 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3256, 3056, 1663, 1574, 1530, 1474, 1436, 1382, 1274, 1169, 1125, 1100, 1027, 998, 962, 883, 845, 743, 690, 679, 636, 534, 498.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{AuF}_6\text{N}_2\text{OPS}$  879.1302; encontrado 879.1303 [M-OTf].

### II.5.2.17 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{T3})_2]\text{OTf}$ (C3d)

Síntesis previa de  $[\text{Au}(\text{tht})_2]\text{OTf}$ . Para ello se hace reaccionar previamente  $\text{AgOTf}$  (2.07 mmol, 533 mg) en disolución en  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL), y se adiciona tetrahidrotiofeno (2.07 mmol, 182.8 mg) generando  $[\text{Ag}(\text{tht})]\text{OTf}$ , que se aísla tras evaporar y precipitar con hexano. Posteriormente, se hace reaccionar  $[\text{Ag}(\text{tht})]\text{OTf}$  (0.11 mmol, 37.96 mg) con  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  (0.11 mmol, 35.27 mg), que se deja en disolución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) durante 2 h tapado de la luz. Se filtra el  $\text{AgCl}$  generado por tierra de diatomeas y se lava. En una disolución del complejo metálico (0.1 mmol, 52.23 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) se añade **T3** (0.2 mmol, 84.07 mg) y se deja durante 45 min. Posteriormente, se evapora y precipita con hexano. (Rdto: 60%)



Esquema S2.20. Síntesis de  $[\text{Au}(\text{T3})_2]\text{OTf}$  (C3d).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.03 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.82 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 7.70 (s, 1H, H-C<sub>5</sub>), 7.31-7.17 (m, 5H,  $\text{NH}_b$ , H-C<sub>8-11</sub>), 5.81 (s, 1H, H-C<sub>14</sub>), 4.74 (s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 3.16 (dd,  $J=16.7, 4.6$  Hz, 1H, H-C<sub>13</sub>), 2.87 (d,  $J=16.7$ , 1H, H-C<sub>13</sub>).



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 187.07 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 140.97 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 139.62 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 138.34 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 132.77 (c,  $J = 34.34$  Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 128.89 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 127.43 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 125.52 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 124.56 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 124.06 (s, 2C, C<sub>3</sub>), 122.71 (c,  $J = 273.71$  Hz, 2C, C<sub>15</sub>), 120.02 (s, 1C, C<sub>5</sub>), 73.64 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 63.27 (s, 1C, C<sub>14</sub>), 39.71 (s, 1C, C<sub>13</sub>).

IR (KBr film) ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3260, 3072, 2934, 1570, 1471, 1375, 1275, 1172, 1129, 1027, 961, 892, 746, 699, 681, 637.

HRMS (ESI+) calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{AuF}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  1037.1122; encontrado 1037.1123 [M-OTf].

Figura S2.1. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de T1.

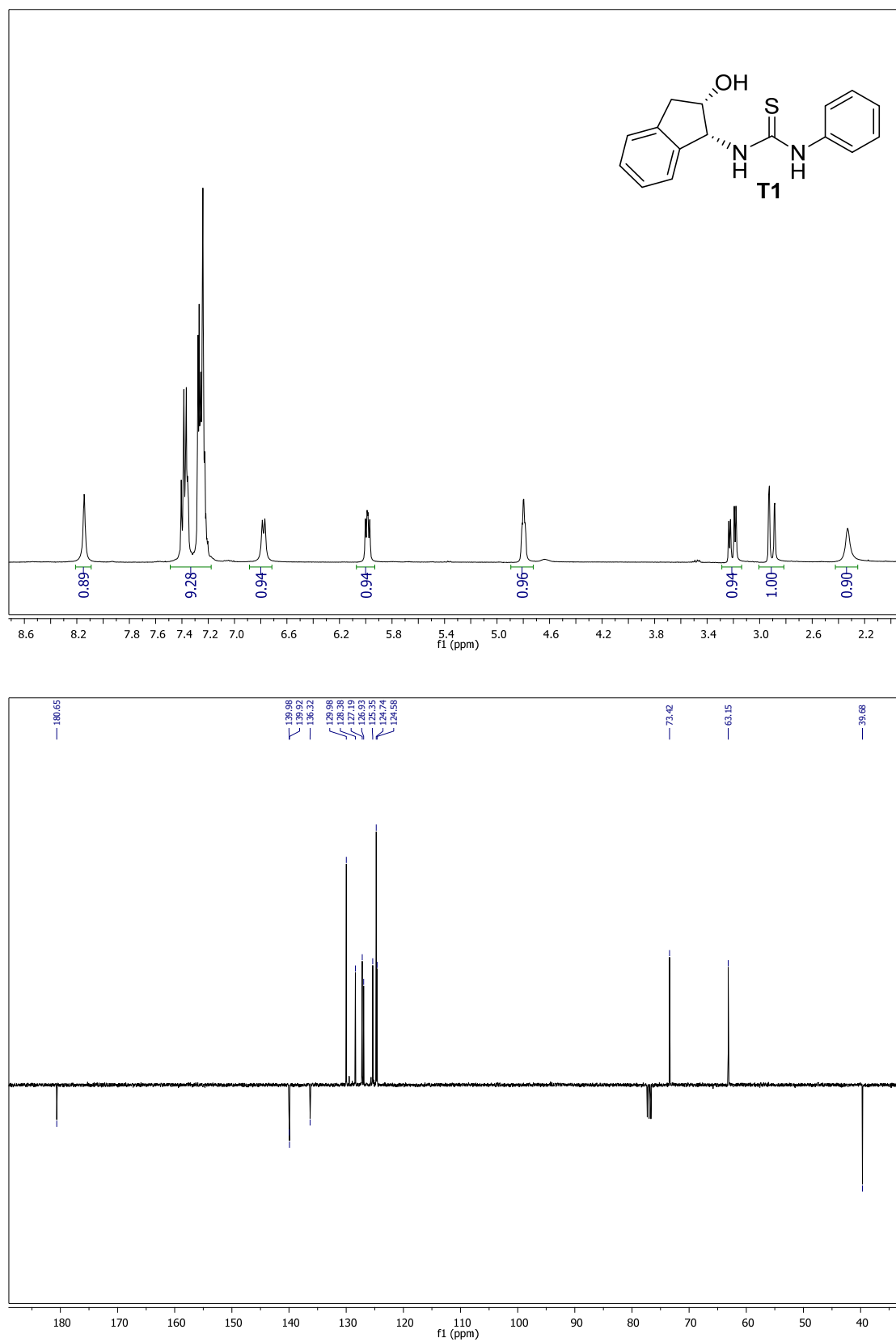


Figura S2.2. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de T2.

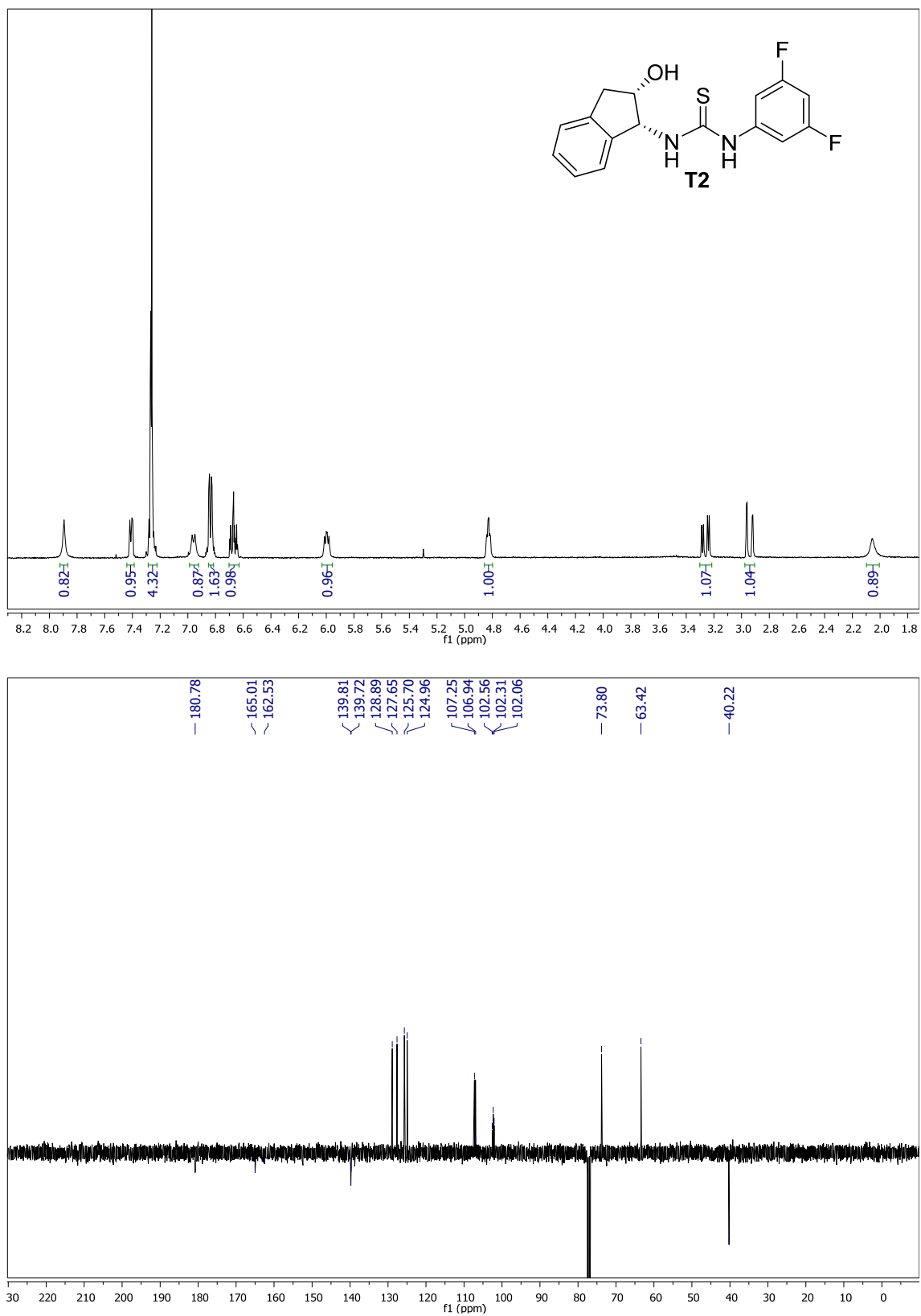


Figura S2.3. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN de T3.

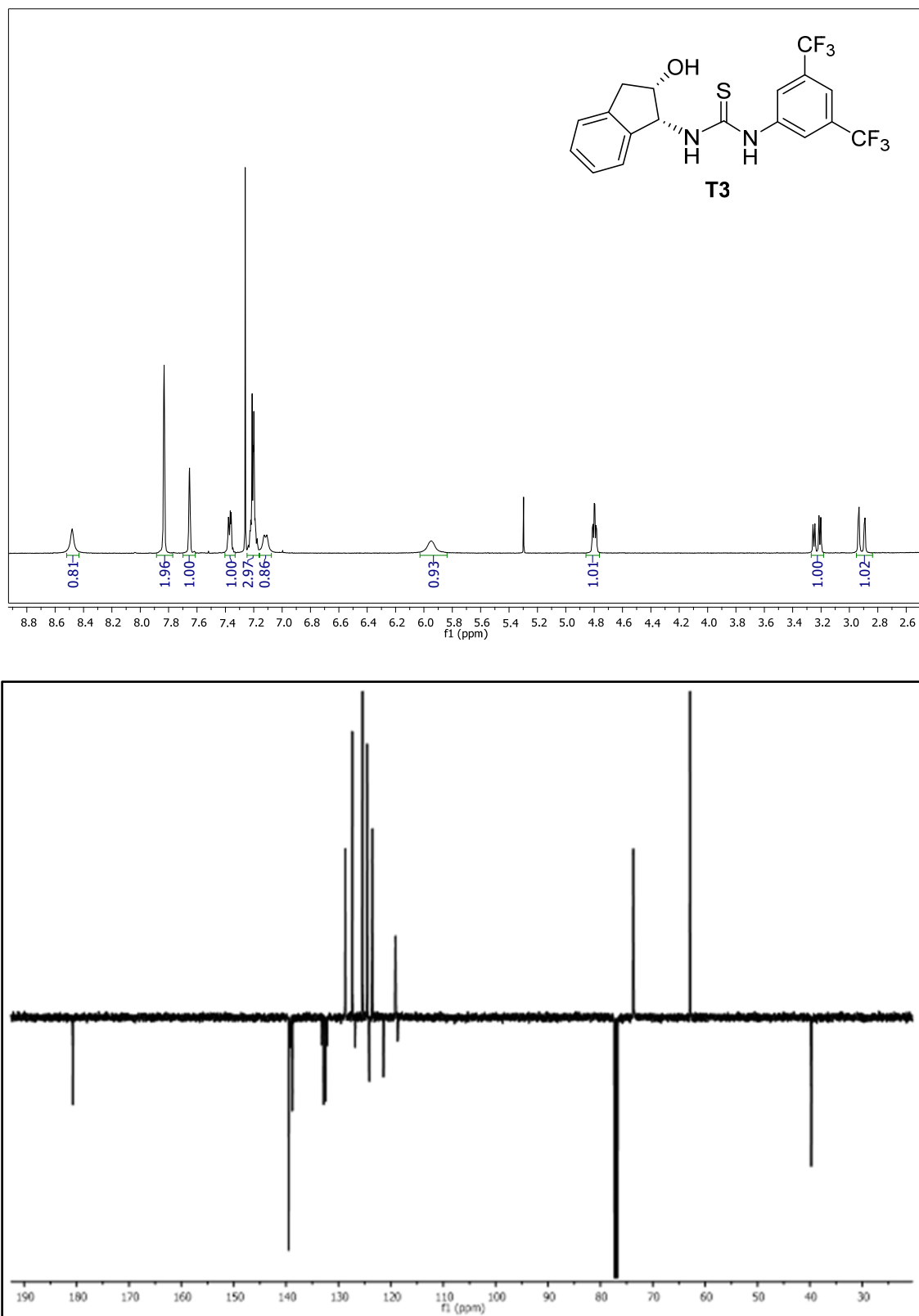


Figura S2.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{T1})]$  (C1a)

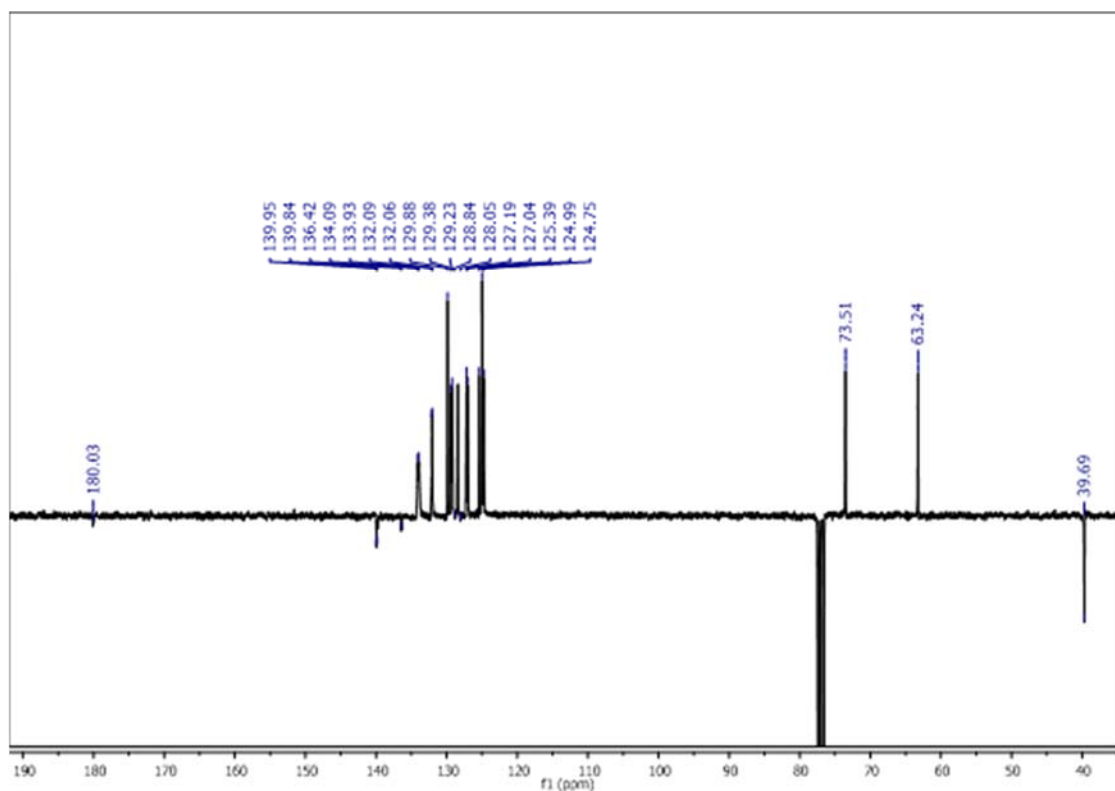
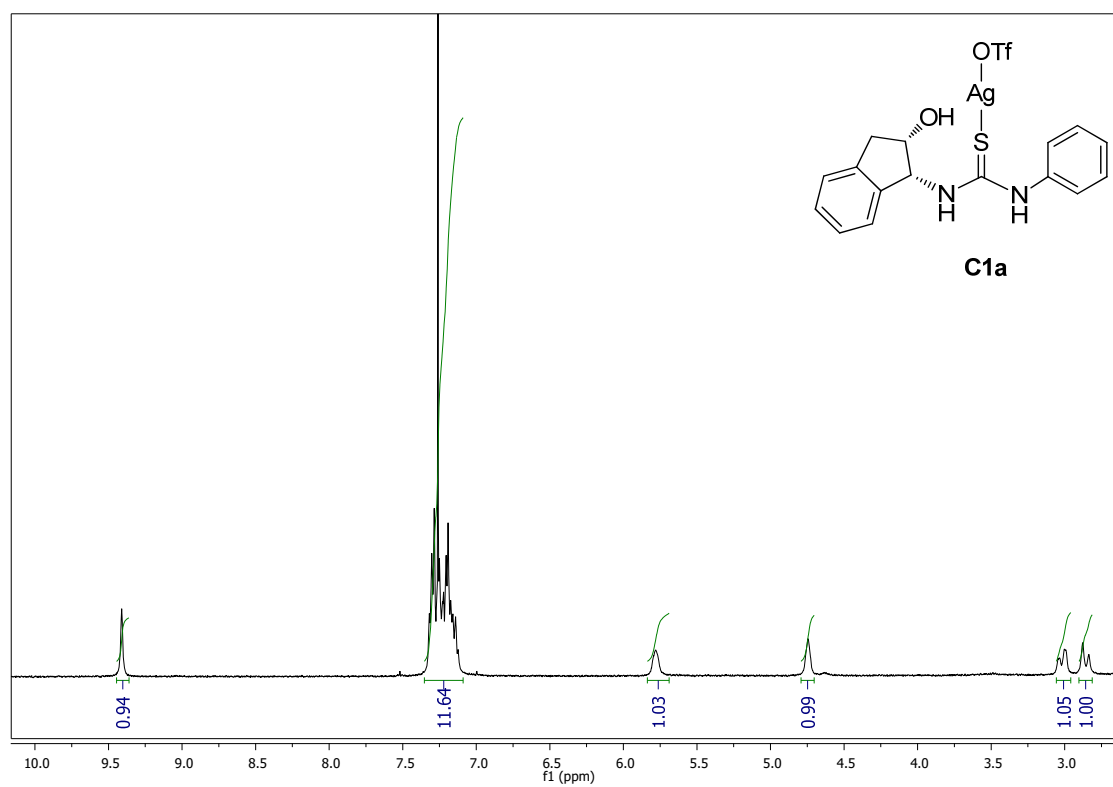


Figura S2.5. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{T1})]\text{NO}_3$  (C1b)

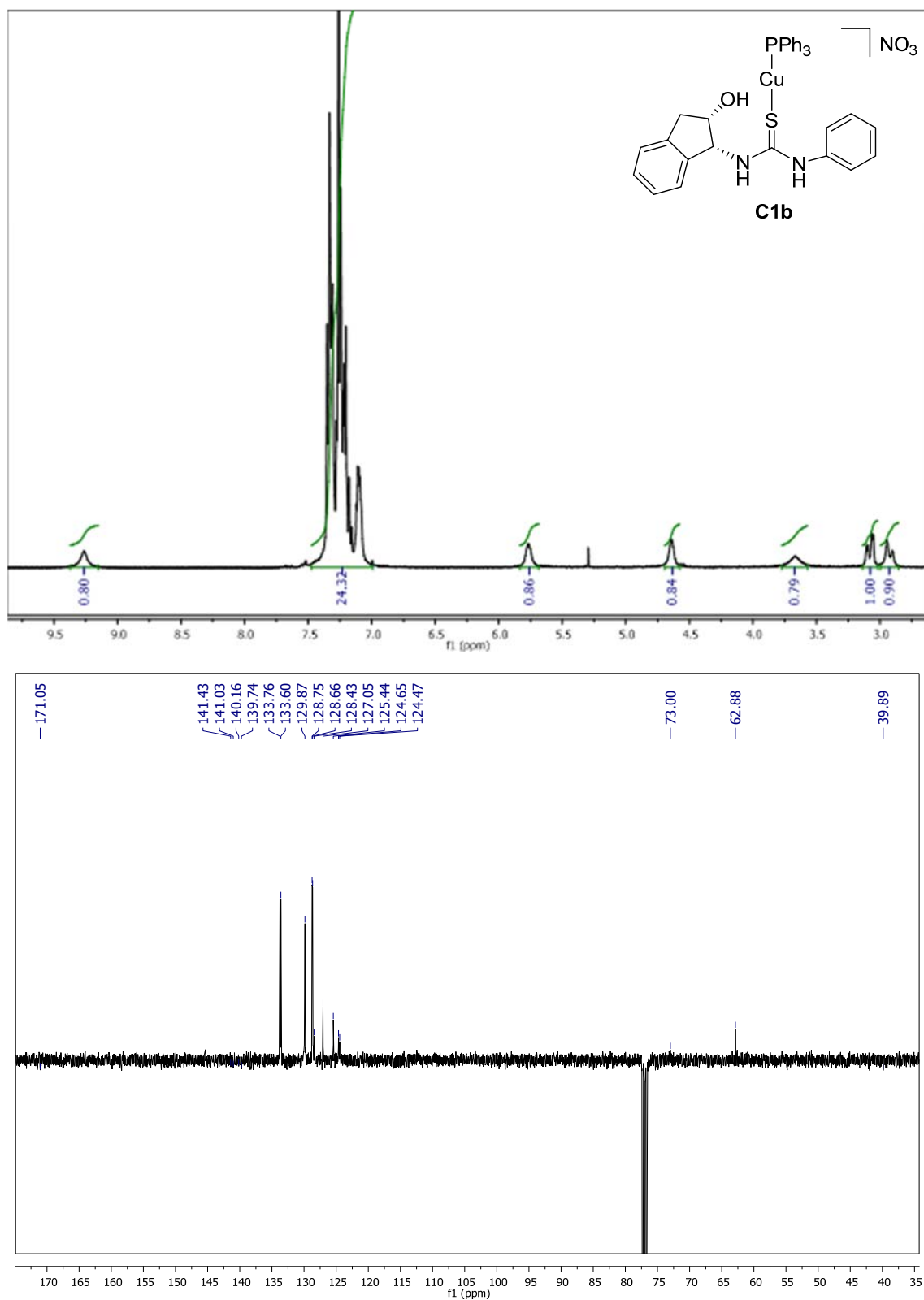


Figura S2.6. Espectro  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T1})]\text{OTf}$  (C1c)

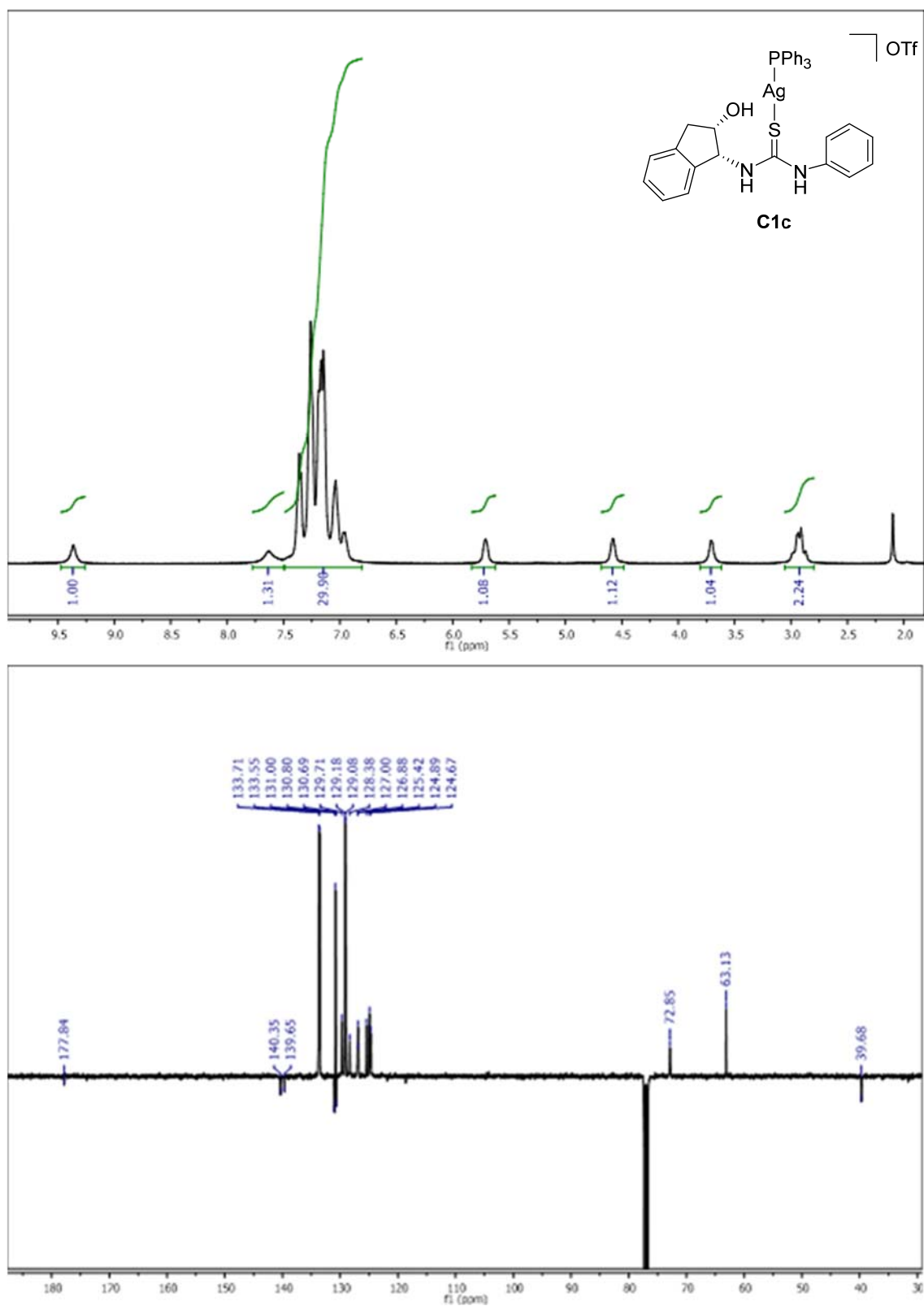


Figura S2.7. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T1})]\text{OTf}$  (C1d)

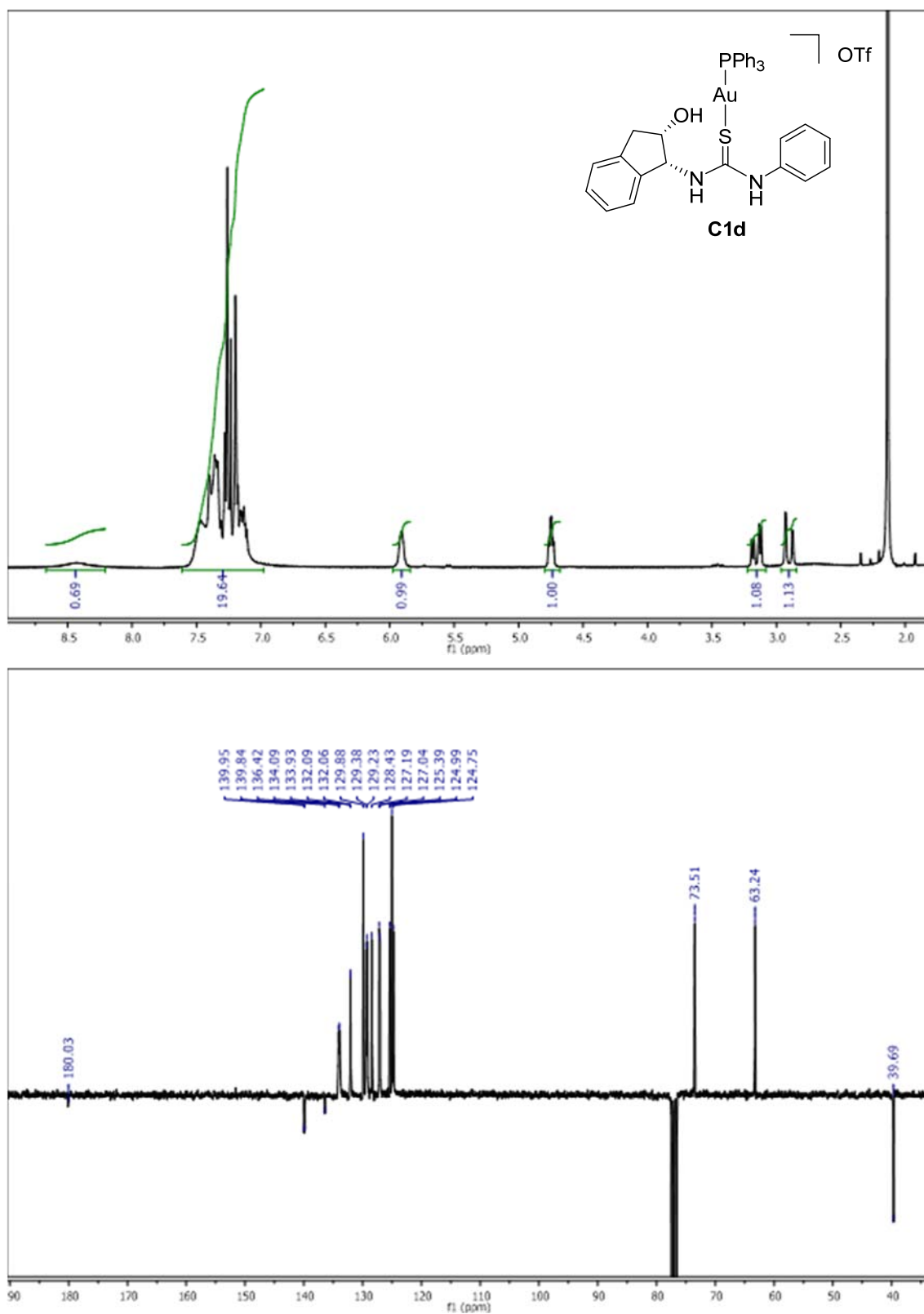




Figura S2.8. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{T1})_2]\text{OTf}$  (C1e)

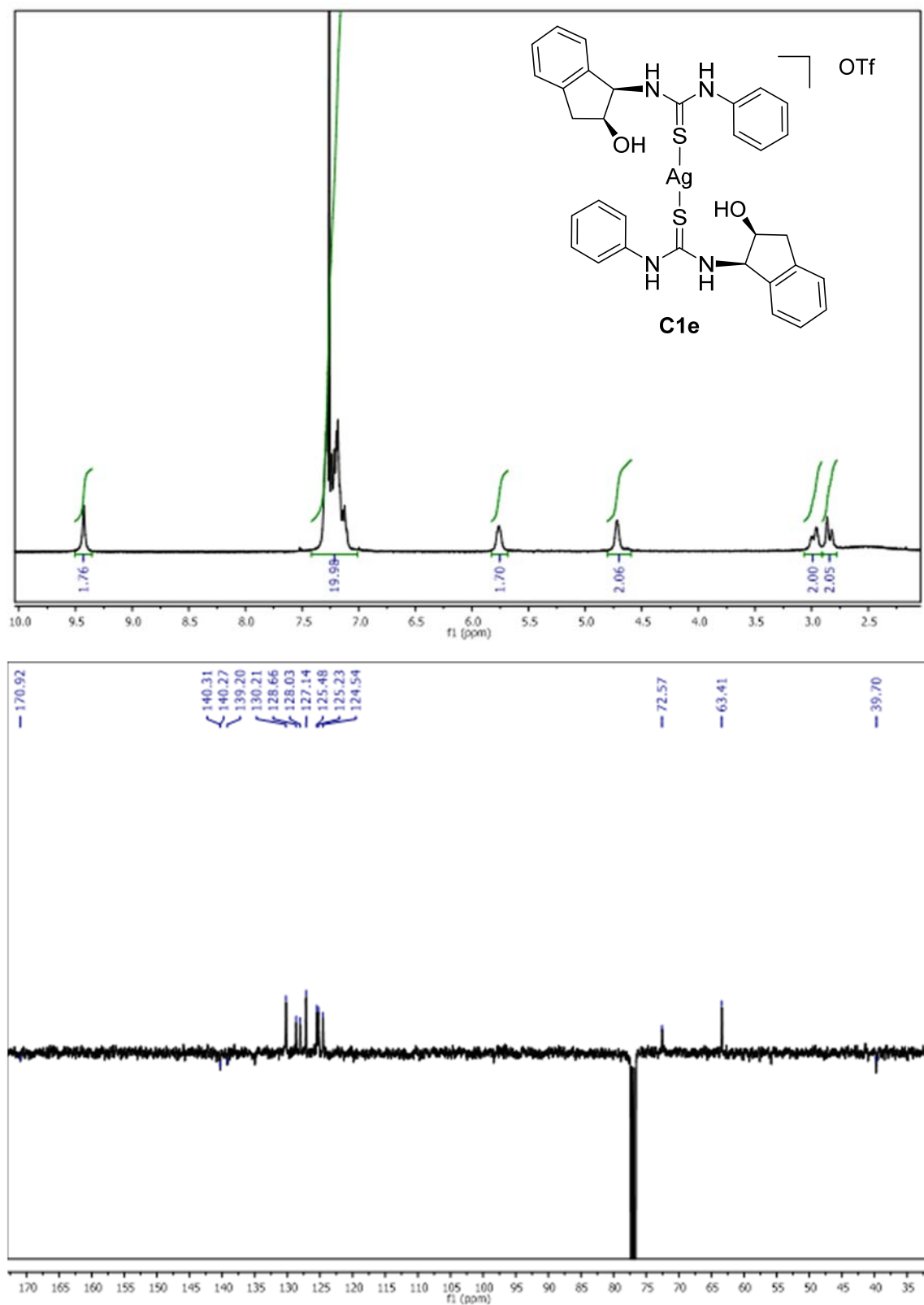


Figura S2.9. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{T1})_2]\text{OTf}$  (C1f)

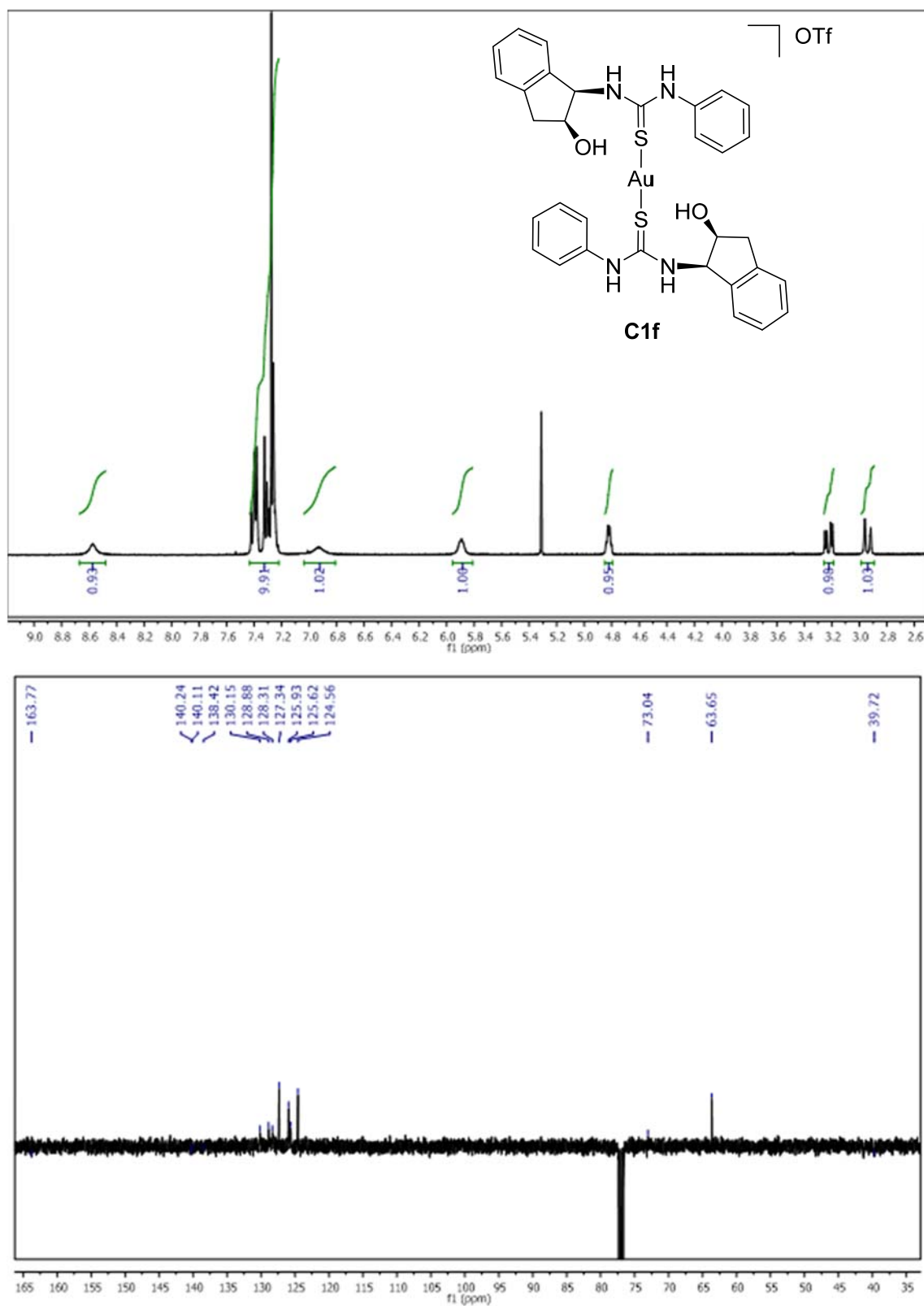
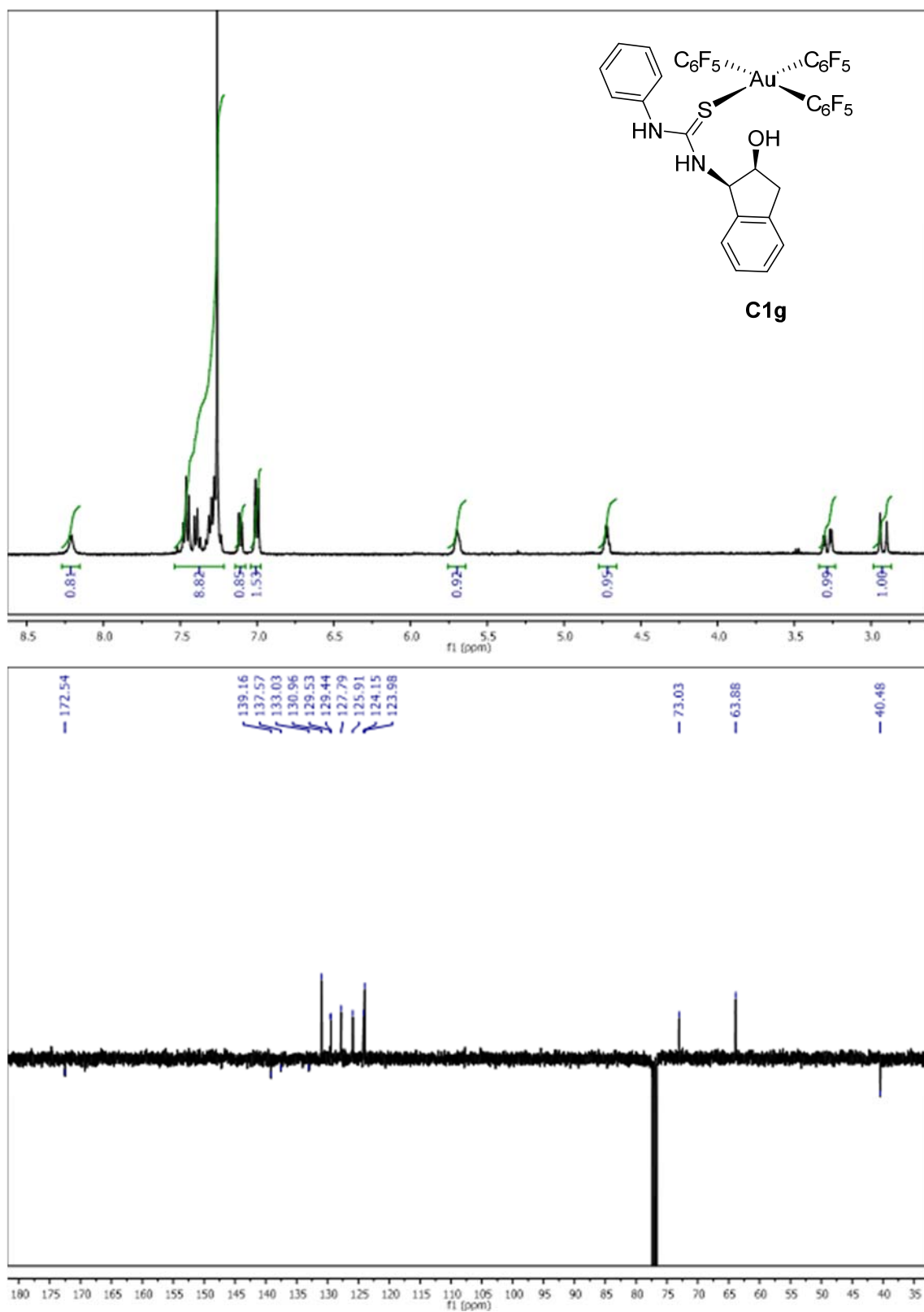


Figura S2.10. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{T1})]$  (C1g)



**Figura S2.11.** Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$  (C2a)

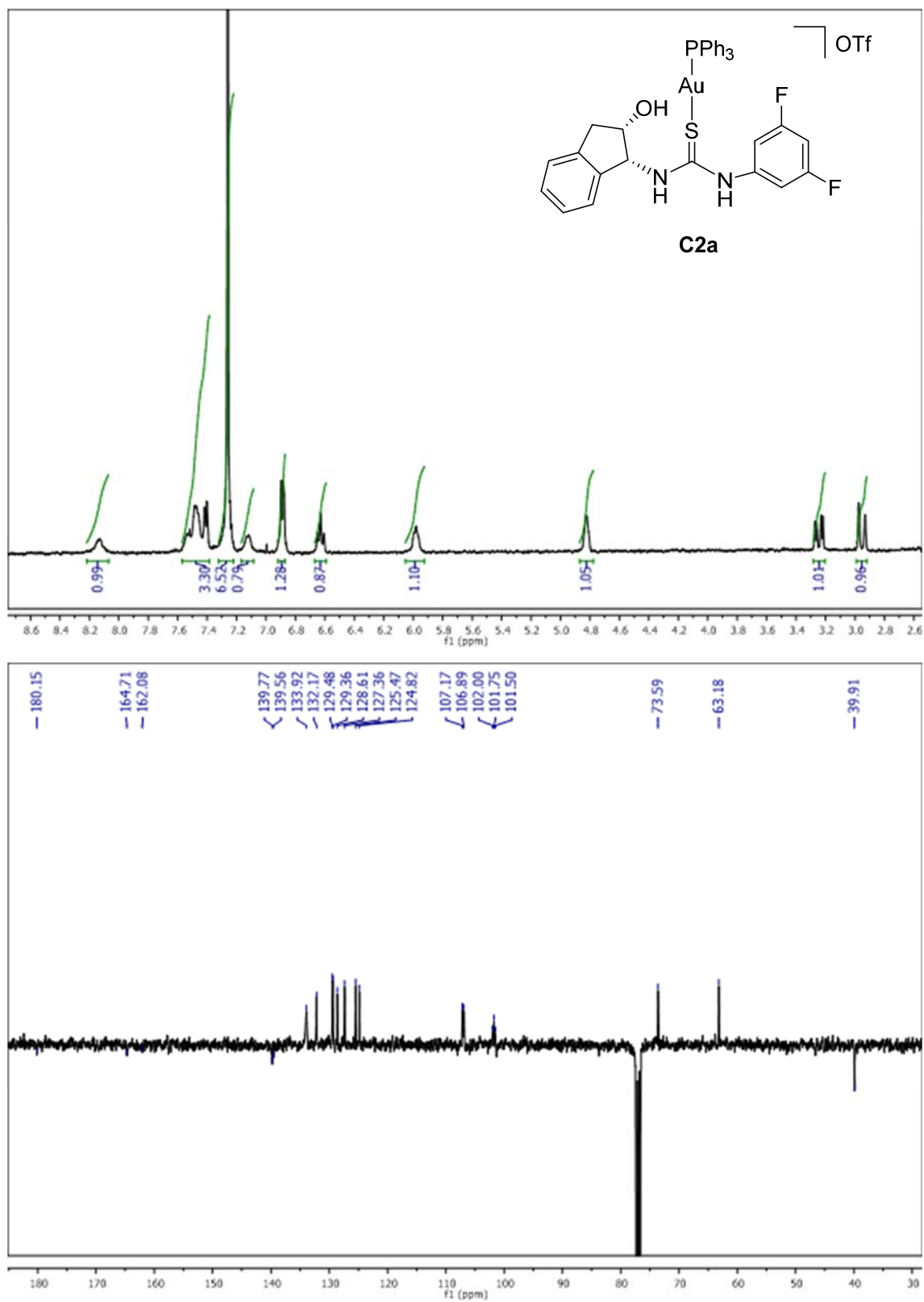


Figura S2.12. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$  (C2b)

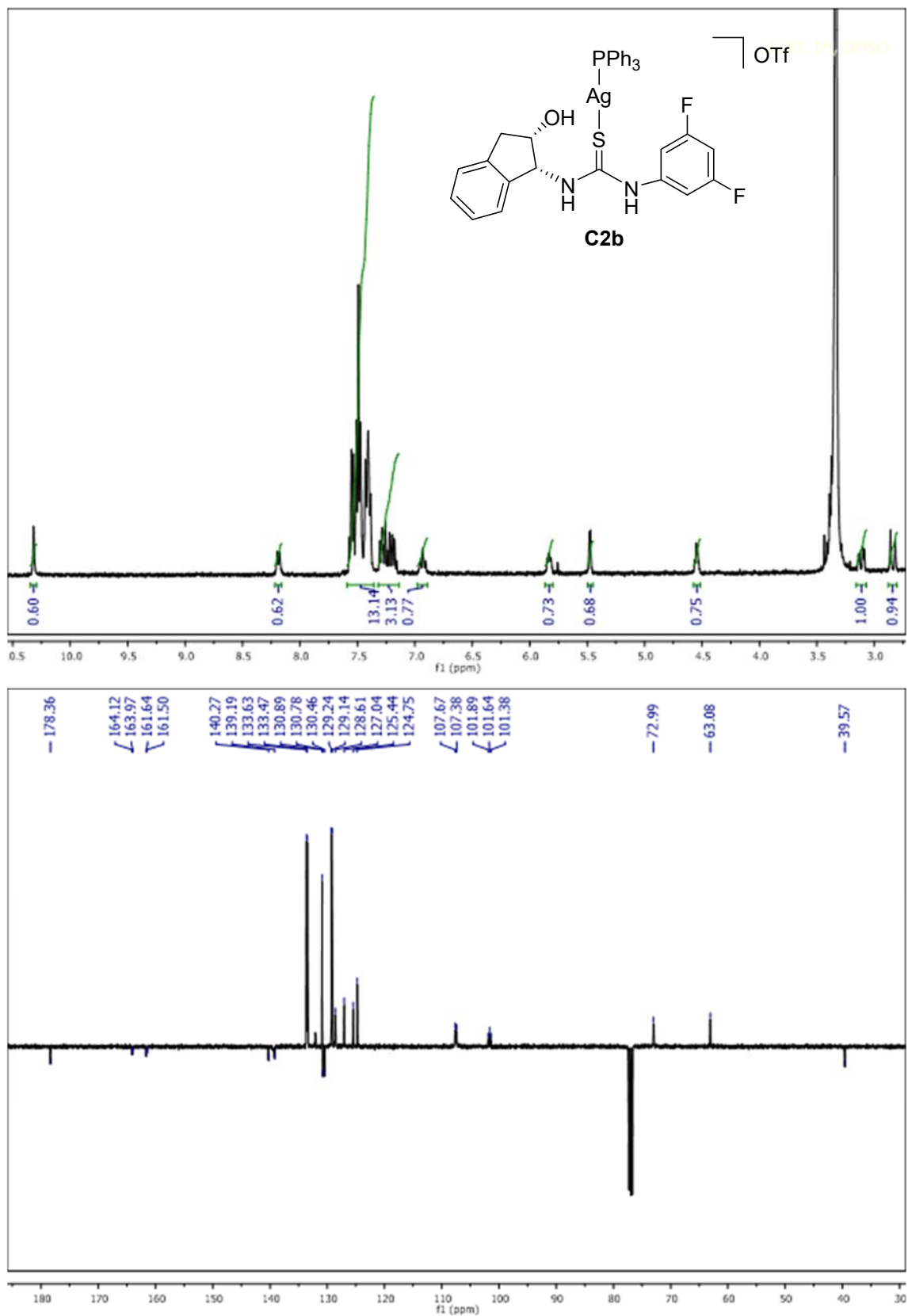


Figura S2.13. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{T2})_2]\text{OTf}$  (C2c)

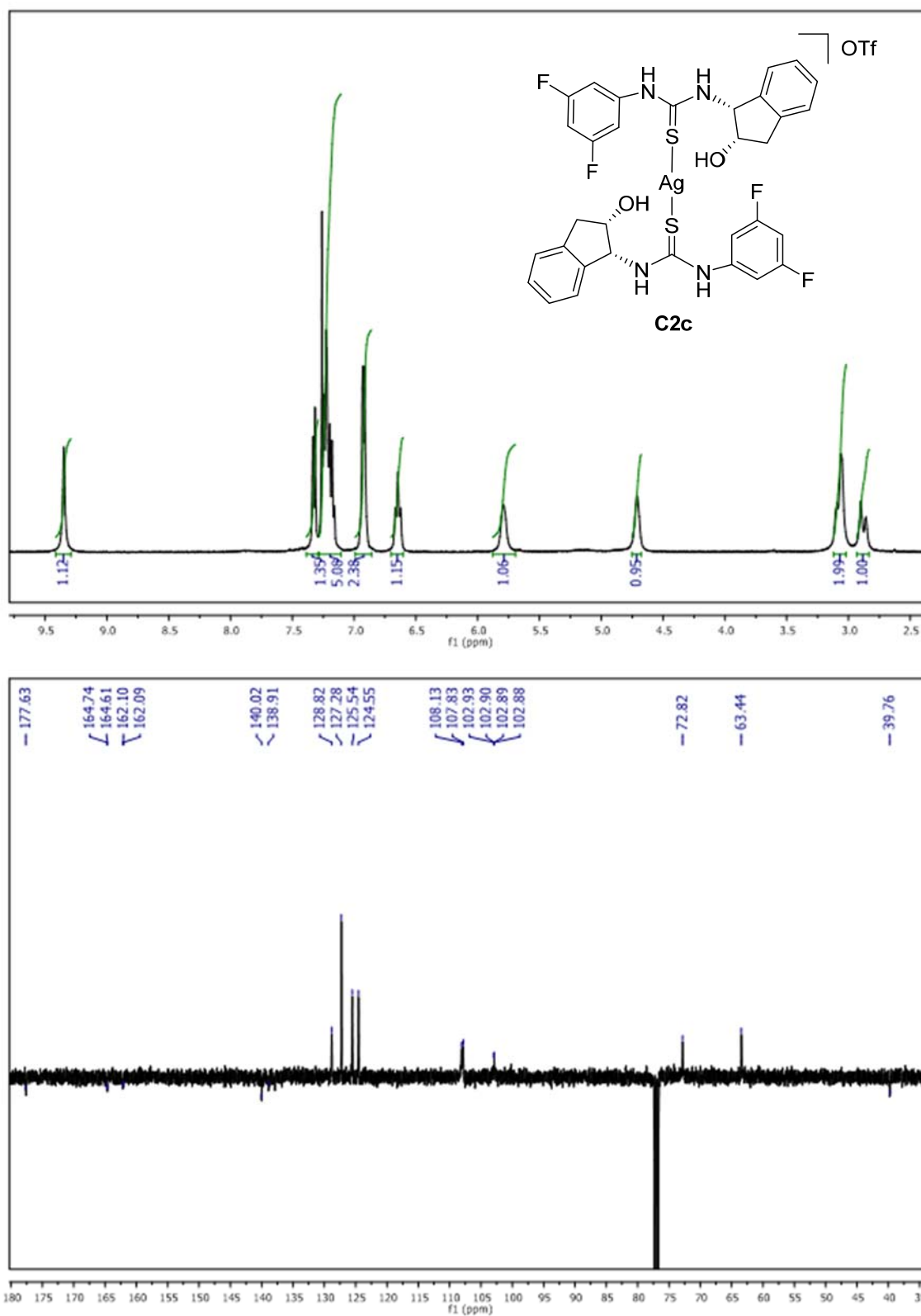
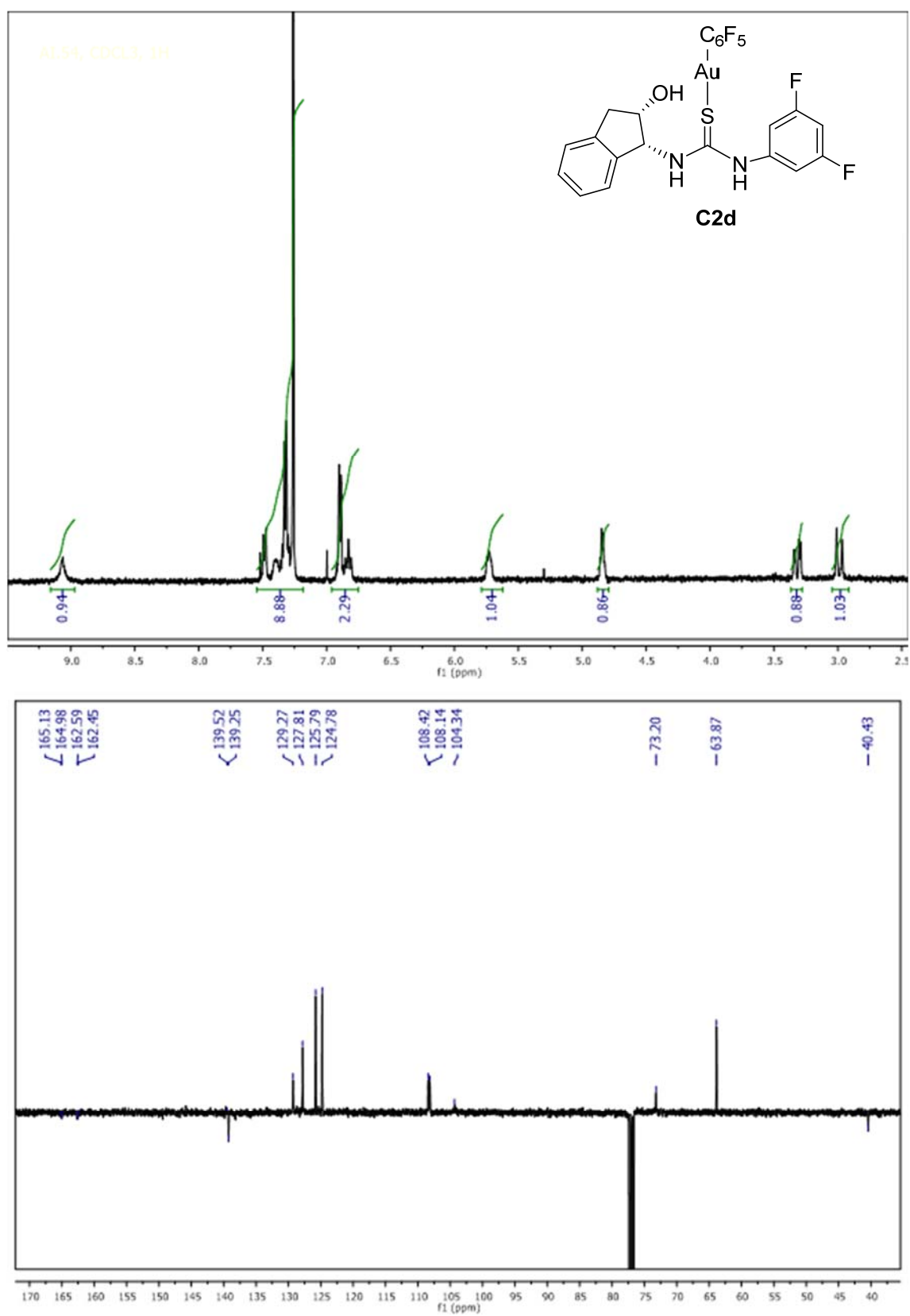


Figura S2.14. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{T2})]$  (C2d)



**Figura S2.15.** Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{T2})_2]\text{ClO}_4$  (C2e)

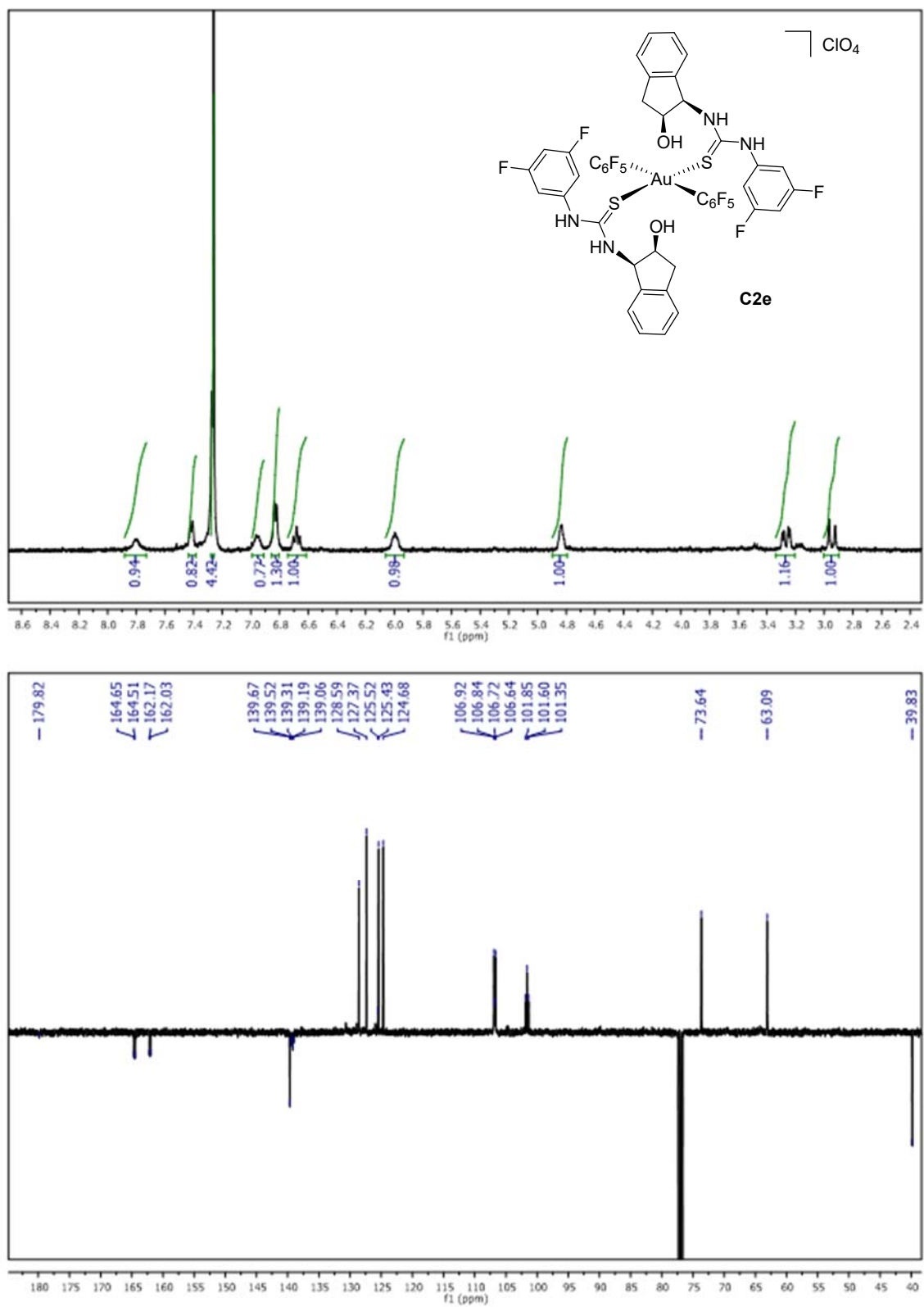




Figura S2.16. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{T2})_2]\text{OTf}$  (C2f)

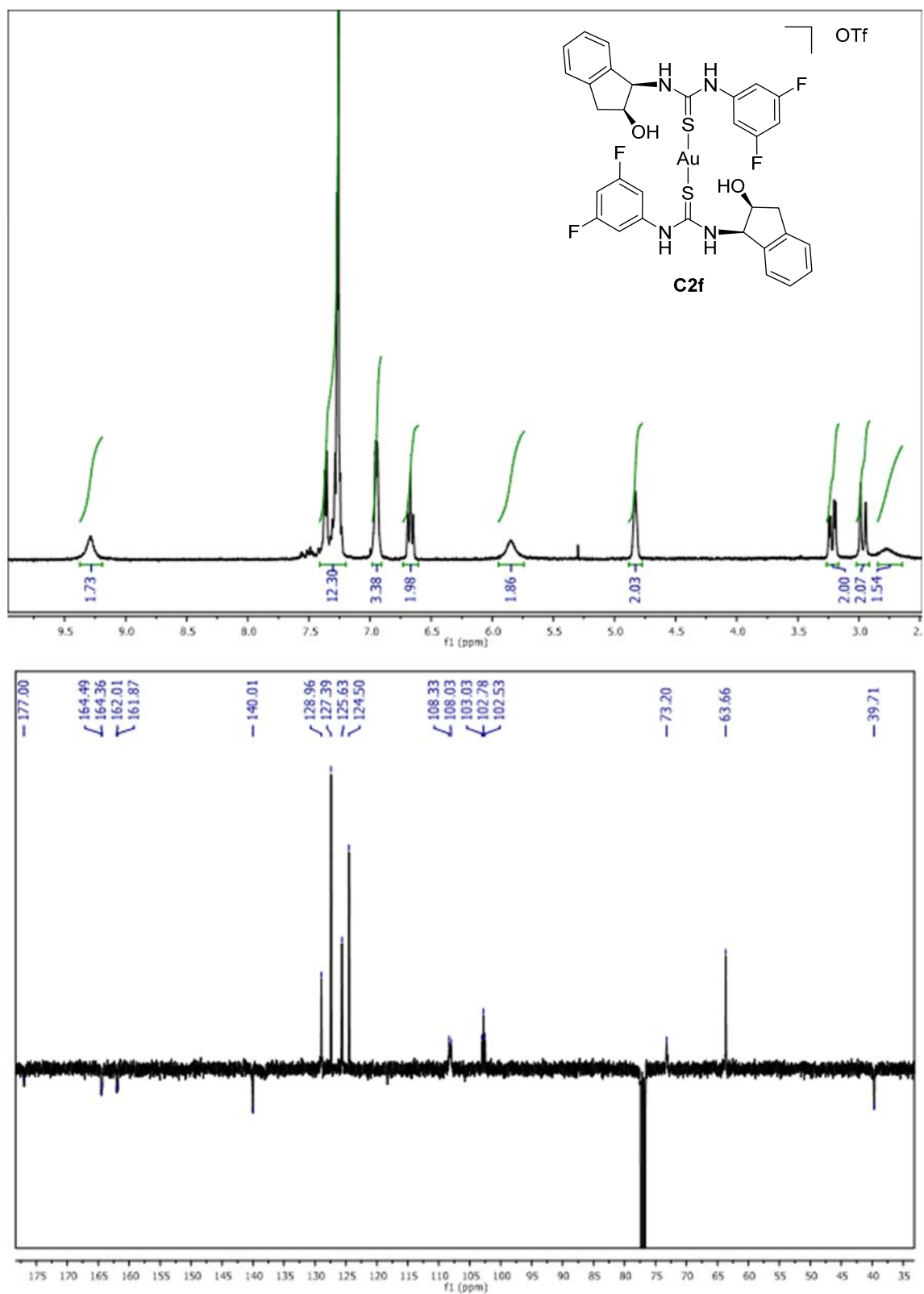


Figura S2.17. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{T3})_2]\text{OTf}$  (C3a)

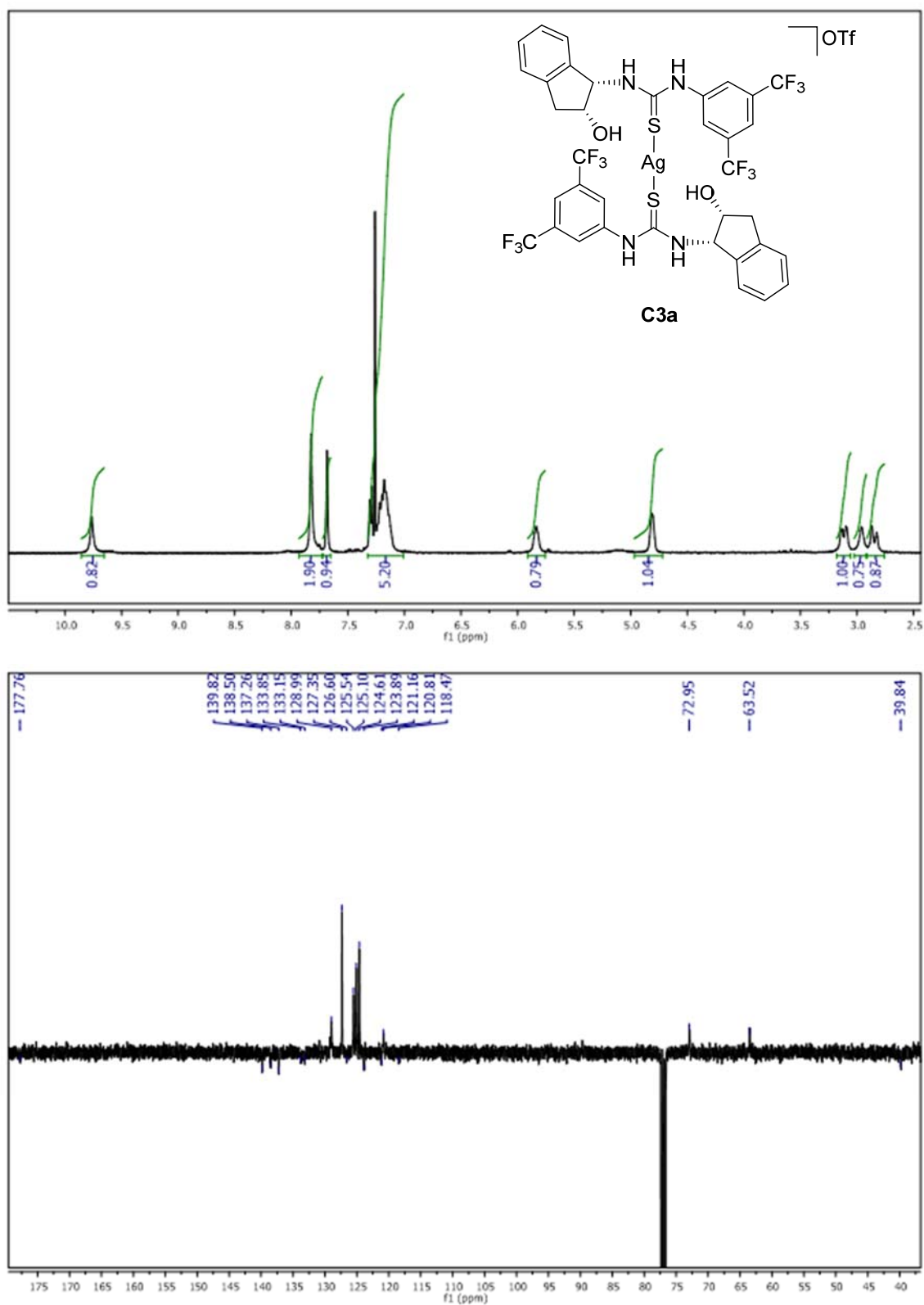


Figura S2.18. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]\text{OTf}$  (C3b)

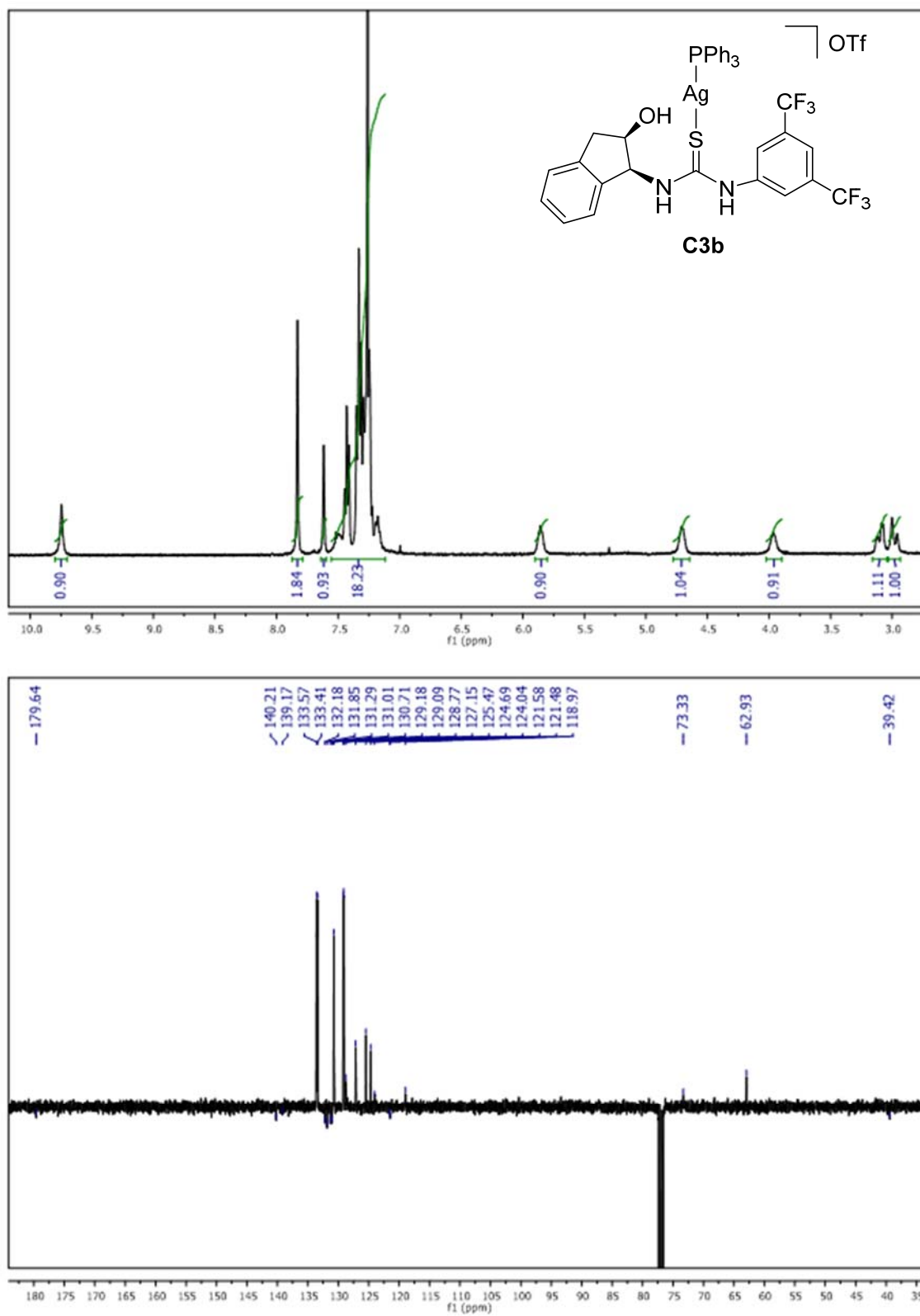


Figura S2.19. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T3})\text{OTf}$  (C3c)

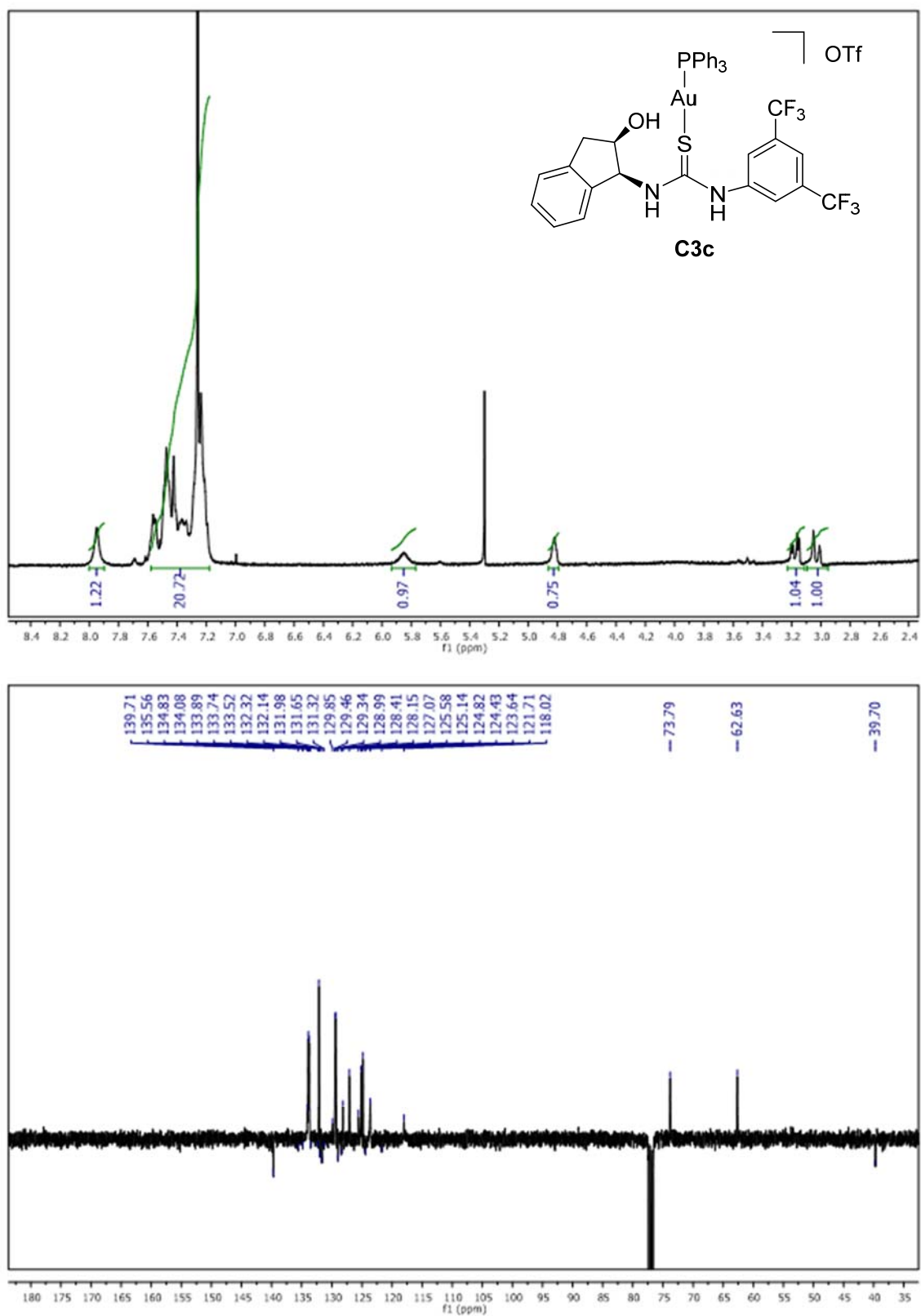
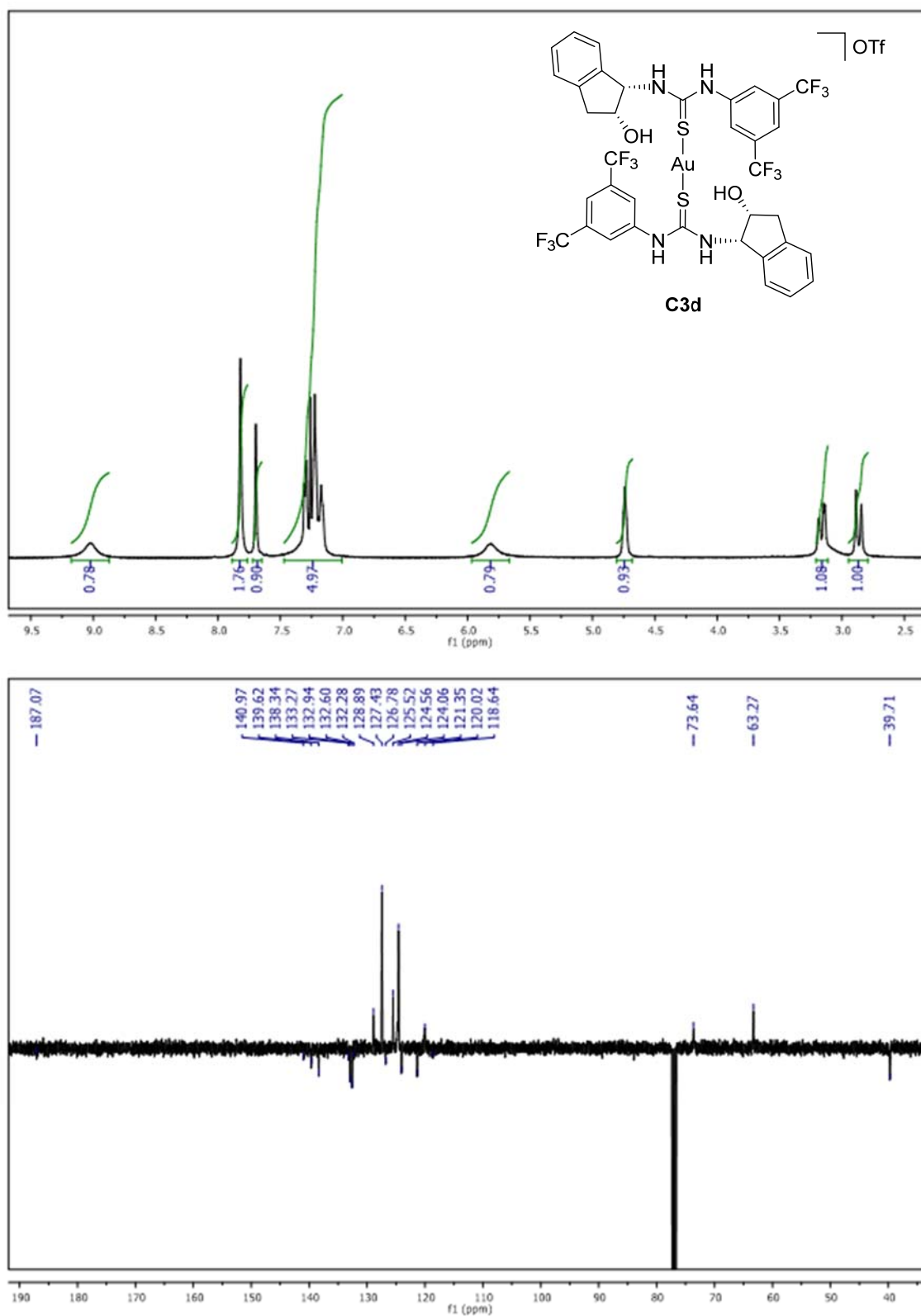


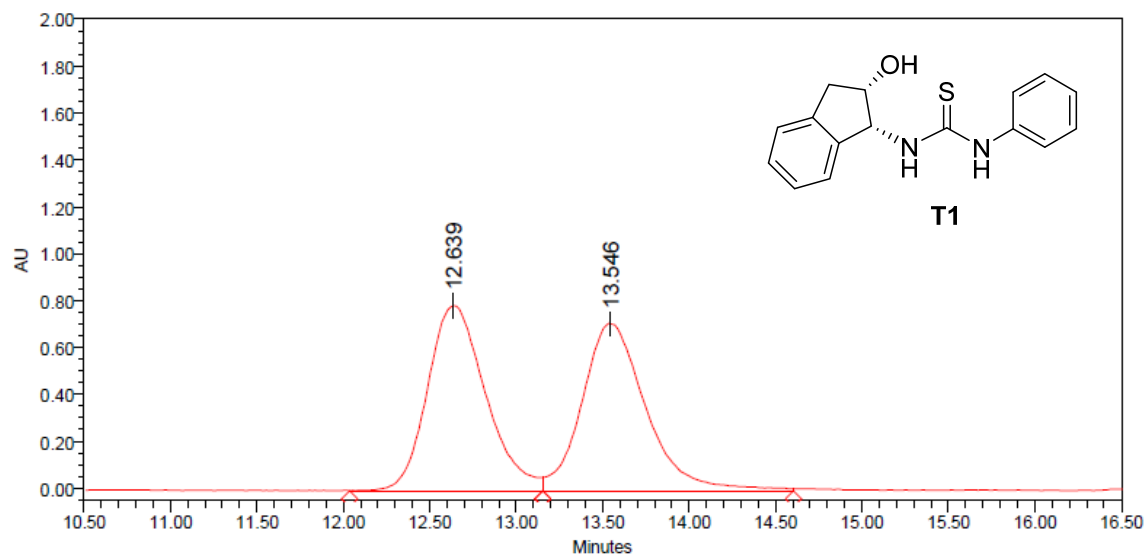
Figura S2.20. Espectro de  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto  $[\text{Au}(\text{T3})_2]\text{OTf}$  (C3d)



## Cromatogramas HPLC

### Resultados seleccionados de la Tabla 1

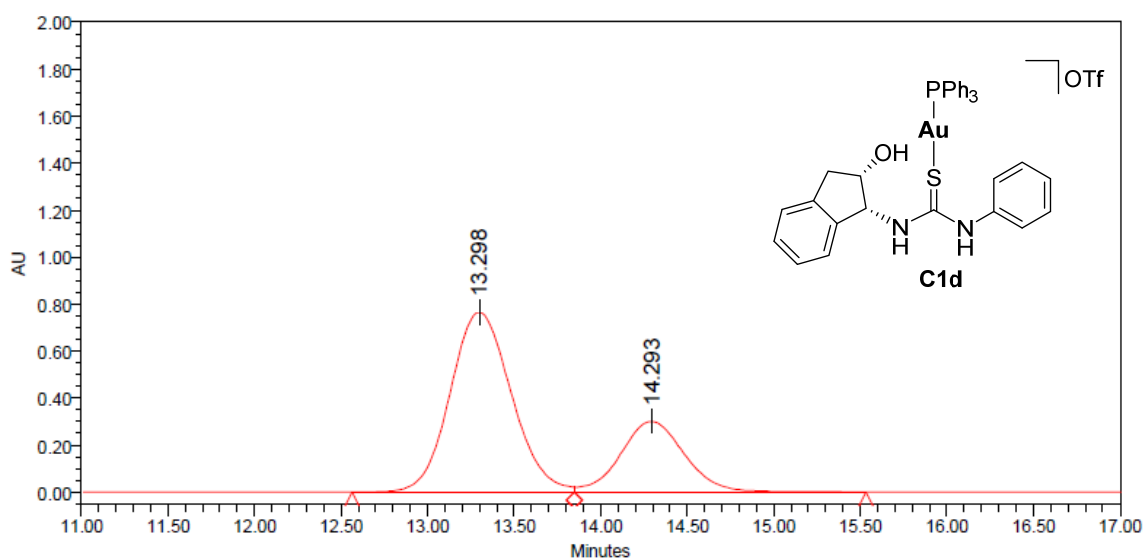
**Figura S2.21.** Muestra racémica usando la tiourea **T1** (Tabla 2.1, entrada 12). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).



Processed Channel: PDA 280.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	12.639	18418962	50.12	789555
2	PDA 280.0 nm	13.546	18333833	49.88	712649

**Figura S2.22.** Muestra quiral usando el catalizador **C1d** (Tabla 2.1, entrada 5). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-Hexano/*i*-PrOH=90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

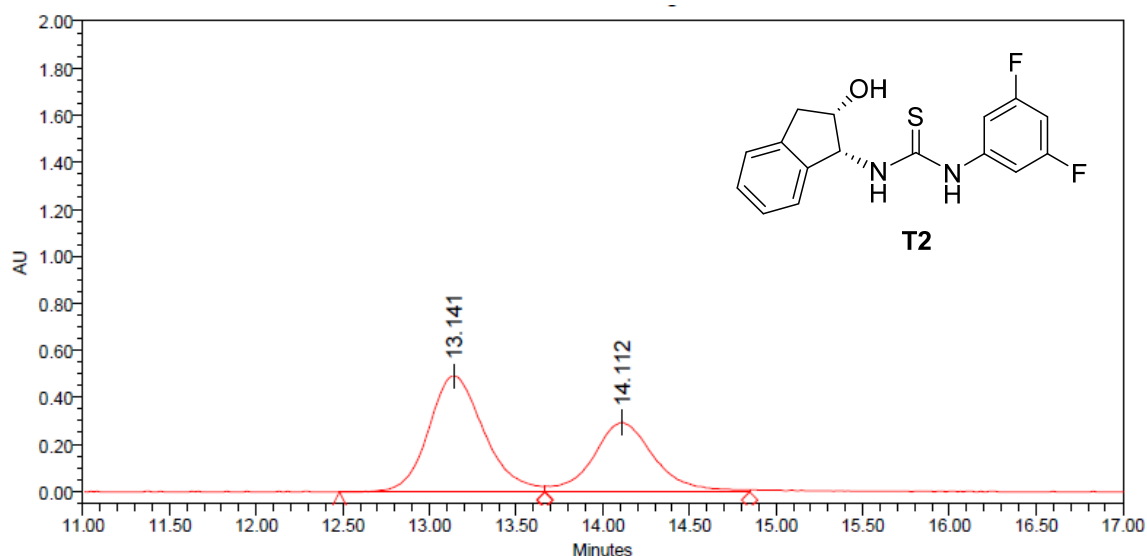


Processed Channel: PDA 280.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	13.298	18802199	70.98	764651
2	PDA 280.0 nm	14.293	7686885	29.02	300470

## Resultados seleccionados de la Tabla 2.2

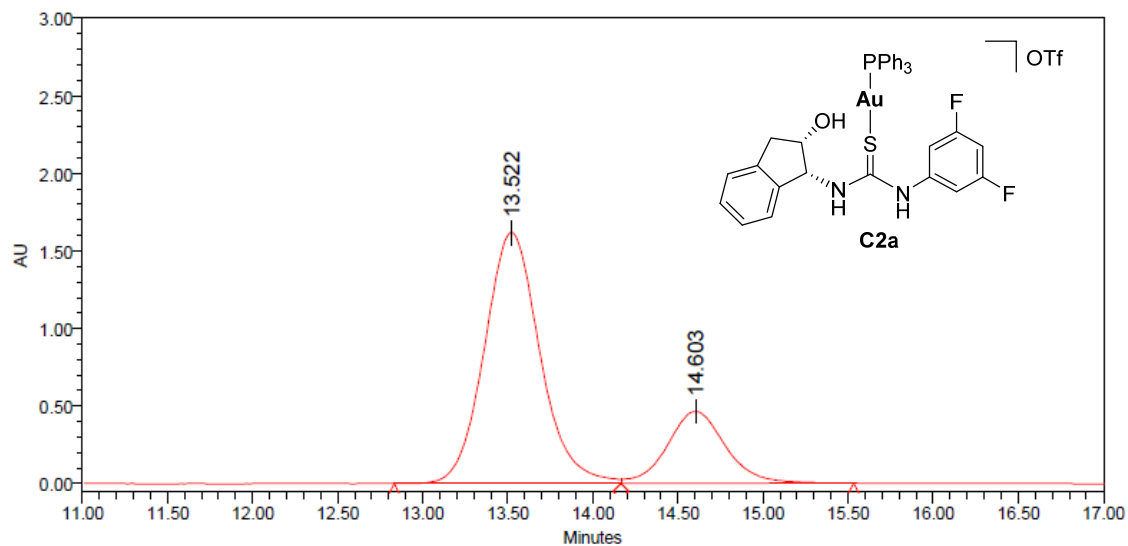
**Figura S2.23.** Muestra quiral usando la tiourea **T2** (Tabla 2.2, entrada 7). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).



**Processed Channel: PDA 280.0 nm**

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	13.141	10981016	60.20	494778
2	PDA 280.0 nm	14.112	7261033	39.80	295264

**Figura S2.24.** Muestra quiral usando el catalizador **C2a** (Tabla 2.2, entrada 1). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

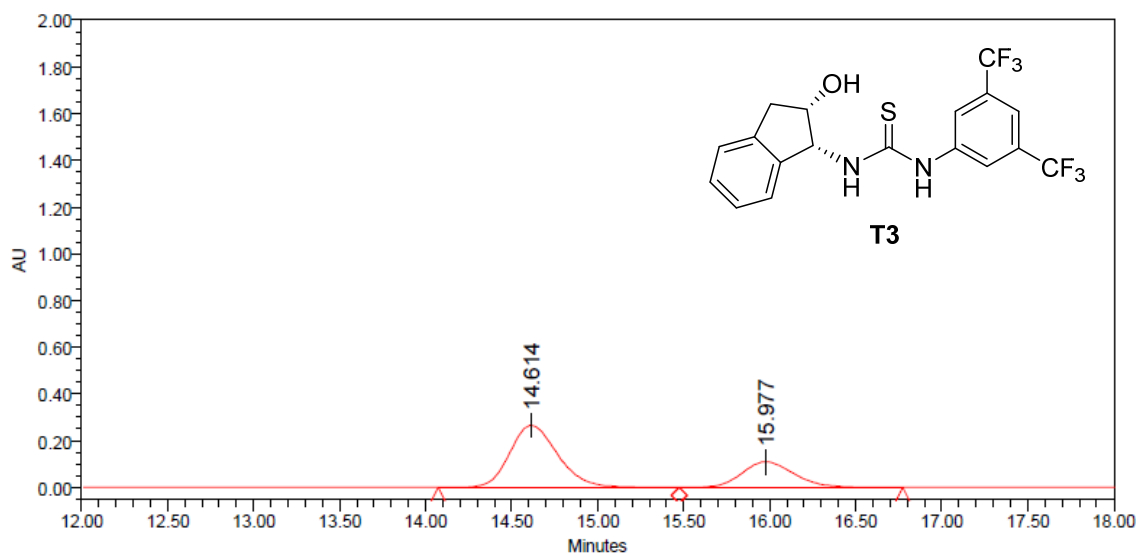


**Processed Channel: PDA 254.0 nm**

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	13.522	36704557	76.84	1619245
2	PDA 254.0 nm	14.603	11060743	23.16	464699

### Resultados seleccionados de la Tabla 2.3

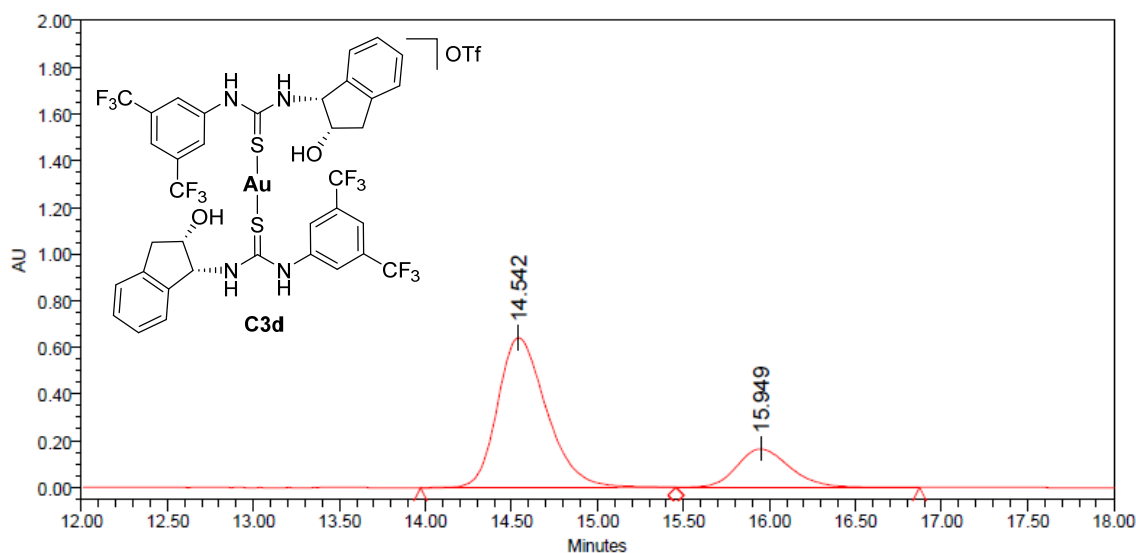
**Figura S2.25.** Muestra quiral usando la tiourea **T3** (Tabla 2.3, entrada 5). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).



**Processed Channel: PDA 280.0 nm**

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	14.614	5200756	69.11	266382
2	PDA 280.0 nm	15.977	2325029	30.89	109916

**Figura S2.26.** Muestra quiral usando el catalizador **C3d** (Tabla 2.3, entrada 4). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).



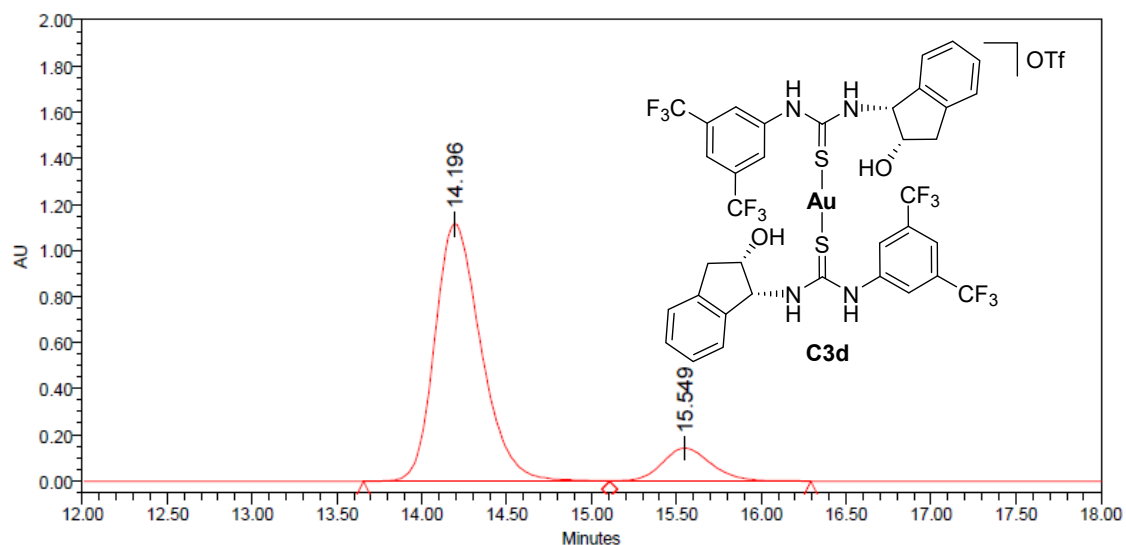
**Processed Channel: PDA 280.0 nm**

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	14.542	12726148	78.10	642529
2	PDA 280.0 nm	15.949	3567884	21.90	165511



### Mejor resultado seleccionado de la Tabla 2.4

**Figura S2.27.** Muestra quiral usando el catalizador **C3d** (Tabla 2.4, entrada 6). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).

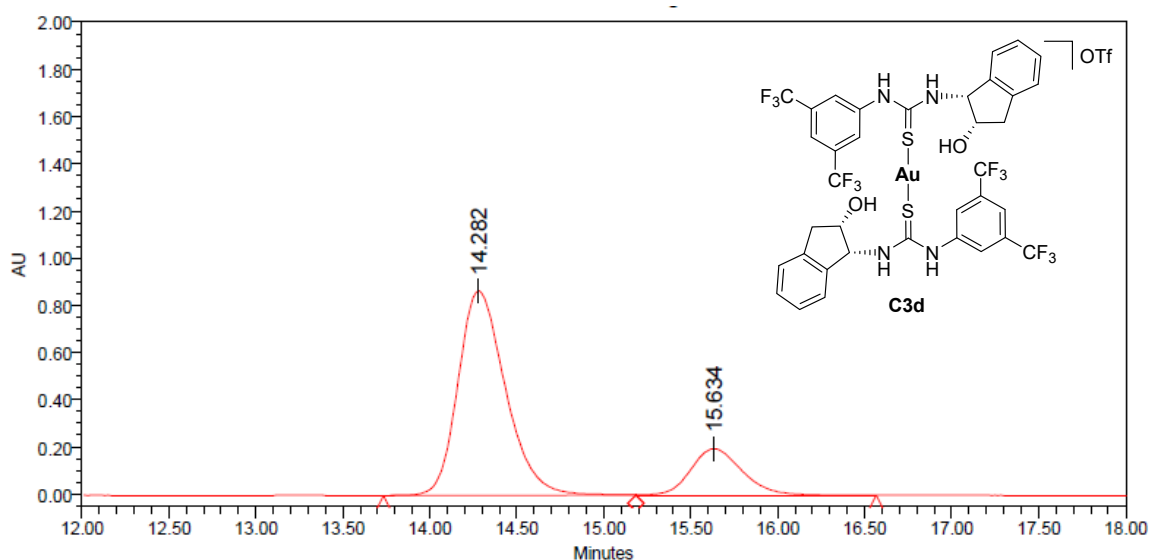


Processed Channel: PDA 280.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	14.196	21133977	87.94	1118347
2	PDA 280.0 nm	15.549	2898395	12.06	142654

### Mejor resultado seleccionado de la Tabla 2.5

**Figura S2.28.** Muestra quiral usando el catalizador **C3d** (Tabla 2.5, entrada 15). Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/*i*-PrOH = 90:10, velocidad de flujo 1 mL/min).



Processed Channel: PDA 280.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 280.0 nm	14.282	16437065	80.21	867408
2	PDA 280.0 nm	15.634	4054554	19.79	197049



# **Capítulo III. Síntesis de ciclopentanos con 4 centros estereogénicos mediante catálisis sinérgica.**



## III.1 Introducción

En la actualidad, la combinación entre la organocatálisis y la catálisis metálica tradicional ha cobrado una gran importancia. La unión de ambas disciplinas recibe el nombre de *multicatálisis* y gracias a la sinergia de éstas es posible llevar a cabo reacciones que con el uso de un único sistema catalítico no serían viables. Con esta herramienta catalítica se pueden obtener sistemas catalíticos más eficientes, dando lugar a buenas quimio- y estereoselectividades.<sup>106</sup>

Las ventajas de combinar un catalizador metálico y un organocatalizador son principalmente las siguientes:

- Permitir el desarrollo de nuevas transformaciones y nuevos modos de reactividad.
- Mejorar la enantioselectividad de un proceso determinado.
- Mejorar la eficiencia y aumentar el rango de familias de sustratos, obteniéndose nuevos productos y estructuras más complejas.

Para ello, es imprescindible asegurar una buena compatibilidad entre los catalizadores, los sustratos, los intermedios de reacción y los disolventes que se utilizan en los distintos procesos catalíticos.

### III.1.1 Clasificación de procesos multicatálisis

En general, se pueden distinguir 3 tipos de multicatálisis mediante la unión de un organocatalizador y un catalizador metálico en la reacción general de dos sustratos **A** y **B** para formar un producto **P**.<sup>107</sup>

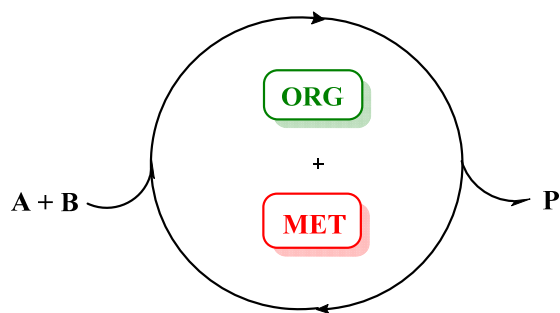
El primer tipo es la *catálisis cooperativa*,<sup>108</sup> donde el organocatalizador y el catalizador metálico están involucrados en el mismo ciclo catalítico, cooperando simultáneamente para generar el producto **P** (Esquema 3.1).

---

<sup>106</sup> C. Zhong, X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 16, 2999.

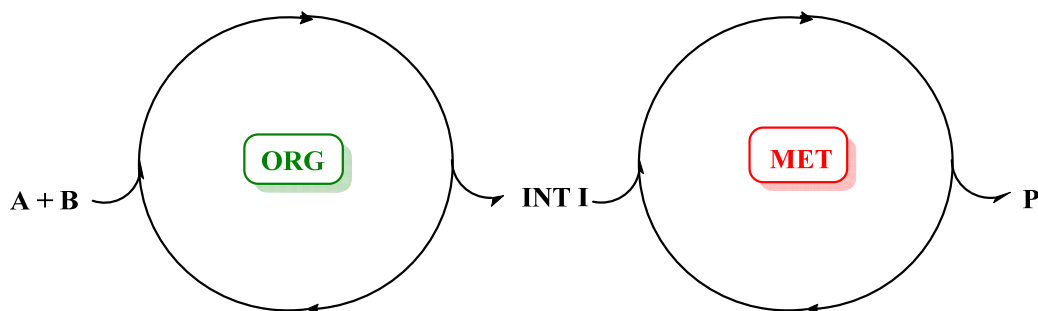
<sup>107</sup> Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1337.

<sup>108</sup> D. -S. Kim, W. -J. Park, C. -H. Jun, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 6777.



**Esquema 3.1.** Catálisis cooperativa.

El segundo tipo, es la *catálisis en cascada* (Esquema 3.2).<sup>109</sup> En este caso, el organocatalizador y el catalizador metálico actúan sobre dos ciclos catalíticos diferentes activando reacciones consecutivas. En primer lugar, los sustratos **A** y **B** reaccionan formando un intermedio en el primer ciclo catalítico, pudiendo ser tanto el ciclo catalítico metálico como el organocatalítico. Posteriormente, el intermedio generado reacciona en el segundo ciclo para generar el producto final (Esquema 3.2).

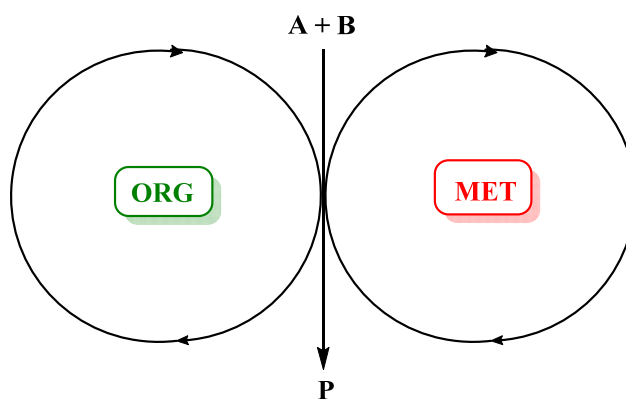


**Esquema 3.2.** Catálisis en cascada.

Por último, el tercer tipo es la *catálisis sinérgica*<sup>110</sup> donde el organocatalizador y el catalizador metálico activan los sustratos **A** y **B** simultáneamente, en dos ciclos catalíticos, permitiendo la formación del producto **P** (Esquema 3.3). Este capítulo de la tesis se basa en este último tipo de catálisis.

<sup>109</sup> K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2993.

<sup>110</sup> S. Afewerki, A. Córdova, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 13512.

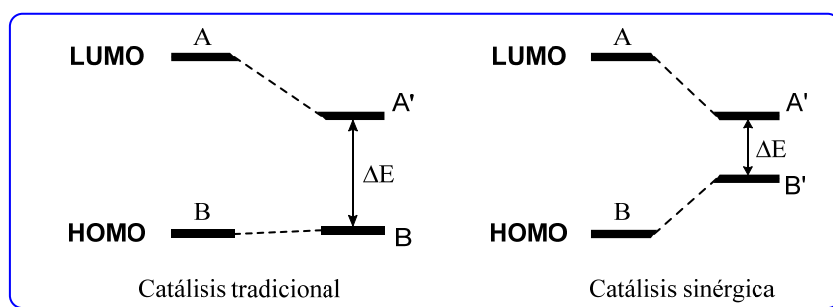


*Esquema 3.3.* Catálisis sinérgica.

### III.1.2 Catálisis sinérgica

La catálisis sinérgica está presente en la naturaleza, ya que la gran mayoría de enzimas cooperan con dos o más centros catalíticos permitiendo la transformación de un sustrato de forma muy eficiente. En química orgánica, esta aproximación se ha convertido en una alternativa eficaz para la generación de nuevos enlaces, especialmente, para la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>111</sup>

En la catálisis tradicional, un catalizador interacciona con un sustrato disminuyendo la barrera energética para favorecer la reacción con un segundo sustrato no activado. En cambio, la catálisis sinérgica se basa en la activación tanto del electrófilo como del nucleófilo generando dos nuevas especies reactivas **A'** (con el LUMO más bajo) y **B'** (con el HOMO más alto), respectivamente. Dichas especies reaccionan entre sí más rápidamente, permitiendo algunas reacciones químicas que serían ineficientes utilizando los métodos tradicionales (Figura 3.1).



*Figura 3.1.* Catálisis tradicional y sinérgica.

<sup>111</sup> a) C.-H Jun, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 660. b) Y. J. Park, J.-W Park, C. H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.

Una de las ventajas que presenta este tipo de catálisis es que permite la optimización de cada catalizador de forma independiente. Además, también permite un mayor uso de fuentes de quiralidad para cada uno de los catalizadores. Esta variabilidad da lugar a una mejora de la reactividad química en la formación de productos que no serían posibles con la catálisis tradicional.

Un inconveniente de este tipo de catálisis es la posibilidad de “auto-quenching” de los dos catalizadores, provocando la desactivación de uno de ellos o de ambos catalizadores. La solución a este problema es la elección minuciosa de una combinación adecuada de ellos. Así, por ejemplo, el uso de ácidos de Lewis duros y bases de Lewis blandas evitarían la formación de complejos fuertemente coordinados.

Otra desventaja que podría darse está relacionada con la cinética de la reacción. Debido a que los dos catalizadores están presentes en concentraciones subestequiométricas, las concentraciones de los intermedios activos también serían bajas, por lo que las velocidades de reacción cabría esperar que también lo fuesen. Pero este factor, se ve relativizado por la generación de los nuevos orbitales HOMO y LUMO más próximos en energía, lo que disminuiría la energía de activación y, por tanto, aumentaría la constante ( $k$ ) de la reacción superando este efecto cinético.

### III.1.3 Aminocatálisis

En los últimos años, la utilización de aminas secundarias quirales como catalizadores en transformaciones de compuestos carbonílicos ha sido uno de los mayores avances en el campo de la organocatálisis. Esta subárea se conoce como **aminocatálisis**. Hajos y Parrish mostraron los primeros trabajos en los que utilizaban un catalizador prolina en una reacción aldólica intramolecular.<sup>112</sup> Sin embargo, el mayor auge fue logrado por los trabajos desarrollados por List y MacMillan. Así, en 2000, List y colaboradores<sup>113</sup> desarrollaron una reacción aldólica asimétrica intermolecular utilizando prolina **I** como catalizador, mientras que MacMillan y colaboradores<sup>114</sup> estudiaron la primera reacción de Diels-Alder enantioselectiva organocatalítica (Esquema 3.4). A partir de entonces, han sido numerosas las investigaciones centradas en este concepto.

---

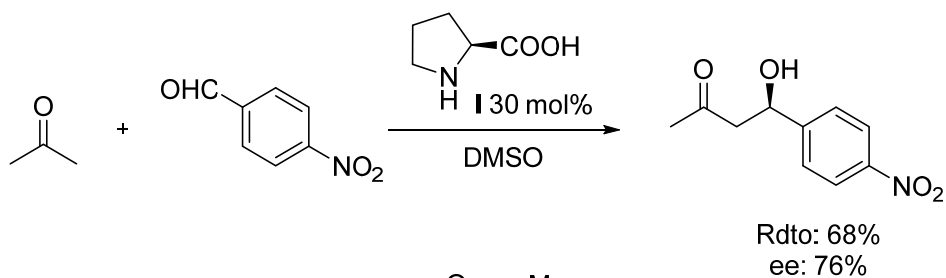
<sup>112</sup> a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

<sup>113</sup> B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

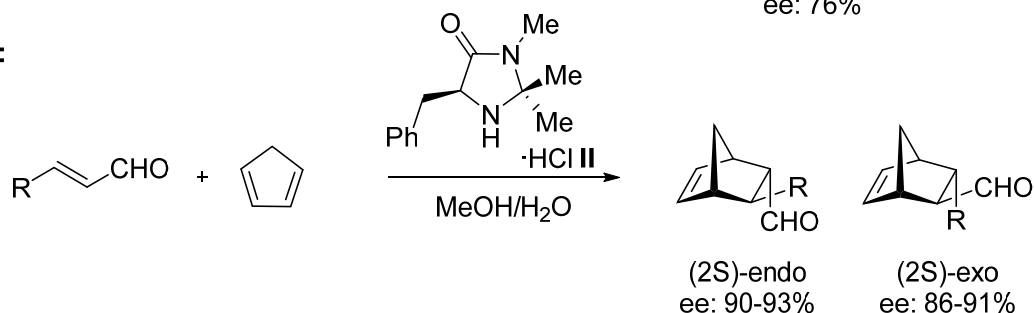
<sup>114</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.



List:

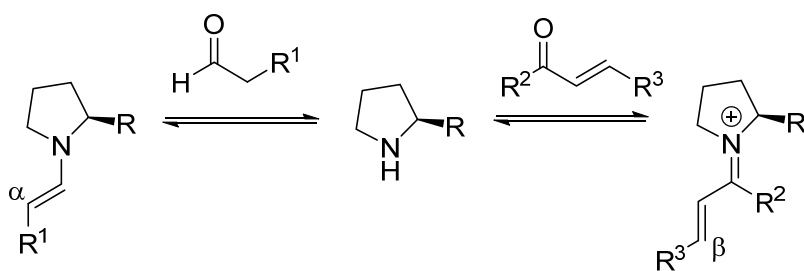


MacMillan:



**Esquema 3.4.** Trabajos pioneros de List y MacMillan

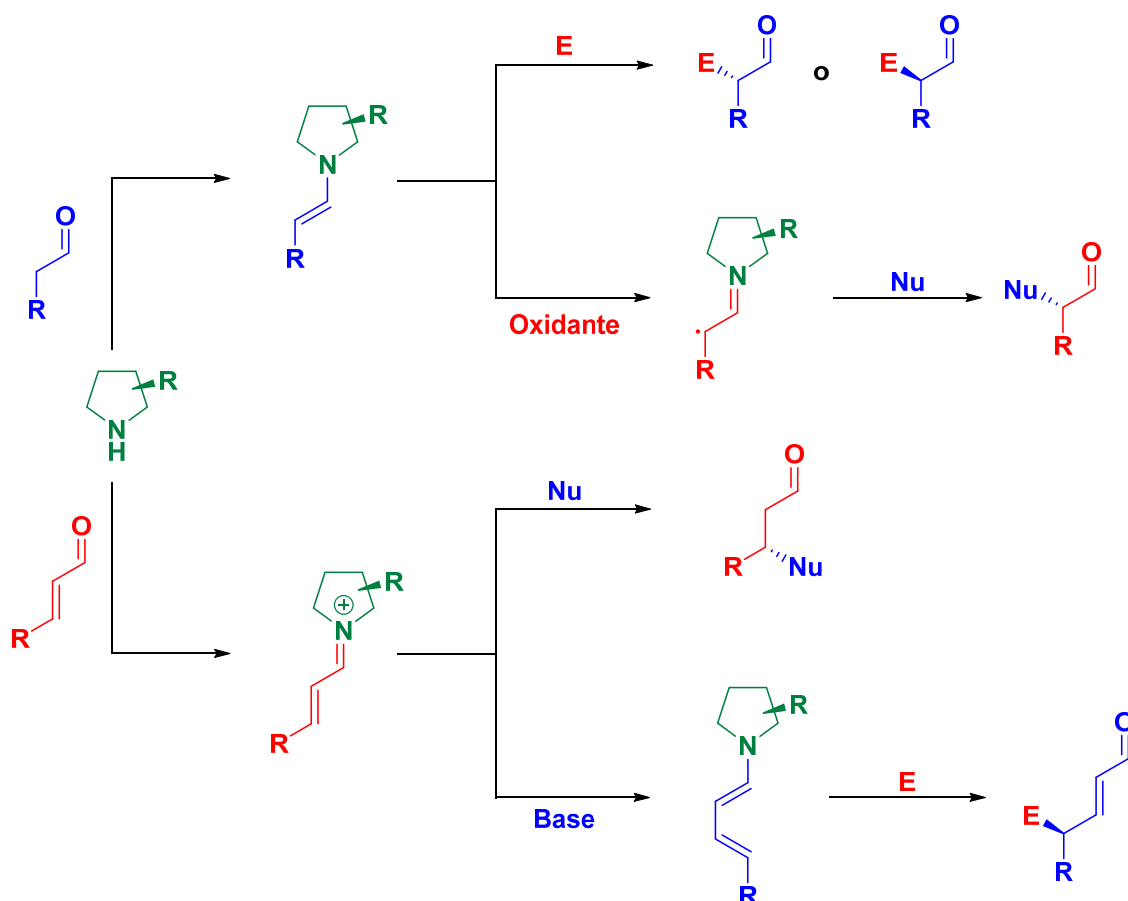
Pero fue List en 2001,<sup>115</sup> el primero en utilizar el término de *aminocatálisis* para designar las reacciones catalizadas por aminas primarias y secundarias que tenían lugar vía enamina e iminio. En ellas, la activación vía enamina tiene como consecuencia un aumento de la densidad electrónica en el átomo de carbono en  $\alpha$  al grupo carbonílico, mientras que la activación vía iminio disminuye la densidad electrónica en el carbono carbonílico activando así la posición  $\beta$  del aldehído (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Modo de activación vía iminio y enamina.

Los principales modos de activación para la funcionalización de carbonilos se muestran en el siguiente Esquema 3.6.

<sup>115</sup> B. List, *Synlett* **2001**, 1675.



**Esquema 3.6.** Principales modos de funcionalización de carbonilos mediante aminocatálisis. E= Electrónimo. Nu= Nucleófilo.

La aminocatálisis ha permitido la funcionalización en las posiciones  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ - de aldehídos y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados para una amplia variedad de familias de compuestos. En general, se distinguen cuatro tipos, dos aplicables a aldehídos y otros dos usando aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. En el primer caso, tanto electrófilos como nucleófilos pueden llevar a cabo la  $\alpha$ -funcionalización del aldehído de partida.<sup>116</sup> Para aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, la reacción con nucleófilo da lugar a la funcionalización en posición  $\beta$ ,<sup>117</sup> mientras que la reacción con electrófilos tiene lugar en la posición  $\gamma$ .<sup>118</sup>

Según la naturaleza del proceso organocatalítico, las reacciones de multicatálisis entre un organocatalizador y un catalizador metálico se clasifican en:

- a) Catálisis metálica y vía enamina

<sup>116</sup> a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952. b) S. Afewerki, I. Ibrahim, J. Rydfjord, P. Breistein, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2972.

<sup>117</sup> a) S. Afewerki, P. Breistein, K. Pirttilä, L. Deiana, P. Dziedzic, I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6584. b) I. Ibrahim, G. Ma, S. Afewerki, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 658.

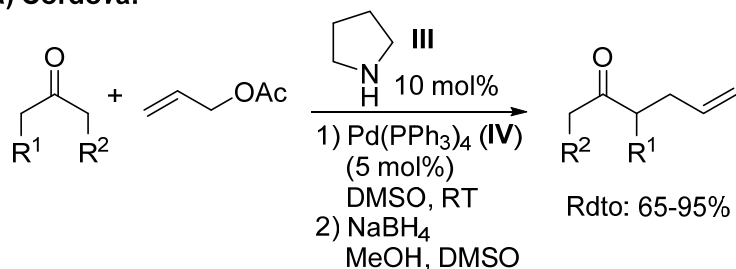
<sup>118</sup> a) A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3815. b) A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 177.

- b) Catálisis metálica y vía iminio
- c) Catálisis metálica y vía iminio-enamina (en cascada)

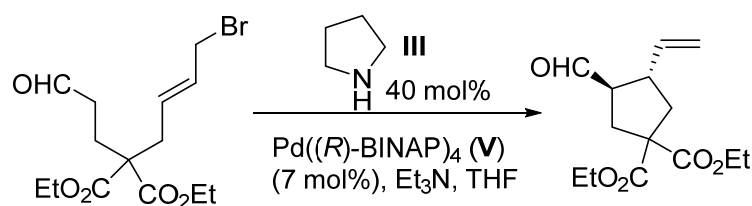
### III.1.3.1 Catálisis metálica y vía enamina

Probablemente, el primer ejemplo que se conoce de multicatálisis vía catálisis metálica y catálisis vía enamina fue dado a conocer por Córdova y colaboradores en 2006 (Esquema 3.7.a).<sup>119</sup> En este trabajo, los autores mostraron los primeros resultados de la reacción de  $\alpha$ -alilación utilizando una combinación de catalizadores de Pd (IV) y pirrolidina (III), obteniendo buenos rendimientos. Posteriormente, se estudió la versión asimétrica, donde Saicic y colaboradores desarrollaron la versión intramolecular de la alilación de aldehídos utilizando como catalizadores pirrolidina (III) y un complejo catalítico quiral de Pd(II) (V) (Esquema 3.7.b),<sup>120</sup> generando ciclopentanos y ciclohexanos con buenos rendimientos y enantioselectividades. Seguidamente, el mismo grupo mostró una mejora en la estereoselectividad de la reacción utilizando alilfosfatos como sustratos.<sup>121</sup>

#### a) Córdova:



#### b) Saicic:



Esquema 3.7. Estudios pioneros de alilación de aldehídos.

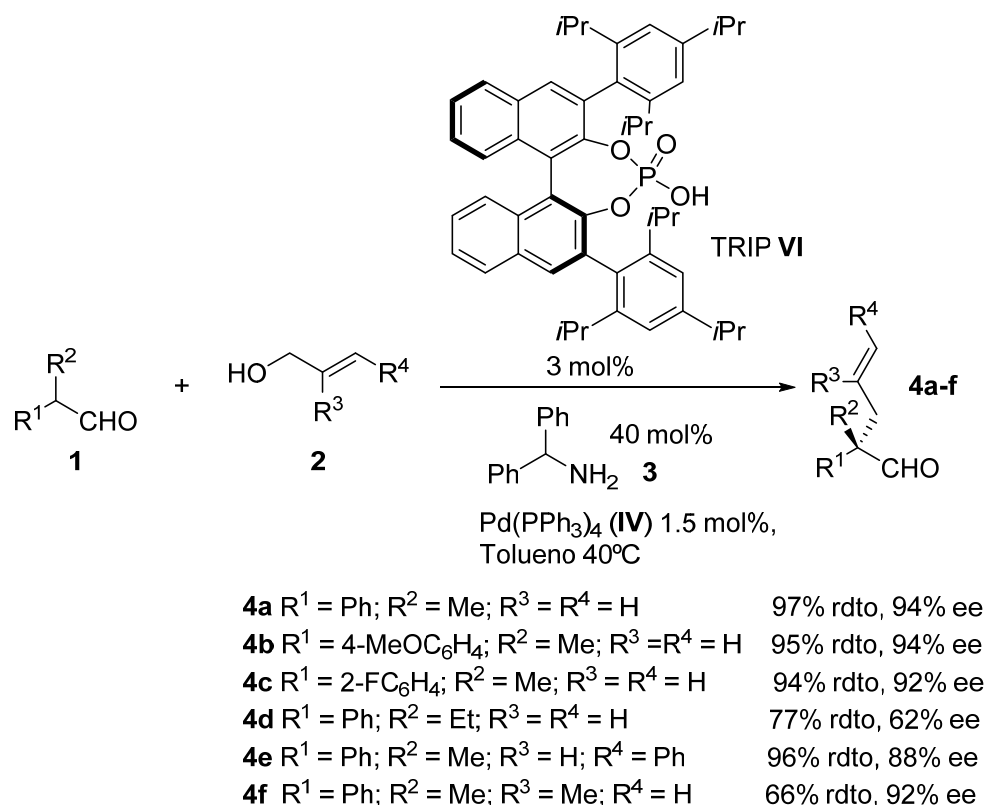
Más recientemente, List *et al.* obtuvieron aldehídos  $\alpha$ -alquilados con excelentes enantioselectividades utilizando una combinación de una amina primaria, un catalizador de Pd (IV) y TRIP (VI) en su versión quiral para la reacción de aldehídos ramificados con alcoholes alílicos (Esquema 3.8).<sup>122</sup>

<sup>119</sup> I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.

<sup>120</sup> F. Bihelovic, R. Matovic, B. Vulovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063.

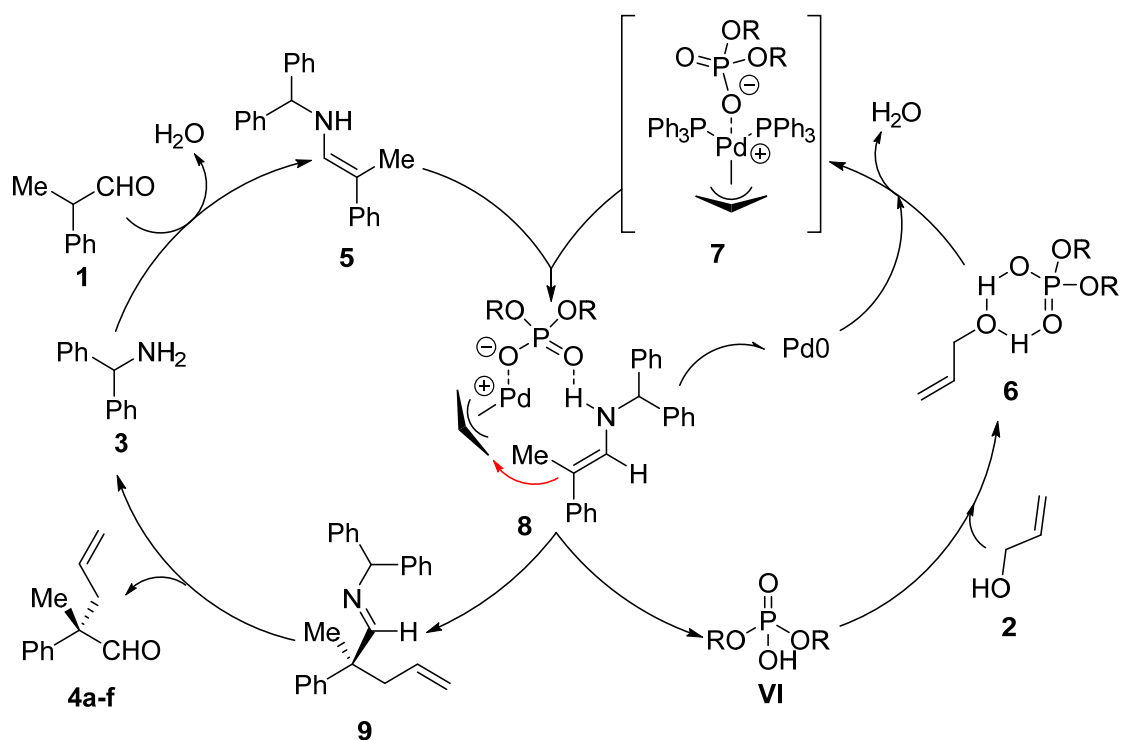
<sup>121</sup> B. Vulovic, F. Bihelovic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10485.

<sup>122</sup> G. Jiang, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471.



**Esquema 3.8.** Reacción de aldehídos ramificados con alcoholes alílicos.

El mecanismo propuesto por los autores consiste en la formación inicial de la enamina **10** a partir del aldehído **6** y la amina primaria **8** (Esquema 3.9). Posteriormente se propone la formación del complejo alílico de Pd mediante un intermedio que conduce al producto imina **14** y la regeneración de Pd(0) y TRIP **VI**. La hidrólisis de **14** genera el producto final **9a-f**. El complejo de Pd  $\pi$ -alílico se genera en el segundo ciclo catalítico que incluye la adición oxidante de Pd(0) con el alcohol alílico activado. Este intermedio puede reaccionar con la benzidril amina conduciendo a la benzidrilalil amina. El tercer ciclo catalítico describe la catálisis vía ácido de Brønsted por TRIP (**VI**), que activa el alcohol alílico para la inserción posterior del Pd (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9.** Mecanismo de reacción de aldehídos ramificados con alcoholes alílicos.

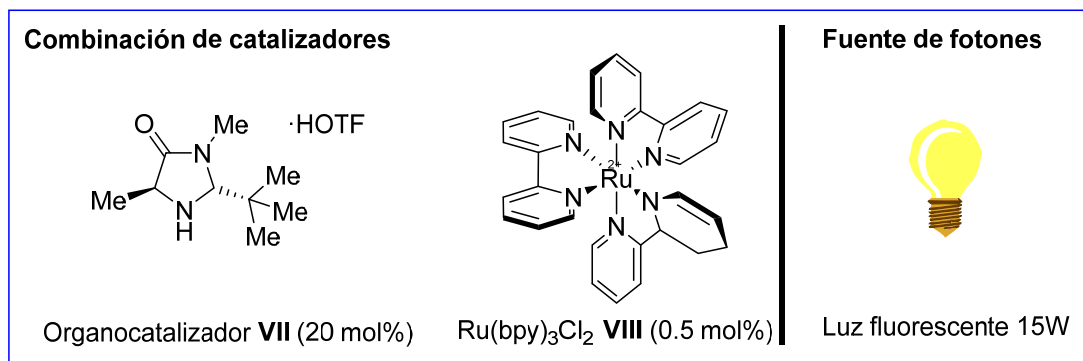
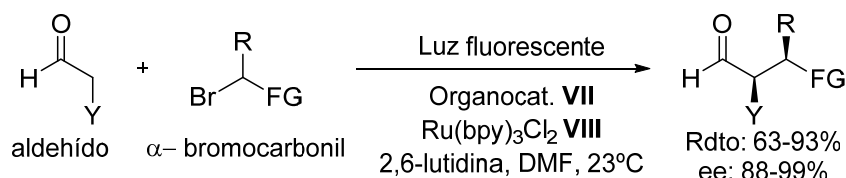
A partir de estos primeros trabajos, numerosos grupos han centrado su investigación en esta línea combinando catalizadores de aminas secundarias y ácidos de Lewis metálicos. Así, por ejemplo, Carreira y colaboradores utilizaron sales de iridio junto con aminas primarias derivadas de alcaloides cinchona para la alilación tanto de aldehídos ramificados como lineales.<sup>123</sup> Xiao, también utilizó catalizadores de Cu(I) o Ir(III) con aminas secundarias para la  $\alpha$ -alquilación de aldehídos.<sup>124</sup>

Por otro lado, un área diferente donde pueden cooperar catalizadores metálicos y enaminas es en la *fotocatálisis*. En 2008, MacMillan dio a conocer el primer ejemplo de catálisis fotoredox (generada por la luz visible) y catálisis vía enamina, con excelentes resultados (Esquema 3.10).<sup>125</sup>

<sup>123</sup> a) S. Krautwald, D. Sarlah, M. A. Schafroth, E. M. Carreira, *Science* **2013**, *340*, 1065. b) S. Krautwald, M. A. Schafroth, D. Sarlah, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3020.

<sup>124</sup> J. Xiao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1716.

<sup>125</sup> D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77.



**Esquema 3.10.** Reacción de fotocatalisis de MacMillan de  $\alpha$ -alquilación de aldehídos. (Y: sustituyente orgánico (alquil, aril, etc.); R: sustituyente orgánico general; FG: grupo funcional atractor de densidad electrónica).

### III.1.3.2 Catálisis metálica y vía iminio

Desde el primer trabajo desarrollado por MacMillan para la reacción de Diels-Alder entre enales y ciclopentadienos,<sup>114</sup> esta área ha generado un gran interés. De hecho, muchos grupos han desarrollado nuevas cicloadiciones<sup>126</sup> y adiciones de Michael utilizando aminas secundarias como catalizadores.<sup>127</sup> Así, MacMillan,<sup>128</sup> List,<sup>129</sup> Jørgensen,<sup>130</sup> Córdova,<sup>131</sup> entre otros, han demostrado la diversidad y versatilidad de este método obteniendo excelentes enantioselectividades.

Así, en 2011, Córdova mostró un ejemplo de este tipo de catálisis utilizando un catalizador metálico y la catálisis vía iminio, para el desarrollo de la  $\beta$ -sililación de enales de manera enantioselectiva (Esquema 3.11).<sup>132</sup>

<sup>126</sup> A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703.

<sup>127</sup> D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561.

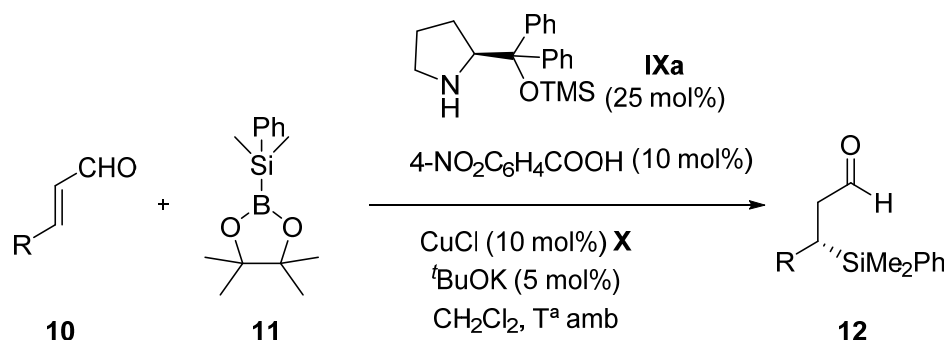
<sup>128</sup> N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.

<sup>129</sup> J. W. Yang, F. M. T. Hechavarría Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.

<sup>130</sup> M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.

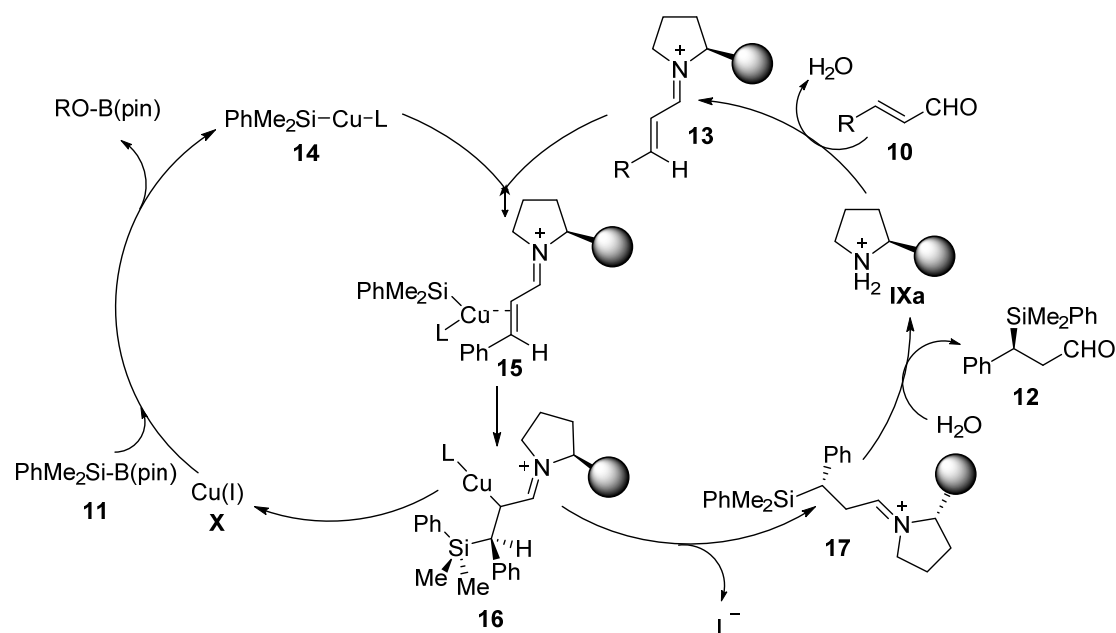
<sup>131</sup> J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, G. L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2693.

<sup>132</sup> I. Ibrahim, S. Santoro, F. Himo, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 245.



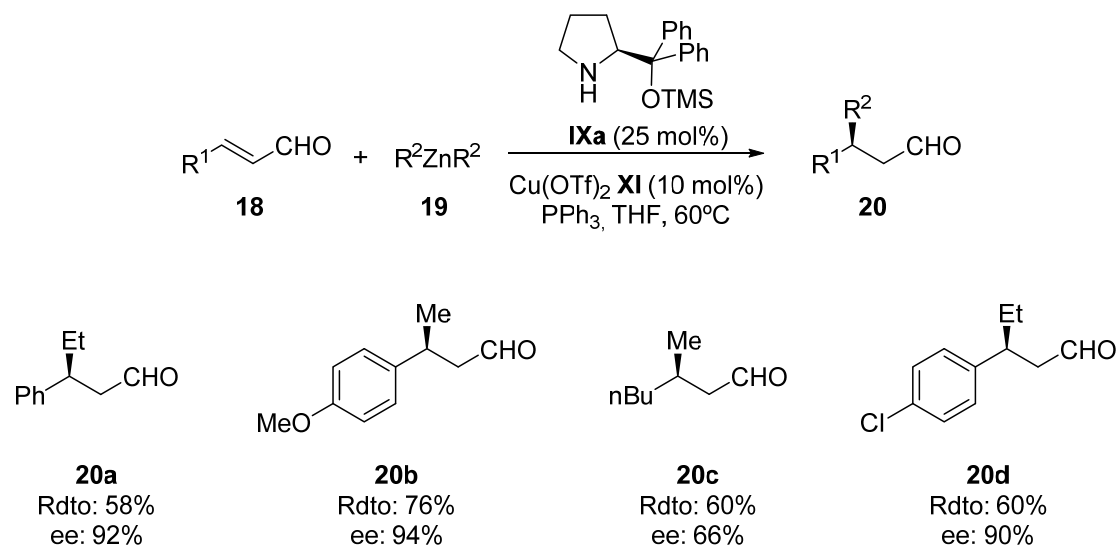
**Esquema 3.11.**  $\beta$ -sililación de enales enantioselectiva.

En el mecanismo propuesto, se generaría un complejo de Cu(I)-silano activado como intermedio **14**, que reacciona con un segundo intermedio iminio **13**, generado previamente por reacción de la amina secundaria **IXa** con el enal **10**. La amina secundaria quiral impide el ataque por una de las caras del enal, haciendo así que la adición se produzca de un modo altamente enantioselectivo (Esquema 3.12).



**Esquema 3.12.** Reacción de  $\beta$ -sililación de enales.

Posteriormente, el mismo grupo de investigación presentó la  $\beta$ -alquilación de enales utilizando un método similar.<sup>117a</sup> En este nuevo trabajo, utilizaron un reactivo de Zn dialquílico como agente alquilante. El mecanismo consistía en una transmetalación con una sal de Cu(I) **X**, generando un intermedio organocuprato que reaccionaría posteriormente con la forma iminio del enal. Para los resultados de enantioselectividad y regioselectividad, la elección del ligando de Cu fue determinante, y en presencia de trifenilfosfina los resultados obtenidos resultaron ser los mejores (Esquema 3.13).

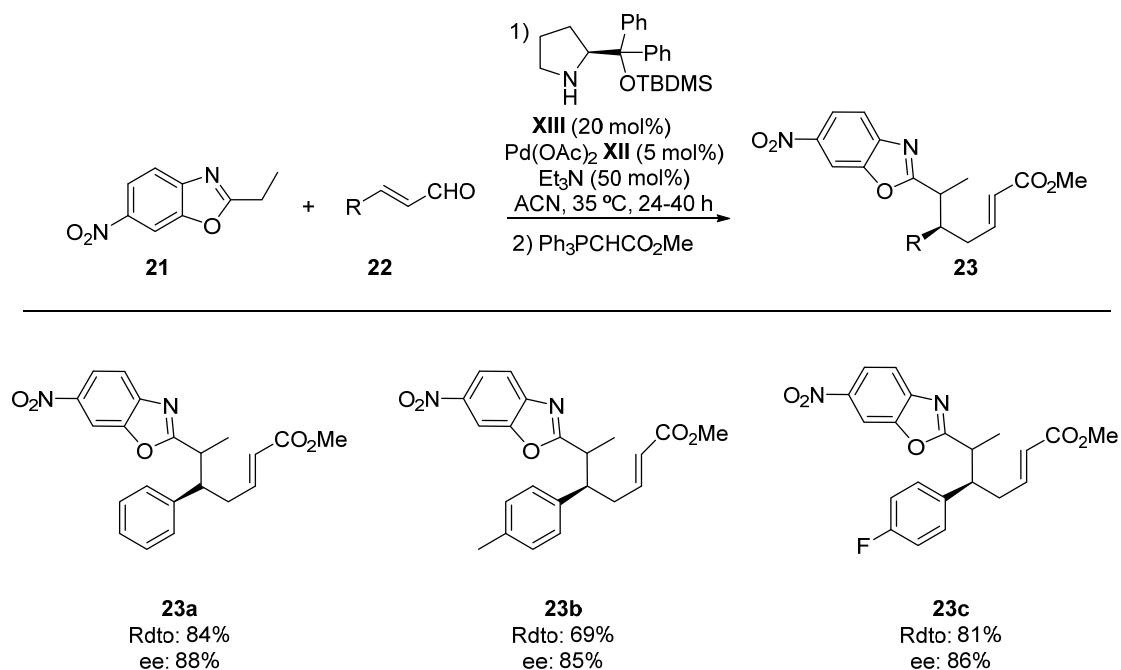


**Esquema 3.13.** Reacción de  $\beta$ -alquilación de enales.

Por otra parte, un método diferente fue desarrollado por Rios y col.<sup>133</sup> para la activación de azaarenos mediada por un ácido de Lewis metálico combinado con la catálisis vía iminio (Esquema 3.14). En este proceso, la elección del complejo metálico fue crucial y la combinación de Pd(OAc)<sub>2</sub> **XII** con un organocatalizador derivado de prolina **XIII** resultaron ser los mejores catalizadores para este proceso. La reacción de adición de Michael dio lugar a bajas diastereoselectividades, pero buenos rendimientos y buenas enantioselectividades en los productos finales de reacción.

<sup>133</sup> M. Meazza, V. Ceban, M. B. Pitak, S. J. Coles, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16853.



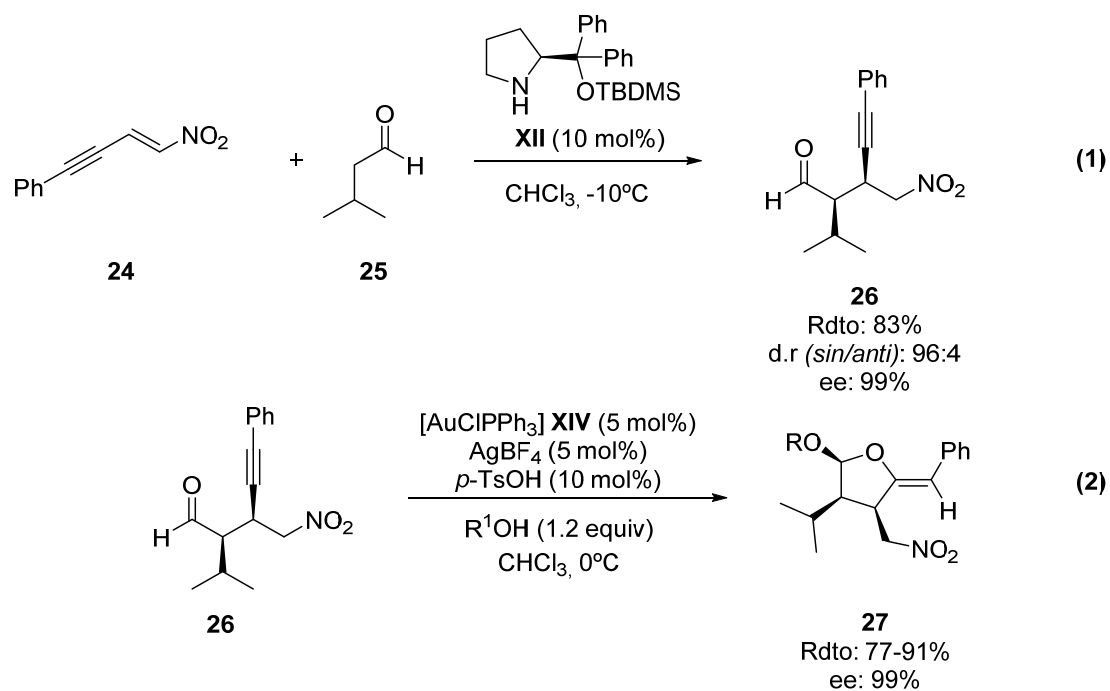


*Esquema 3.14.* Adición de Michael de benzoxazoles a enales.

### III.1.3.3 Catálisis en cascada mediante organocatálisis y catálisis metálica

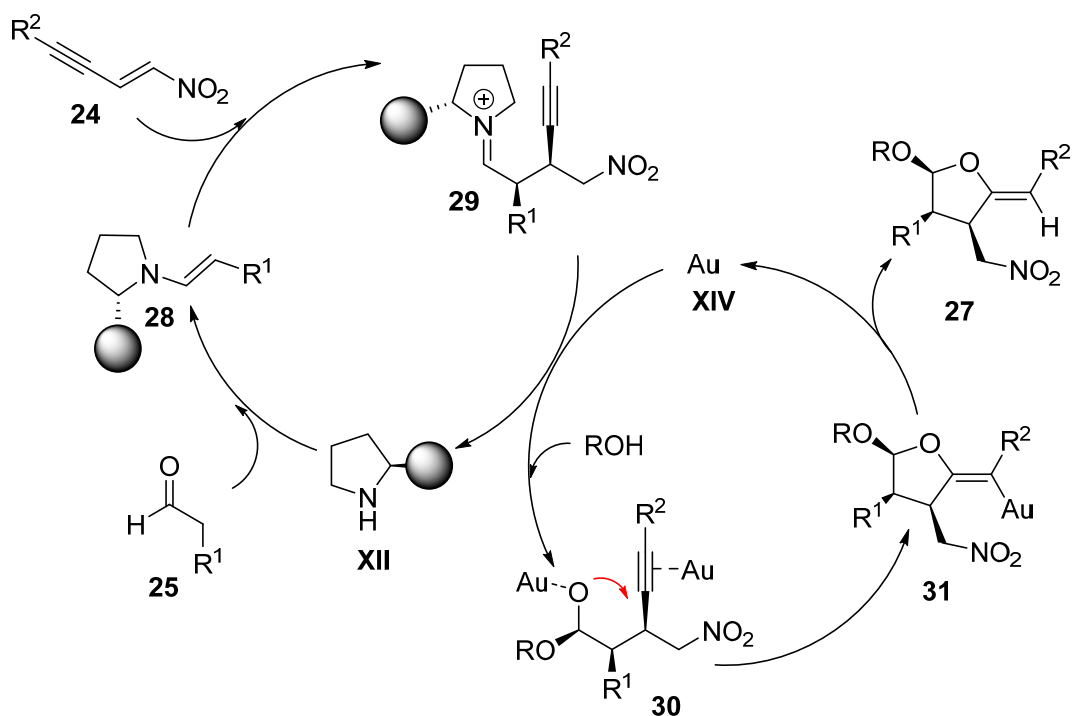
En 2009, Alexakis y colaboradores describieron el primer ejemplo de la adición de Michael organocatalítica de aldehídos **25** a nitroalquenos **24** seguido de una acetalización/ciclación catalizada por Au, dando lugar a la formación de tetrahidrofuranil éter **27** con elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema 3.15).<sup>134</sup>

<sup>134</sup> S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6723.



**Esquema 3.15.** Reacción en cascada para la obtención de los productos **26** y **27**.

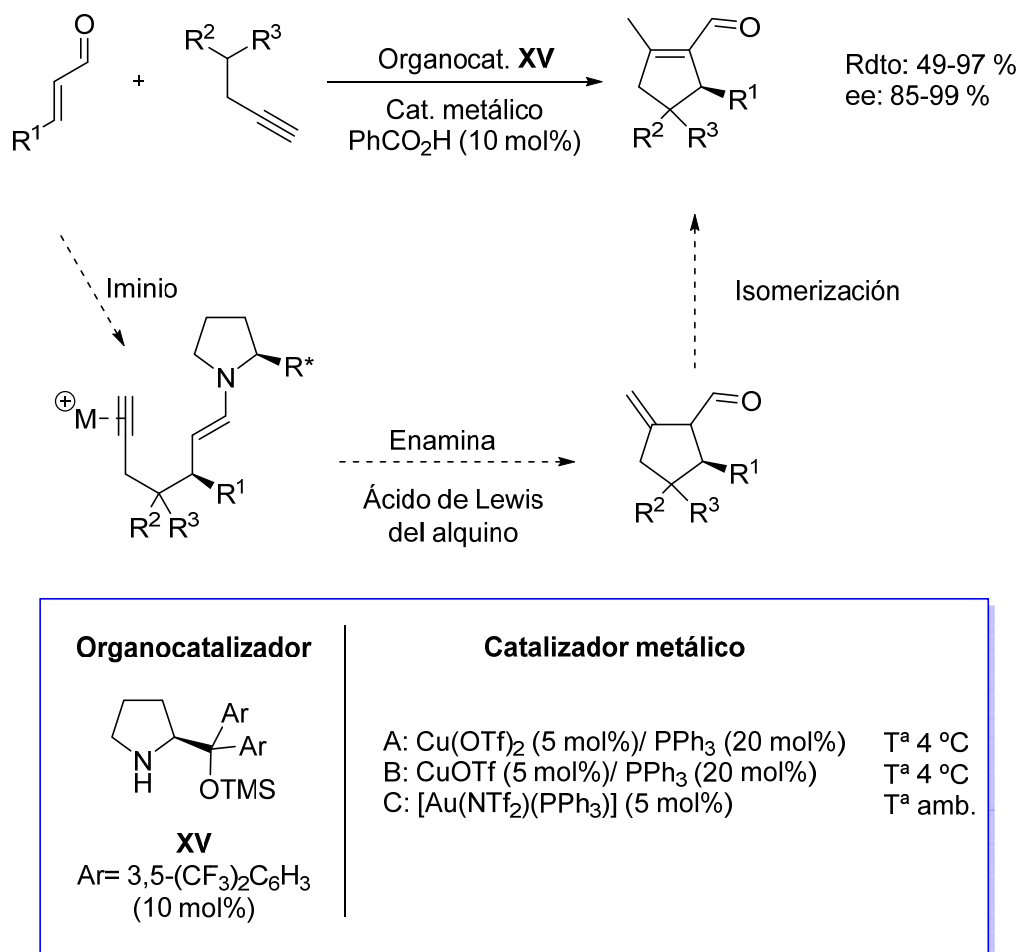
Los autores también propusieron un posible mecanismo de reacción para explicar los productos finales que se obtenían en el proceso (Esquema 3.16). En primer lugar, el aldehído **25** reacciona con la amina secundaria **XII** formando el intermedio enamina **27**, que posteriormente, participa en la adición de Michael por reacción con el nitroestireno **24**. A continuación, el alquino, activado por la presencia de un ácido de Lewis metálico de Au (**XIV**), reacciona con el aldehído, por formación de un complejo  $\pi$ , **30**. Este intermedio sufre el ataque del oxígeno del aldehído, en su forma hemiacetal, para generar el tetrahidrofurano **27** derivado de la protodesmetalación de **31**, logrando excelentes rendimientos y estereoselectividades (Esquema 3.16).



**Esquema 3.16.** Mecanismo de reacción en cascada de adición de Michael de aldehídos a nitroestirenos.

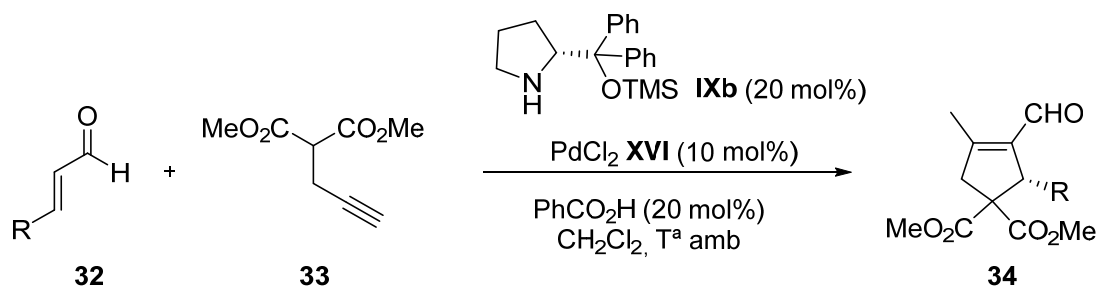
En 2010, Jørgensen y colaboradores,<sup>135</sup> presentaron la reacción de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con nucleófilos que soportan grupos alquino, tales como malononitrilos y cianoacetatos, con elevadas enantioselectividades y diastereoselectividades catalizadas por una reacción en cascada iminio-enamina-ácido de Lewis para producir ciclopentenos carbaldehídos derivados (Esquema 3.17).

<sup>135</sup> K. L. Jensen, P. T. Franke, C. Arroniz, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750.



**Esquema 3.17.** Reacción en cascada de formación de ciclopentenos propuesta por Jørgensen.

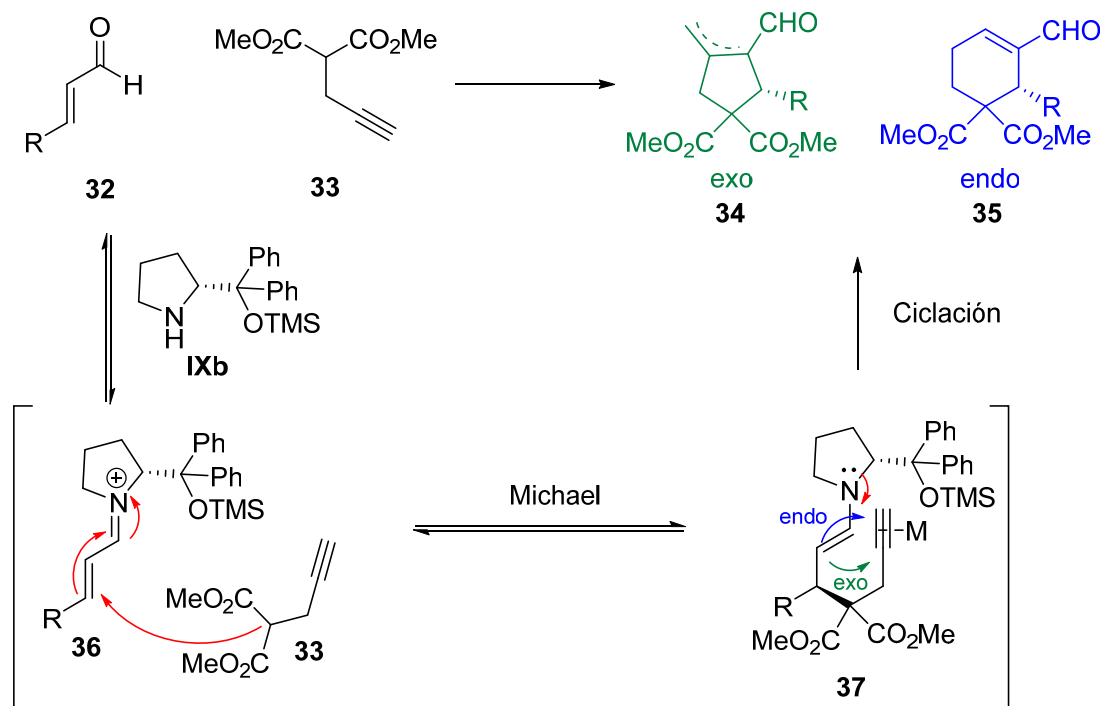
Simultáneamente, Wang y colaboradores también realizaron la síntesis de ciclopentenos **34**, pero en este caso la combinación de catalizadores empleados fue una sal de Pd(II) y una amina secundaria quiral.<sup>136</sup> Así, desarrollaron la reacción de carbociclación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **32** con dimetilpropargilmalonato **33**, catalizada por una sal de Pd **XVI** y por una amina secundaria quiral **IXb** (Esquema 3.18).



**Esquema 3.18.** Reacción en cascada de ciclación de Michael.

<sup>136</sup> C. Yu, Y. Zhang, S. Zhang, J. He, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1742.

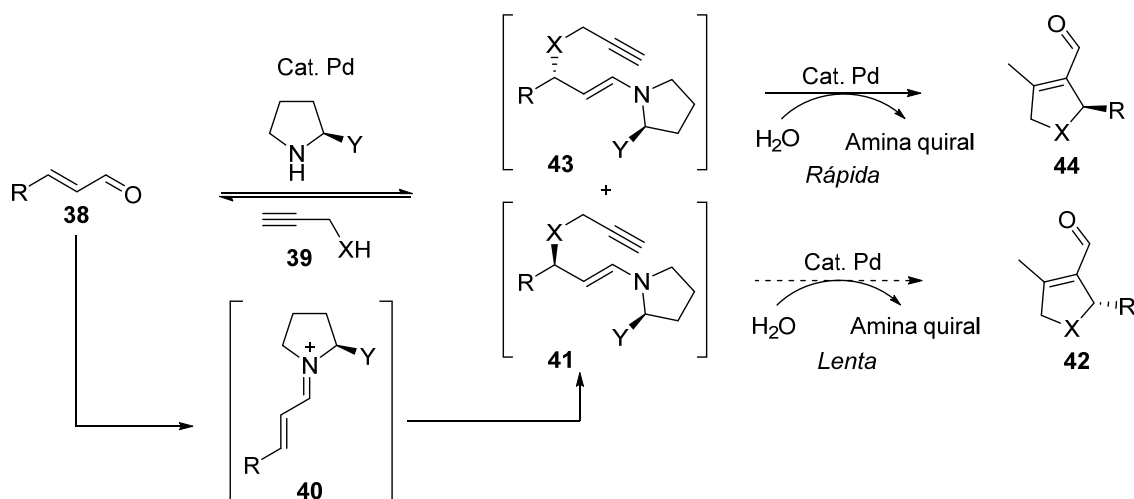
En la propuesta mecanística, la reacción se inicia con la adición de Michael generando el ion iminio **49**. Posteriormente, se adiciona el alquino **46** dando lugar al intermedio enamina **50**, reaccionando seguidamente intramolecularmente con el triple enlace activado por el complejo metálico, formando ciclopentenos **47** con excelentes enantioselectividades (Esquema 3.19).



**Esquema 3.19.** Reacción enantioselectiva en cascada.

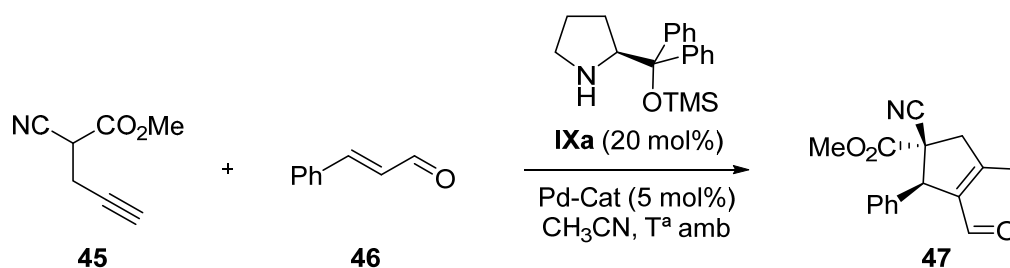
Córdova, al mismo tiempo, exploró la reacción de enales con propargil ésteres catalizados por Pd(0) y una amina secundaria, obteniendo los ciclopentenos **42** y **44** como productos (Esquema 3.20).<sup>137</sup>

<sup>137</sup> G. L. Zhao, F. Ullah, L. Deiana, S. Z. Lin, Q. Zhang, J. L. Sun, I. Ibrahim, P. Dziejcz, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1585.



**Esquema 3.20.** Reacción de formación de ciclopentenos propuesta por Córdova.

Más tarde, los mismos autores, realizaron la reacción utilizando derivados propargil cianoésteres como sustratos utilizando aminas secundarias y catalizadores de Pd (Esquema 3.21).<sup>138</sup>

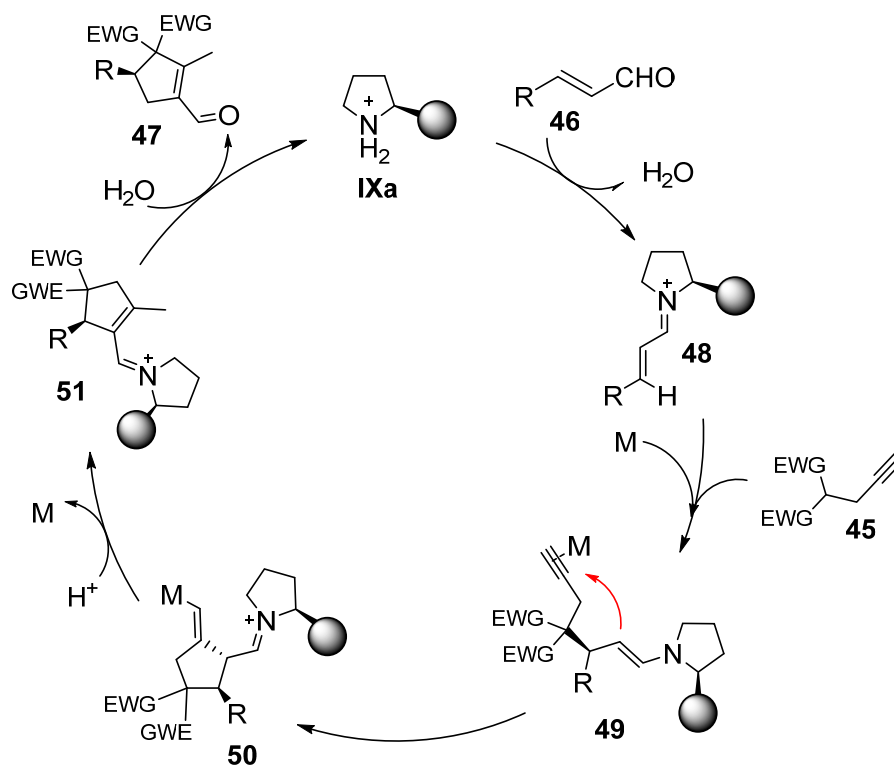


**Esquema 3.21.** Reacción de propargil cianoésteres para la generación de ciclopentenos 60.

La reacción se iniciaría con la adición de Michael del propargil ciano-éster **45**, al enal **46**, catalizado por la amina secundaria **IXa**. Después, el intermedio enamina reacciona intramolecularmente con el triple enlace activado por el catalizador metálico de Pd. El mecanismo tiene lugar a través de la cicloadición de la enamina al triple enlace, seguido de la isomerización al doble enlace y la hidrólisis para obtener el producto conjugado más estable (Esquema 3.22).<sup>139</sup>

<sup>138</sup> a) L. Deiana, L. Ghisu, S. Afewerki, O. Verho, E. V. Johnston, N. Hedin, Z. Bacsik, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2485. b) L. Deiana, L. Ghisu, O. Córdova, S. Afewerki, R. Zhang, A. Córdova, *Synthesis* **2014**, *46*, 1303.

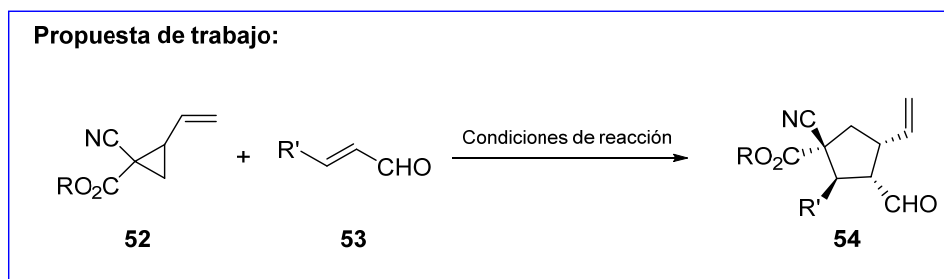
<sup>139</sup> S. Santoro, L. Deiana, G. L. Zhao, S. Lin, F. Himo, A. Córdova, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4474.



**Esquema 3.22.** Mecanismo de reacción general para la formación de ciclopentenos **60**.

## III.2 Objetivos

Atendiendo al gran interés en la síntesis de compuestos cíclicos, en esta tesis se plantea realizar la síntesis de ciclopentanos a partir de vinilciclopropanos. Con este objetivo, además de generar compuestos con varios centros estereogénicos, se podría llevar a cabo la síntesis de derivados de aminoácidos cíclicos altamente funcionalizados. (Esquema 3.23).



*Esquema 3.23.* Reacción propuesta de trabajo.

Así pues, los objetivos planteados para este trabajo son:

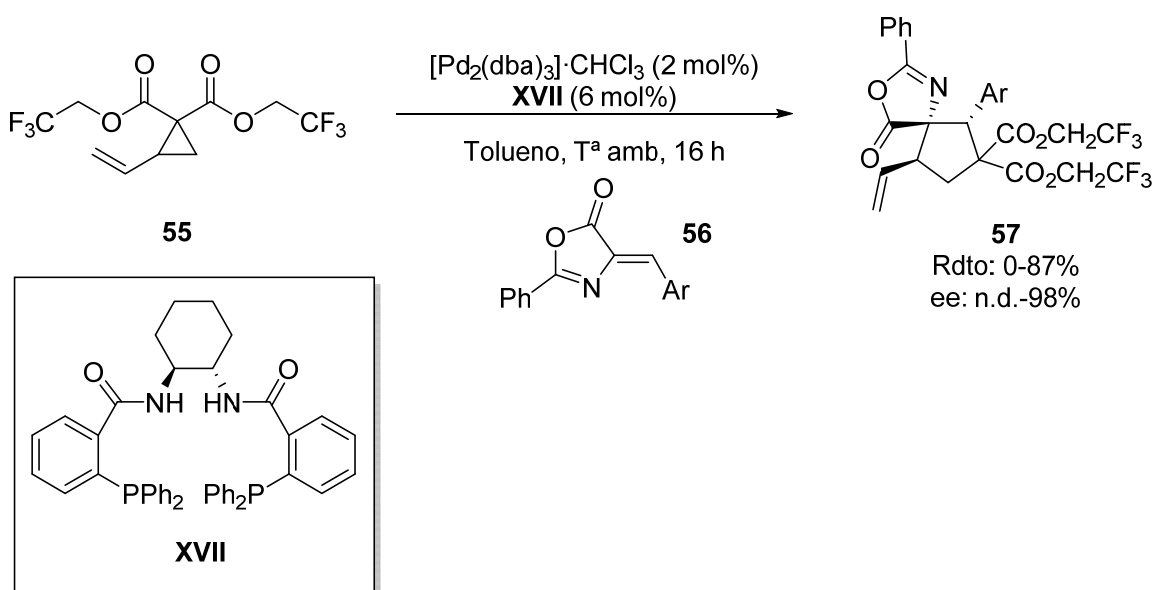
- ✓ Sintetizar ciclopentanos enantioméricamente enriquecidos a partir de vinilciclopropanos, como reactivos de partida.
- ✓ Generar varios centros estereogénicos en el ciclopentano resultante gracias a la utilización de derivados de cianoésteres.
- ✓ Estudiar el alcance de la reacción utilizando diferentes enales.
- ✓ Realizar reacciones de derivatización sobre alguno de los productos finales de reacción
- ✓ Proponer un posible mecanismo de reacción.



## III.3. Discusión de resultados

### III.3.1 Antecedentes

Desde el comienzo de la organocatálisis, las reacciones de formación de anillos han sido desarrolladas por Córdova,<sup>140</sup> o Wang,<sup>141</sup> entre otros. En 2013, Córdova y colaboradores hicieron uso de un carbono pro-nucleófilo, soportando un acetato alílico activado por Pd, con enales activados por aminas secundarias, generando un nuevo método de formación de ciclopentanos.<sup>142</sup> Sin embargo, la necesidad de utilizar nucleófilos altamente activados en la primera etapa ha sido un factor limitante para el desarrollo de estas investigaciones. Además, la síntesis de los materiales de partida requiere de grupos protectores, reduciendo así su utilidad práctica. El uso de vinil ciclopropanos como materiales de partida para la síntesis de ciclopentanos ha sido ampliamente utilizada por numerosos grupos de investigación.<sup>143</sup> Por ejemplo, en 2011, Trost mostraba la adición de vinil ciclopropanos a azalactonas utilizando ligandos disfosfinas quirales con muy buenos resultados (Esquema 3.24).<sup>144</sup>



Esquema 3.24. Adición de vinil ciclopropanos a azalactonas propuesta por Trost.

<sup>140</sup> R. Rios, J. Vesely, H. Sunden, I. Ibrahim, G. L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835.

<sup>141</sup> J. Wang, H. Li, H. Xie, L. Zu, X. Shen, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9050.

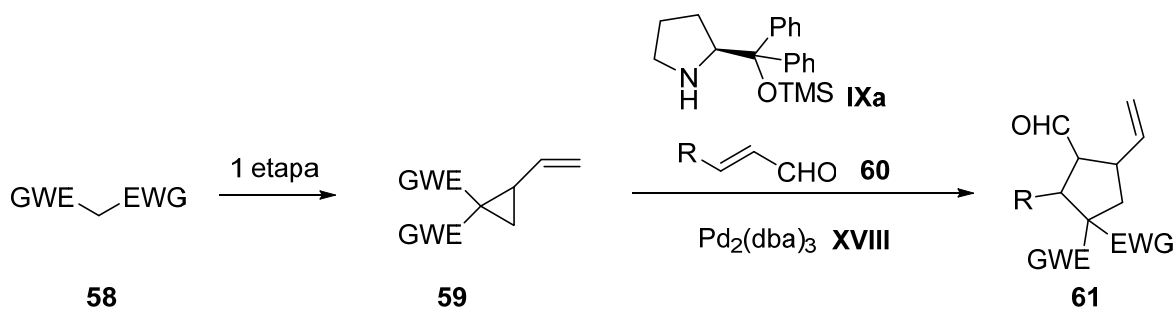
<sup>142</sup> a) G. Ma, S. Afewerki, L. Deiana, C. Palo-Nieto, L. Lio, J. Sun, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6050 *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6166. b) S. Afewerki, G. Ma, I. Ibrahim, L. Liu, J. Sun, A. Córdova, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1266.

<sup>143</sup> a) I. Shimizu, Y. Ohasi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825. b) A. F. G. Goldberg, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4474. c) L. Y. Mei, Y. Wei, Q. Xu, M. Shi, *Organometallics* **2012**, *31*, 7591.

<sup>144</sup> B. M. Trost, P. J. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167.

### III.3.2 Resultados experimentales

Así, para evitar las limitaciones comentadas<sup>145</sup>, Rios *et al.* propusieron la utilización de vinil ciclopropanos<sup>146</sup> como punto de partida para la síntesis de ciclopentanos con alta estereoselectividad (Esquema 3.25).



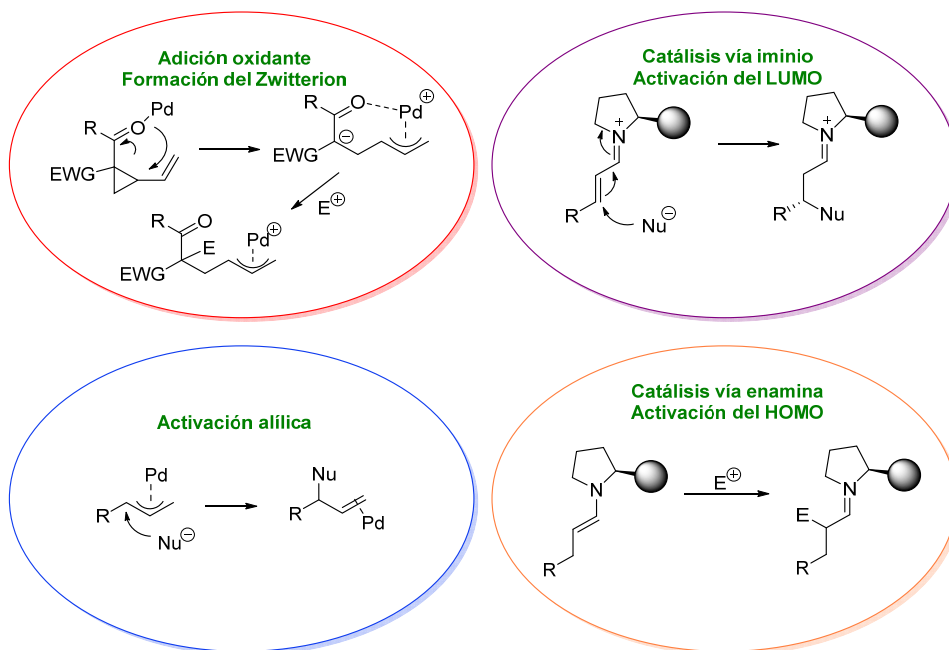
**Esquema 3.25.** Propuesta de formación de ciclopentanos desarrollada por Rios *et al.*

Tomando como modelo la reacción de formación de ciclopentanos **61** a partir de ciclopropanos **59**, se pensó en el uso de cuatro ciclos catalíticos con el fin de desarrollar una doble reacción sinérgica en cascada, sin la necesidad de atmósferas inertes o ligandos adicionales.

De esta manera, el catalizador metálico (Pd (**XVIII**)) activaría la apertura del ciclopropano para generar el pronucleófilo, por adición oxidante. Esto permitiría la formación de un zwitterion seguida de la adición de Michael organocatalítica. Después, el intermedio enamina generado reaccionaría con el complejo alílico para generar el ciclopentano deseado (Figura 3.2).

<sup>145</sup> a) T. Hudlicky, J. W. Reed, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4864. b) J. E. Baldwin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197.

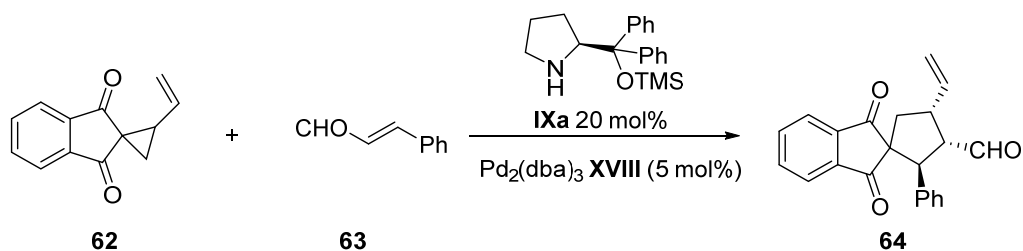
<sup>146</sup> M. Meazza, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9923.



**Figura 3.2.** Propuesta de ciclos catalíticos.

Como ejemplo de este concepto novedoso, se decidió utilizar un derivado de 1,3-indanodiona. Las indanonas y sus derivados, son importantes “*building blocks*” presentes en compuestos biológicamente activos y en fármacos.<sup>147</sup>

Gracias a la experiencia del grupo de investigación en catálisis sinérgica y en aminocatálisis,<sup>148</sup> se inició el estudio con el derivado de indanona **62** con cinamaldehído **63** (Esquema 3.26).



**Esquema 3.26.** Reacción de formación de ciclopentanos con derivados de indanona.

Previamente, se realizó un *screening* de disolventes y temperaturas, donde se encontraron buenas estereoselectividades y rendimientos utilizando acetonitrilo como disolvente a 40

<sup>147</sup> a) D. Leblois, S. Piessard, G. Le Baut, P. Kumar, J. D. Brion, L. Sparfel, R. Y. Sanchez, M. Juge, J. Y. Petit, L. Welin, *Eur. J. Med. Chem.* **1965**, *22*, 229. b) K. A. Bello, L. Cheng, J. Griffiths, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1965**, *2*, 815. c) D. B. Hansen, M. Joullie, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 408.

<sup>148</sup> a) X. Companyó, A. Moyano, A. Mazzanti, A. Janecka, R. Rios, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1184. b) M. Meazza, G. Sotinova, C. Poderi, M. Mancinelli, K. Zhang, A. Mazzanti, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13306. c) S. Putatunda, J. V. Alegre-Requena, M. Meazza, M. Franc, D. Rohal'ová, P. Vemuri, I. Císařová, R. P. Herrera, R. Rios, J. Veselý, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4107

°C. Posteriormente, se exploró el efecto de los ligandos para mejorar la estereoselectividad de la reacción. En este estudio, se demostró que los ligandos adicionales como fosfina, dppe o PPh<sub>3</sub>, o el uso de ligandos nitrogenados no presentaban ninguna mejora en la reacción (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Optimización de las condiciones de la reacción

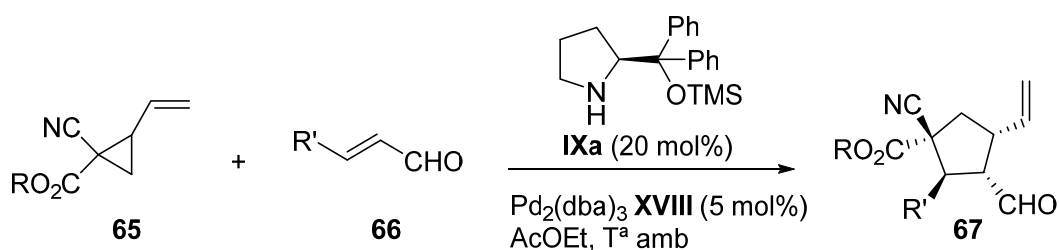
Entrada	Ligando	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	Conversión (%)	r.d.	ee (%)
1	-	CH <sub>3</sub> CN	40	100	1:1	n.d./99
2	dppe	CH <sub>3</sub> CN	40	20	1.7:1	78/99
3	Phen	CH <sub>3</sub> CN	40	77	1:1.2	53/99
4	PPh <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	40	20	1.2:1	41/99
5	-	Tolueno	40	68	4.3:1	66/98
6	-	THF	40	40	3.1:1	65/99
7	-	DMSO	40	Mezcla	-	-
8	-	AcOEt	40	70	4.3:1	92/99
9	-	CH <sub>3</sub> CN	T <sup>a</sup> amb	86	3.4:1	32/99
10	-	Tolueno	T <sup>a</sup> amb	46	5.6:1	93/99
11	-	AcOEt	T <sup>a</sup> amb	100	7:1	99/n.d.

A continuación, se evaluó el efecto del disolvente. Se observó una mejora de la diastereoselectividad y enantioselectividad del producto utilizando tolueno, acetato de etilo y THF, por el contrario, DMSO, dio mezcla de complejos. Finalmente, de acuerdo con estos resultados, las condiciones óptimas de reacción se obtuvieron utilizando acetato de etilo como disolvente a T<sup>a</sup> ambiente, tras 14 h (entrada 11), logrando una excelente conversión, así como, una buena diastereoselectividad y elevada enantioselectividad. La reacción transcurre sin necesidad de atmósfera inerte ni ligandos adicionales.<sup>146</sup>

En este trabajo inicial, se han utilizado dicetovinilciclopropanos, lo que permite la formación de ciclopentanos con tres centros estereogénicos. Este hecho novedoso, llevó a pensar que si en vez de utilizar un sustituyente simétrico, como la indanona, se emplearan derivados de cianoésteres se podrían generar ciclopentanos con un nuevo

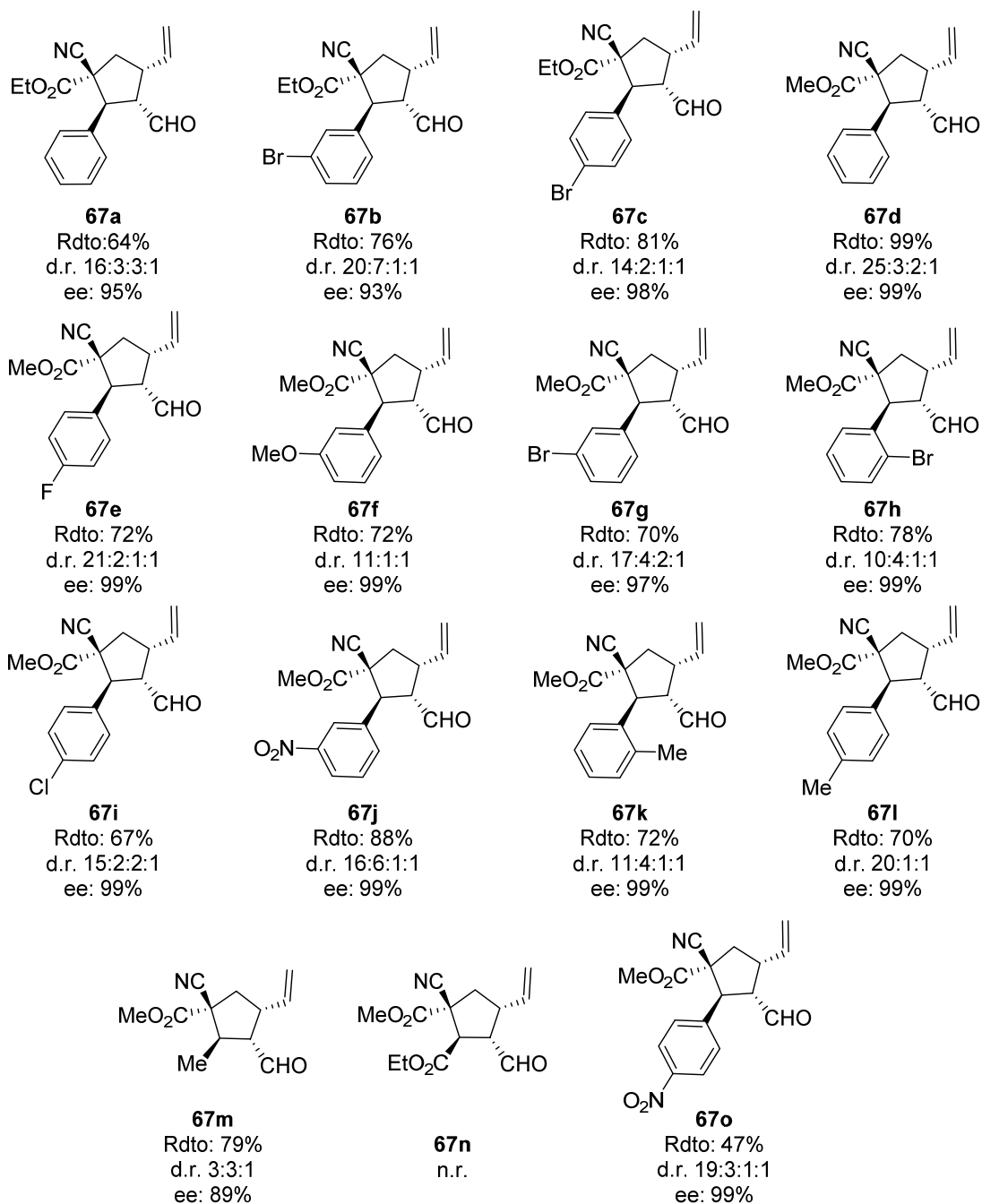
centro estereogénico lo que permitiría la posibilidad de generar derivados de aminoácidos cíclicos altamente funcionalizados.

Como ya se había hecho un screening de la reacción para la formación del anillo con tres centros estereogénicos, en este caso se hicieron unos ensayos adicionales para confirmar la viabilidad de la reacción y se determinó que con AcOEt, utilizando el catalizador de Jørgensen-Hayashi **IXa**, como organocatalizador, en un 20 mol% y el complejo de Pd(0) **XVIII** en un 5 mol% a temperatura ambiente se lograron los mejores resultados.



*Esquema 3.27.* Reacción de formación de ciclopentanos con derivados cianoéster.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se procedió a estudiar el alcance del proceso, variando tanto los cianoésteres **65** como los enales **66** para dar lugar a la formación de los diferentes ciclopentanos **67a-o** (Esquema 3.29).



**Figura 3.3.** Estudio de la reacción.

Tal y como muestra el Figura 3.3, el sustituyente del éster es crucial para la estereoselectividad de la reacción, es decir, cuando el sustituyente es un etilo la diastereoselectividad de la reacción disminuye, así como lo hace la enantioselectividad (**67a** y **67b**). La reacción del metil éster con enales aromáticos presenta excelentes resultados de diastereoselectividad y enantioselectividad, así como buenos rendimientos, tal y como se observa en **67d**.

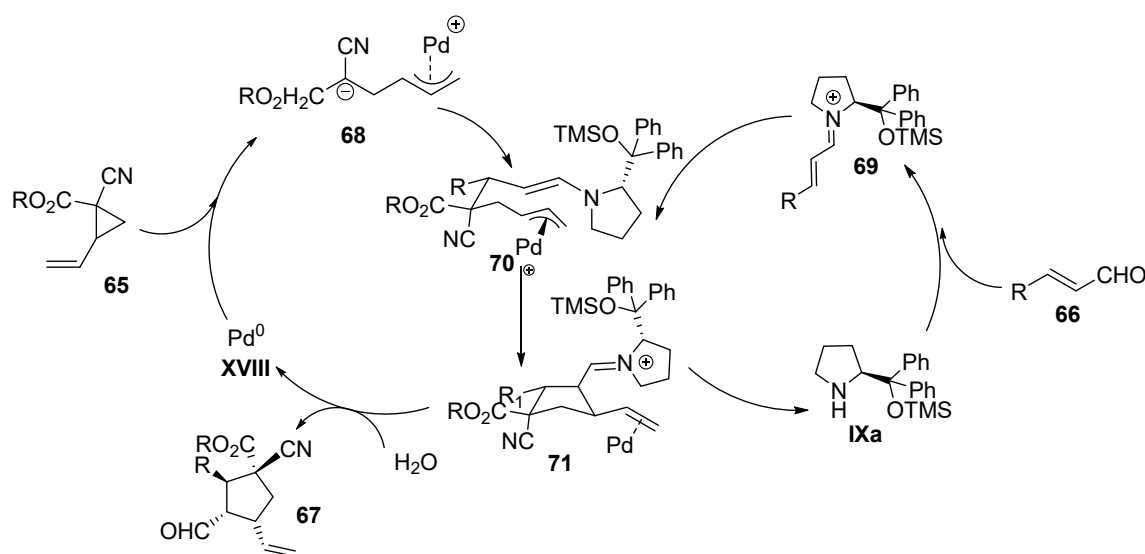
Cabe destacar la diferencia en la posición en la que se encuentran los sustituyentes en el anillo aromático. Aquellos en los que el sustituyente se encuentra en posición *orto* (**67h** y **67k**), la diastereoselectividad se ve afectada negativamente. Sin embargo, la enantioselectividad no se ve alterada.

La reacción tolera la presencia de diferentes sustituyentes en el anillo aromático tales como haluros (**67b**, **67c**, **67e**, **67g**, **67h** y **67i**) tanto en posición *orto*, *meta*, y *para*, permitiendo buenos rendimientos y diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades, a pesar de la presencia del catalizador de Pd(0).

Además, la reacción tolera grupos nitro, que retiran densidad electrónica tales como los ejemplos **67j** y **67o**, así como sustituyentes que ceden densidad tales como los grupos metoxi y metilo (**67f**, **67k** y **67l**) permitiendo obtener el producto con buenos rendimientos y diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades.

La única limitación fue cuando se utilizó un enal alifático, que reaccionó para obtener el producto en buenos rendimientos y enantioselectividades, pero la diastereoselectividad no fue totalmente buena (**67m**). Desafortunadamente, cuando se utilizó el enal derivado del glioxilato de etilo la reacción dio mezcla de complejos y fue imposible aislar cualquier producto de **67n**.

La configuración relativa y absoluta de los productos fue determinada por comparación con los datos presentados en la literatura y está de acuerdo con los mecanismos propuestos.<sup>142a</sup> Por último, se planteó el mecanismo de la reacción (Esquema 3.30).



**Esquema 3.30.** Mecanismo propuesto de la reacción.

Tal y como se ha descrito anteriormente, en primer lugar, el complejo de Pd(0) **XVIII** reacciona con el ciclopropano derivado del cianoéster **65**, mediante adición oxidante generando el complejo  $\pi$ -alílico **68**. Al mismo tiempo, se produce la reacción entre el aldehído **66** y el catalizador de la amina **IXa** generando el intermedio iminio **69**, que reacciona con el carbanión que se genera del complejo de Pd, **68**. Posteriormente, tras una reacción intramolecular se produce la formación del ciclopentano que por protonación e hidrólisis se regeneran ambos catalizadores liberando así el producto **67**.

Finalmente, se realizaron reacciones de derivatización sobre el producto **67d** actuando sobre los grupos funcionales para estudiar el alcance de la reacción (Esquema 3.31).

En primer lugar, se procedió a realizar la reacción a mayor escala, utilizando 4 mmol, lográndose resultados similares a los conseguidos con la reacción utilizando menores cantidades para la formación de **67d**.

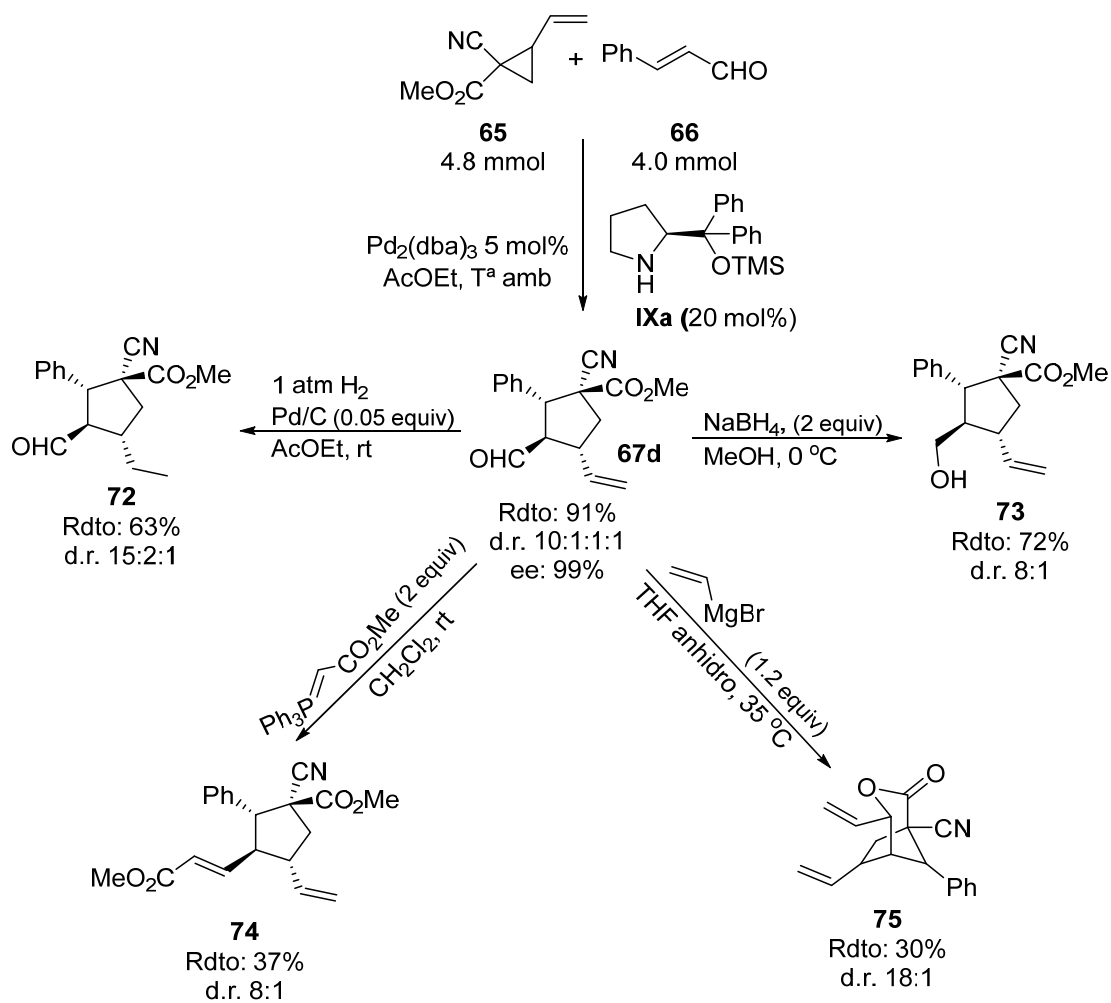
Posteriormente, se hicieron las correspondientes transformaciones del producto **67d** (Esquema 3.26). Para ello, se llevaron a cabo diferentes reacciones de reducción. El objetivo era poder llevarlas a cabo del modo más selectivo posible, puesto que al haber tantos grupos funcionales susceptibles de reacción la mezcla de productos podría ser un *hándicap* considerable.

Por consiguiente, se decidió actuar sobre el aldehído, haciendo reaccionar el producto **67d** con 2 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>, consiguiendo la obtención del alcohol **73**, con un rendimiento del 72%. Por otro lado, se exploró la reacción de reducción del alqueno, tratándolo con Pd/C en atmósfera de hidrógeno, generando la formación del alcano correspondiente **72**, con un rendimiento un poco inferior al anterior (63%) y buena diastereoselectividad.

A continuación, se realizó la reacción de Wittig, la cual permite la preparación de alquenos por reacción de un aldehído o cetona con un iluro de fósforo. La estereoquímica del alqueno resultante viene determinada por la estabilización del iluro. Con grupos R que retiran densidad electrónica, se estabiliza dicho intermedio predominando la formación de E-alquenos, mientras que con iluros no estabilizados, predomina la conformación Z. Así, se hizo reaccionar nuevamente **67d** con (trifenilfosfoaniliden)acetato de metilo, obteniéndose el alqueno **74** en conformación E con un rendimiento del 37%.



Por último, se llevó a cabo la reacción de Grignard. En este caso, los compuestos del tipo RMgX, se hacen reaccionar con compuestos carbonílicos, donde se produce la adición de un grupo R al C carbonílico y, por consiguiente, la formación del alcohol. Sin embargo, el resultado que tuvo lugar fue la formación de un biciclo fusionado debido a una ciclación intramolecular, dando lugar a la formación del producto **75**, que, a pesar de presentar un bajo rendimiento, se consiguió una elevada diastereoselectividad.



*Esquema 3.31.* Reacciones de derivatización.

## III.4. Conclusiones

De acuerdo con los resultados anteriormente presentados, se puede concluir que:

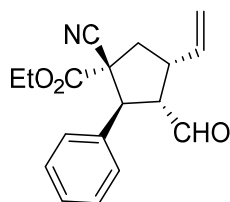
- Se ha desarrollado una nueva reacción en cascada basada en la catálisis sinérgica de vinilciclopropanos para la formación de ciclopentanos enantioméricamente enriquecidos. Para ello, se ha combinado la acción de un catalizador metálico, Pd(0) (5 mol%), con un organocatalizador derivado de prolina **IX** (20 mol%).
- La reacción de vinilciclopropanos con derivados de cianoéster permitió la formación de ciclopentanos con cuatro centros estereogénicos y con buenos resultados tanto de conversión como de enantioselectividad.
- La viabilidad de este procedimiento se ha demostrado no solo con la obtención de una amplia gama de ciclopentanos, sino también con la transformación de sus sustituyentes generando otros derivados de gran interés.

## III.5. Parte Experimental

### III.5.1 Procedimiento general de catálisis para la síntesis de los compuestos 67a-67o

En un vial cerrado se añade el catalizador de la amina secundaria 2-[difeníl{(trimetilsilil)oxil}metil] pirrolidina (**IXa**) (0.04 mmol, 13.02 mg), vinilciclopopano **65** (0.24 mmol, 36.28 mg), enal **66** (0.2 mmol, 6.43 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.01 mmol, 9.15 mg) y acetato de etilo (1ml). La reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se concentra a vacío y se purifica por columna cromatográfica con gel de sílice (AcOEt/Hex 8:2) para obtener los productos deseados **67**.

#### 1-Ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de etilo (**67a**)



**67a**

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.3, 4.00, 2.4 Hz, 5H), 5.71 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.9 Hz, H), 5.14 (d, *J* = 0.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.55 (dd, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 200.2, 167.6, 35.4, 135.1, 128.7, 128.6, 128.2, 118.5, 117.9, 63.2, 57.2, 55.3, 52.4, 4.6, 3.0, 14.0.

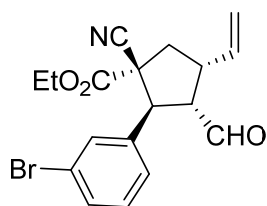
IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 2982, 1734, 1453, 1368, 1238, 1096, 930, 728, 700.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+K]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NKO<sub>3</sub>: 336.1205; encontrado: 336.1206

HPLC: Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min, λ = 210 nm); *t*<sub>min</sub> = 17.6 min, *t*<sub>max</sub> = 23.5 min; 95% ee.

Rendimiento: 38 mg, 0.128 mmol (64%); aceite amarillo; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +11.9 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>) (Catalizador *R*); r.d. = 16:3:3:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

#### 2-(3-Bromofenil)-1-ciano-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de etilo (**67b**)



**67b**

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.60 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.17 (ddd,  $J = 12.2, 10.7, 6.8$  Hz, 3H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.24 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.18 (tdd,  $J = 7.1, 6.4, 2.4$  Hz, 3H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.7, 167.3, 137.5, 135.2, 131.7, 131.6, 10.3, 26.6, 122.8, 118.9, 117.6, 63.4, 57.0, 55.1, 51.6, 43.4, 42.9, 14.0.

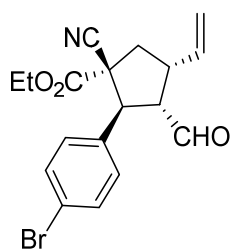
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 1734, 1595, 1567, 1477, 1431, 1236, 1076, 930, 855, 790, 471.

HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_3$ : 398.0371; encontrado: 398.0362.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{min}} = 17.6$  min,  $t_{\text{máx}} = 24.0$  min; 93% ee.

Rendimiento: 57 mg, 0.152 mmol (76%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.3$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 20:7:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 2-(4-Bromofenil)-1-ciano-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de etilo (67c)



**67c**

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.66 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.66 (dd,  $J = 13.3, 6.8$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 13.3, 9.5$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

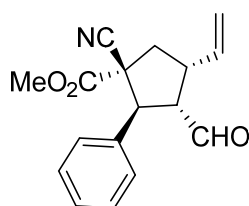
$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.8, 167.3, 135.2, 134.2, 132.4, 131.9, 129.9, 129.6, 122.7, 118.7, 117.7, 63.4, 57.2, 55.0, 51.5, 43.4, 43.0, 14.0.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{19}BrNO_3$ : 376.0543; encontrado: 376.0548.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm);  $t_{\min}$  = 17.5 min,  $t_{\max}$  = 26.9 min; 98% ee.

Rendimiento: 61 mg, 0.162 mmol (81%); aceite amarillo;  $[\alpha]_D^{23}$  = -104 (c 0.6,  $CHCl_3$ ) (Catalizador *S*); r.d. = 14:2:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67d)



**67d**

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.68 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 6.79 (ddd,  $J$  = 17.0, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 2.64 (dd,  $J$  = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J$  = 13.3, 9.6 Hz, 1H).

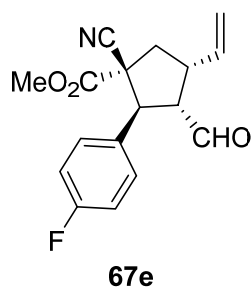
$^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.1, 168.1, 15.3, 135.0, 128.8, 128.6, 128.1, 118.6, 117.8, 57.1, 55.3, 53.8, 52.4, 43.6, 43.1.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{18}NO_3$ : 284.1281; encontrado: 284.1266.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm);  $t_{\min}$  = 19.0 min,  $t_{\max}$  = 23.6 min; >99% ee.

Rendimiento: 56 mg, 0.190 mmol (99%); aceite amarillo;  $[\alpha]_D^{22}$  = -31.0 (c 3.5,  $CHCl_3$ ) (Catalizador *S*); r.d. = 25:3:2:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-2-(4-fluorofenil)-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67e)



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.66 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.76 (ddd,  $J = 16.9, 1.0, 8.5$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.32 (dd,  $J = 14.0, 10.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.9, 168.0, 135.2, 130.8, 129.9, 129.8, 118.7, 115.9, 115.7, 57.2, 55.2, 53.8, 51.6, 43.4, 43.0.

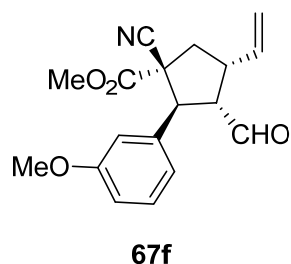
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 1742, 1604, 1512, 1436, 1241, 1162, 1015, 930, 842, 802, 707, 568.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}_3$ : 302.1103; encontrado: 302.1105.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{min}} = 14.1$  min,  $t_{\text{máx}} = 17.1$  min; 99% ee.

Rendimiento: 43 mg, 0.144 mmol (72%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +59.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 21:2:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-(3-metoxifenil)-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67f)



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.63 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.67-6.79 (m, 3H), 5.80-5.68 (m, 1H), 5.26 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.30 (dd,  $J = 13.3, 9.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.1, 168.1, 159.8, 136.5, 135.3, 129.8, 120.3, 118.7, 114.1, 114.0, 113.9, 57.0, 55.24, 55.22, 53.8, 52.4, 43.6, 43.2.

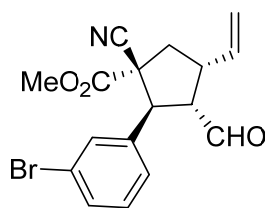
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2837, 1739, 1601, 1584, 1492, 1435, 1246, 1162, 930, 654, 767.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_4$ : 336.1203; encontrado: 336.1206.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH}$  = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm);  $t_{\text{mín}}$  = 35.2 min,  $t_{\text{máx}}$  = 42.3 min; >99% ee.

Rendimiento: 45 mg, 0.144 mmol (72%); aceite amarillo; pto. fusión 115-126°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  = -9.4 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *S*); r.d. = 11:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 2-(3-Bromofenil)-1-ciano-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67g)



**67g**

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.60 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.68 (ddd,  $J$  = 17.0, 10.0, 8.5 Hz, 1H), 5.24 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 5.15 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 4.19 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.57 (dd,  $J$  = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J$  = 13.4, 9.8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.7, 167.8, 137.5, 135.1, 131.8, 131.4, 130.4, 126.7, 122.8, 118.9, 117.5, 56.9, 55.0, 53.9, 51.6, 43.5, 43.1.

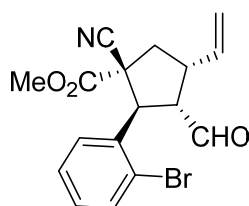
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 1740, 1722, 1595, 1568, 1473, 1433, 1249, 1024, 930, 752, 544.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3$ : 384.0200; encontrado: 384.0206.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH}$  = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm);  $t_{\text{mín}}$  = 22.9 min,  $t_{\text{máx}}$  = 31.0 min; 97% ee.

Rendimiento: 51 mg, 0.140 mmol (70%); aceite amarillo; Pto fusión 109-113°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  = +12.3 (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 17:4:2:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

## 2-(2-Bromofenil)-1-ciano-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67h)



67h

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.66 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.57 (td,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J = 17.0, 10.1, 8.6$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J = 13.3, 9.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.5, 167.3, 135.03, 134.95, 133.2, 129.9, 129.1, 127.9, 125.9, 118.7, 118.0, 59.7, 54.1, 52.6, 50.4, 43.9, 42.1.

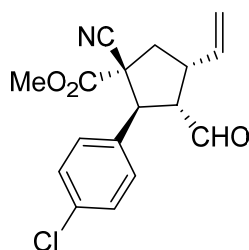
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2848, 1744, 1722, 1473, 1434, 1248, 1103, 931, 753, 573.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3$ : 384.0215; encontrado: 384.0206.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{mín}} = 25.2$  min,  $t_{\text{máx}} = 35.7$  min; 99% ee.

Rendimiento: 56 mg, 0.156 mmol (78%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -18.8$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *S*); r.d. = 10:4:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

## 1-Ciano-2-(4-clorofenil)- 3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilto de metilo (67i)



67i

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.59 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.35-7.02 (m, 4H), 5.75-5.62 (m, 1H), 5.23 (dd,  $J = 16.9, 3.2$  Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (ddd,  $J = 12.3, 10.2, 3.7$  Hz, 2H), 2.57 (dd,  $J = 13.3, 7.0$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J = 13.3, 9.7$  Hz, 1H).



$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.8, 167.9, 135.1, 14.6, 133.6, 129.5, 129.1, 118.8, 117.6, 7.1, 55.0, 53.9, 51.6, 43.4, 43.1.

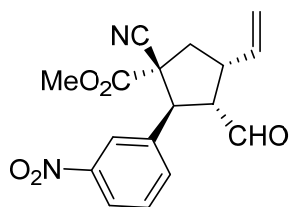
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 1740, 1439, 1435, 1416, 1248, 1092, 928, 835.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNNaO}_3$ : 340.0708; encontrado: 340.0711.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{mín}} = 15.1$  min,  $t_{\text{máx}} = 35.2$  min; 99% ee.

Rendimiento: 43 mg, 0.134 mmol (67%); sólido blanco; pto. fusión: 115-123  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.8$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 15:2:2:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-(3-nitrofenil)-4-vinilcilpencil-1-carboxilato de metilo (67j)



**67j**

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.70 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J = 7.8, 3.4$  Hz, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.35 (dd,  $J = 16.9, 5.6$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.3, 167.6, 148.5, 137.5, 134.8, 134.3, 129.9, 23.6, 123.4, 119.2, 117.3, 57.0, 54.8, 54.1, 51.1, 43.3, 43.0.

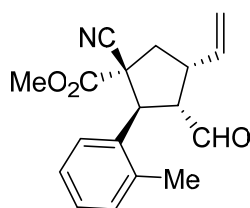
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 1742, 1604, 1512, 1436, 1241, 1162, 1015, 930, 842, 802.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5$ : 351.0960; encontrado: 351.0951.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{mín}} = 12.6$  min,  $t_{\text{máx}} = 30.4$  min; 99% ee.

Rendimiento: 58 mg, 0.176 mmol (66%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.0$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 16:6:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-(2-metilfenil)-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67k)



67k

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.66 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 5.86-5.73 (m, 1H), 5.33 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 6.6, 3.7$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.60 (dt,  $J = 9.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.2, 168.4, 137.4, 135.2, 134.0, 130.7, 128.1, 127.3, 126.4, 118.6, 117.5, 59.9, 53.8, 47.2, 44.1, 43.4, 19.5.

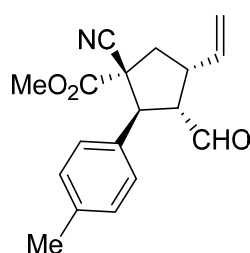
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 1752, 1640, 1595, 1568, 1473, 1433, 1249, 1024, 930, 755.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ : 320.153; encontrado: 320.1257.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 97.5:2.5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{min}} = 20.8$  min,  $t_{\text{max}} = 29.3$  min; 99% ee.

Rendimiento: 43 mg, 0.144 mmol (72%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.3$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 11:4:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-(4-metilfenil)-4-vinilciclopentil-1-carboxilato (67l)



67l

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 5.77-5.65 (m, 1H), 5.21 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 10.0, 0.7$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.30 (ddd,  $J = 10.2, 7.4, 3.9$  Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.3, 168.2, 138.4, 135.4, 131.9, 129.6, 128.0, 118.5, 117.9, 57., 55.4, 53.7, 52.2, 43.6, 43.1, 21.1.

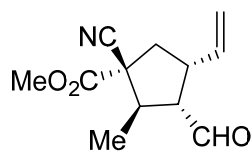
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 2955, 2849, 1742, 1720, 1641, 1530, 1436, 1351, 1251, 1000, 931, 839.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{KNO}_3$ : 336.1001; encontrado: 336.0997.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{min}} = 19.9$  min,  $t_{\text{máx}} = 31.7$  min; 99% ee.

Rendimiento: 42 mg, 0.140 mmol (70%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 20:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-metil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (67m)



67m

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 5.70 (dt,  $J = 19.0, 9.5$  Hz, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.58 (dddd,  $J = 35.0, 23.3, 13.8, 8.6$  Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 3 H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.7, 168.3, 135.6, 119.6, 118.2, 59.2, 53.8, 46.2, 43.8, 42.4, 42.2, 15.3.

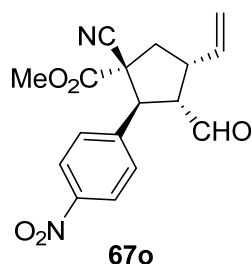
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 1738, 1641, 436, 1386, 1247, 924.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ : 244.0942; encontrado: 244.0944.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 95:5$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{min}} = 16.3$  min,  $t_{\text{máx}} = 18.7$  min; 67% ee.

Rendimiento: 35 mg, 0.158 mmol (79%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +12.1$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 3:3:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### 1-Ciano-3-formil-2-(4-nitrofenil)-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (3o)



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.68 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.21–8.18 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 2H), 5.75 (ddd,  $J = 16.8, 9.8, 5.2$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 16.8, 4.2$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 9.9, 3.7$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.35–2.28 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 199.3, 167.5, 148.0, 142.6, 134.8, 129.4, 124.0, 119.2, 117.3, 57.2, 54.7, 54.1, 51.2, 43.3, 43.2.

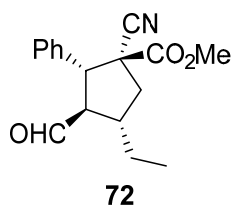
IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2849, 1743, 1721, 1605, 1435, 1349, 1252, 1014, 932, 738, 698.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ : 329.1121; encontrado: 329.1132.

HPLC: Columna Chiralpak AY-H ( $\text{AcOEt}/i\text{-PrOH} = 70:30$ , velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda = 210$  nm);  $t_{\text{mín}} = 14.7$  min,  $t_{\text{máx}} = 39.2$  min; 99% ee.

Rendimiento: 31 mg, 0.94 mmol (47%); aceite amarillo;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +38$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Catalizador *R*); r.d. = 19:3:1:1 (cálculo basado en el crudo del espectro de RMN).

### Síntesis de 1-ciano-4-etil-2-fenil-3-formilciclopentil-1-carboxilato de metilo (72)



En un matraz de dos bocas que contiene 1 mL de AcOEt se añade 1-ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (**67d**) (0.2 mmol, 56.66 mg) y Pd/C (0.01 mmol, 10.64 mg). El matraz se somete a vacío para eliminar el aire y se llena de  $\text{H}_2$  dos veces. La reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. Posteriormente, el crudo se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con acetato de etilo. El producto

hidrogenado es purificado por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 5:1) obteniéndose un aceite correspondiente al compuesto **72** (Rdto.: 63%).

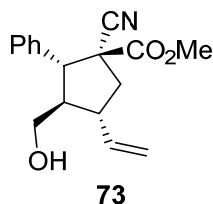
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 5H), 4.22 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (td,  $J = 10.6, 2.3$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 21.7, 10.9, 5.8$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 12.9, 6.8$  Hz, 1H), 2.06 (dd,  $J = 13.0, 11.0$  Hz, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 0.93 (dd,  $J = 8.7, 6.0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 201.0, 168.3, 135.4, 128.8, 128.5, 128.2, 118.0, 56.6, 55.3, 53.7, 52.7, 43.6, 42.3, 24.7, 12.7.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 1738, 1605, 1520, 1451, 1346, 1268, 1154, 733, 700.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ : 308.1263; encontrado: 308.1257.

### Síntesis de 1-ciano-2-fenil-3-(hidroximetil)-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (**73**)



En un tubo de reacción, se disuelve 1-ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentanol-1-carboxilato de metilo (**67d**) (0.4 mmol, 113.33 mg) en MeOH (2mL) a 0 °C y se añade  $\text{NaBH}_4$  (0.21 mmol, 7.94 mg). La mezcla se agita y se monitoriza la reacción por TLC. Posteriormente, se añade una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  al crudo de la reacción. La reacción se extrae con AcOEt (3 x 1 mL) y la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Finalmente, se evapora y se purifica por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 3:1) obteniéndose el alcohol **73** (Rdto: 72%).

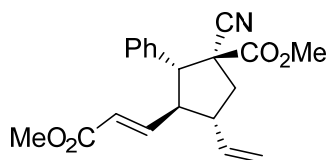
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.34-7.22 (m, 5H), 6.00 (ddd,  $J = 17.1, 10.1, 9.0$  Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J = 17.1, 1.1$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 10.2, 0.8$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.52 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 13.3, 7.5$  Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J = 13.3, 9.2$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.0, 137.6, 135.6, 128.8, 128.5, 128.4, 118.4, 117.5, 61.1, 55.4, 54.9, 53.6, 47.7, 43.0, 42.9.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 384, 2930, 2658, 1715, 1640, 1495, 1250, 108, 734, 702.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{17}H_{19}NNaO_3$ : 308.1263; encontrado: 308.1257.

### Síntesis de 1-ciano-2-fenil-3-[(*E*)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-vinilciclopentil-1-carboxilato de metilo (74)



74

En un tubo de reacción, se añade 1-ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentanol-1-carboxilato de metilo (**67d**) (0.2 mmol, 56.66 mg) y (trifenilfosfoaniliden)acetato de metilo (0.4 mmol, 133.74 mg) a 2 mL de  $CH_2Cl_2$  y la mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Después, se evapora y el crudo de la reacción se purifica por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt 2:1) dando lugar a un aceite amarillo (**74**, Rdto:37%).

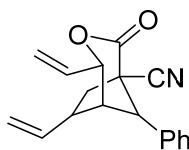
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.27-7.19 (m, 5H), 6.69 (dd,  $J = 15.7, 8.7$  Hz, 1H), 5.74 (ddd,  $J = 16.7, 10.5, 8.7$  Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J = 15.7, 1.0$  Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 5.05 (dd,  $J = 5.4, 4.3$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3 H), 3.57 (s, 4H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.7, 7.7$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 13.7, 8.2$  Hz, 1H).

$^{13}C$ -RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.7, 166.1, 146.0, 136.7, 134.5, 128.8, 128.6, 128.2, 123.3, 118.1, 117.4, 57.2, 55.7, 53.7, 51.5, 48.2, 44.8, 42.7.

IR ( $CH_2Cl_2$ ) ( $cm^{-1}$ ): 2952, 1738, 1718, 1655, 1497, 1434, 1254, 1169, 1137, 982, 920, 721, 700.

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{20}H_{21}NNaO_4$ : 362.1365; encontrado: 362.1363.

### Síntesis del 8-fenil-2-oxo-4,6-divinil-3-oxabicyclo[3.2.1]octano carbonitrilo (75)



75

En un matraz previamente secado, se disuelve 1-ciano-2-fenil-3-formil-4-vinilciclopentanil-1-carboxilato de metilo (**67d**) (0.176 mmol, 49.65 mg) en THF (1.76 mL) y se agita durante 10 min. bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) a 0 °C. A la mezcla se le añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (0.211, 27.70 mg). La reacción se calienta hasta temperatura ambiente y, posteriormente, se calienta a 35 °C durante toda la noche. Después, se adiciona NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 mL) y se extrae la fase orgánica con Et<sub>2</sub>O (3 x 1 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 1 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora a vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt, 5:1) obteniéndose un aceite (**75**, Rdto: 30%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.46-7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 3H), 5.92–5.79 (m, 2H), 5.50 (dd, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 14.6, 11.4 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 167.0, 135.6, 135.3, 134.7, 129.1, 128.2, 127.5, 119.4, 118.4, 116.3, 79.6, 50.2, 49.6, 47.8, 41.0, 38.9.

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 2969, 2658, 1740, 1640, 1210, 1126, 728, 700.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub>: 302.1147; encontrado: 302.1151.

# Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -APT RMN de los compuestos 67a-67o

## Figura S3.1. Espectro de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto 67a

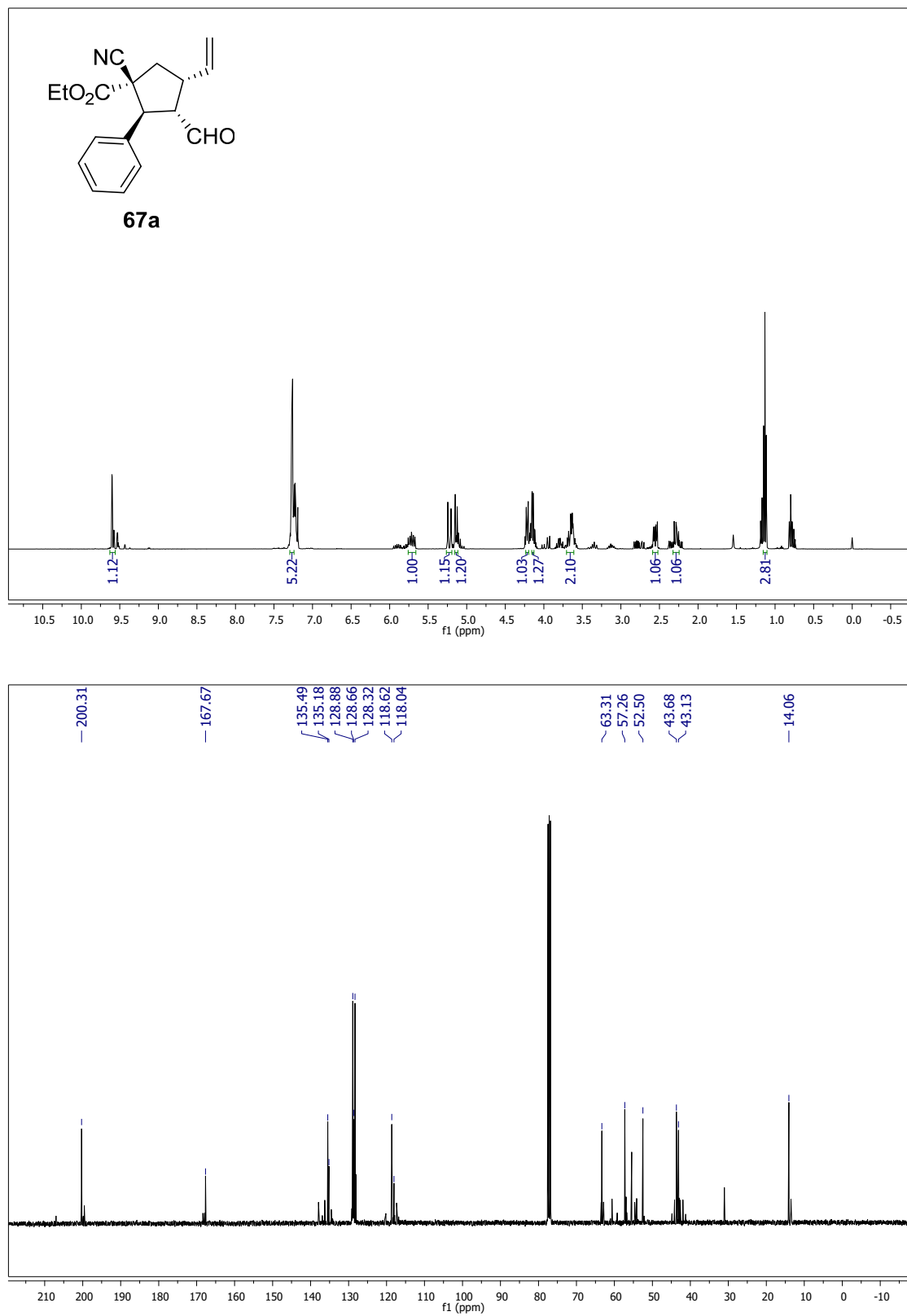




Figura S3.2. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67b**

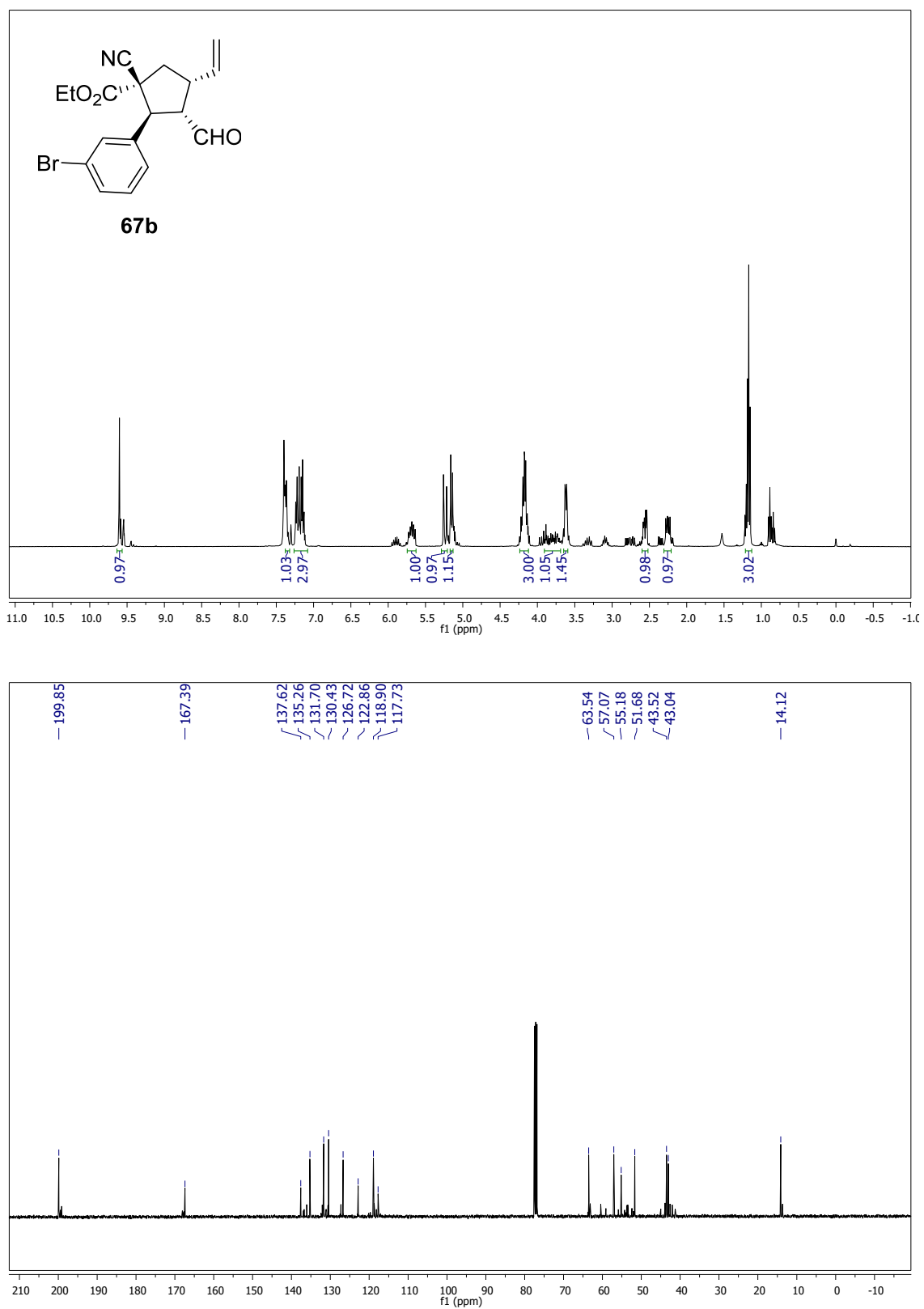


Figura S3.3. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67c**

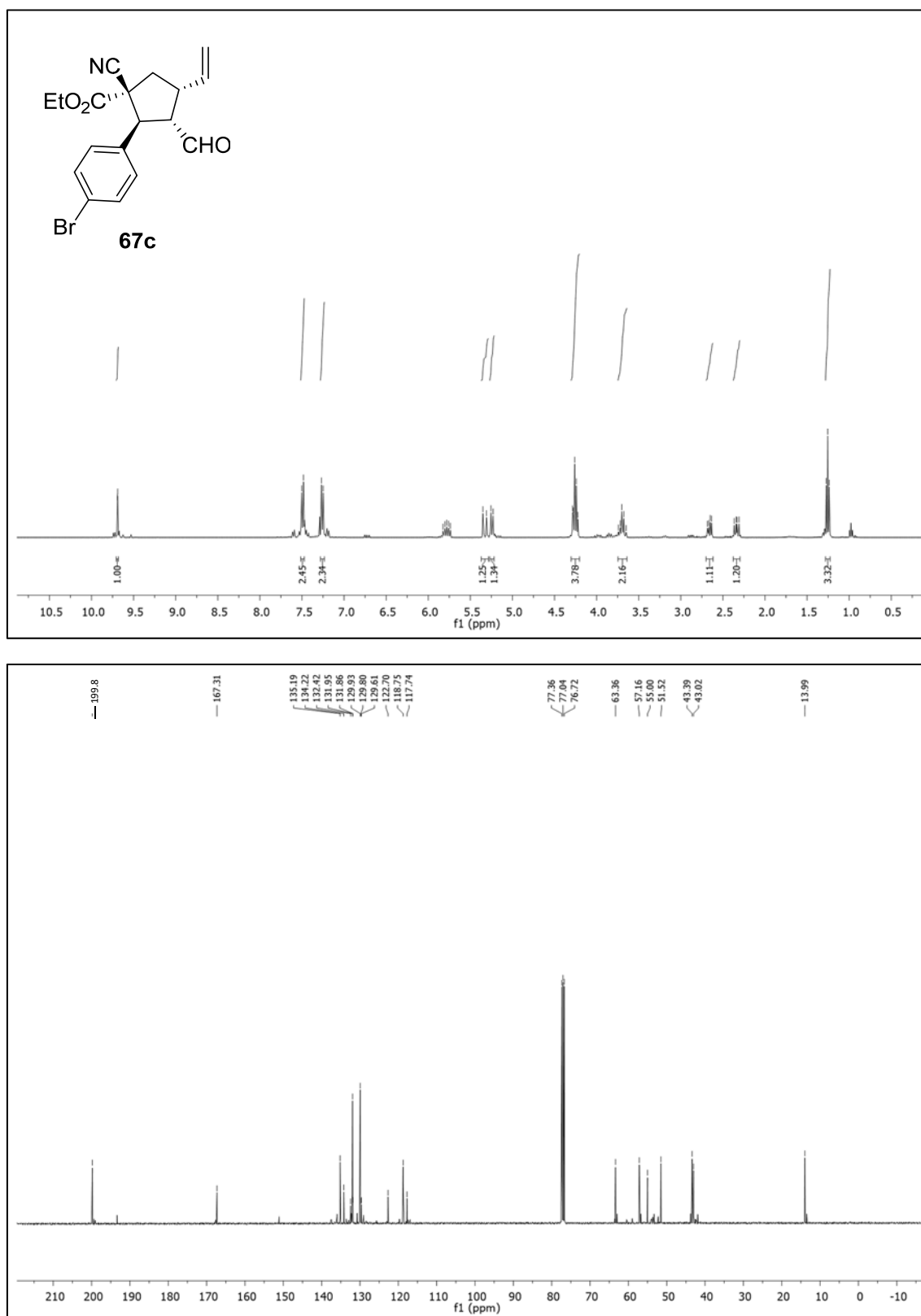


Figura S3.4. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67d**

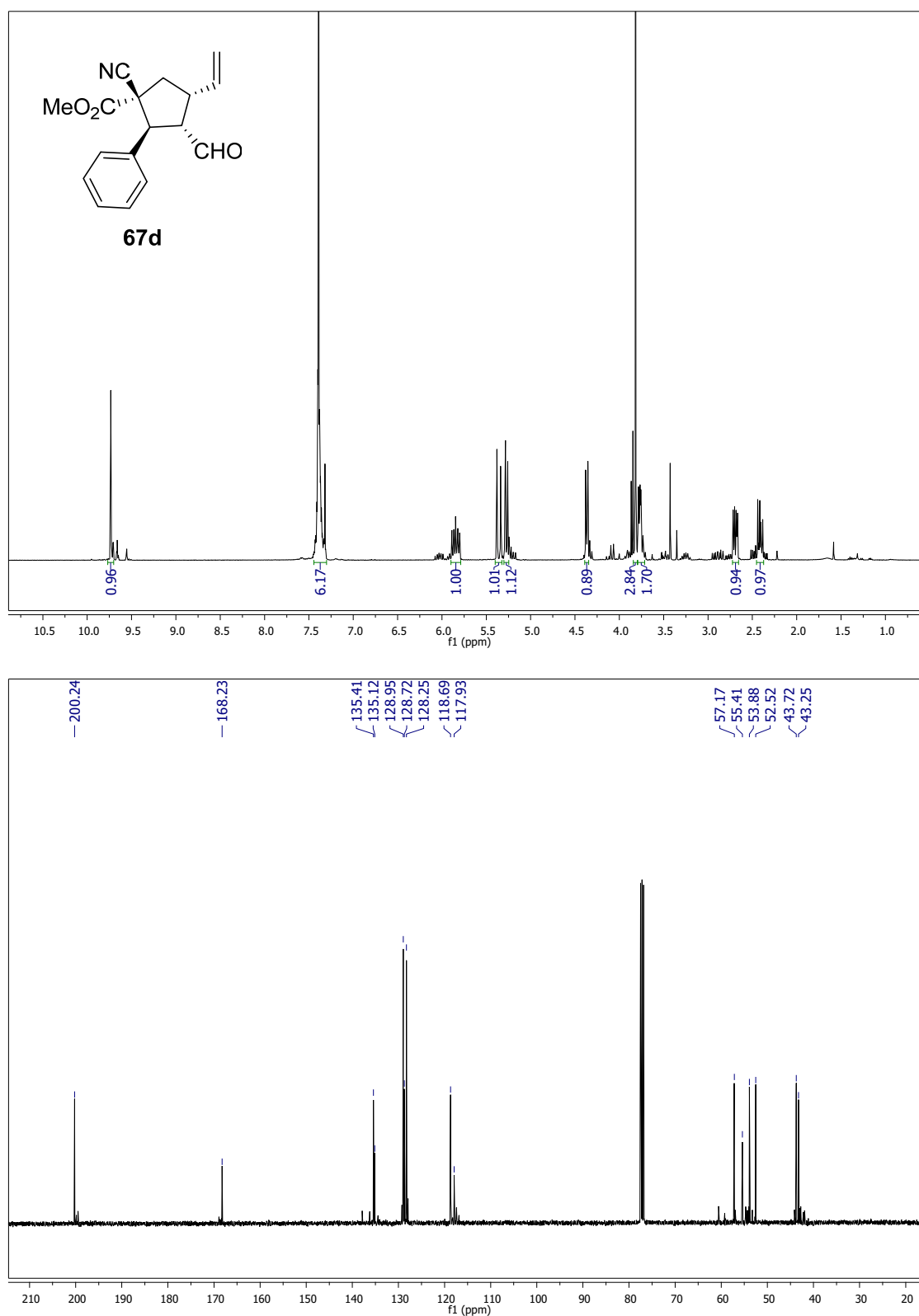


Figura S3.5. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67e**

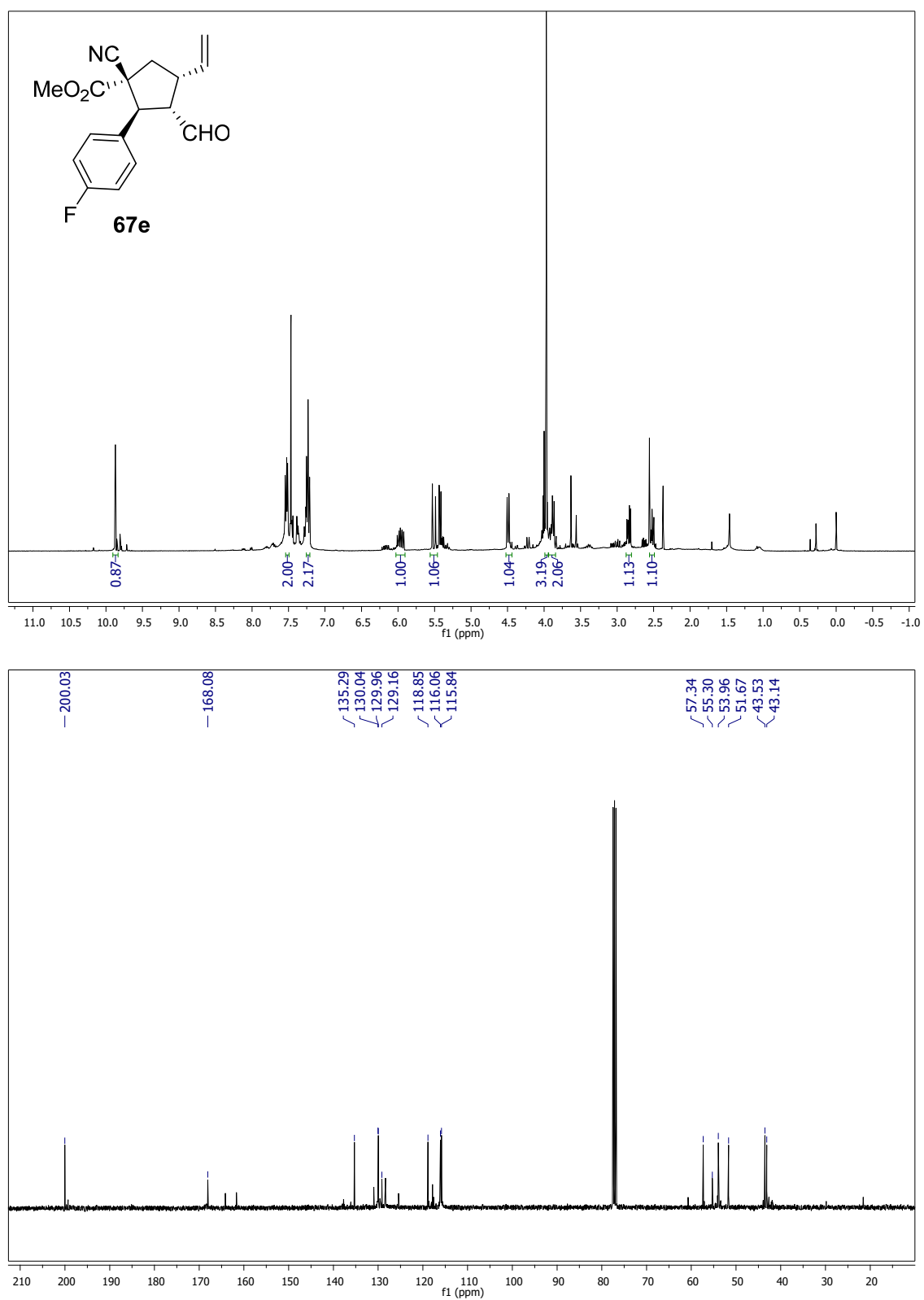


Figura S3.6. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67f**

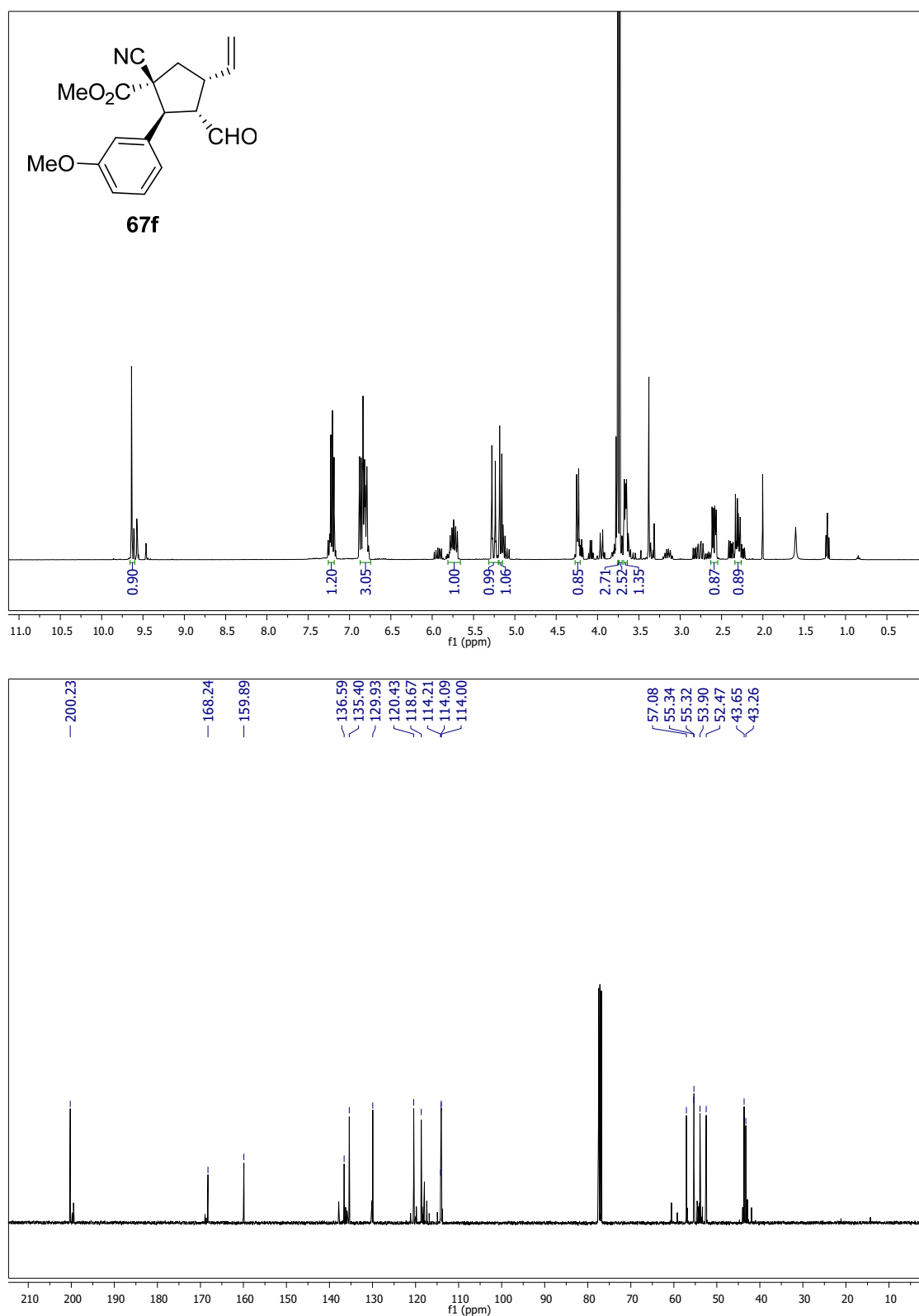


Figura S3.7. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67g**

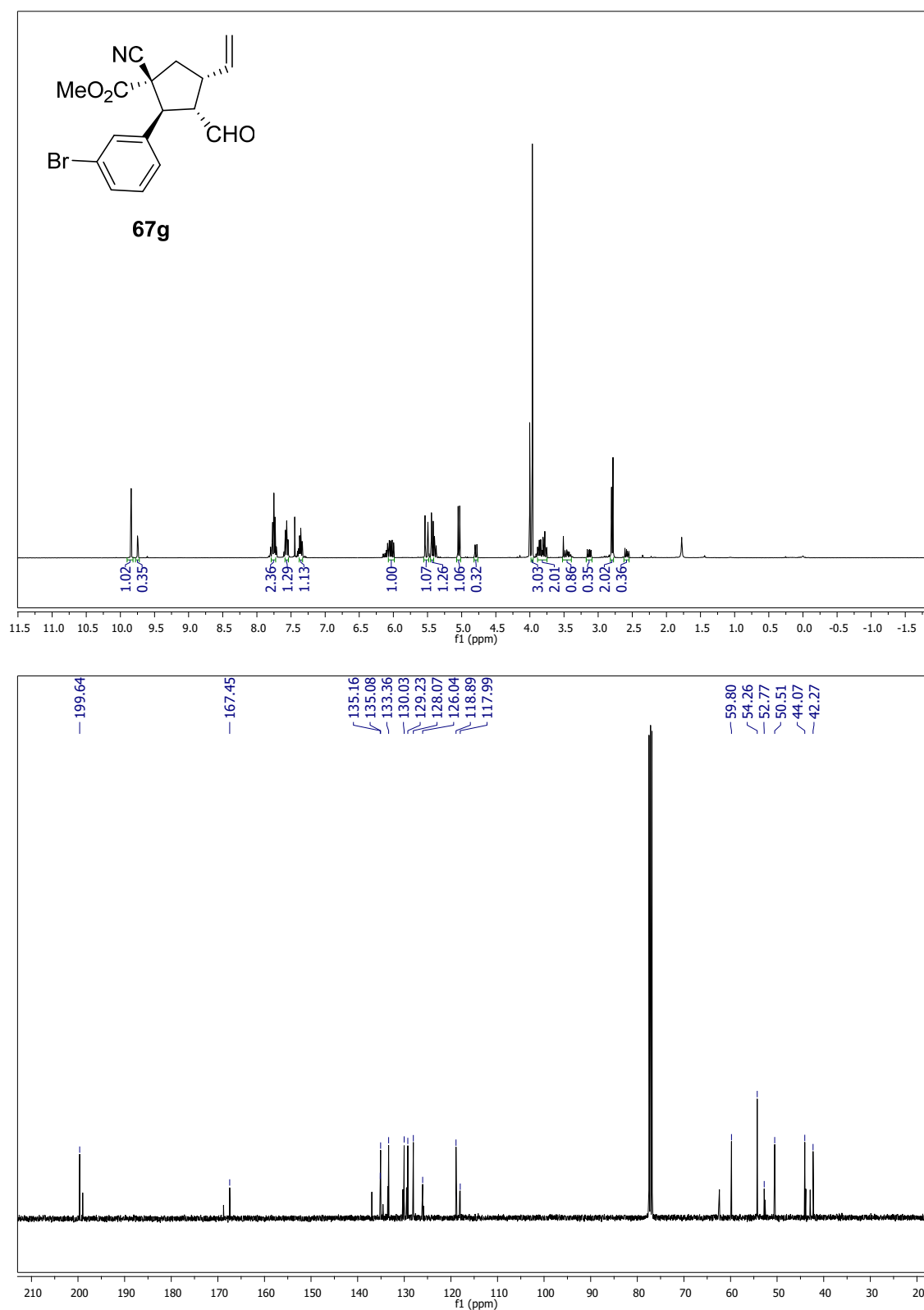


Figura S3.8. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67h**

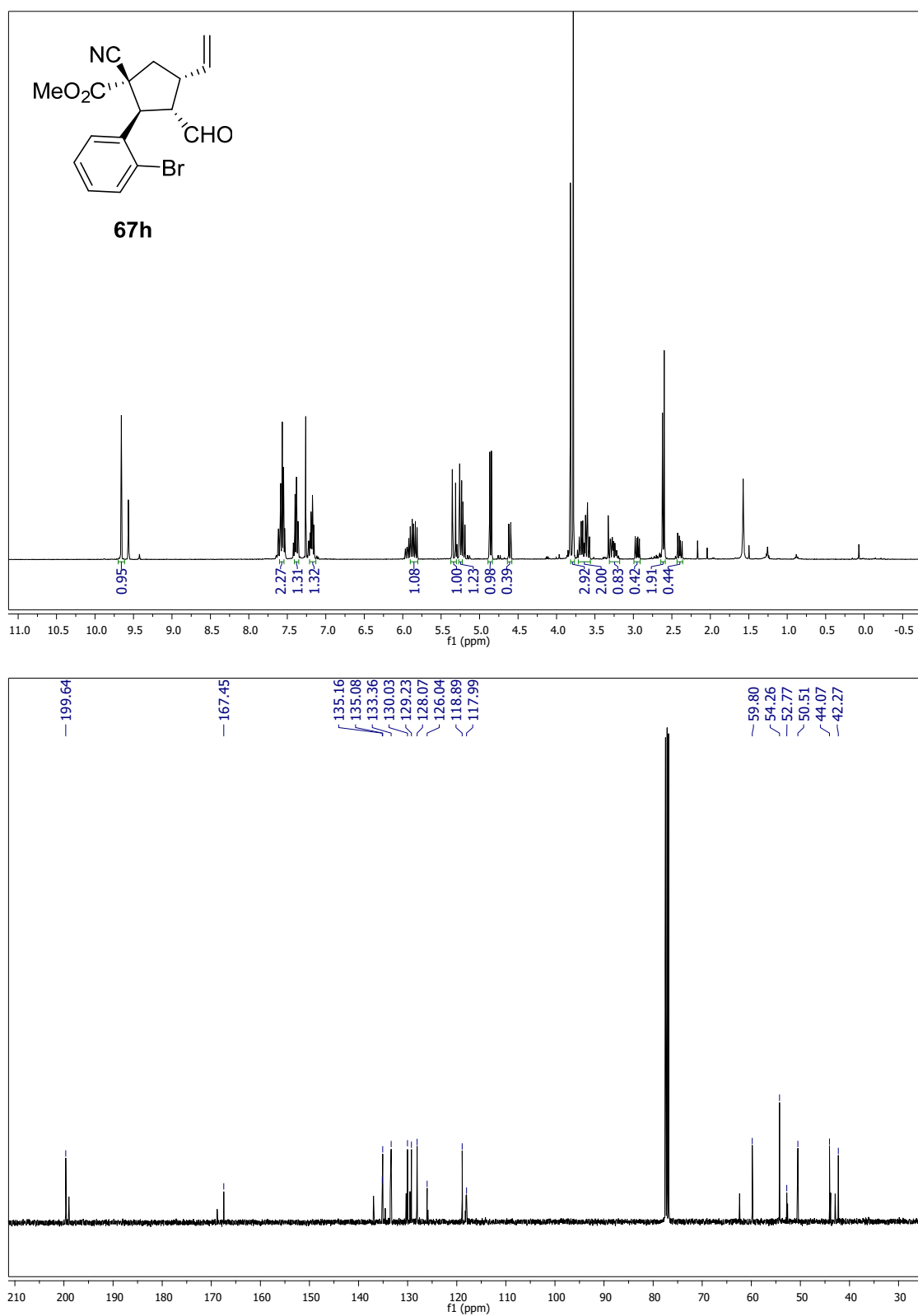


Figura S3.9. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67i**

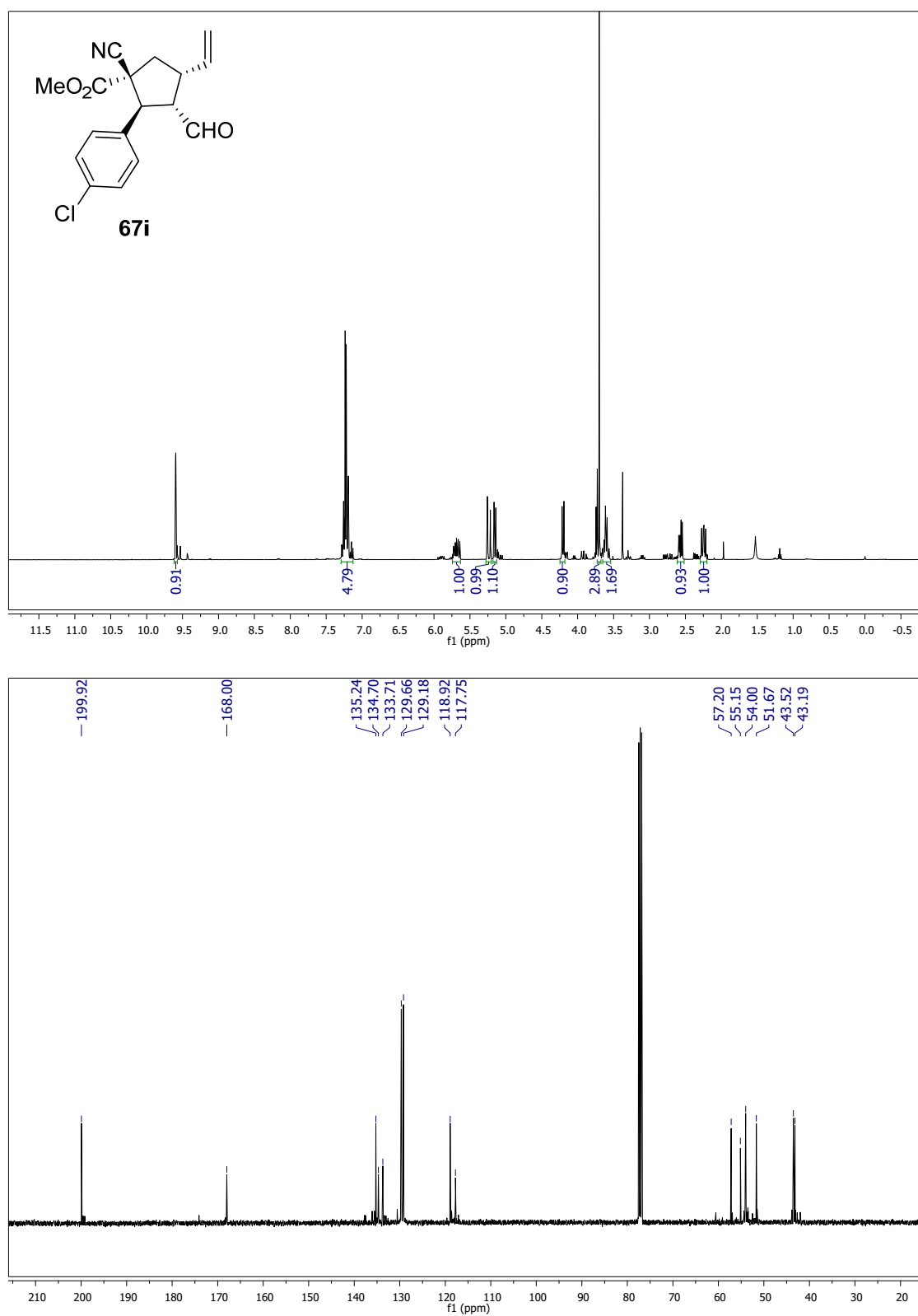




Figura S3.10. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67j**

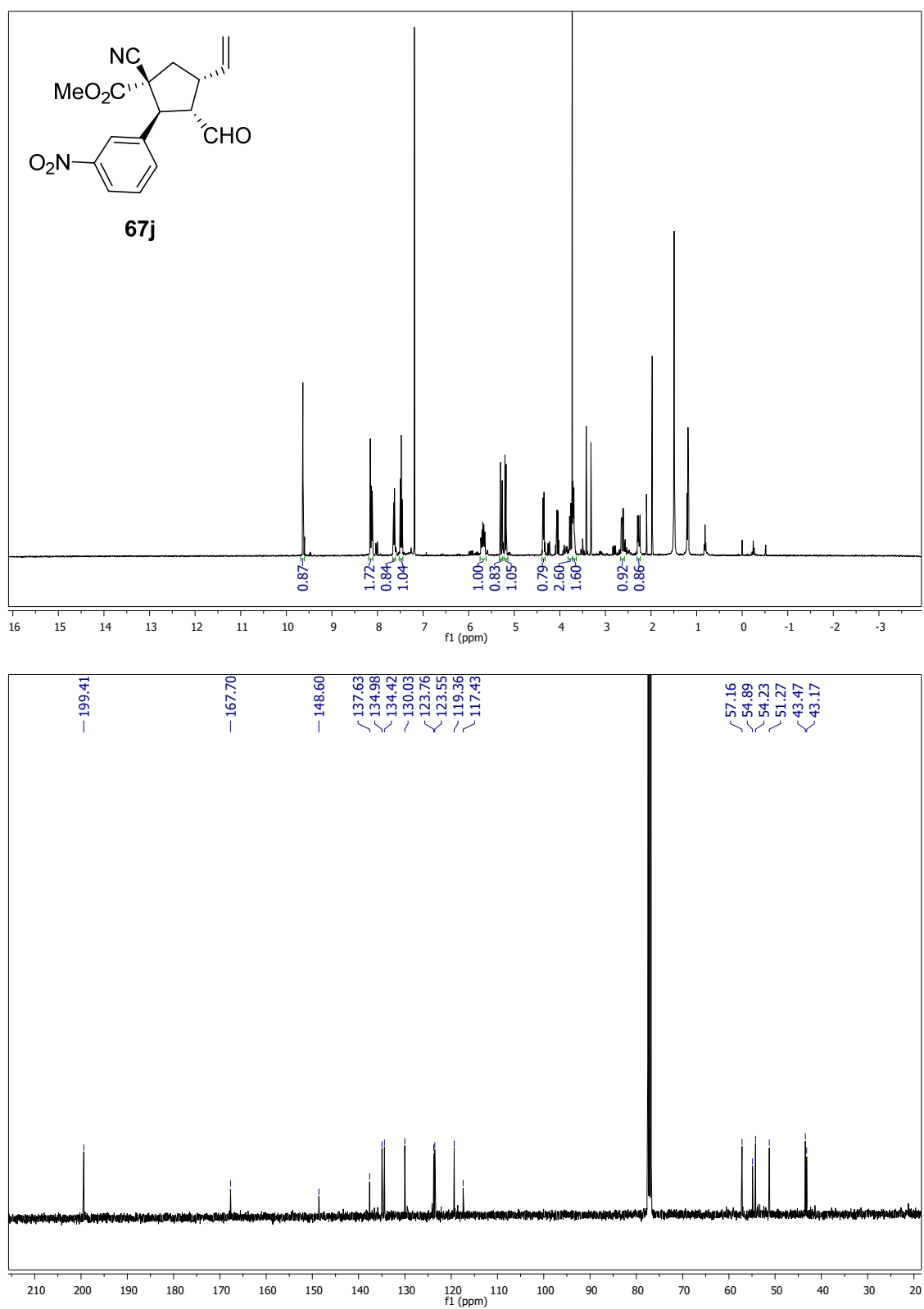


Figura S3.11. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67k**

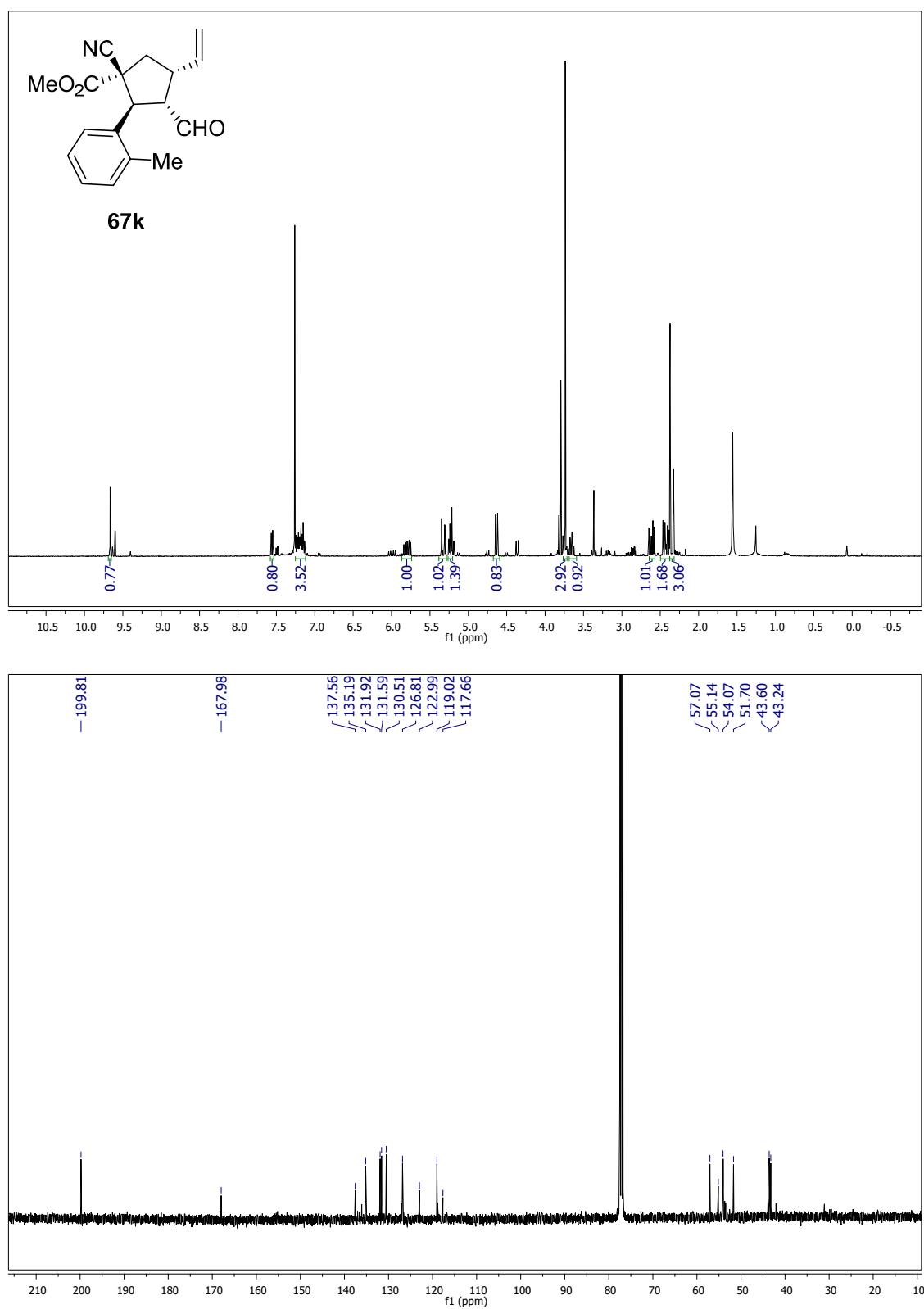


Figura S3.12. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **671**

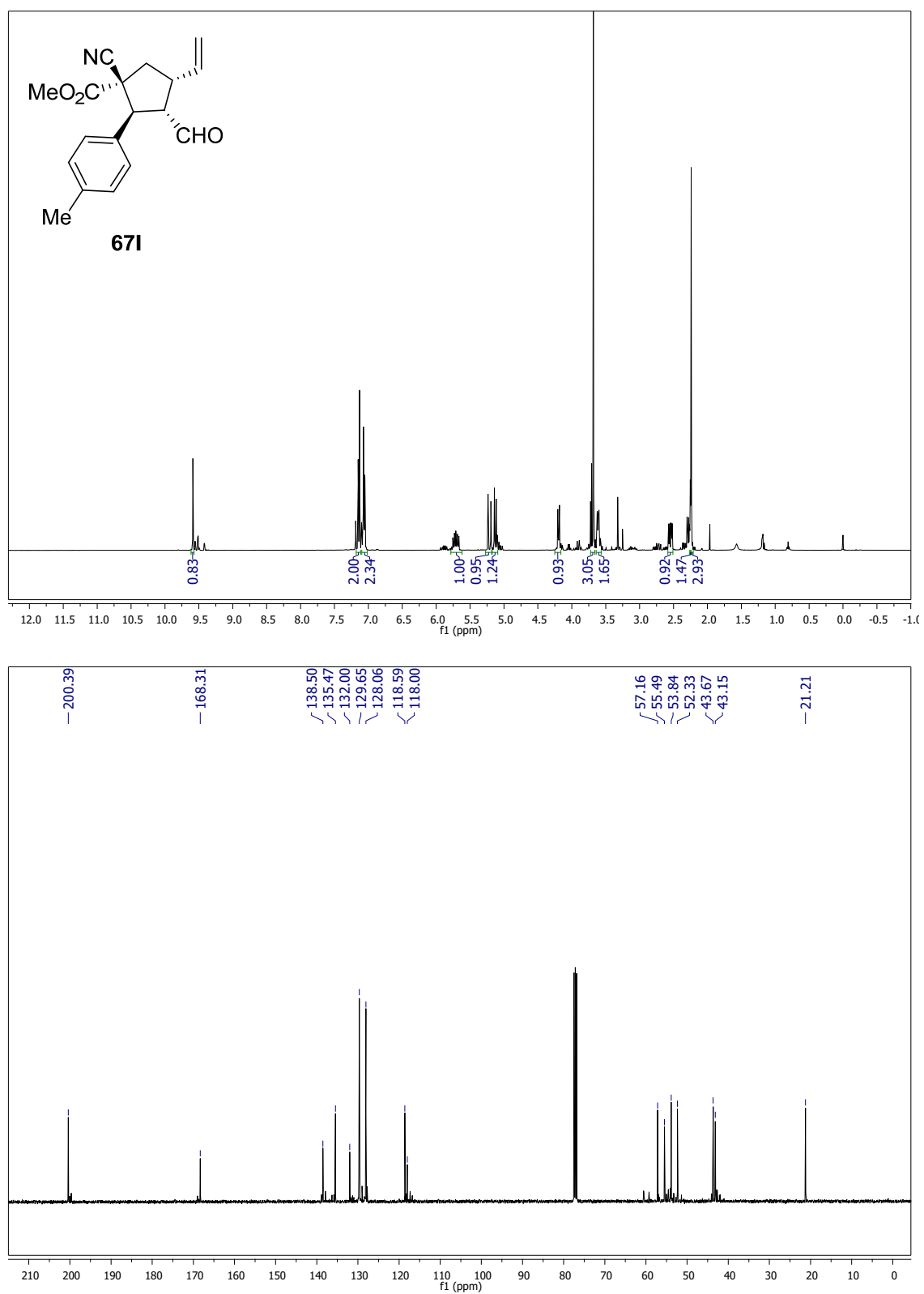


Figura S3.13. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67m**

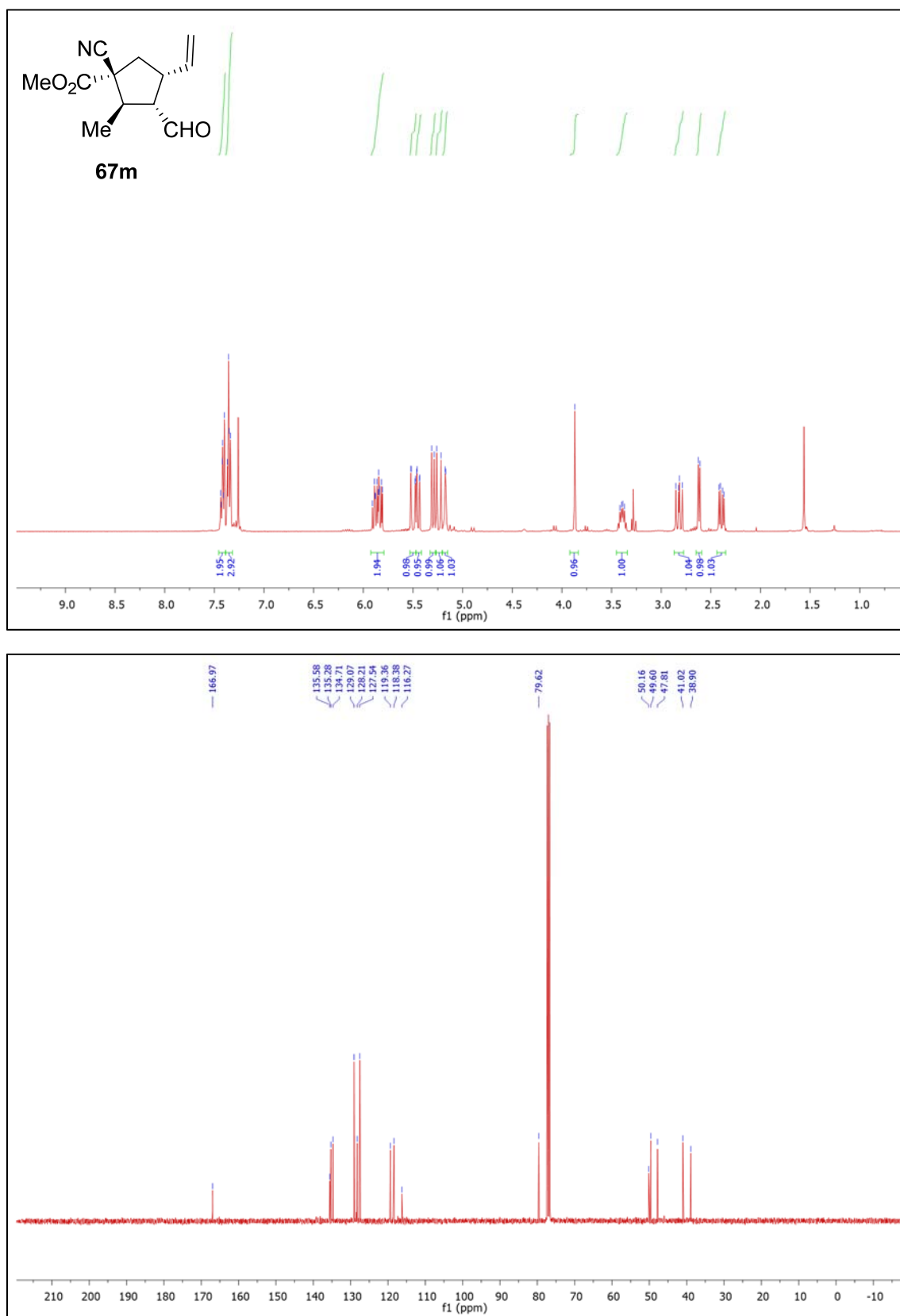


Figura S3.14. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67n**

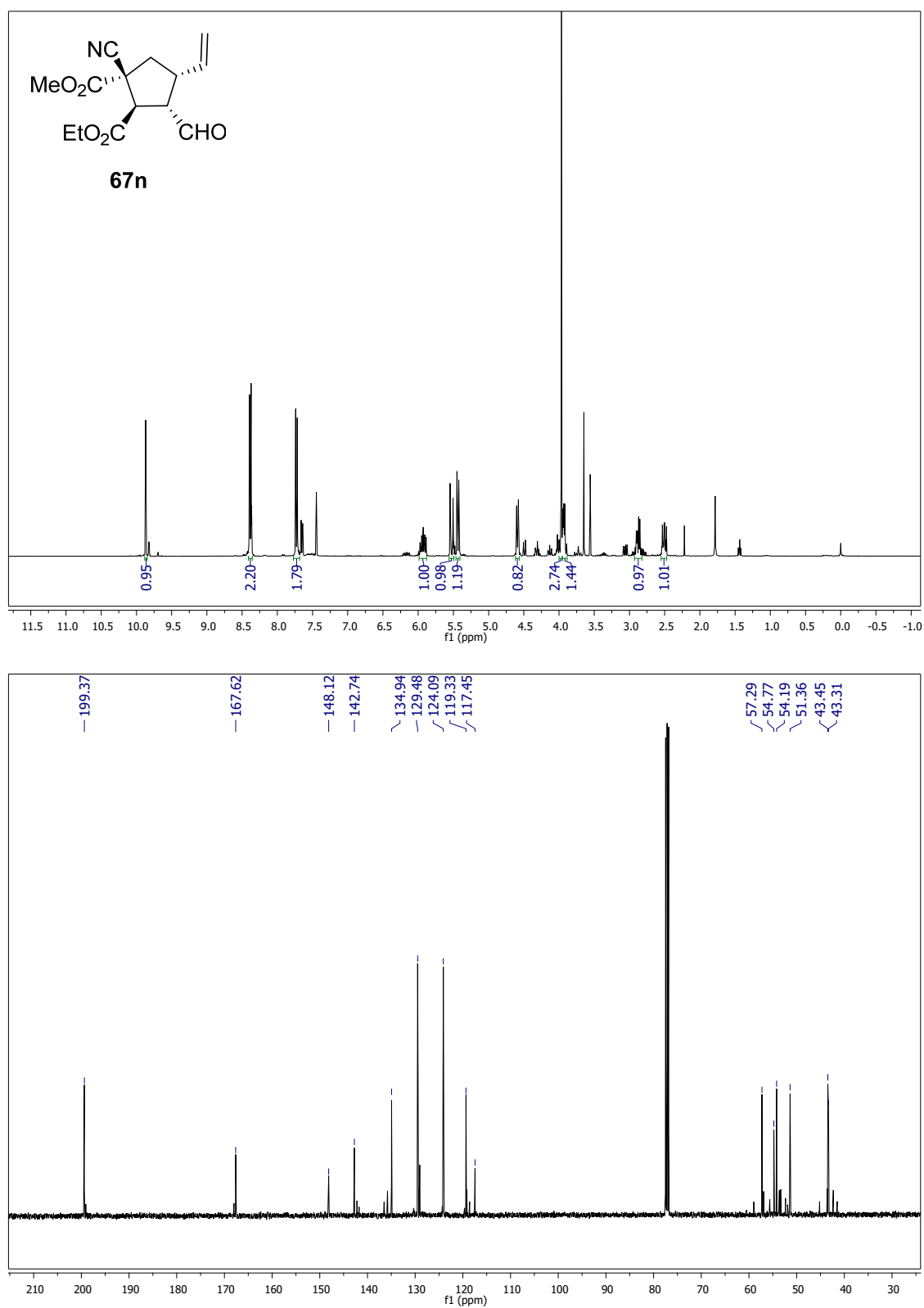
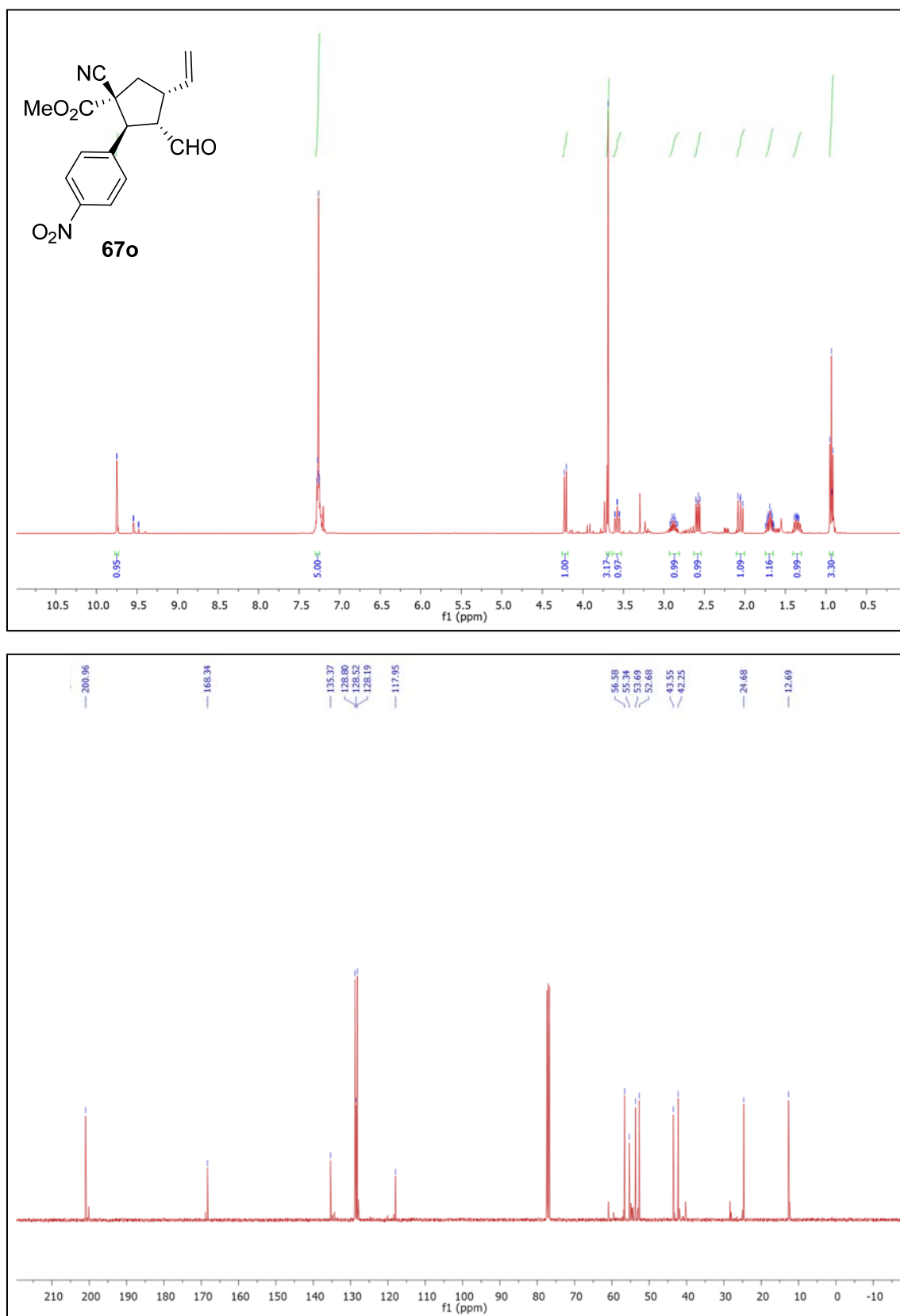
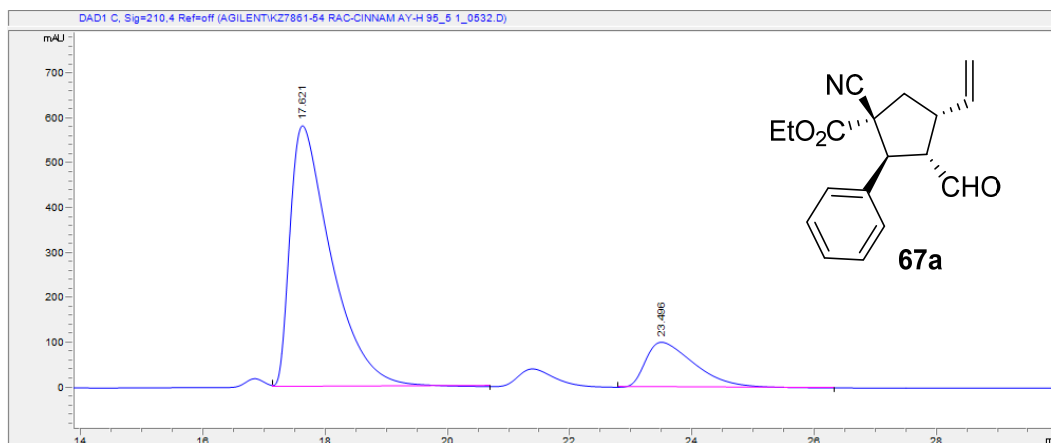


Figura S3.15. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT RMN del compuesto **67o**



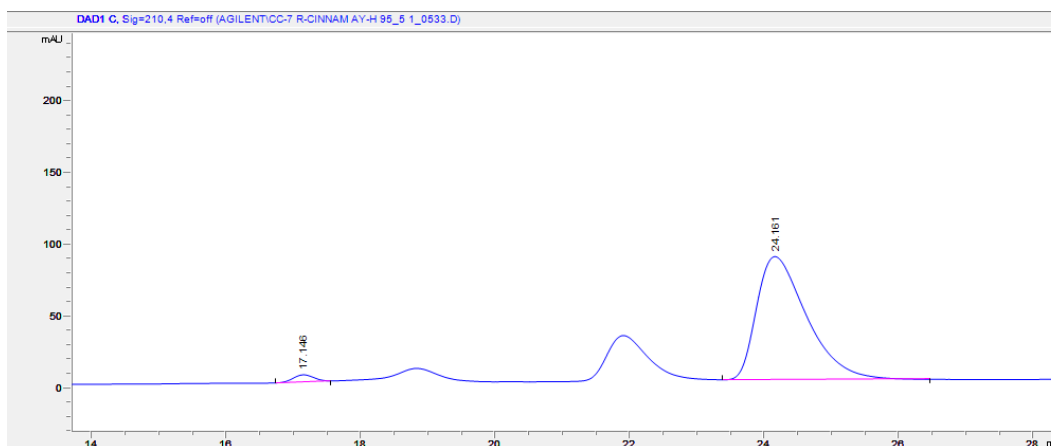
**Figura. S3.16.** Mezcla de enantiómeros de **67a**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.621	27577,2	82,9751	585,67355
2	23.496	5658,3	17,0249	101,16626

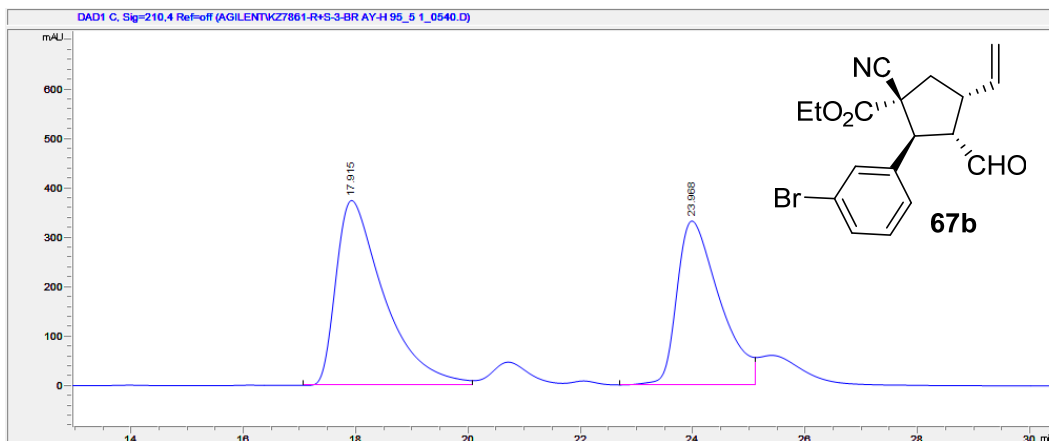
**Figura. S3.17.** Mezcla quiral de **67a**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.146	10490144	2.3108	4.92026
2	24.161	443464258	97.6672	85.59221

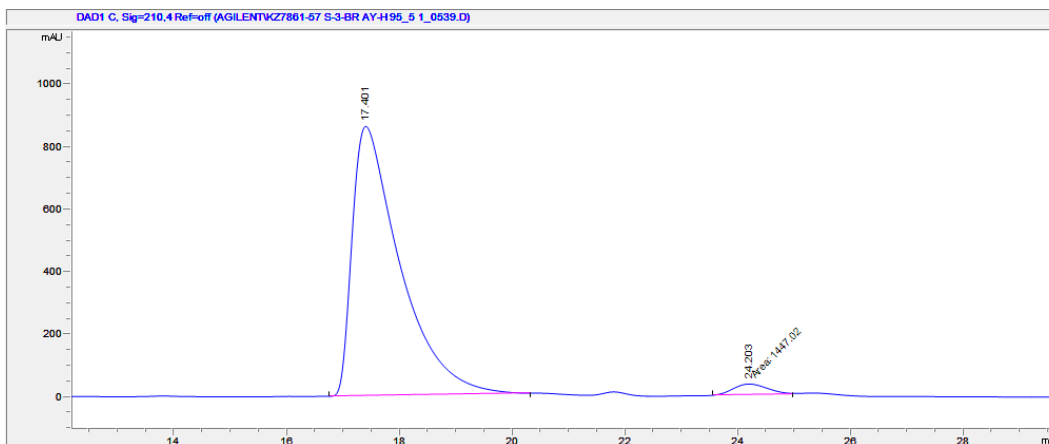
**Figura. S3.18.** Mezcla racémica de **67b**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.915	221149	55.7598	372.69302
2	23.968	175461	44.2402	330.95300

**Figura. S3.19.** Mezcla quiral de **67b**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).

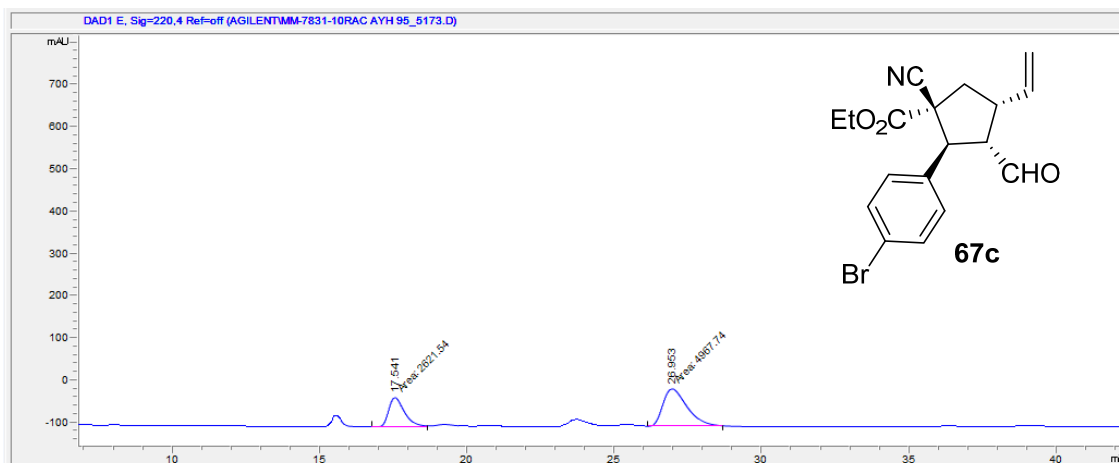


Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.401	50675,7	97.2238	862.31079
2	24.203	1447,1	2.7762	34.27445



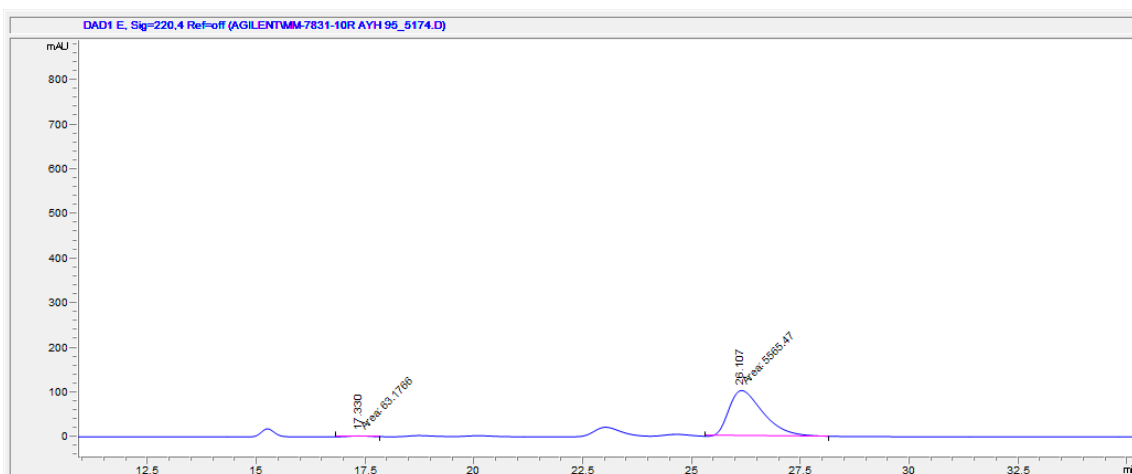
**Figura. S3.20.** Mezcla de enantiómeros **67c**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.541	2621.54	34.5427	69.28403
2	26.953	4967.74	65.4573	65.97715

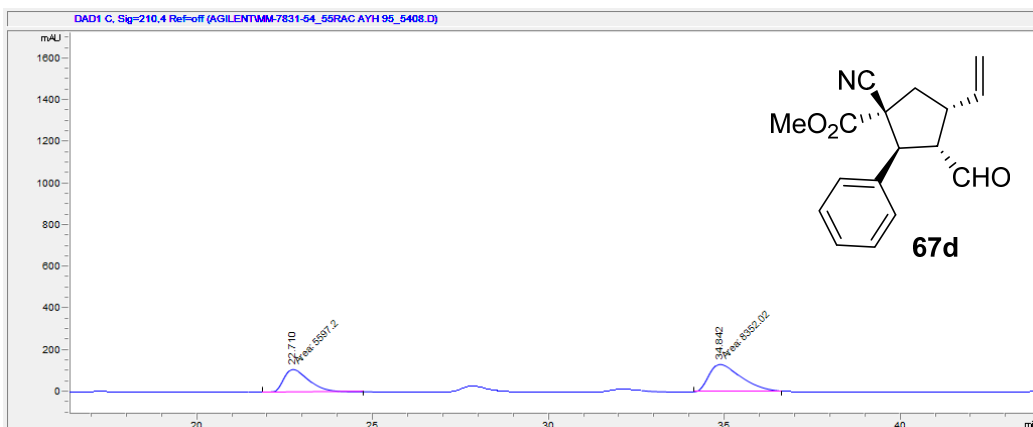
**Figura. S3.21.** Mezcla quiral de **67c**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	17.330	63.17656	1.1224	1.96986
2	26.107	5565.47070	98.6576	101.98375

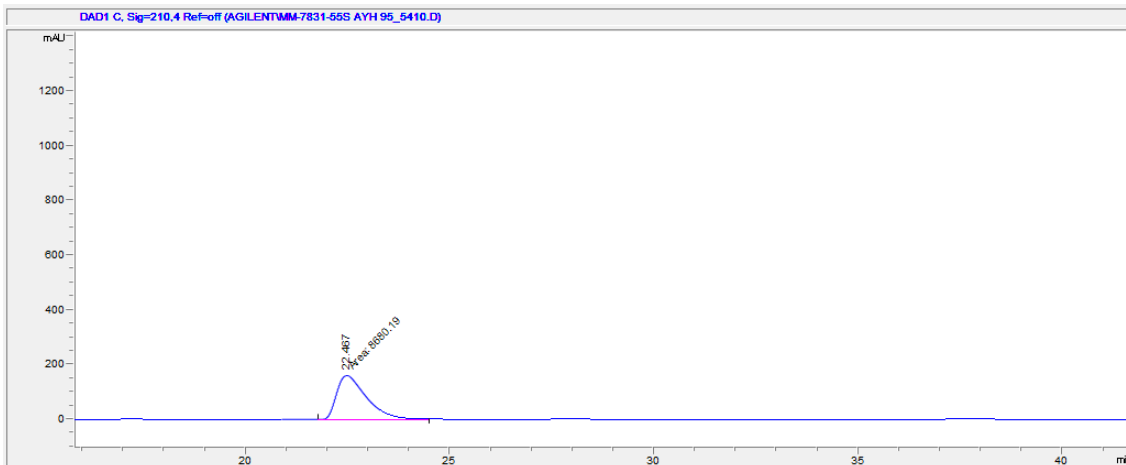
**Figura. S3.22.** Mezcla racémica de **67d**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	22.710	5597.19678	40.1255	109.99405
2	34.842	8352.02246	59.6545	131.22093

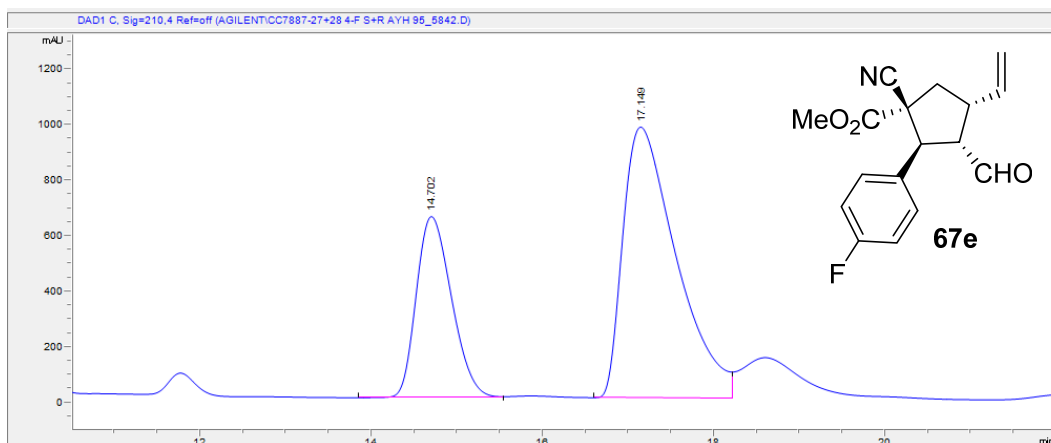
**Figura. S3.23.** Mezcla quiral de **67d**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	22.467	8680.19434	100.00	164.08055

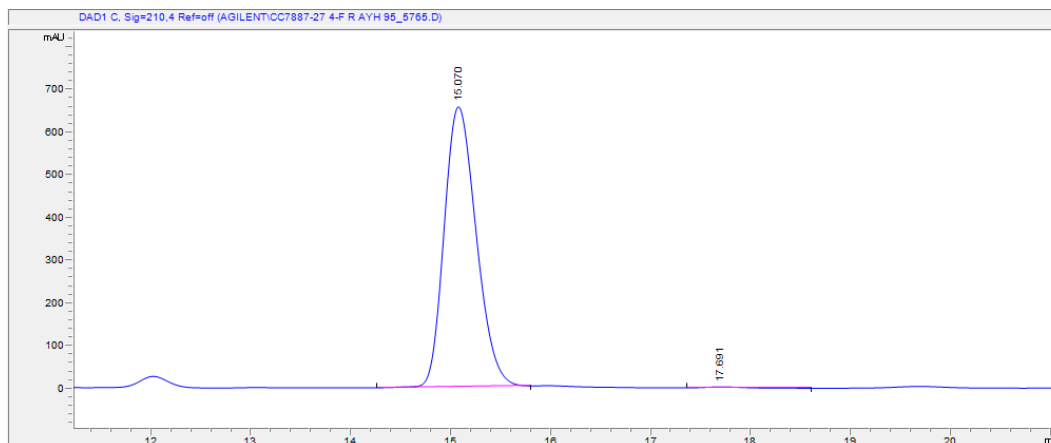
**Figura. S3.24.** Mezcla de enantiómeros de **67e**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	14.702	16525.2	30.6595	653.32666
2	17.149	42349.4	69.3405	976.72792

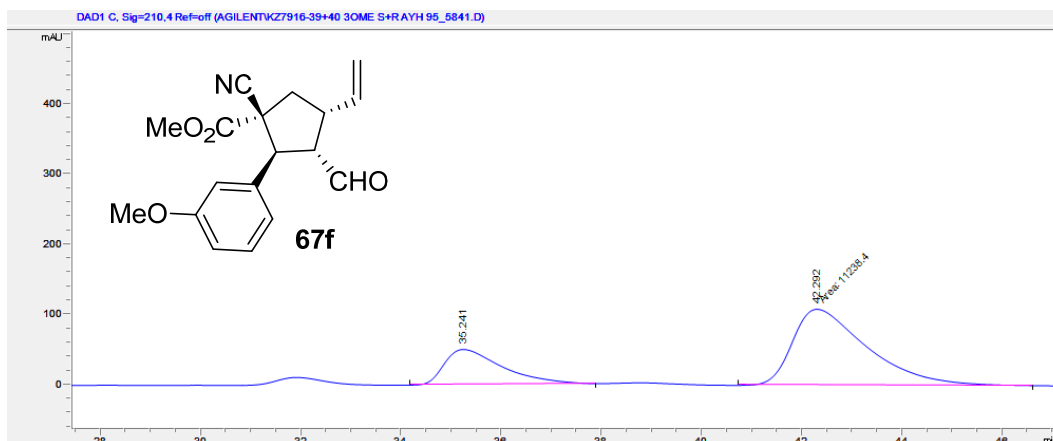
**Figura. S3.25.** Mezcla quiral de **67e**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	15.070	14596.4	99.6183	656.63593
2	17.691	55.93262	0.3817	2.30433

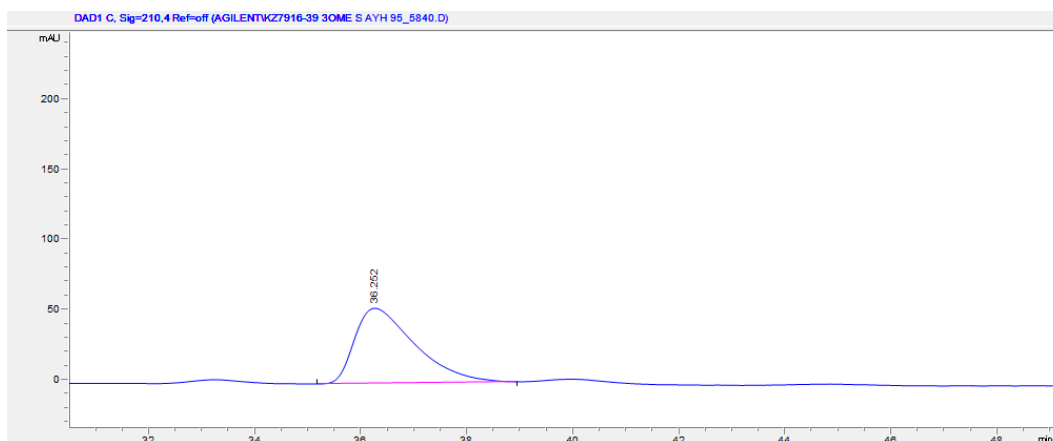
**Figura. S3.26.** Mezcla de enantiómeros de **67f**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	35.241	4043.06348	26.4573	50.32503
2	42.292	11238.4	73.5427	108.68469

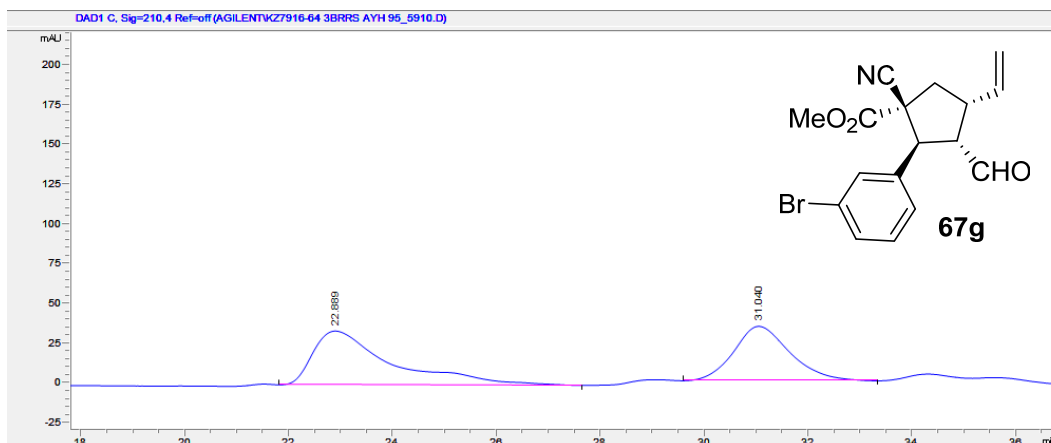
**Figura. S3.27.** Mezcla quiral de **67f**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	36.252	4202.49072	100.00	53.48637

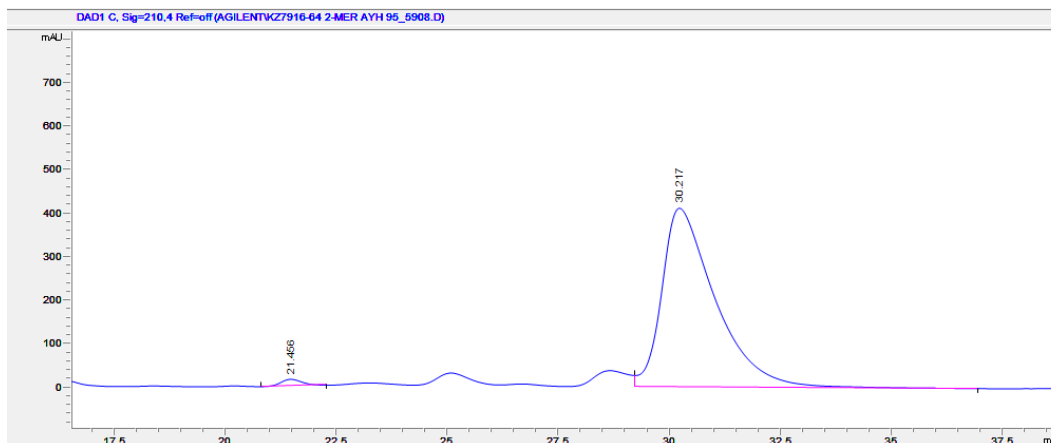
**Figura. S3.28.** Mezcla racémica de **67g**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	22.867	3575.99585	57.9676	33.96416
2	31.040	2590.61572	42.0104	34.33481

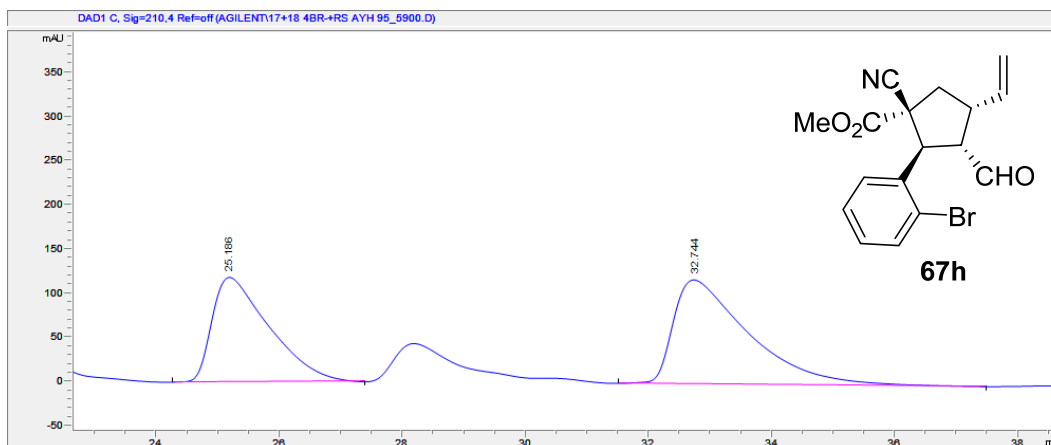
**Figura. S3.29.** Mezcla quiral de **67g**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	21.456	516.70911	1.4692	15.40662
2	30.217	34652.7	98.5308	411.5646

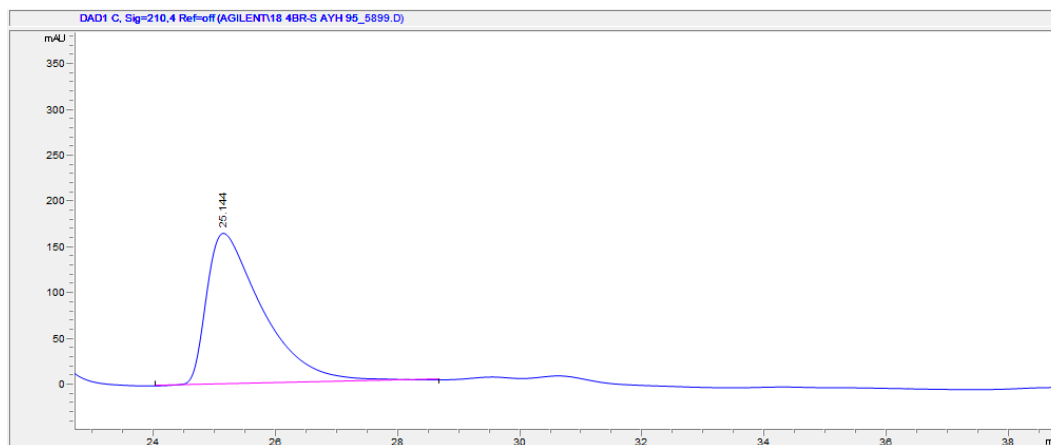
**Figura. S3.30.** Mezcla racémica de **67h**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	25.186	7692.11768	43.2486	118.97058
2	32.744	10093.7	56.7514	118.36739

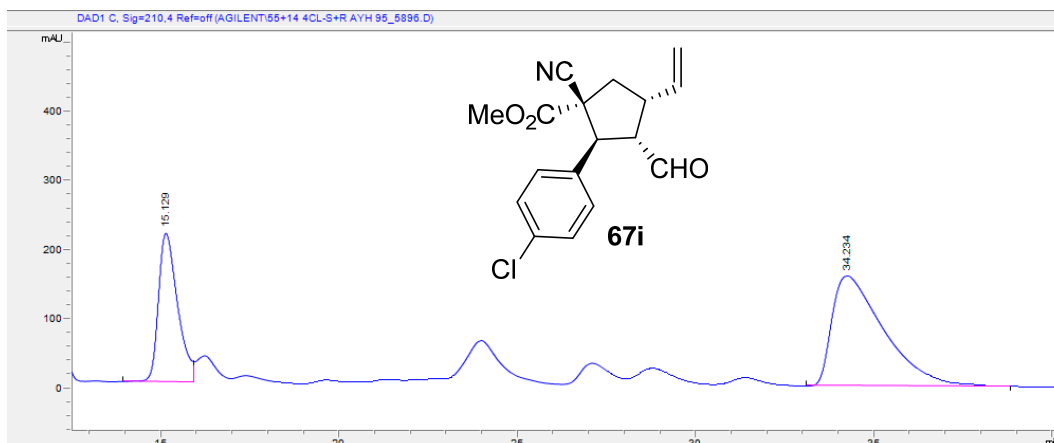
**Figura. S3.31.** Mezcla quiral de **67h**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	25.144	10585.4	100.00	165.79282

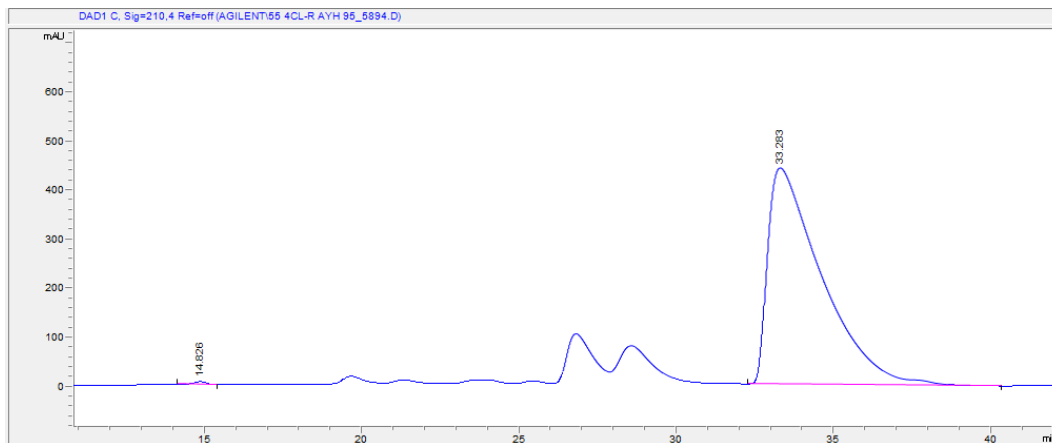
**Figura. S3.32.** Mezcla de enantiómeros de **67i**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	15.129	8101.65598	33.3583	215.65148
2	34.234	16185.6	66.6417	159.83847

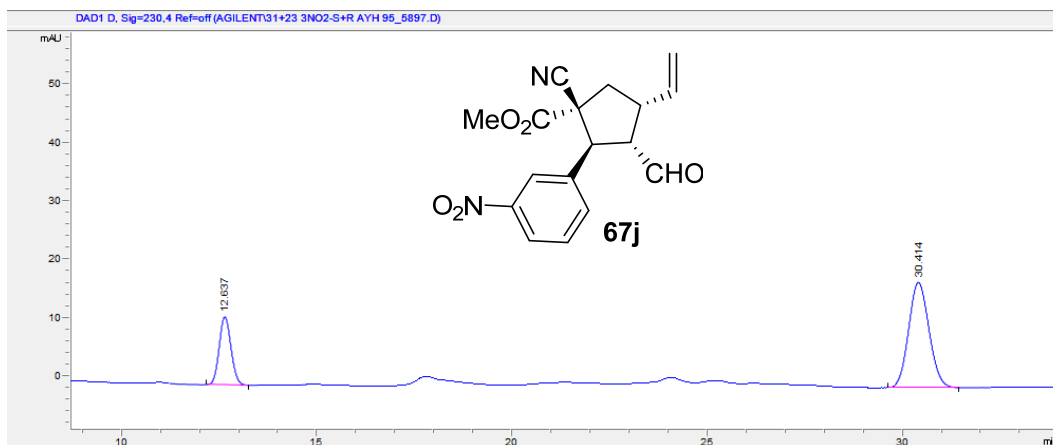
**Figura. S3.33.** Mezcla quiral de **67i**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	14.826	163.01326	0.3120	5.70561
2	33.283	52082.9	99.6660	438.95868

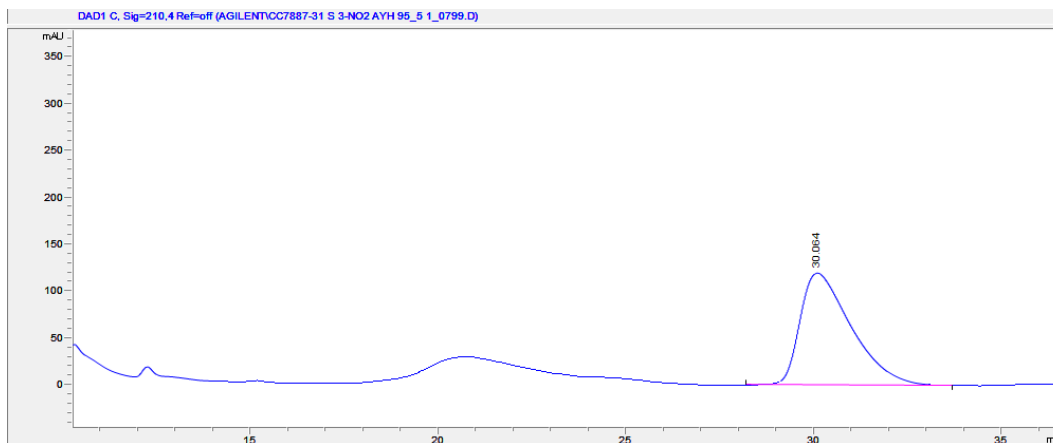
**Figura. S3.34.** Mezcla de enantiómeros de **67j**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	12.637	245.96565	27.3292	11.65800
2	30.414	654.04651	72.6708	18.01247

**Figura. S3.35.** Mezcla quiral de **67j**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).

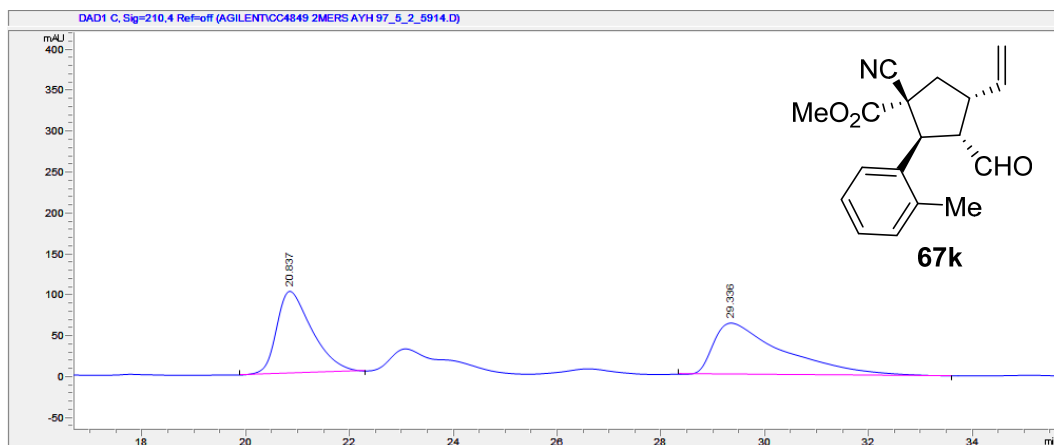


Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	30.064	11419.1	100.00	119.92367



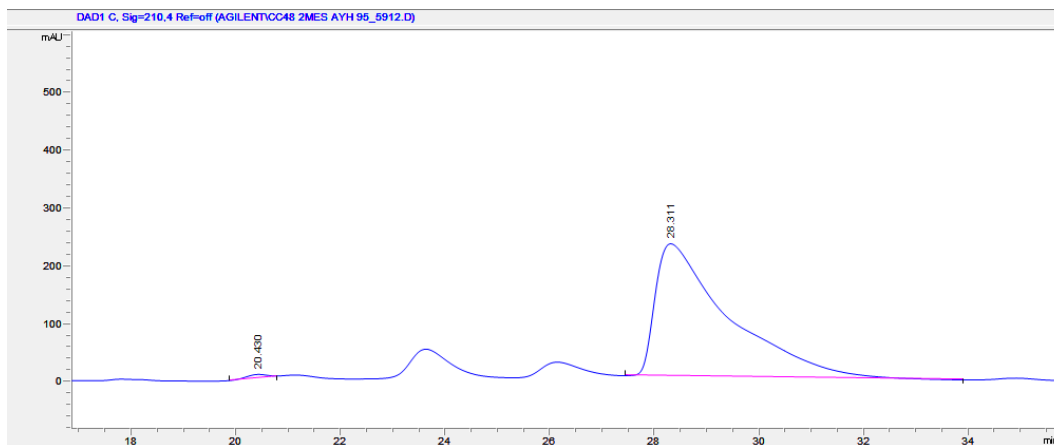
**Figura. S3.36.** Mezcla racémica de **67k**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 97.5:2.5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	20.837	4750.66086	44.7283	100.27180
2	29.336	5650.77100	55.2717	62.82903

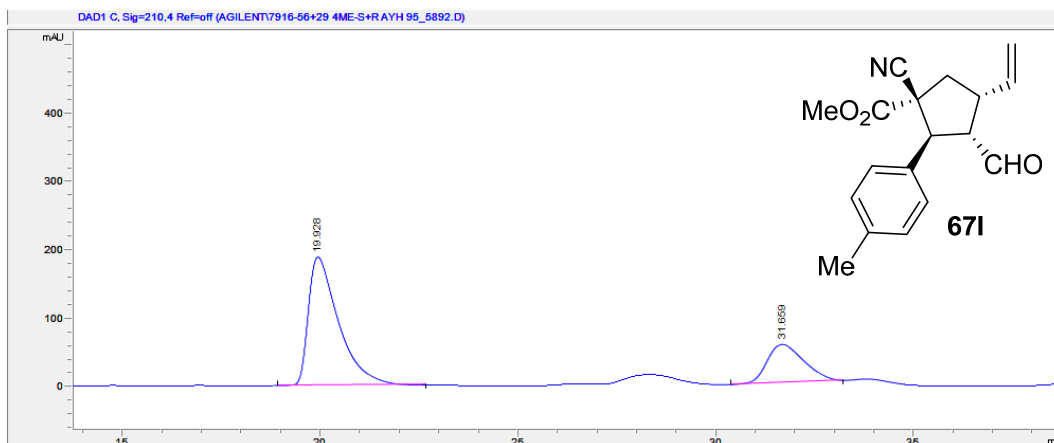
**Figura. S3.37.** Mezcla quiral de **67k**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 97.5:2.5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	20.430	155.83104	0.6919	5.74001
2	28.311	22365.6	99.3081	229.14229

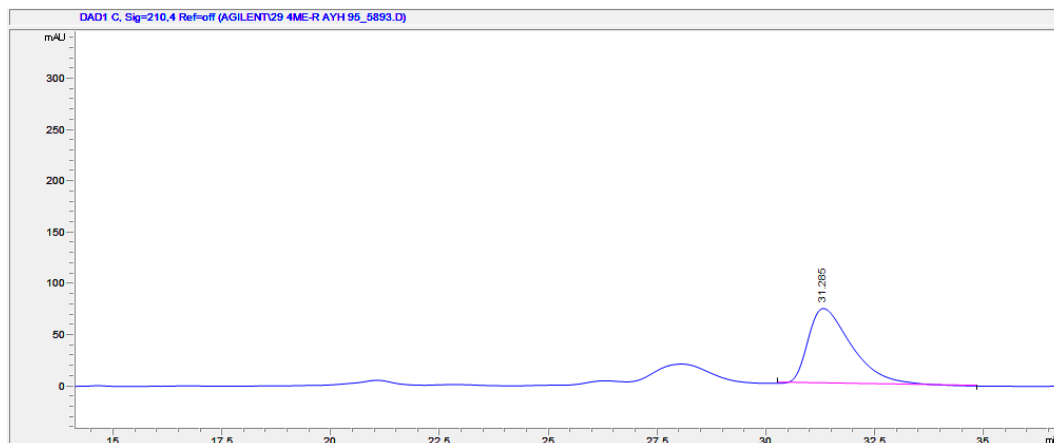
**Figura. S3.38.** Mezcla de enantiómeros de **67I**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	19.928	9947.73535	73.4057	165.36711
2	31.659	3603.98193	26.5943	55.65047

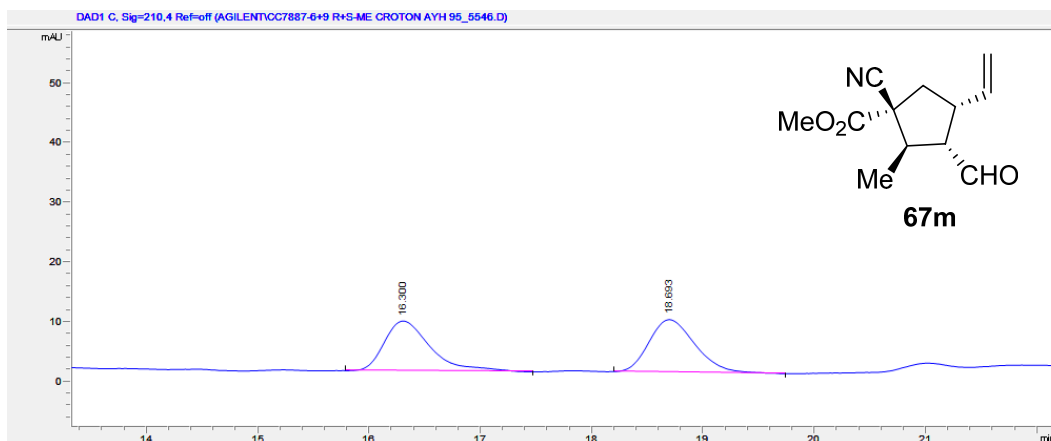
**Figura. S3.39.** Mezcla quiral de **67I**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	31.285	5201.65479	100.00	73.81002

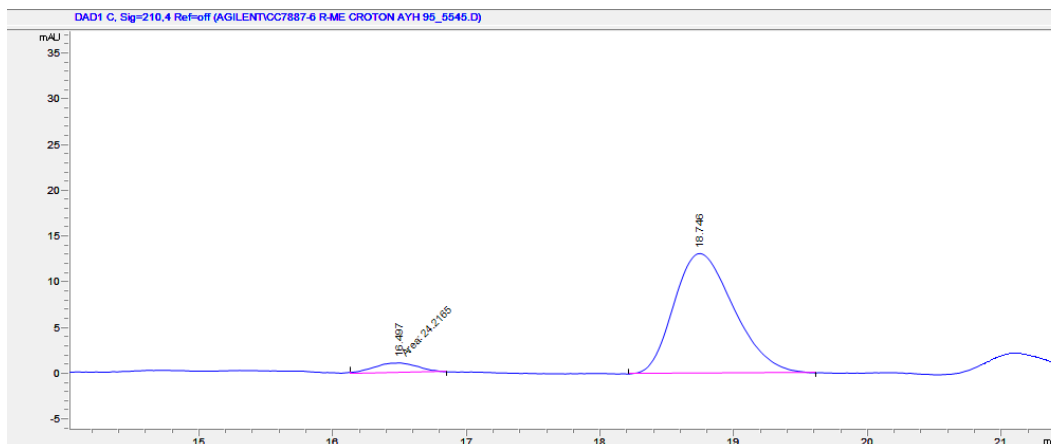
**Figura. S3.40.** Mezcla racémica de **67m**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	16.300	245.67651	48.9081	8.41776
2	18.693	256.64835	51.0919	8.85495

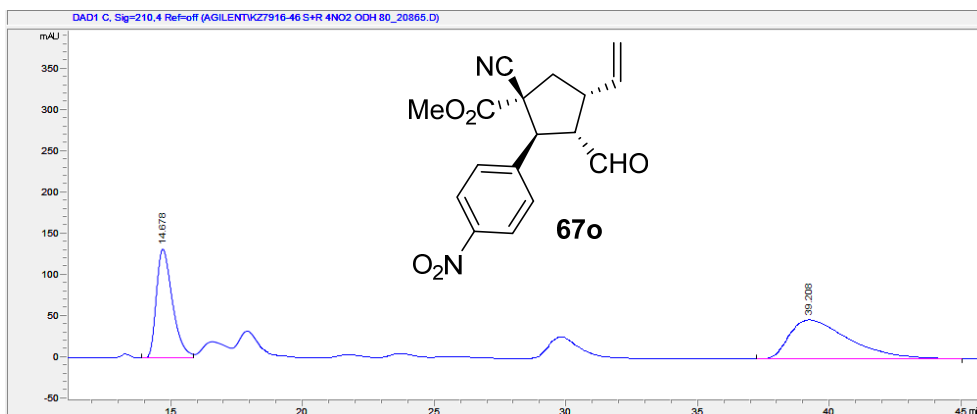
**Figura. S3.41.** Mezcla quiral de **67m**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 95:5, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$ = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	16.497	24.21655	5.5725	24.21655
2	18.746	410.35834	94.4275	13.13473

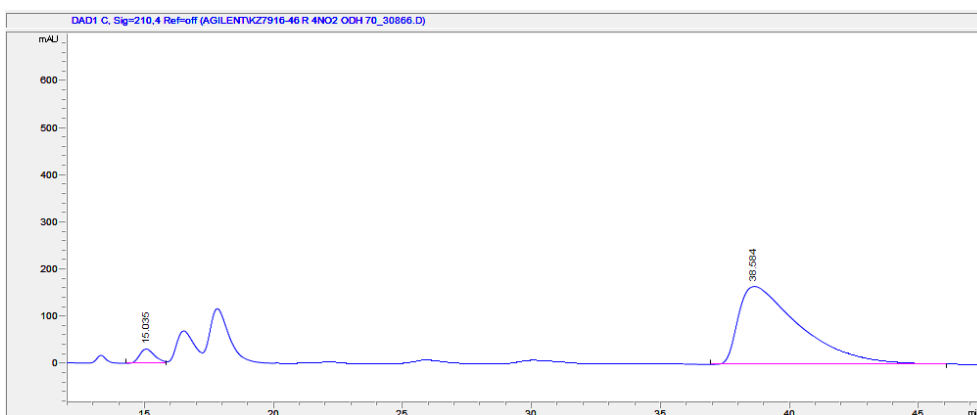
**Figura. S3.42.** Mezcla racémica de **67o**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	14.678	5650.86521	43.2551	132.34753
2	39.208	7413.20605	56.7449	47.37377

**Figura. S3.43.** Mezcla quiral de **67o**. Columna Chiralpak AY-H (AcOEt/*i*-PrOH = 70:30, velocidad de flujo = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm).



Signal 3: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

	RT	Area	% Area	Height
1	15.035	1249.65955	4.3807	30.44917
2	38.584	27276.7	95.6193	165.84776

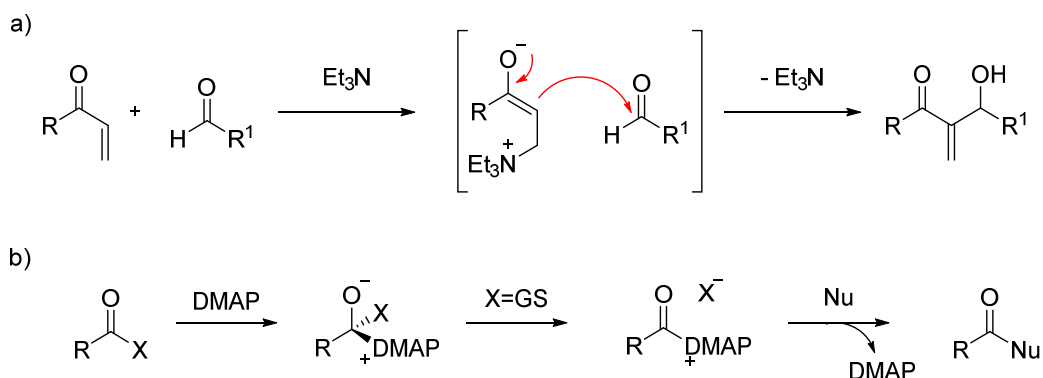
## **Capítulo IV. Tioureas con ligandos fosfina: catálisis y actividad biológica.**



## IV.1. Introducción

### IV.1.1. Actividad catalítica

Durante la primera década del siglo XXI, la activación vía enamina o iminio basada en aminas secundarias ha sido ampliamente estudiada.<sup>11, 149</sup> Sin embargo, solo se han desarrollado dos tipos de catalizadores de bases de Lewis que contienen nitrógeno; uno son las aminas terciarias, tales como trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), típicos en la activación de enonas/enales para las reacciones de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 4.1a),<sup>150</sup> y el otro son compuestos amina  $\text{sp}^2$ , por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o piridina, que activan carbonilos funcionalizados (Esquema 4.1b).<sup>151</sup>



**Esquema 4.1.** Reacciones catalizadas por aminas secundarias de mayor impacto.

La reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH) se define generalmente como la condensación de un alqueno electrónicamente deficiente y un aldehído, catalizado por una amina o una fosfina.<sup>152</sup> Drewes y Emslie<sup>153</sup> y Hoffmann y Rabe<sup>154</sup> a comienzo de los

<sup>149</sup> a) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures* (Ed.: Dalko, P. I.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.

<sup>150</sup> a) V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692. b) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147. c) R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

<sup>151</sup> a) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560. b) *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Ed.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

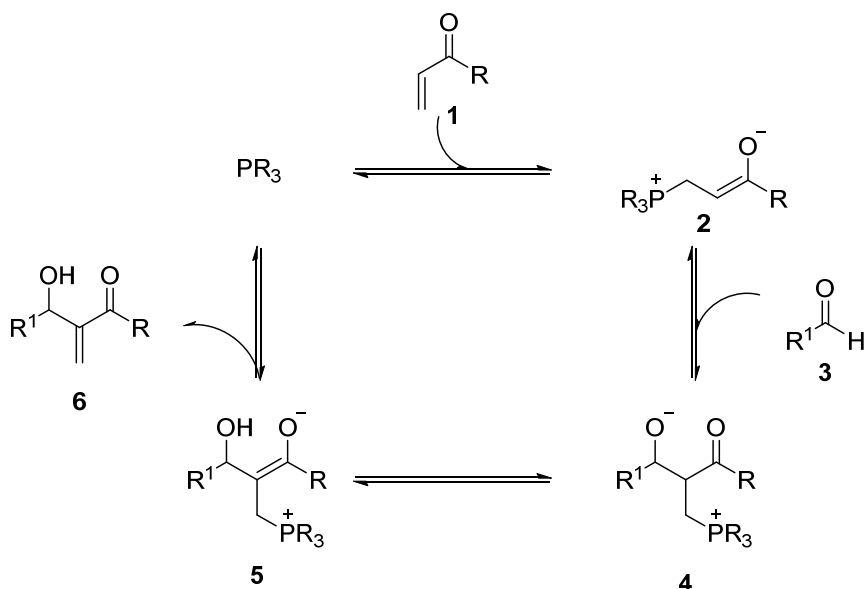
<sup>152</sup> a) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Offenlegungsschrift* 2155113, US Patent 3,743,669, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 172]; b) K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

<sup>153</sup> S. E. Drewes, N. D. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, *1*, 2079.

<sup>154</sup> H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

80, demostraron que estos productos presentan aplicaciones muy amplias en la síntesis de fármacos, así como en productos naturales.<sup>155</sup>

El mecanismo comúnmente aceptado para la MBH se considera una secuencia de reacciones de adición de Michael, seguida de una reacción aldólica y finalmente una  $\beta$ -eliminación (Esquema 4.2)



**Esquema 4.2.** Propuesta de mecanismo de la reacción de Morita-Baylis-Hillman.

Una adición conjugada reversible del catalizador  $\text{PR}_3$  (o  $\text{NR}_3$ ) al aceptador de Michael 1, genera un enolato 2, que reaccionaría con el aldehído 3 para permitir la formación de un intermedio zwitteriónico. Un desplazamiento del protón del átomo de carbono en  $\alpha$  al  $\beta$ -alcóxido seguido de una  $\beta$ -eliminación permite la obtención del producto de MBH 6 con la consecuente regeneración del catalizador.

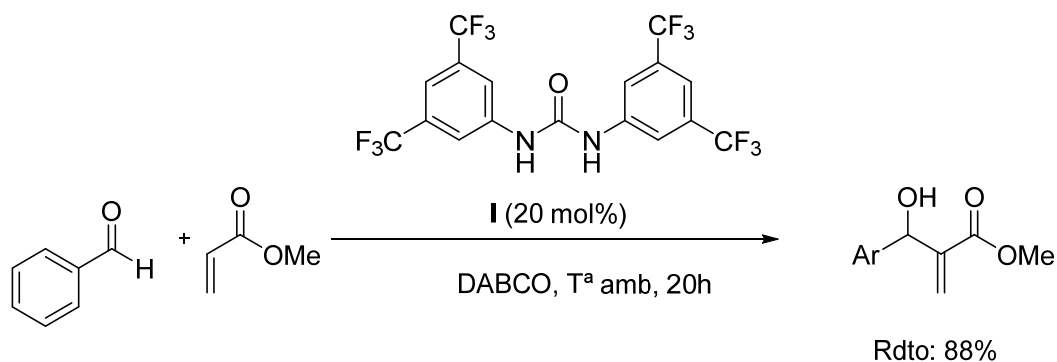
En esta reacción, se ha demostrado que las triaril- o trialquilfosfinas son catalizadores muy efectivos en la reacción de MBH, por lo que cabría esperar el desarrollo de fosfinas quirales para esta reacción. Sin embargo, de las múltiples fosfinas quirales que se han

<sup>155</sup> Ver reviews: a) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001. b) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. Para aplicaciones, en síntesis, ver: c) X. Lei, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14790. d) R. Jogireddy, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6999. e) S. Nag, R. Pathak, M. Kumar, P. K. Shukla, S. Batra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3824.



estudiado, solo unas pocas han permitido obtener el producto deseado con enantioselectividades bajas o moderadas.<sup>156</sup>

Por otro lado, a lo largo de esta tesis se viene hablando de la versatilidad y gran interés de las tioureas en catálisis, por su excelente estabilidad, su elevada rigidez conformacional y su afinidad hacia compuestos carbonílicos, que ha permitido que ligandos (tio)urea sean muy comunes en organocatálisis a través de interacciones de enlaces de hidrógeno.<sup>157</sup> Connon y Maher<sup>158</sup> fueron los primeros en demostrar que la urea **I** es capaz de catalizar la reacción de MBH entre metil acrilato y aldehídos aromáticos promovidas por DABCO. Cabe destacar, que la tiourea que es un dador de H más fuerte es menos eficiente que su correspondiente urea en esta reacción (Esquema 4.3).



**Esquema 4.3.** Reacción de MBH catalizada por la urea **I**.

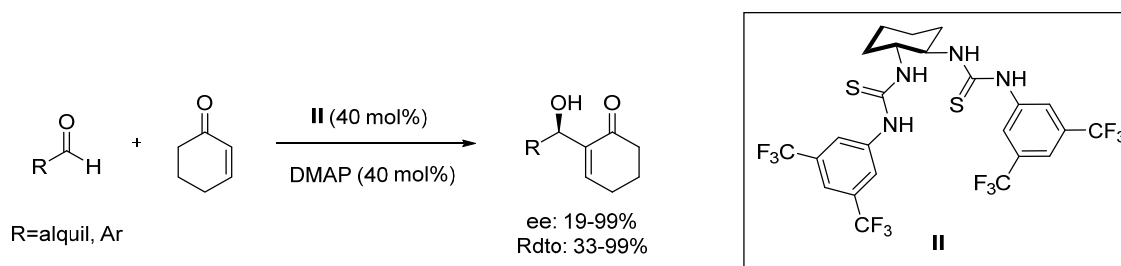
Casi al mismo tiempo, Nagasawa y colaboradores<sup>159</sup> estudiaron un derivado bistiourea que en combinación con DMAP, era capaz de promover la reacción de MBH entre la ciclohexanona y aldehídos (Esquema 4.4).

<sup>156</sup> a) F. Roth, P. Gyax, G. Frator, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045. b) T. Hayase, T. Shibata, K. Soai, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 1271. c) W. Li, Z. Zhang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489. d) S. I. Pereira, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175.

<sup>157</sup> a) K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961. b) S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621. Para estudios computacionales ver: A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.

<sup>158</sup> D. J. Maher, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301.

<sup>159</sup> Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.



**Esquema 4.4.** Reacción de MBH propuesta por Nagasawa catalizada por bistiourea.

En este ejemplo se observó que a pesar de que los aldehídos aromáticos eran sustratos generalmente pobres en términos de enantioselectividad, los aldehídos alifáticos mostraron muy buenos resultados.

#### IV.1.2. Actividad biológica

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. De acuerdo con los últimos estudios, el número de tumores continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones de casos estimados en el año 2012 hasta los 18,1 millones en 2018 y se cree que seguirá aumentando en las próximas décadas. Según la Sociedad Española de Oncología, los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2019 serán los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga, siguiéndoles el de páncreas, estómago, leucemia entre otros.<sup>160</sup> Debido a esto, es amplio el número de grupos que centran su investigación en combatir este tipo de enfermedad intentando conseguir el agente anticancerígeno perfecto que logre reducir los efectos que produce en el ser humano.

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos antimicrobianos y anticancerígenos es uno de los principales objetivos hoy en día en química médica. Los compuestos anticancerígenos que muestran citotoxicidad y genotoxicidad en estos tratamientos también pueden alterar las células sanas provocando efectos colaterales de gran importancia, limitando así, la eficacia del tratamiento.<sup>161</sup> Es por ello, que el desarrollo de agentes antitumorales selectivos se ha convertido en un gran reto.

Los fármacos basados en complejos metálicos han sido ampliamente utilizados para tratamientos quimioterapéuticos en determinados tipos de cáncer. Cisplatino y otros

<sup>160</sup> Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019. (<https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>)

<sup>161</sup> N. Aydemir, R. Bilaloğlu, *Mutat. Res.* **2003**, 537, 43.

derivados de Pt han sido clínicamente usados en el cáncer de ovarios.<sup>162</sup> Sin embargo, recientemente, el interés en complejos metálicos que no contienen Pt como centro metálico, ha estimulado la posibilidad de desarrollo de nuevos agentes con un modo de acción diferente al de estos fármacos.<sup>163</sup> Por ejemplo, se están estudiando ya complejos de rutenio y algunos se encuentran en ensayos clínicos.<sup>164</sup>

#### IV.1.2.1 Metales del grupo 11 como agentes biológicos

Una de las mejores alternativas han sido las especies de oro, que han logrado cada vez más atención debido a su fuerte efecto inhibitorio en el crecimiento de células tumorales. Asimismo, se ha observado que muchos de los compuestos inhiben la enzima tiorredoxina reductasa (TrxR) con gran especificidad y potencia.<sup>165</sup> La enzima TrxR es relevante para la proliferación de tejidos tumorales y su inhibición está relacionada con efectos mitocondriales. Así, el diseño y síntesis de especies nuevas de oro podrían dar acceso a una clase de compuestos metálicos con unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a las de compuestos cisplatino y derivados consiguiendo ser una interesante alternativa en la investigación de la química bioinorgánica y bioorganometálica médica.

Los compuestos de oro han demostrado tener un importante rol desde y la aplicación de complejos de oro en medicina se denomina *crisoterapia*, cuyo principal objetivo es reducir la inflamación y la progresión de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.<sup>166</sup> Hoy en día, esta enfermedad se trata principalmente con compuestos basados en oro, incluyendo solganol (aurotioglucosa), sanocrisina (aurotisulfato), miocrisina (aurotiomalato) o el más conocido de todos, auranofin. La artritis reumatoide es una enfermedad crónica causante del dolor, inflamación, rigidez y pérdida de la función de las articulaciones, aunque la causa de esta enfermedad es aún desconocida, se sabe que

---

<sup>162</sup> a) B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Monsour, *Nature* **1969**, 222, 385. b) B. Lippert Ed. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug* Wiley-VCH, Weinheim, **1999**. c) T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3436.

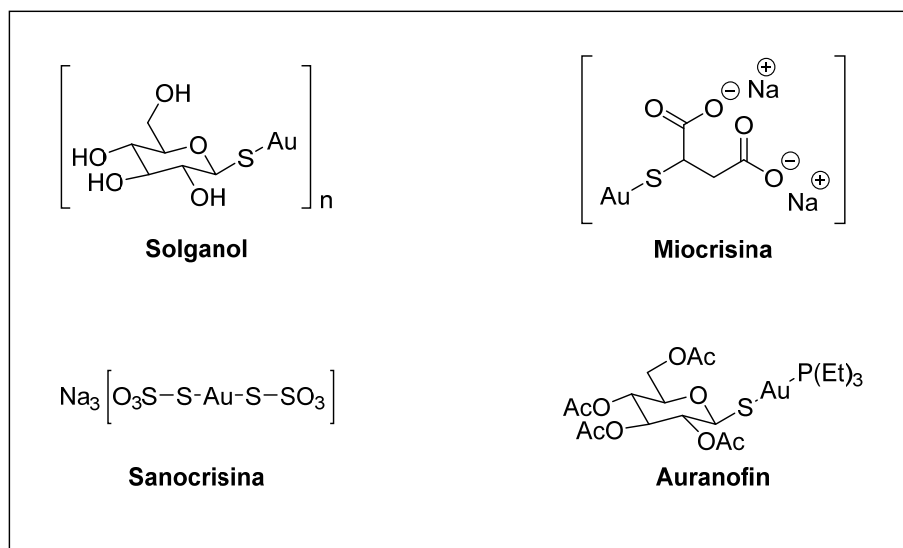
<sup>163</sup> a) I. Ott, R. Gust, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, 340, 117. b) E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 287. c) L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633. c) P. C. A. Bruijninx, P.J. Sadler, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 197.

<sup>164</sup> a) E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, 66, 1. b) A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7817.

<sup>165</sup> Ver reviews: a) P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1889. b) A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1692.

<sup>166</sup> a) G. B. Kauffman, *Gold Bull.* **1985**, 18, 31; *Gold Bull.* **1985**, 18, 69; *Gold Bull.* **1985**, 18, 109.

el sistema inmunológico del cuerpo desempeña un papel importante en la inflamación y el daño producido en las articulaciones (Figura 4.1).<sup>167</sup>



**Figura 4.1.** Complejos de oro utilizados para crisoterapia.

Se han preparado numerosos complejos de oro con un amplio rango de ligandos con actividad antitumoral y algunos estudios muestran que los centros de oro y sus ligandos son importantes para el transporte del átomo metálico a la diana biológica evitando, de esta manera efectos colaterales. Por esta razón, el uso de ligandos biológicamente activos es una tarea interesante por desarrollar.<sup>168</sup>

La estabilidad de los compuestos de oro en el medio biológico es una característica importante para su desarrollo en fármacos, por esta razón se han elegido ligandos en los que este metal pueda interactuar de manera eficaz. Así, ligandos tiolato,<sup>169</sup> ditiocarbamato,<sup>170</sup> fosfina<sup>171</sup> o carbenos N-heterocíclicos,<sup>172</sup> entre otros, han sido

<sup>167</sup> a) C. F. Shaw, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589. b) R. Eisler, *Inflamm. Res.* **2003**, *52*, 487.

<sup>168</sup> a) P. T. Barnard, S. J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1889. b) S. Nobili, E. Mini, I. Landini, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Med. Chem. Rev.* **2010**, *30*, 550. c) L. Dalla Via, C. Nardon, D. Fregona, *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 525.

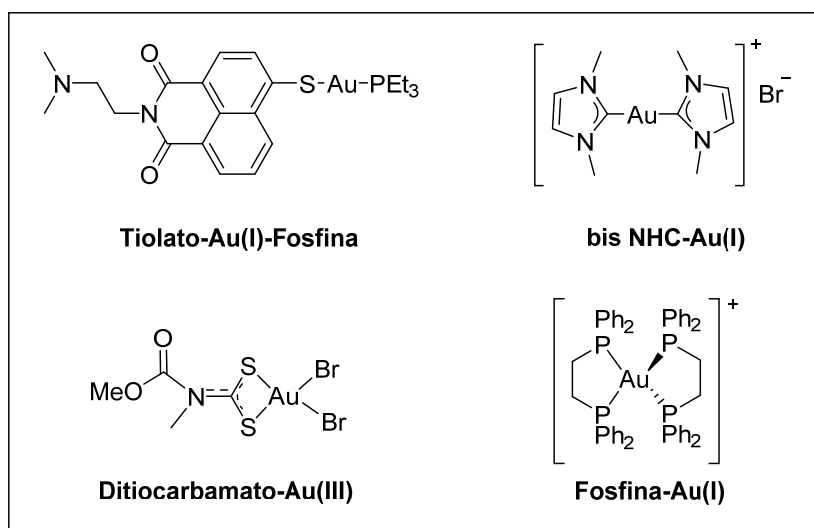
<sup>169</sup> a) I. Ott, X. Quian, Y. Xu, V. Vlecker, I. J. Marques, D. Kubutat, J. Will, W. S. Sheldrick, P. Jesse, A. Prokop, C. P. Bagowski. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763. b) A. Gutierrez, L. Gracia-Fleta, I. Marzo, C. Cativiela, A. Laguna, M. C. Gimeno, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 17054.

<sup>170</sup> a) L. Ronconi, L. Giovagnini, C. Marzano, F. Bettio, R. Graziani, G. Pilloni, D. Fregona, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1867. b) J. Quero, S. Cabello, T. Fuertes, I. Mármol, R. Laplaza, V. Polo, M. C. Gimeno, M. J. Rodriguez-Yoldi, E. Cerrada *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 10832.

<sup>171</sup> a) S. J. Berners-Price, P. J. Sadler. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3822. b) L. Ortego, A. Laguna, J. Gonzalo-Asensio, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *146*, 19.

<sup>172</sup> a) M. V. Baker, P. J. Barnard, S. J. Berners-Price, S. K. Brayshaw, J. L. Hickey, B. W. Skelton, A. H. White. *Dalton Trans.* **2006**, 3708. b) M. Mora, M. C. Gimeno, R. Visbal, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 447.

estudiados en las últimas décadas mostrando buenos resultados (Figura 4.2). Otro factor a tener en cuenta además de la actividad es la distribución del fármaco en la célula y su selectividad, por ello, el objetivo principal de la selección de estos ligandos se basa en mejorar también estas propiedades.



**Figura 4.2.** Complejos de oro con actividad biológica.

Los complejos de Ag(I) también han sido ampliamente utilizados como agentes antimicrobiales<sup>173</sup> y antiinflamatorios<sup>174</sup> y han recibido especial atención por su actividad antitumoral.<sup>175</sup> Derivados de plata(I) con ligandos O-, N-, P-, S- dadores o carbenos N-heterocíclicos han mostrado un elevado comportamiento citotóxico contra células tumorales. Es cierto, que además de sus excelentes propiedades también generan efectos tóxicos en el organismo, aún así, sales de plata, tales como nitrato de plata, se han utilizado desde antes del siglo XX en el tratamiento de verrugas y picazones, o también como tratamiento para prevenir la ceguera. Es por ello, que su uso se está extendiendo y la FDA (Food and Drug Administration) de EE. UU. aprobó el uso de la sulfadiazina de plata para el tratamiento de quemaduras de 2<sup>o</sup> y 3<sup>er</sup> grado, previniendo del crecimiento de bacterias y levaduras en la piel dañada.<sup>176</sup> En la actualidad, entre los resultados más

<sup>173</sup> W. K. Jung, H. C. Koo, K. W. Kim, S. Shin, S. H. Kim, Y. H. Park, *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, *74*, 2171.

<sup>174</sup> B. S. Atiyeh, M. Costagliola, S. N. Hayek, S. A. Dibo, *Burns* **2007**, *33*, 139.

<sup>175</sup> a) C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, *Metallomics* **2013**, *5*, 569. b) S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J. I. Lachowicz, G. Crisponi, M. A. Zoroddu, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 329.

<sup>176</sup> a) L. Kyros, N. Kourkoumelis, M. Kubicki, L. Male, M. B. Hursthouse, I. I. Verginadis, E. Gouma, S. Karkabounas, K. Charalabopoulos, S. K. Hadjikakou, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2010**, *2010*. b) M. Rai, A. Yadav, A. Gade, *Biotechnol. Adv.* **2009**, *27*, 76. c) B. S. Atiyeh, M. Costagliola, S. N. Hayek, S. A. Dibo, *Burns* **2007**, *33*, 139. d) C. L. Fox Jr., S. M. Modak, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 582.

interesantes basados en este metal, se incluyen las nanopartículas (NP). Las NPs presentan una gran relación de superficie/volumen, lo que puede mejorar su actividad y se están convirtiendo en una novedosa herramienta terapéutica para combatir la resistencia frente a bacterias.<sup>177</sup>

Por último, dentro de este grupo, se encuentra el cobre. Entre todos los metales nobles, el cobre es esencial para el mantenimiento y funcionalización de las células para vivir, crecer y proliferar. Se encuentra en el hígado, la vesícula biliar, los pulmones y el corazón y es necesario en la síntesis de la hemoglobina, para mantener los niveles de hierro en los vasos sanguíneos.<sup>178</sup> Además, tiene un papel fundamental en las reacciones de transferencia electrónica.<sup>179</sup> Los complejos de Cu han sido ampliamente investigados para su uso como agentes antibacterianos, tratamientos de Alzheimer<sup>180</sup> y, recientemente, como fármaco potencial para combatir la enfermedad de Parkinson,<sup>181</sup> diabetes<sup>182</sup> o enfermedades cardiovasculares.<sup>183</sup>

Sin embargo, uno de los inconvenientes que presentan algunos de los complejos metálicos en esta área es debido a la falta de solubilidad para poder acceder al interior de las células. Este hecho, se está subsanando mediante la utilización de ligandos que los hagan más fácilmente accesibles a las células tumorales. Así, en este capítulo, queremos de nuevo estudiar un efecto sinérgico entre el metal, perteneciente al grupo 11, y ligandos tiourea. Estos ligandos, debido a los enlaces NH que presentan pueden favorecer la formación de enlaces de hidrógeno aumentando así su solubilidad en medio acuoso, permitiendo así, una mejor inclusión en la célula.

---

<sup>177</sup> P. N. Shah, L. Y. Lin, J. A. Smolen, J. A. Tagaev, S. P. Gunsten, D. S. Han, G. S. Heo, Y. Li, F. Zhang, S. Zhang, B. D. Wright, M. J. Panzner, W. J. Youngs, S. L. Brody, K. L. Wooley, C. L. Cannon, *ACS Nano* **2013**, *7*, 4977.

<sup>178</sup> L. Siva, V. S. Kumar, *Bulletin of Pharmaceutical and Medical Sciences (BOPAMS)* **2013**, *1*, 210.

<sup>179</sup> G. Pandey, G. C. Jain, N. Mathur, *J Mol Pathophysiol.* **2012**, *1*, 63.

<sup>180</sup> L. E. McInnes, A. Noor, K. Kysenius, C. Cullinane, P. Roselt, C. A. McLean, F. C. K. Chiu, A. K. Powell, P. J. Crouch, J. M. White, P. S. Donnelly, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 3382.

<sup>181</sup> M. C. Miotto, M. D. Pavese, L. Quintanar, M. Zweckstetter, C. Griesinger, C. O. Fernández, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 10387.

<sup>182</sup> A. Tanaka, H. Kaneto, T. Miyatsuka, K. Yamamoto, K. Yoshiuchi, Y. Yamasaki, I. Shimomura, T. A. Matsuoka, M. Matsuhisa *Endocr J.* **2009**, *56*, 699.

<sup>183</sup> J. I. Lachowicz, V. M. Nurchi, G. Crisponi, M. G. Jaraquemada-Pelaez, C. Catagirone, M. Peana, M. A. Zoroddu, Z. Szewczuk, G. J. S. Cooper, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *97*, 158.

#### IV.1.2.2 Tioureas: interesantes ligandos con actividad biológica

Pero no sólo los metales han generado atención en este campo, si no que muchos científicos se han centrado en diferentes aspectos de la biología del cáncer durante sus investigaciones. Entre los compuestos antitumorales descubiertos en los últimos años, se destacan los benzotiazoles<sup>184</sup> así como derivados urea y tiourea<sup>185</sup> que presentan potentes propiedades anticancerígenas. En esta tesis, queremos destacar la gran versatilidad de las tioureas, y algunos de sus derivados han demostrado ser agentes con una gran diversidad de propiedades biológicas, incluyendo desde bactericidas hasta herbicidas o insecticidas.<sup>186</sup> La importancia de estas investigaciones conduce a que derivados de tiourea podrían ser agentes anticancerígenos más eficientes. Sin embargo, se ha demostrado que la estructura y la actividad están relacionadas con su estabilidad en condiciones biológicas, por lo que el diseño de estos complejos requiere de especial atención para su desarrollo.

En 2010, Saeed *et al*, presentaron derivados de tiourea con benzotiazoles.<sup>187</sup> Los autores lograron sintetizar cinco novedosas familias de tioureas y derivados, donde los mejores resultados de IC<sub>50</sub> en HeLa se dieron utilizando 4-morfolina como sustituyente en el carbonil isotiocianato. En el esquema 4.5, se presenta la tiourea y sus derivados, así como los resultados de actividad citotóxica.

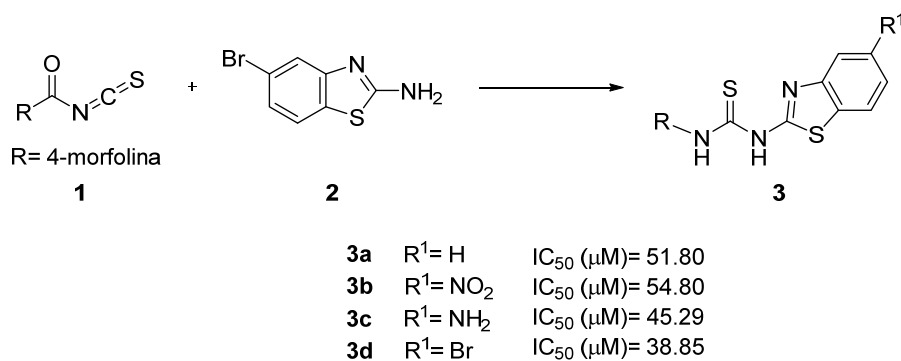
---

<sup>184</sup> a) C. Mortimer, G. Wells, J. P. Crochard, E. L. Stone, T. D. Bradshaw, M. G. F. Stevens, A. D. Westwell, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 179. b) M. Yoshida, I. Hayakawa, N. Hayashi, T. Agatsuma, Y. Oda, F. Tanzawa, S. Iwasaki, K. Koyama, H. Furukawa, Y. Kurakata, Y. Sugano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3328. c) P. Vicini, A. Gernonikaki, M. Incerti, B. Busonera, G. Poni, C. A. Cabras, P. L. Colla, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785.

<sup>185</sup> a) C. Sanmartin, M. Echeverria, B. Mendvil, L. Cordeu, E. Cubedo, J. Garcia-Fon-Cillas, M. Fontc, J. A. Palop, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2031. b) G. Hallur, A. Jimeno, S. Dalrymple, T. Zhu, M. K. Jung, M. Hidalgo, J. T. Isaacs, S. Sukumar, E. Hamel, S. R. Khan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2357. c) E. Moreau, S. Fortin, M. Desjardins, J. I. C. Rousseau, E. C. Petitclere, R. C. Gaudreault, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6703. d) S. N. Manjula, N. M. Noolvi, K. V. Parihar, S. A. M. Reddy, V. Ramani, A. K. Gadad, G. Sing, N. G. Kutty, C. M. Rao, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2923.

<sup>186</sup> a) Y. F. Yuan, J. T. Wang, M. C. Gimeno, A. Laguna, P. G. Jones, *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, *324*, 309. b) Y. M. Zhang, T. B. Wei, L. Xian, L.M. Gao, *Phosphorus, Sulphur Silicon Relat. Elem.*, **2004**, *179*, 2007. c) Y. M. Zhang, T.B. Wei, X. C. Wang, S. Y. Yang, *Indian J. Chem., Sect. B*, **1998**, *37*, 604. d) W. Q. Zhou, B. L. Li, L. M. Zhu, J.G. Ding, Z. Yong, L. Lu, X. J. Yang, *J. Mol. Struct.* **2004**, *690*, 145. e) M. Eweis, S. S. Elkholy, M. Z. Elsabee, *Int. J. Biol. Macromol.* **2006**, *38*, 1. f) S. Saeed, M. H. Bhatti, M. K. Tahir, P. G. Jones, *Acta Crystallogr. Sect. E64*, **2008**, 1369.

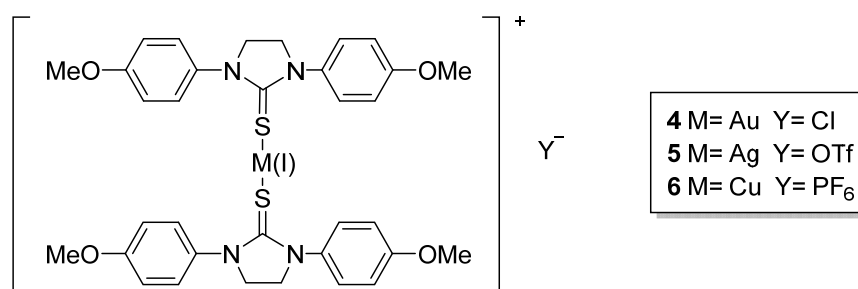
<sup>187</sup> S. Saeed, N. Rashid, P. G. Jones, M. Ali, R. Hussain, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1323.



**Esquema 4.5.** Estudio de citotoxicidad de tioureas derivadas de benzotiazoles.

Así, diferentes grupos de investigación se han centrado en modular la actividad de la tiourea mediante una modificación en sus sustituyentes.

En el mismo año, Che y colaboradores, exploraron el uso de complejos M-tiourea como posibles agentes inhibidores de TrxR (Figura 4.3).<sup>188</sup>



**Figura 4.3.** Estudio de complejos M-tiourea propuesto por Che.

Tras su síntesis, se estudió su efecto citotóxico en diferentes líneas celulares. En la tabla 4.1 se muestran los resultados presentados.

**Tabla 4.1.** Actividad citotóxica (IC<sub>50</sub> en μM, 72h de tratamiento) de **4-6** en las diferentes líneas celulares.

Compuestos	Valores de IC <sub>50</sub> (μM)			
	HeLa <sup>a</sup>	HepG2 <sup>b</sup>	SUNE1 <sup>c</sup>	NCO-H460 <sup>d</sup>
<b>4</b>	14.6±0.7	17.4±1.0	10.8±0.2	3.7±0.3
<b>5</b>	7.2±0.7	4.0±0.4	8.8±1.0	8.9±1.0
<b>6</b>	12.7±0.9	13.09±0.9	8.5±1.0	11.2±0.9

<sup>188</sup> K. Yan, C. N. Lok, K. Bierla, C. M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7691.



<b>Tiourea</b>	>100	>100	>100	>100
<b>Cisplatino</b>	4.7±0.3	14.2±1.0	35.2±0.3	38.6±0.4

---

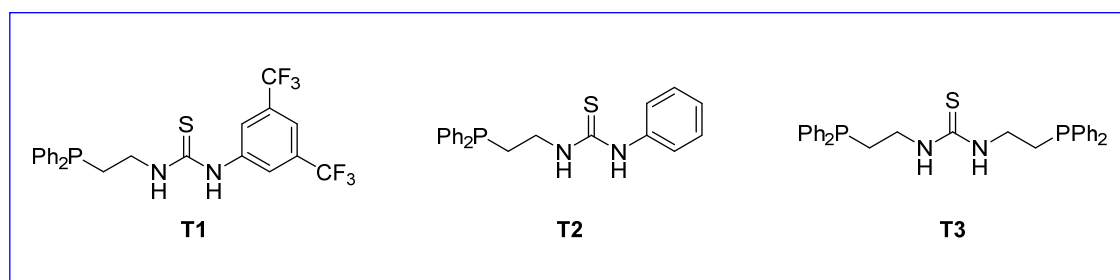
<sup>a</sup> Carcinoma cervical humano. <sup>b</sup> Carcinoma hepatocelular humano. <sup>c</sup> Carcinoma nasofaríngeo humano. <sup>d</sup> Carcinoma pulmonar humano.

En este trabajo concluyeron que el complejo metálico mejoraba considerablemente los resultados dado por el ligando tiourea solo. Así, mediante la variación de ligandos tiourea, los complejos metálicos derivados de éstas pueden conducir a una novedosa alternativa en el desarrollo de fármacos.

## IV.2. Objetivos

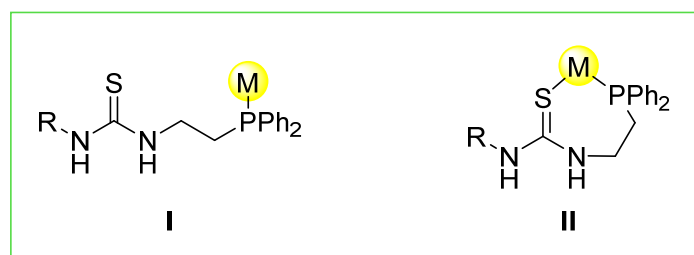
En base a los antecedentes expuestos, queda reflejado que son numerosas las aplicaciones que ligandos tiourea aportan a las diferentes áreas de investigación. Así, en este capítulo nos planteamos los siguientes objetivos:

- Desarrollo de novedosas e interesantes tioureas (**T1-T3**) con derivados fosfina que puedan presentar tanto actividad catalítica como citotóxica (Figura 4.4)



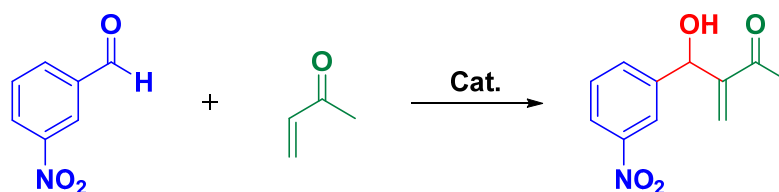
*Figura 4.4.* Tioureas objeto de estudio en este trabajo.

- Síntesis de complejos metálicos del grupo 11 a partir de las tioureas previamente sintetizadas (Figura 4.5).



*Figura 4.5.* Posibles modos de coordinación M-Tiourea.

- Estudio de la actividad catalítica, tanto de los ligandos como de los complejos preparados, en la reacción de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 4.6).



*Esquema 4.6.* Reacción de estudio de MBH.

- Estudio de la actividad citotóxica de los ligandos tiourea, así como de los complejos en las diferentes líneas celulares: A549, HeLa, JURKAT.

## IV.3. Discusión de resultados

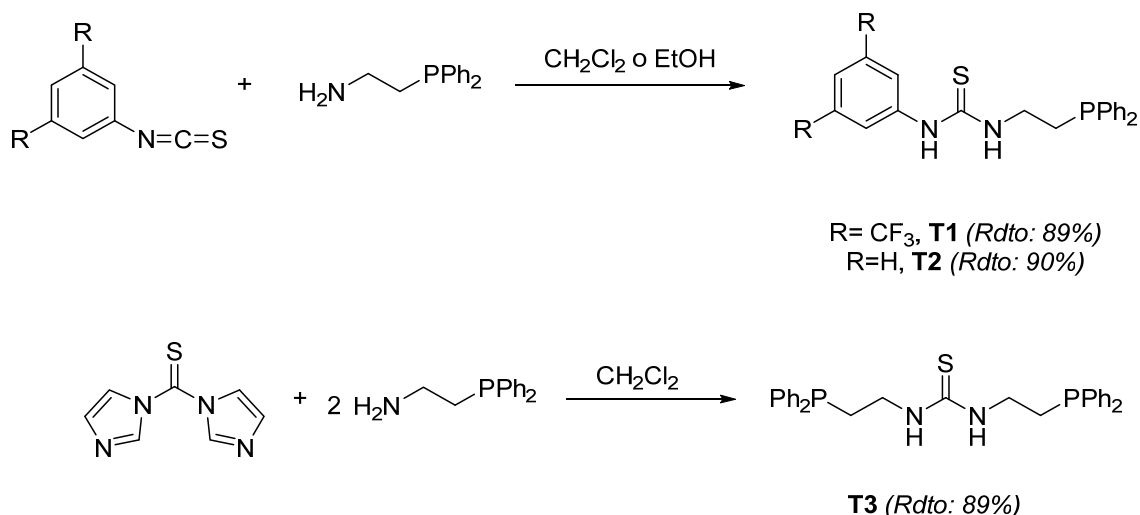
En esta sección, se muestran en primer lugar los resultados obtenidos en la reacción de catálisis de MBH de adición de metil vinil cetona a *m*-nitrobenzaldehído de los compuestos estudiados. Por otro lado, se discutirán los resultados de la actividad biológica obtenida tanto de ligandos tiourea como de sus derivados metálicos, tras un ensayo MTT. Aunque este proceso no sea determinante para el conocimiento de si un complejo puede o no, ser activo y selectivo ante las células cancerígenas, sí que es excluyente. Es decir, si un ligando o complejo no presenta actividad en el ensayo *in vitro*, no mostrará citotoxicidad en los ensayos *in vivo*. Aunque un complejo que presente actividad en este ensayo luego puede o no tener citotoxicidad. Teniendo esto en cuenta, el coste de este procedimiento es inferior a los realizados *in vivo*, es por ello por lo que, en la actualidad, este ensayo se realiza habitualmente, principalmente, para la exclusión de compuestos.

### IV.3.1. Reacción de Morita-Baylis-Hillman

En primer lugar, se procedió a la síntesis de tioureas que podrían activar catalíticamente la reacción de adición de metil vinil cetona (MVC) a *m*-nitrobenzaldehído.

#### IV.3.1.1 Síntesis de tioureas (T1-T3)

Inicialmente, se realiza la síntesis de las tioureas (Esquema 4.7) y sus complejos sintetizados (Esquemas 4.8-4.10). Para la formación de **T1** y **T2**, se hace reaccionar el isotiocianato del grupo R (3,5-bis(trifluorometil)fenilo o fenilo, respectivamente) con la amina, (2-difenilfosfino)etilamina, en relación 1:1 generando las tioureas **T1** (89%) y **T2** (90%). En el caso de **T3**, se produce mediante reacción del tiocarbonildiimidazol con la correspondiente amina en relación 1:2, obteniéndose la tiourea con un rendimiento del 89%.

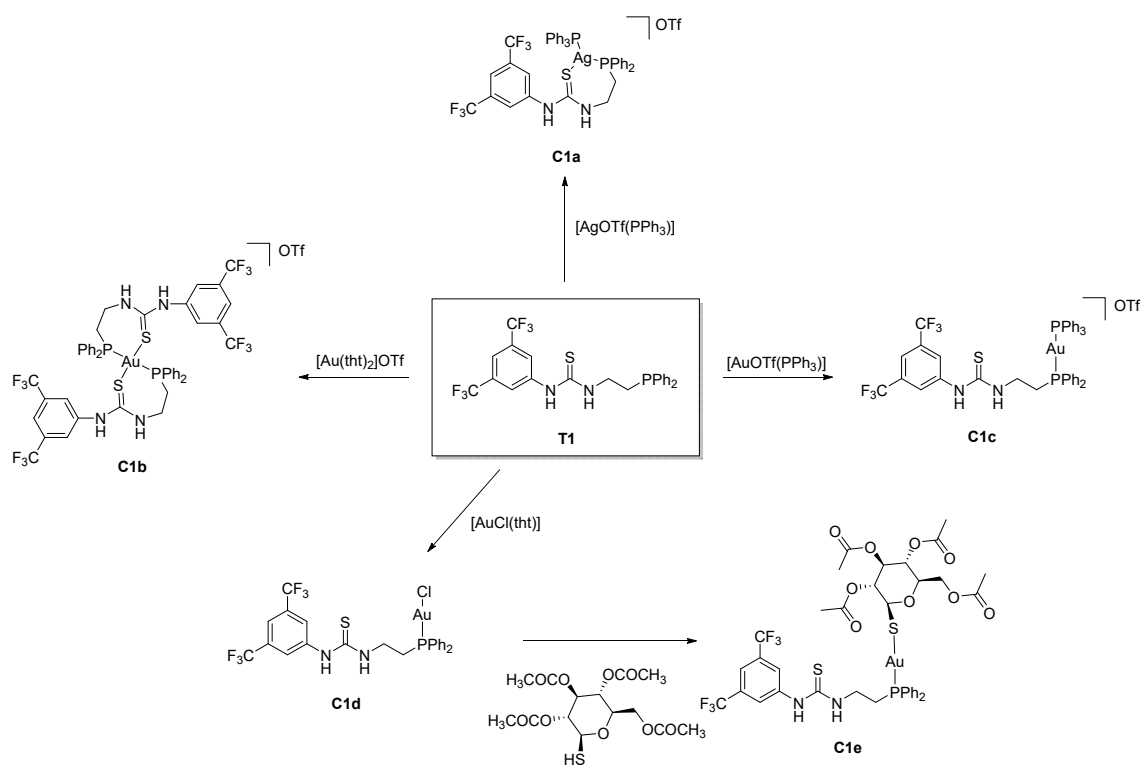


**Esquema 4.7.** Síntesis de tioureas **T1-T3**.

#### IV.3.1.2 Síntesis de complejos con **T1**

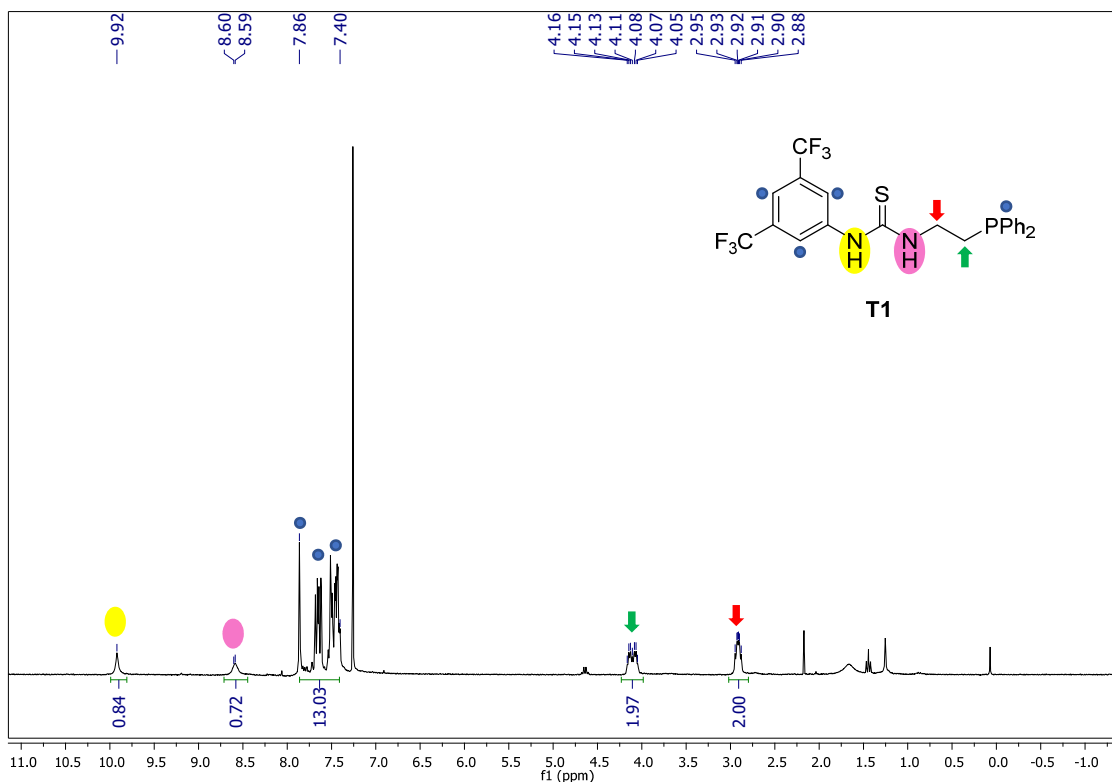
En primer lugar, se realizó la síntesis de derivados de Ag(I) y de Au(I). Como se ha visto que estos elementos presentan gran actividad se decidió observar el efecto que presentaban en los ligandos tiourea. Así para la obtención de los complejos **C1a**, **C1c** se sintetizaron en relación 1:1 a partir del ligando **T1** mediante reacción con el complejo  $[\text{M}(\text{PPh}_3)\text{OTf}]$  (siendo  $\text{M} = \text{Ag}, \text{Au}$ ) y para el complejo **C1e** tras hacerlo reaccionar con  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ . A partir de éste, se decidió sustituir el ligando Cl por un grupo tioglucosa con la posibilidad de que esta estructura pudiera favorecer la entrada a la célula.

Para la síntesis del complejo **C1b** la reacción se realizó en relación molar 2:1 (ligando:M) para generar el correspondiente derivado bistiourea. Las síntesis de todos ellos tienen lugar en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , con una duración entre 30 min y 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se presentan las estructuras de los complejos sintetizados (Esquema 4.8).



**Esquema 4.8.** Síntesis de los complejos **C1a-e** derivados de la tiourea **T1**.

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por diferentes técnicas espectroscópicas. Así, en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **T1** se observan las siguientes señales: dos resonancias anchas asignadas a los protones NH inequivalentes, siendo el más desapantallado el que se encuentra unido al fenilo sustituido con grupos  $\text{CF}_3$ . También se pueden observar los protones de los diferentes grupos fenilo y, finalmente, las resonancias de los grupos metileno, que aparecen acoplados entre sí y, en uno de los casos, además al átomo de fósforo (Figura 4.6).



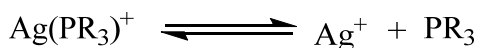
**Figura 4.6.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **T1**.

Por otro lado, una señal relevante en este tipo de ligandos es la señal de fósforo. Así, en el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN se observa una única señal a -18.53 ppm que corresponde al átomo de P del ligando, esta señal en valores negativos muestra la presencia de P libre. En el momento de la coordinación, su valor se ve desplazado hacia campos más bajos, es decir, desplazamientos químicos más positivos, algunos de los valores se representan en la tabla 4.2.

**Tabla 4.2.** Desplazamientos químicos observados de  $^{31}\text{P}$ -RMN para **T1** y los complejos sintetizados.

<i>Compuesto</i>	$\delta^{31}\text{P-RMN}$ (ppm)
<b>T1</b>	-18.53
<b>C1a</b>	13.48-13.40 y 6.26-4.20
<b>C1b</b>	36.37
<b>C1c</b>	37.39 y 35.64
<b>C1d</b>	25.51
<b>C1e</b>	28.80

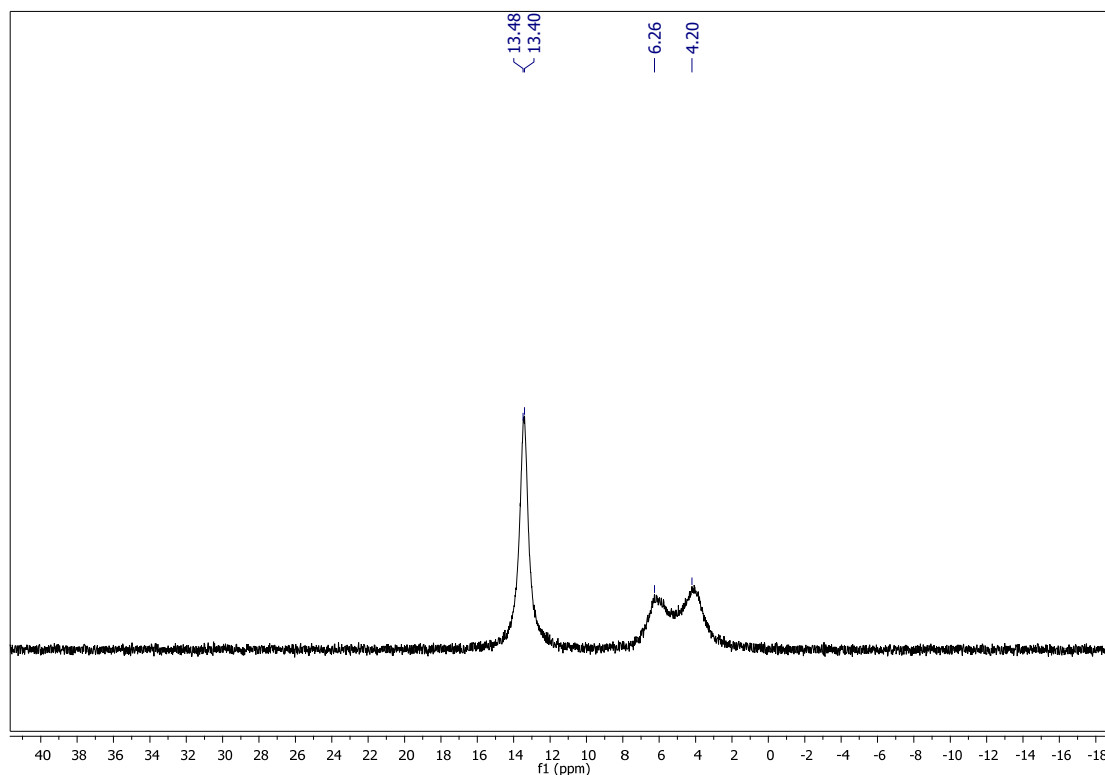
Cabe destacar la complejidad de estos complejos en cuanto a las señales en el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN que presentan. Los complejos de Ag con ligandos fosfina tipo  $\text{PR}_3$  en disolución, se encuentran formando un equilibrio tal que:



*Ecuación 4.1.* Equilibrio de disociación y de formación de  $\text{Ag}(\text{PR}_3)$ .

Es por ello, que algunas de las señales observadas en la caracterización de los complejos son tan anchas. Para subsanar este efecto, en algunos casos se han realizado ensayos a baja temperatura, con el objetivo de poder ralentizar dicho equilibrio y así proponer una estructura lo más acorde posible a los resultados observados. Esto es debido a la presencia de los isótopos activos de la Ag que son  $\text{Ag}^{107}$  y  $\text{Ag}^{109}$ . Idealmente los átomos de fósforo equivalentes darían lugar a dos dobletes por acoplamiento con los dos isótopos de plata.

No obstante, comparando los desplazamientos químicos del ligando con las señales de los complejos sintetizados, se puede comprobar una modificación en sus desplazamientos químicos. Atendiendo a las señales de fósforo en los espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN en el caso del complejo **C1a** (Figura 4.7) se muestra la existencia de dos señales. Los complejos de plata pueden tener varios tipos de reacción, desde lineal a trigonal plana a tetraédrica. En este caso proponemos una coordinación trigonal plana de la plata, con coordinación a los átomos de fósforo y de azufre de la tiourea, por lo que tenemos dos tipos de átomos de fósforo inequivalentes, por lo que deberíamos observar dos dobletes por acoplamiento entre los fósforos, que a su vez se acoplan a los isótopos de plata, dando lugar a dos dobletes de dobletes para cada uno de los átomos de fósforo. Desafortunadamente, solo se observan dos multipletes, uno de ellos se resuelve en un doblete ancha, aunque no se puede decir nada de las constantes de acoplamiento.



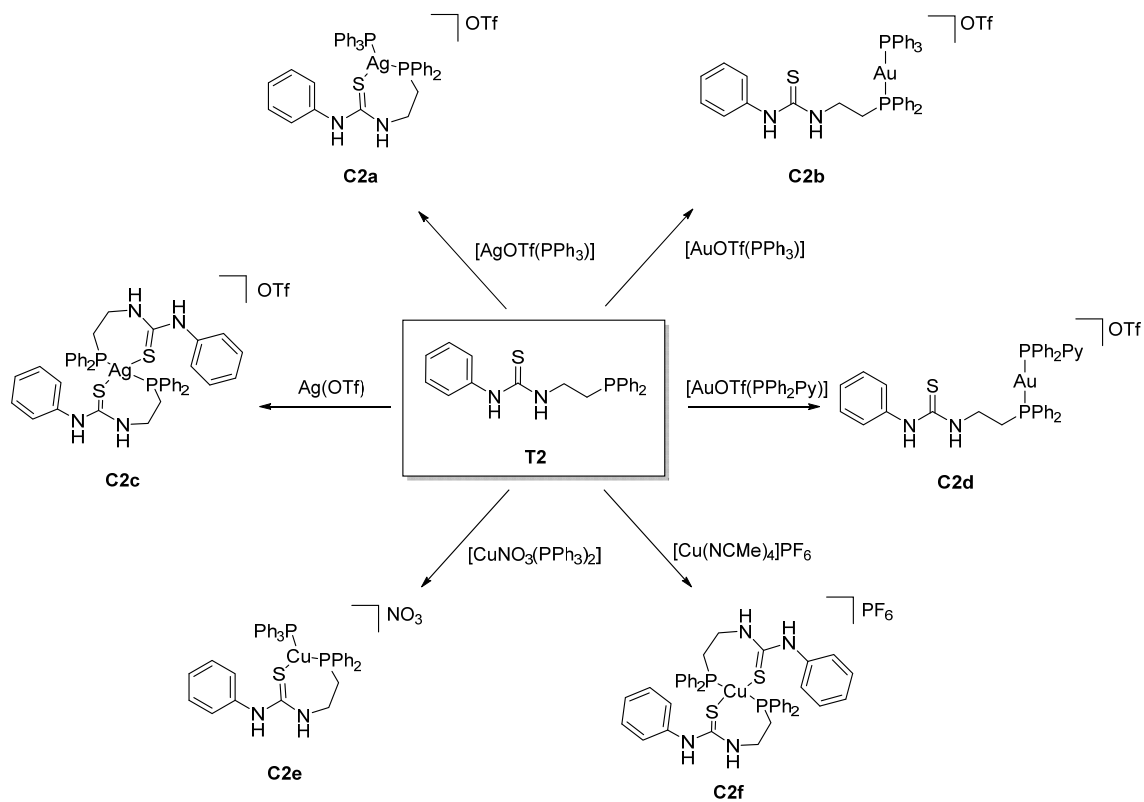
**Figura 4.7.** Espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN del complejo **C1a**.

Para la estructura de los complejos de oro (I) se propone, fundamentalmente coordinación al átomo de fósforo, ya que es un ligando más blando que el azufre y tiene una mayor capacidad dadora que el azufre de la tiourea. No obstante, no descartamos que pueda haber una interacción corta con el azufre y que en algunos casos como el complejo bis(tiourea) podamos tener una pseudo-tetracoordinación alrededor del centro metálico.

#### **IV.3.1.3 Síntesis de complejos con T2**

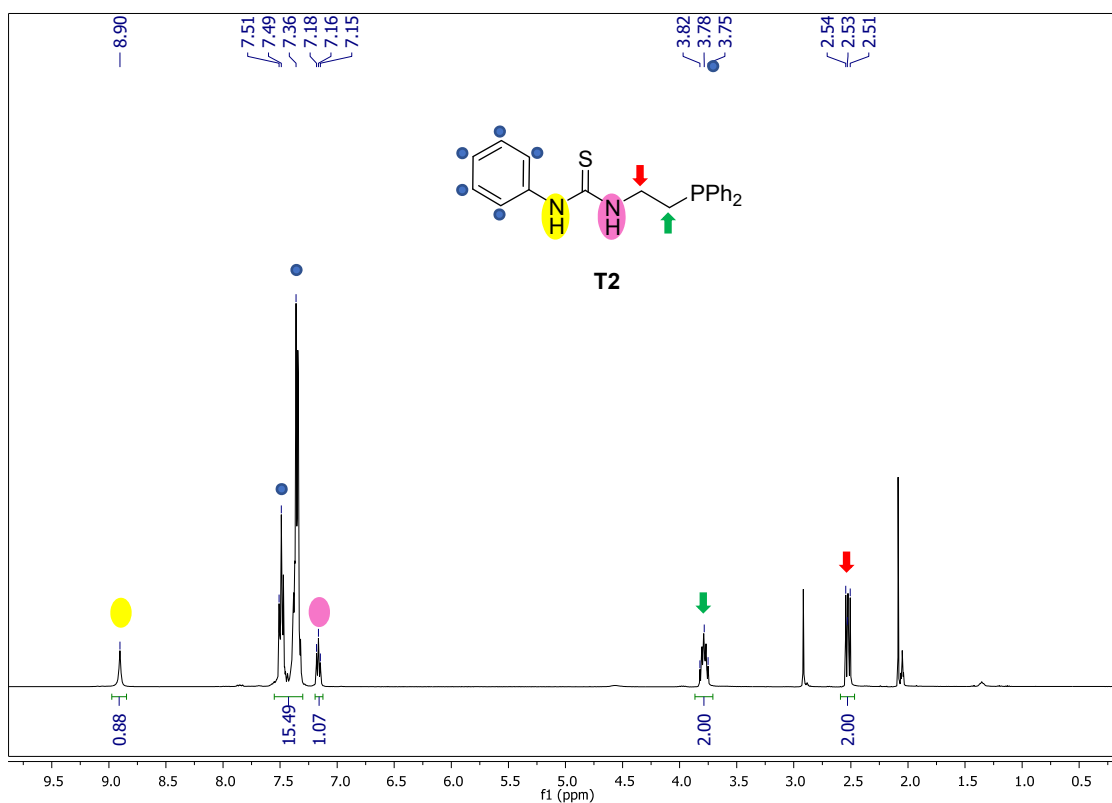
La síntesis de los complejos se realizó del mismo modo que para el caso de la **T1**. La tiourea **T2** presenta menor impedimento estérico debido a la ausencia de los grupos  $\text{CF}_3$ , pero sigue existiendo una buena estabilidad y cierta rigidez en el ligando gracias a la presencia del grupo fenilo. Además, se realizó la síntesis con un nuevo complejo de  $[\text{Au}(\text{OTf})\text{PPh}_2\text{Py}]$ . Adicionalmente, se realizó la síntesis de complejos derivados de Cu, para así poder comparar entre los diferentes metales del grupo 11, el efecto citotóxico que presentan. En el Esquema 4.9 se presentan todos los complejos sintetizados a partir de **T2**.





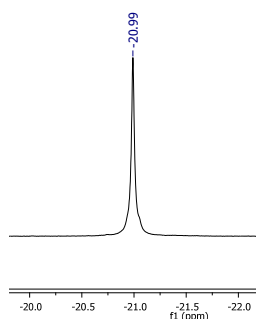
**Esquema 4.9.** Síntesis de los complejos **C2a-f** derivados de la tiourea **T2**.

Todos ellos, han sido caracterizados mediante técnicas de RMN. En este caso el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la tiourea es el siguiente (Figura 4.8).



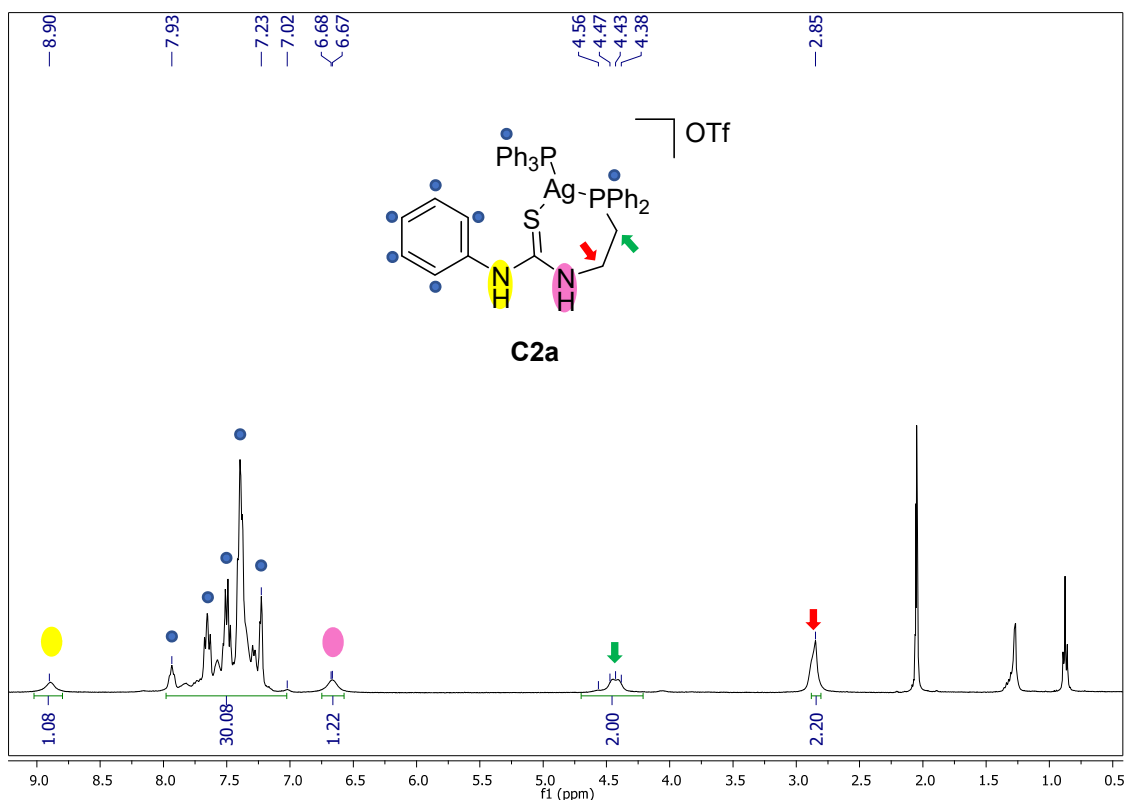
**Figura 4.8.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de T2.

Nuevamente, las principales señales son las de los NH y aromáticos y las señales de los  $\text{CH}_2$ . Se observa a 3.75-3.82 ppm los H unidos a C- $\text{PPh}_2$  mientras que a 2.51-2.54 ppm se observan los H unidos al C-NH. Como se ha comentado en el ejemplo anterior, el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN nos da una información relevante en la síntesis de estos complejos. De este modo, observamos la presencia de una señal en -20.99 ppm que corresponde al P de la tiourea (Figura 4.9).



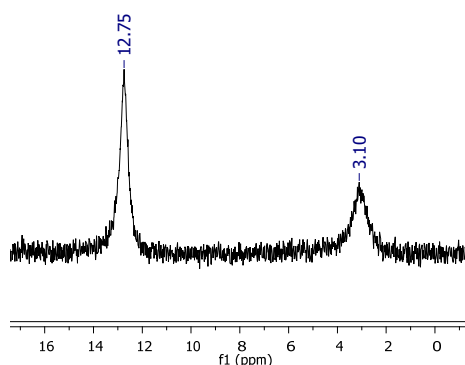
**Figura 4.9.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN de T2.

Así, se pueden observar diferencias con respecto a algunos de los complejos sintetizados. Por ejemplo, se comentará el complejo **C2a** (Figura 4.10). En este caso, se observa un desplazamiento en las señales del protón.



**Figura 4.10.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **C2a**.

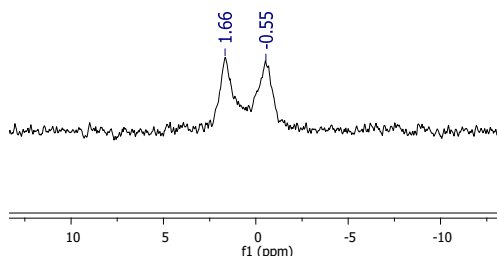
Principalmente se observa desplazamientos hacia ppm más altos en las señales de los aromáticos, pero especialmente cabe destacar los desplazamientos modificados de los H del  $\text{CH}_2\text{-P}$  y  $\text{CH}_2\text{-N}$ , habiéndose desplazado hasta 4.56-4.38 ppm en el primer caso, y de 2.53 ppm hasta 2.85 ppm en el segundo caso. Del mismo modo, atendiendo al espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN, se observan dos señales de P. Ambas se han desplazado hacia campos más bajos por lo que podemos prever una coordinación del metal al ligando, además, se observan dos señales claramente diferenciadas pertenecientes a los P de la  $\text{Ag-PPh}_3$  y al  $\text{PPh}_2$  del ligando (Figura 4.11).



**Figura 4.11.** Espectro  $^{31}\text{P}$ -RMN de **C2a**.

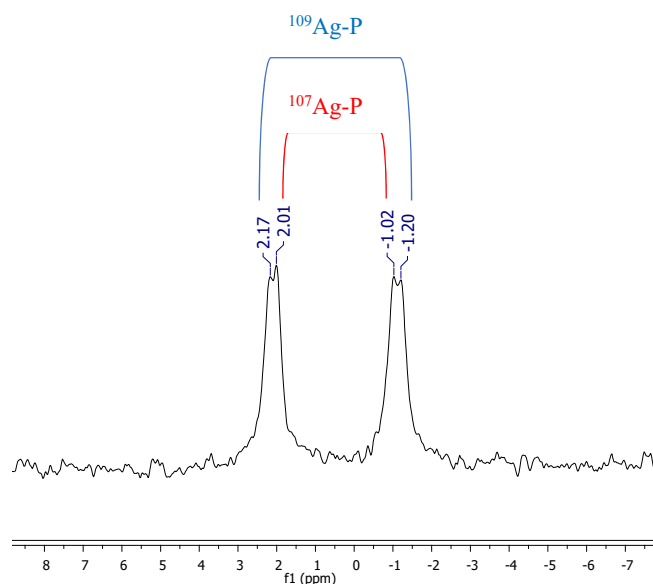
Como hemos comentado anteriormente, las señales de los complejos de Ag en los espectros de  $^{31}\text{P}$ -RMN son anchas, impidiendo que en algunos casos lleguen a observarse claramente debido al equilibrio de formación y disociación (Ecuación 4.1). A continuación, se muestra un claro ejemplo de este hecho, para el complejo **C2c**.

En el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN realizado a temperatura ambiente se observan dos señales anchas en torno a valores negativos (Figura 4.12).



**Figura 4.12.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN a  $T^a$  ambiente del complejo **C2c**.

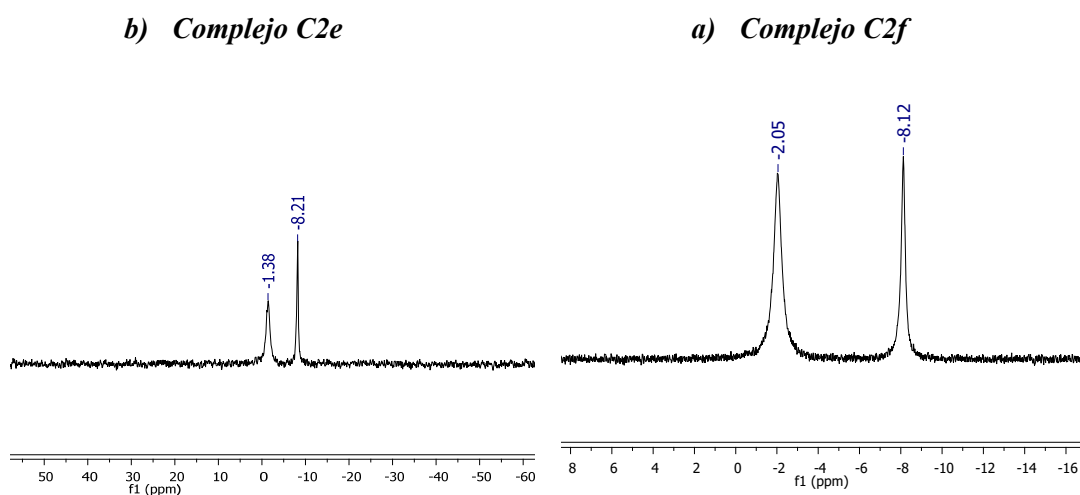
Sin embargo, al realizar los ensayos en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , a  $-80^\circ\text{C}$ , podemos llegar a ralentizar el equilibrio, observándose dos dobletes claramente diferenciados y pudiendo llegar a calcular las propias constantes de acoplamiento establecidas entre los dos isótopos activos de Ag ( $^{107}\text{Ag}$  y  $^{109}\text{Ag}$ ) con el átomo de P (Figura 4.13).



**Figura 4.13.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN a baja  $T^a$  del complejo **C2c**.

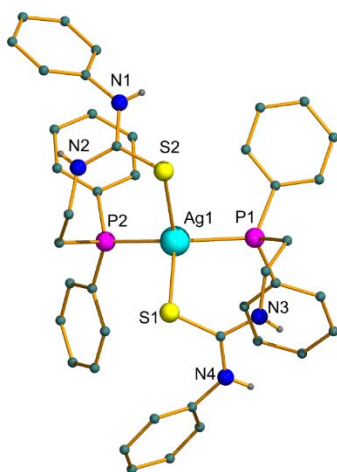
En esta figura 4.13, se distinguen los dos dobletes, permitiendo calcular sus constantes de acoplamiento  $^{107}\text{Ag-P}$  de 368.6 Hz y  $^{109}\text{Ag-P}$  de 419.7 Hz.

En este apartado, cabe comentar la síntesis de complejos de Cu, puesto que las señales en los espectros de P aparecen en valores negativos, como se ha observado para otros compuestos de cobre unidos a ligandos trifenilfosfina (Figura 4.14).



**Figura 4.14.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN de los complejos **C2e** y **C2f**.

La estructura cristalina del complejo de plata con dos ligandos tiourea se ha confirmado por difracción de rayos X (Figura 4.15).

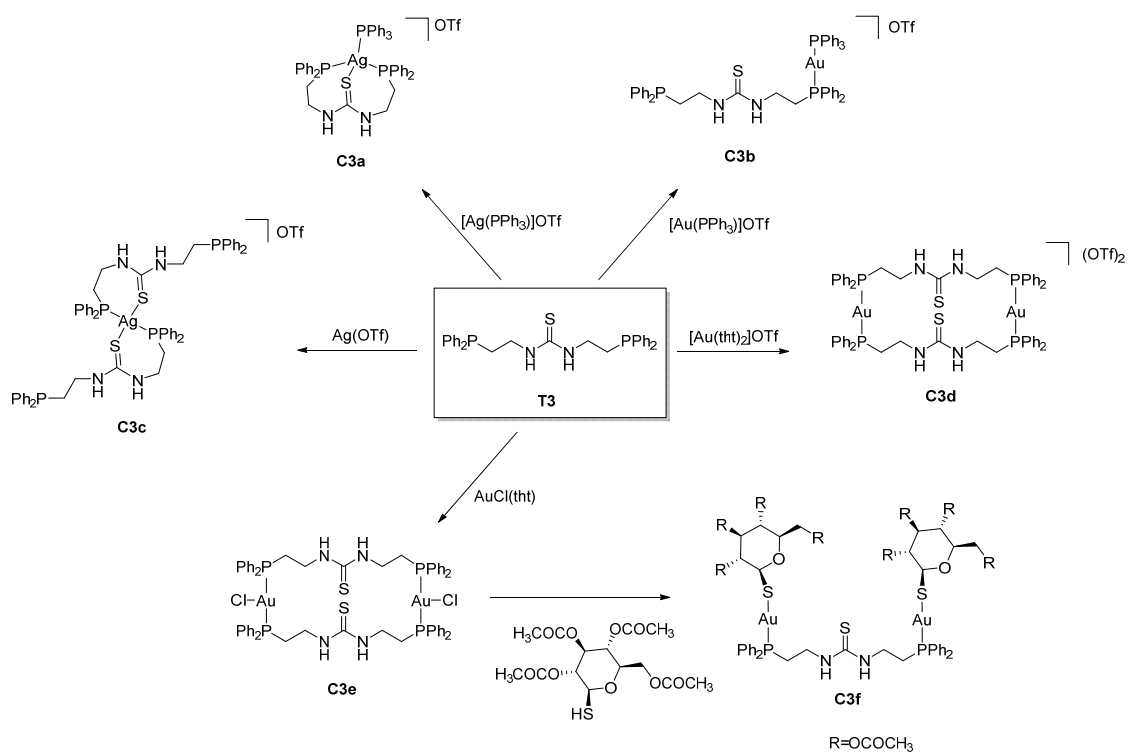


**Figura 4.15.** Estructura cristalina del complejo **C2c**.

En la estructura se puede comprobar que el átomo de plata se encuentra coordinado a dos ligandos de la tiourea T2 de forma quelato, a través de los átomos de azufre y fósforo. El centro de plata tiene una geometría tetraédrica algo distorsionada, debido principalmente al ángulo de quelatación del ligando, P(1)-Ag(1)-S(1)  $101.76(4)^\circ$  y P(2)-Ag(1)-S(2)  $102.96(4)^\circ$ , que son ligeramente inferiores a los ideales de  $109^\circ$ . Las distancias Ag-P son Ag(1)-P(1)  $2.4196(14)$  y Ag(1)-P(2)  $2.4270(16)$  Å, que están de acuerdo para este tipo de enlaces en complejos de plata tetracoordinados. Las distancias Ag-S de  $2.6721(13)$  y  $2.7022(13)$  Å, son más largas que las encontradas en otros complejos, por lo que existe una interacción de enlace más débil con estos átomos.

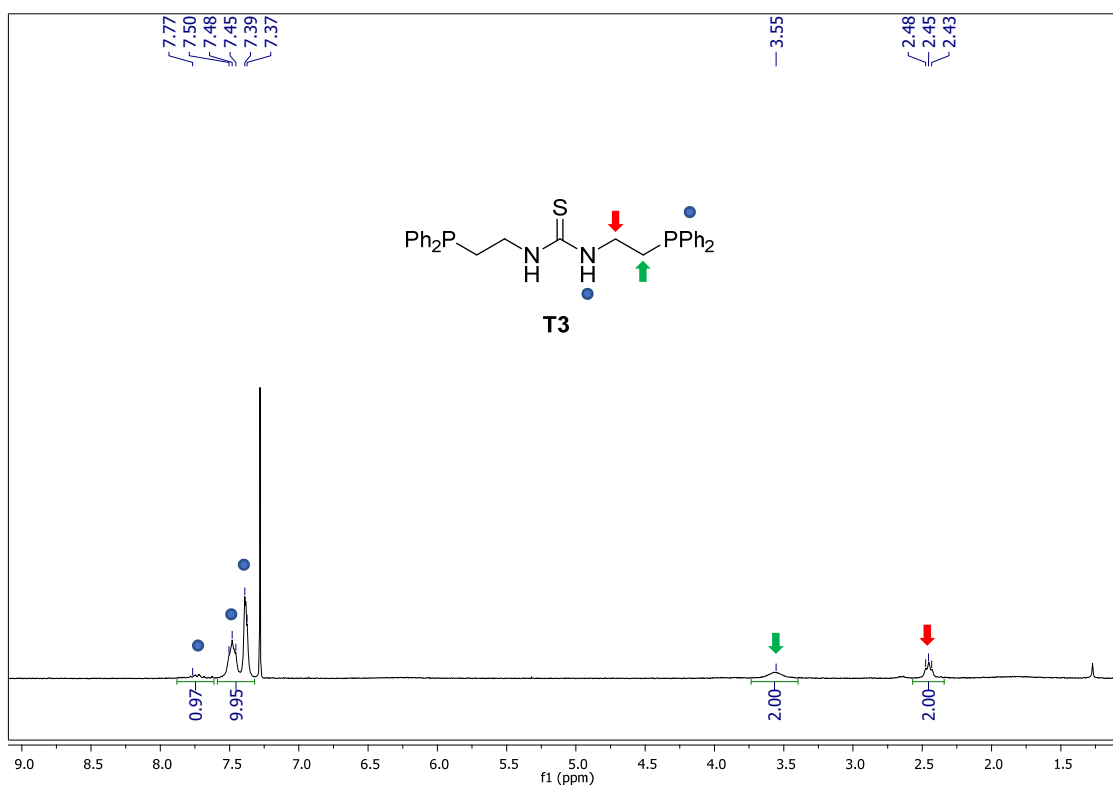
#### IV.3.1.4 Síntesis de complejos con T3

Finalmente, se decidió modular nuevamente uno de los sustituyentes de la tiourea. Como se ha comentado anteriormente, la presencia de grupos S-Metal-P han dado muy buenos resultados para estudios biológicos y se han logrado muchos avances en esta área. Es por esto por lo que, en este caso, se decidió sintetizar una tiourea que fuera simétrica, favoreciendo así la coordinación del centro metálico, con el objetivo de favorecer su actividad biológica. Así, se decidió sintetizar **T3** y nuevamente los complejos derivados se presentan en el esquema 4.10. En este caso, la tiourea presenta dos ligandos etilamina lo que le confiere mayor movilidad debido a que existe mayor libertad de rotación.



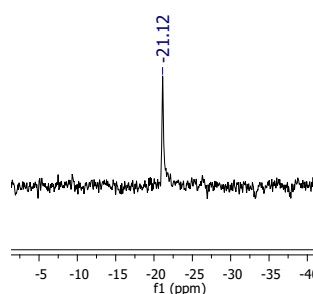
**Esquema 4.10.** Síntesis de los complejos **C3a-f** derivados de la tiourea **T3**

Del mismo modo que en los casos anteriores, todos ellos fueron caracterizados por técnicas de RMN. Atendiendo de nuevo a las modificaciones que se presentan tras la síntesis, se mostrará el espectro de la tiourea **T3** (Figura 4.16) y, posteriormente, su comparación con alguno de los complejos sintetizados para observar las diferencias en los desplazamientos químicos.



**Figura 4.16.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **T3**.

En el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN, se observa una única señal a -21.12 ppm indicando que los dos átomos de P en la molécula son equivalentes (Figura 4.17).

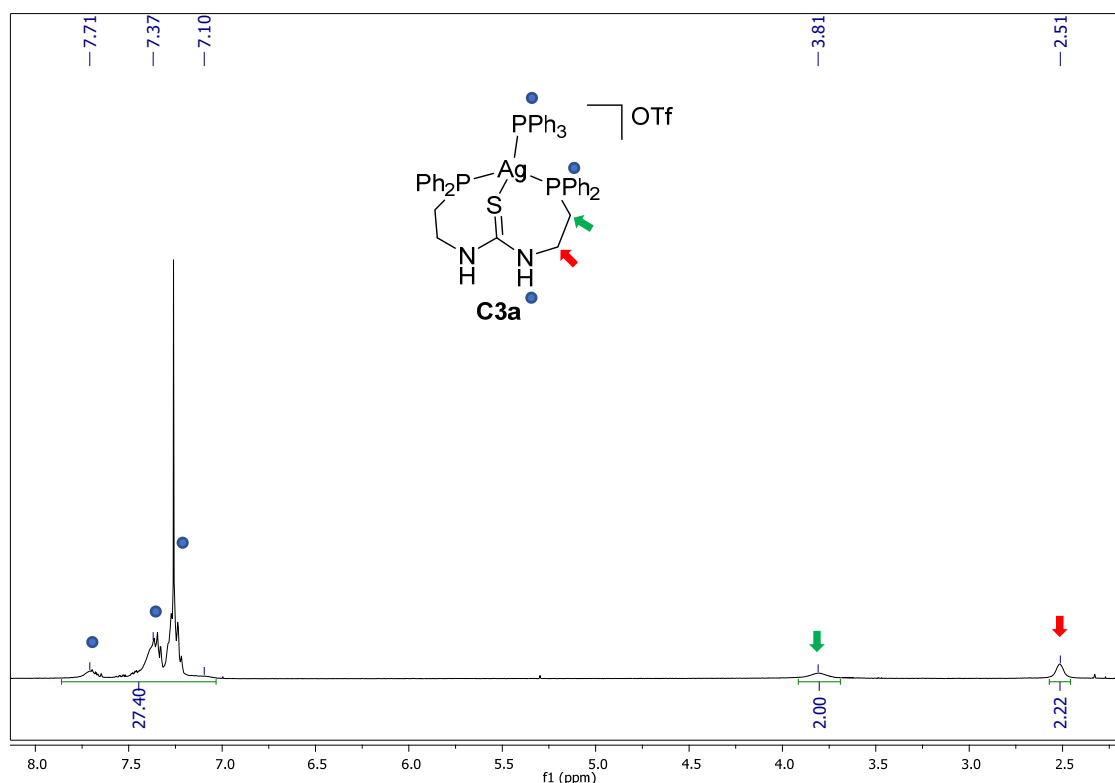


**Figura 4.17.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN de **T3**.

La tiourea **T3** se coordina a los diferentes centros metálicos de forma diferentes como expondremos a continuación. En primer lugar, la comparación de los desplazamientos químicos de los complejos en comparación con los valores del ligando, además del número y multiplicidad de las resonancias nos permiten proponer la estructura de los complejos formados. Por ejemplo, con el complejo **C3a** podemos observar diferencias

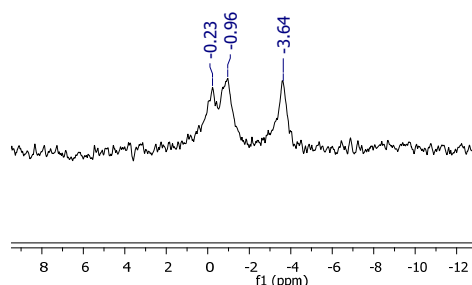


significativas en los espectros tanto de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 4.18) como de  $^{31}\text{P}$ -RMN (Figura 4.19).



**Figura 4.18.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del complejo **C3a**.

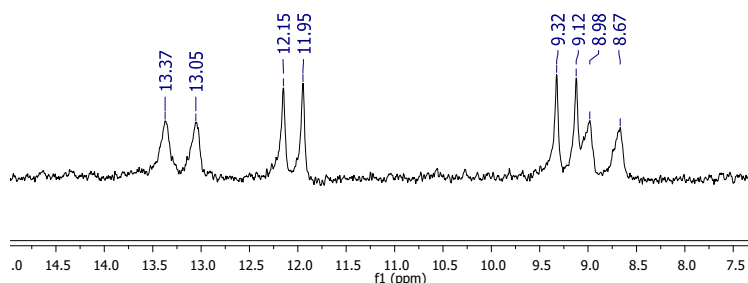
Respecto al  $^1\text{H}$ -RMN, se observan pequeños desplazamientos hacia campos más bajos de los  $\text{H-CH}_2$ . Éstos son los que más efecto pueden tener debido a la coordinación del metal al átomo de fósforo de la molécula. En cuanto al  $^{31}\text{P}$ -RMN, se observan varias señales (Figura 4.19).



**Figura 4.19.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN a  $T^a$  ambiente del complejo **C3a**.

Nuevamente se demuestra la presencia del equilibrio a  $T^a$  ambiente, impidiendo una definición clara en las señales del complejo. Sin embargo, realizando el ensayo de RMN

a  $-80^{\circ}\text{C}$ , podemos disminuir la velocidad del equilibrio, permitiendo que las señales se observen más definidas (Figura 4.20).

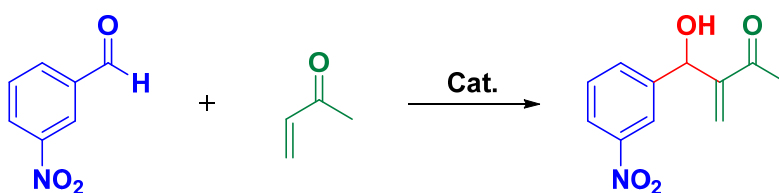


**Figura 4.20.** Espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN a baja  $T^{\text{a}}$  del complejo **C3a**.

Así, llegamos a observar cuatro dobletes anchos. Primero, el que no haya ninguna resonancia a campos altos, es decir en la región próxima al producto de partida nos indica que ambos fósforos están coordinados a plata. De acuerdo con la estructura, el espectro debería ser un  $\text{AX}_2$  coordinado a los dos isotopos de plata. Dos dobletes pertenecen a los acoplamientos de cada uno de los P ( $\text{PPh}_2$  y  $\text{PPh}_3$ ) de la molécula con  $^{107}\text{Ag}$ , y los otros dos dobletes pertenecen al acoplamiento con  $^{109}\text{Ag}$ , permitiendo así hacer una propuesta para la estructura de este complejo.

#### IV.3.2. Estudio de en la reacción de Morita-Baylis-Hillman

Así, en primer lugar, se decidió realizar el estudio en la reacción de MBH tomando como modelo la adición de metilvinil cetona a *m*-nitrobenzaldehído (Esquema 4.11).



**Esquema 4.11.** Reacción de estudio de MBH de adición de MVC a *m*-nitrobenzaldehído.

En primer lugar, se realizó un *screening* de la reacción con la tiourea **T1**, como ya se ha comentado anteriormente, el fragmento 3,5-bis(trifluorometil)fenil ha demostrado ser importante en múltiples reacciones de catálisis, por lo que observamos el efecto del disolvente en esta reacción (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3.** *Screening* de la reacción modificando el disolvente utilizando un 10 mol% de **T1** en 0.25 mL tras 16 h de reacción.<sup>a</sup>

Entrada	Tiourea	Disolvente	Rendimiento <sup>b</sup>
1	<b>T1</b>	Tolueno	40%
2	<b>T1</b>	CHCl <sub>3</sub>	-
3	<b>T1</b>	CH <sub>3</sub> CN	-
4	<b>T1</b>	THF	90%

<sup>a</sup> Condiciones experimentales: A 1 equiv de *m*-nitrobenzaldehído en 0.25 mL de disolvente se le añaden 5 equiv. de MVC. Después del tiempo de reacción, se aisló el producto por cromatografía en columna. <sup>b</sup> Rendimientos tras haber sido aislados por cromatografía.

Tras este primer ensayo, se concluyó que utilizando un 10% de catalizador en THF se lograba alcanzar un rendimiento del 90%, por lo que se utilizó este disolvente como medio para esta reacción.

A continuación, se decidió estudiar algunos de los complejos sintetizados. Debido a que este ciclo se inicia por la activación de una fosfina terciara al compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, se pensó que aquellos complejos que tuvieran mayor número de grupos fosfina en la molécula podrían favorecer el inicio de la reacción. Por ello, se realizó en primer lugar los ensayos con **T1**, aunque posteriormente también se ensayó la tiourea **T3**, puesto que presenta grupos fosfina en sus dos extremos y, por consiguiente, se estudiaron algunos de sus derivados (Tabla 4.4).

**Tabla 4.4.** Estudio de la reacción de MBH de las tioureas y complejos sintetizados.<sup>a</sup>

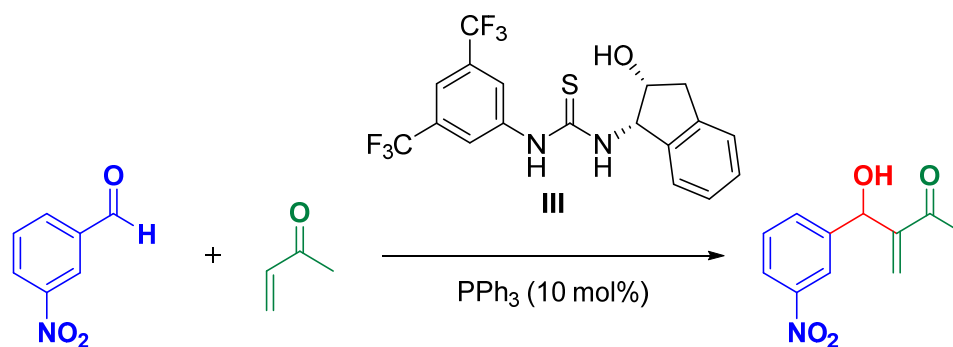
Entrada	Catalizador	Cat. (%)	Disolvente	t (h)	Rendimiento <sup>b</sup>
1	<b>PPh<sub>3</sub></b>	10	THF	16	98%
2	<b>T1</b>	10	THF	16	90%
3	<b>C1a</b>	10	THF	16	-
4	<b>T3</b>	10	THF	48	68%
5	<b>C3a</b>	10	THF	16	73%
6	<b>C3b</b>	10	THF	16	44%
7	<b>C3c</b>	10	THF	48	23%

<sup>a</sup> Condiciones experimentales: A 1 equiv. de *m*-nitrobenzaldehído en 0.25 mL de disolvente se le añaden 5 equiv. de MVC. Después del tiempo de reacción, se aisló el producto por cromatografía en columna.

<sup>b</sup> Rdtos tras haber sido aislados por cromatografía.

De acuerdo con los resultados presentados en la tabla 4.3, se puede concluir que sólo el complejo **C3a** es capaz de mejorar los resultados obtenidos por la tiourea sola **T3**. Además, en ninguno de los casos, se consigue mejorar los resultados que presenta la trifenilfosfina en estas condiciones. Esto puede ser debido a que, aunque la primera etapa de la reacción es activada por la presencia de fosfina, se cree que la etapa limitante puede ser la protonación y posterior liberación del producto, justificando que, aunque una de las etapas se vea acelerada, no permite que la reacción transcurra completamente y, por tanto, se observen peores rendimientos.

El siguiente paso que se realizó, fue ensayar esta reacción de forma enantioselectiva utilizando tioureas quirales. Puesto que los mejores resultados eran los de la trifenilfosfina, se pensó en añadir una cantidad catalítica de tiourea con el único objetivo de que en el medio existieran moléculas que pudieran inducir quiralidad. Para ello, se realizó la síntesis de **III** (Esquema 4.12) obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 4.5):



**Esquema 4.12.** Reacción de MBH catalizada por PPh<sub>3</sub> en presencia de tiourea **III**.

**Tabla 4.5.** Estudio de la reacción de MBH de las tioureas y complejos sintetizados.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador <sup>b</sup>	Tiourea <sup>c</sup>	Dte.	T <sup>a</sup> (°C)	t (h)	Rdto. (%) <sup>d</sup>	ee (%) <sup>e</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	<b>III</b>	Tol	25	72	45	Rac.
2	PPh <sub>3</sub>	<b>III</b>	THF	25	72	>95	10
3	PPh <sub>3</sub>	<b>III</b>	CHCl <sub>3</sub>	25	72	>95	Rac.
4	PPh <sub>3</sub>	<b>III</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	72	53	Rac.

5	PPh <sub>3</sub>	III	Tol	-20	24	90	Rac.
6	PPh <sub>3</sub>	III	THF	-20	48	48	Rac.
7	PPh <sub>3</sub>	III	CHCl <sub>3</sub>	-20	48	59	Rac.
8	PPh <sub>3</sub>	III	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	24	70	12
9	PPh <sub>3</sub>	III	THF	25	72	95	12

<sup>a</sup> Condiciones experimentales: A 1 equiv. de *m*-nitrobenzaldehído en 0.25 mL de disolvente se le añaden 5 equiv. de MVC. Después del tiempo de reacción, se aísla el producto por cromatografía en columna.

<sup>b</sup> Cantidad de PPh<sub>3</sub>: 10 mol%. <sup>c</sup> Cantidad de tiourea III (20 mol%). <sup>e</sup> Cantidad de tiourea III (10 mol%).

<sup>d</sup> Rendimientos tras haber sido aislados por cromatografía. <sup>e</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:AcOEt, 1 mL/min).

A la vista de los resultados se concluye que, aunque conseguimos inducir parte de quiralidad no se obtuvieron buenos resultados de enantioselectividad. Además, se realizaron ensayos a baja temperatura donde tampoco se lograron mejorar los resultados. Cabe mencionar que utilizando como disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donde a T<sup>a</sup> ambiente no mostró exceso enantiomérico, presentó el mejor valor de ee a baja temperatura con un 12%. A temperatura ambiente, los mejores resultados se obtenían con THF. Además, se disminuyó la carga de tiourea III, que no afectó de manera significativa en el resultado final.

No obstante, seguimos intentando estudiar esta idea, y en lugar de utilizar una fosfina terciaria como catalizador e iniciador de la reacción, se decidió probar con DABCO. Así, siguiendo la misma línea que en el caso anterior, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 4.6):

**Tabla 4.6.** Estudio de la reacción de MBH de las tioureas y complejos sintetizados.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Tiourea <sup>d</sup>	Dte	T <sup>a</sup> (°C)	t (h)	Rdto <sup>e</sup> (%)	ee (%) <sup>f</sup>
1	DABCO <sup>b</sup>	III	THF	25	96	95	7
2	DABCO <sup>c</sup>	III	THF	-20	96	43	Rac.
3	DABCO <sup>c</sup>	III	CHCl <sub>3</sub>	-20	72	61	Rac.
4	DABCO <sup>c</sup>	III	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	72	64	Rac.
5	DABCO <sup>c</sup>	III	Tol	-20	96	60	Rac.

---

<sup>a</sup> Condiciones experimentales: A 5 equiv. de MVC se añade 1 equiv de *m*-nitrobenzaldehído en 0.25 mL de disolvente. Después del tiempo de reacción, se aisló el producto por cromatografía en columna. <sup>b</sup> Cantidad de DABCO: 10 mol%. <sup>c</sup> Cantidad de DABCO: 5 mol%. <sup>d</sup> Cantidad de tiourea **III** (10 mol%). <sup>e</sup> Rdtos tras haber sido aislados por cromatografía. <sup>f</sup> Determinados por análisis quiral de HPLC (Chiralpak Daicel IA, 90:10 Hex:AcOEt, 1 mL/min).

Nuevamente, los resultados no fueron los esperados. Es posible, que se deba a que la tiourea tiene la capacidad de poder formar puentes de hidrógeno con ambos reactivos, amortiguando el efecto del organocatalizador en esta reacción. No obstante, aunque los resultados de enantioselectividad no sean excelentes, cabe mencionar que los resultados de rendimiento son entre buenos y excelentes alcanzando valores en torno al 95%. Por otro lado, la obtención de bajas enantioselectividades en algunos casos ha sido subsanado por la utilización de ligandos bis-tiourea, pudiendo activar mejor este tipo de reacciones y, por lo tanto, conseguir aumentar la enantioselectividad de esta reacción. Así, aunque en este trabajo no se muestran excelentes resultados, estos pequeños valores nos animan a seguir intentado y probando nuevas estrategias de activación y nuevos ligandos y complejos con el fin de poder alcanzar nuestros objetivos.

En cambio, como estos ligandos fueron sintetizados con un doble objetivo, se decidieron ensayar en actividad biológica, mediante un ensayo de MTT. Por lo que en el siguiente apartado se presentan los resultados logrados para este estudio.

#### **IV.3.3. Estudio de la actividad citotóxica. Método MTT.**

La quimioterapia tiene en la actualidad un papel importante en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, es muy difícil de predecir el éxito o no de nuevas drogas para un determinado cáncer. Según el Instituto Nacional del Cáncer, la quimiosensibilidad puede definirse como “la susceptibilidad de las células a los efectos de los medicamentos contra el cáncer que las destruyan”<sup>189</sup> por ello, la quimiosensibilidad *in vitro* es un interesante método para conocer si este tumor responde a un tratamiento de quimioterapia y para determinar la dosis óptima. Estos ensayos dependen de las características del cultivo celular y no simulan completamente las condiciones *in vivo*.

---

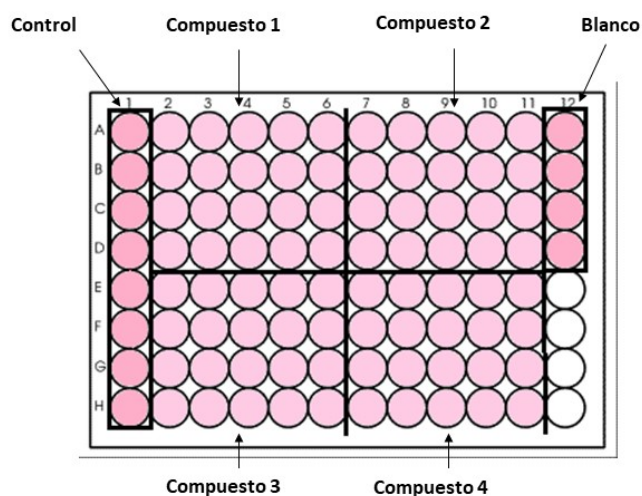
<sup>189</sup> <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/quimiosensibilidad>

Se pueden expresar los criterios para medir la sensibilidad de diferentes maneras, pero lo más común es identificar la concentración de fármaco que produce un 50% de reducción de la población de células, conocido como IC<sub>50</sub>.

Sin embargo, en este método experimental también se pueden encontrar limitaciones, intrínsecas o extrínsecas. Las primeras engloban aquellas que son dependientes de las características genóticas del tumor, es decir de lo que depende su sensibilidad o resistencia. En cuanto a las limitaciones extrínsecas, se incluyen aquellas que no simulen correctamente las características del medio o ambiente en las que se estimula el tumor.

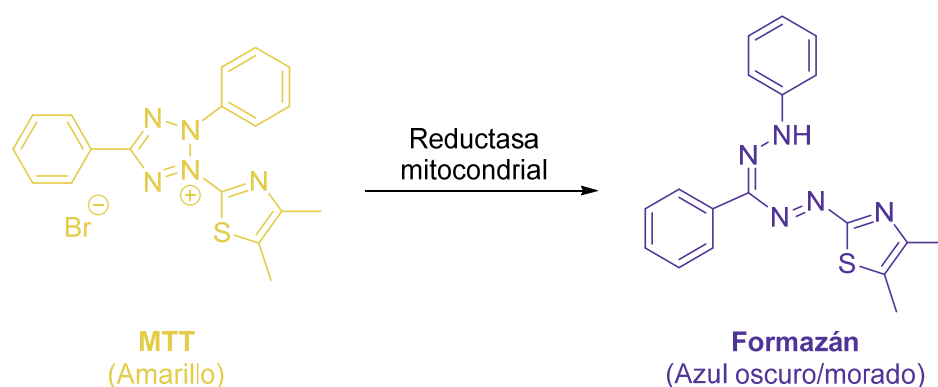
#### IV.3.3.1 Ensayo MTT

Para la realización de los ensayos antitumorales, las células tumorales se suspendieron en un medio RPMI, en el caso de los ensayos con las líneas celulares HeLa (cáncer de cuello de útero) y A549 (cáncer de pulmón) o DMEM, en la línea celular Jurkat (linfocitos T, leucemia). Para ello, en primer lugar, se procedió a la incubación de 100 µL de mezcla de medio con células tumorales en cada uno de los 96 pocillos que contiene la placa, durante 24 h a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub>. Posteriormente, los compuestos se añadieron en los 96 pocillos, cuatro compuestos en cada placa. Se trataron diferentes concentraciones realizando cuatro réplicas de cada uno de ellos, añadiéndose 100 µL de cada una de las concentraciones a testar. El control se realizó en cada una de las placas, realizando ocho medidas con una concentración máxima de DMSO del 1% respecto de la máxima concentración utilizada en cada una de las placas. Asimismo, se realizaron las medidas de un blanco, adicionando 200 µL de medio (Figura 4.21).



**Figura 4.21.** Imagen general de una placa de ensayo de MTT.

El fundamento general del ensayo de MTT (5 mg/mL) (bromuro de 3-[4-5,-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difenil tetrazolio) es medir la viabilidad celular. Así, el uso más común de este ensayo es determinar la citotoxicidad de varios compuestos en diferentes concentraciones. El principio del ensayo de MTT es que, para la mayoría de las células vivas, muestran una actividad mitocondrial constante, por lo tanto, un aumento o disminución de ésta está linealmente relacionada con dicha actividad. La actividad mitocondrial de la célula se refleja en la conversión de la sal de tetrazolio MTT en cristales de formazán (Esquema 4.13). Un aumento o disminución del número de células vivas puede ser detectado por medidas de la concentración de formazán reflejado en la densidad óptica.

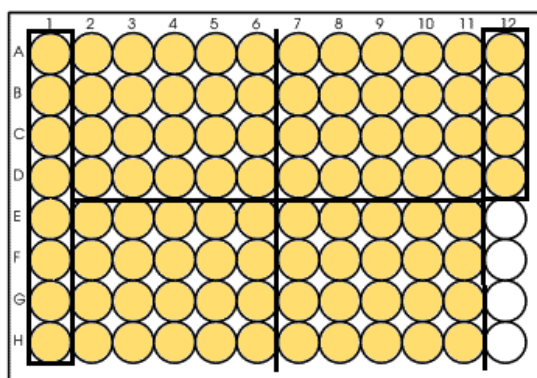


**Esquema 4.13.** Reducción de MTT en formazán.

En el ensayo de MTT en líneas celulares, se refleja la inhibición en el crecimiento celular y normalmente se especifica la concentración necesaria para alcanzar una inhibición del 50% de la población celular (IC<sub>50</sub>).

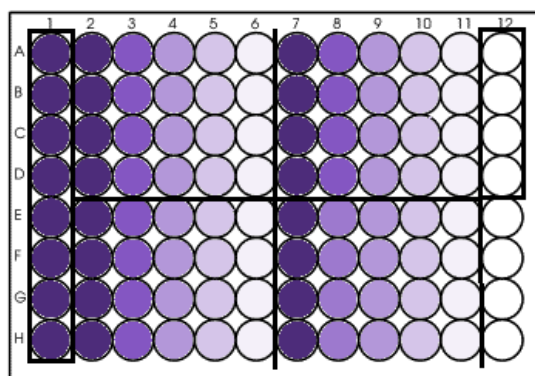
En el caso de las líneas celulares de HeLa, A549 y Jurkat, el inicio del procedimiento es el mismo. Primero, se adicionan 100 µL de las disoluciones preparadas de los ligandos y los complejos a cada uno de los pocillos y se incuban las placas durante 24 h, en una estufa a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub>. Tras ese tiempo, se procede a la adición de 10 µL de MTT con una pipeta de repetición en cada uno de los pocillos (Figura 4.22).





**Figura 4.22.** Placa tras adición de MTT.

Posteriormente, se introducen nuevamente en la estufa durante un periodo de 2 h. Puesto que las células HeLa y A549 son adherentes, tras eliminar el sobrenadante se disuelven los cristales formados en 100  $\mu$ L de DMSO y se procede a la medición mediante un espectrofotómetro de UV-Vis a una longitud de onda de 550 nm. Por el contrario, las células Jurkat, no son adherentes, lo que tras las 2 h del MTT es necesario centrifugar durante 20 min a 2500 rpm para asegurarnos de que las células quedan adheridas al fondo de la placa. Tras el tiempo de centrifuga, se retira el sobrenadante y se disuelven en 100  $\mu$ L de DMSO y se miden en el espectrofotómetro de UV-Vis a 550 nm (Figura 4.23).



**Figura 4.23.** Placa final de ensayo MTT.

Siendo los pocillos azul oscuro los correspondientes a las células vivas. Un decaimiento en la intensidad del color es indicativo de una disminución en el porcentaje de células vivas. Los resultados se expresan en % de células vivas y se obtienen a partir de los siguientes cálculos:

$$\% VC (\text{concentración } X) = \frac{D.O. (\text{Concentración } X)}{D.O. \text{ control}} \times 100$$

Siendo: VC: Viabilidad celular

D.O.: Densidad óptica dada para una concentración X

Del mismo modo, se calcula un intervalo de confianza asociado a cada medida, este valor se da según la siguiente ecuación:

$$\bar{\mu} \pm t \cdot \sigma / \sqrt{n}$$

- Siendo:
- $\bar{\mu}$ : Promedio del valor de IC<sub>50</sub> de las distintas medidas realizadas.
  - $t$ :  $t$  de Student para el 95% de la población (valor predeterminado: 1.96).
  - $\sigma$ : Desviación estándar de los datos obtenidos.
  - $n$ : Número de veces de repetición del ensayo ( $n = 3$ )

Así, una vez establecidos el procedimiento de trabajo y los cálculos asociados a la determinación del IC<sub>50</sub>, tras las síntesis de los ligandos y compuestos presentada anteriormente se procedió al ensayo de actividad citotóxica para cada una de las líneas celulares en todas las familias de compuestos (Tablas 4.7-4.9).

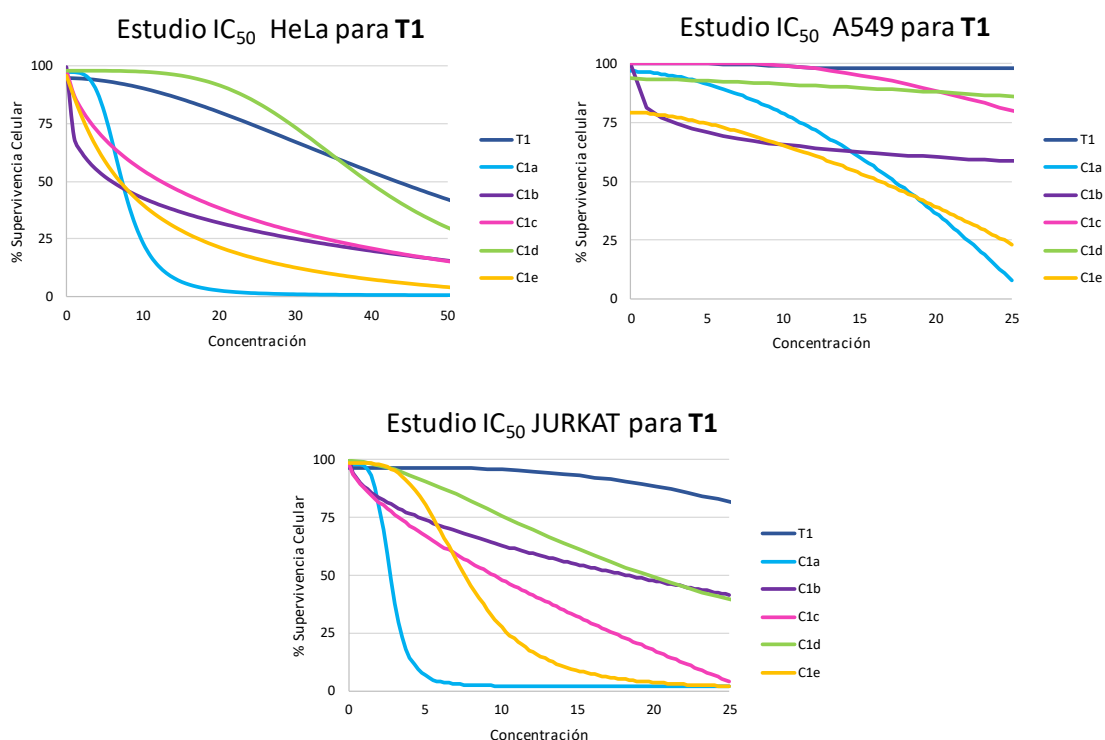
Antes de iniciar las medidas de citotoxicidad, hay que asegurarse de que los complejos son estables en DMSO, que es el medio en el que se disuelven los compuestos. Hemos comprobado la estabilidad de los complejos en DMSO por RMN, comprobando que al menos son estables durante una semana. También hemos constatado la estabilidad en el medio biológico que contiene una cantidad de DMSO inferior a 0.5%. En primer lugar, se desarrolló el estudio de citotoxicidad para la familia de compuestos, **T1**, mostrándose los resultados obtenidos en la Tabla 4.7.

**Tabla 4.7.** Actividad antitumoral de los complejos **C1a-1f** expresados en valores de IC<sub>50</sub> comparados con el de la tiourea de referencia **T1**.

Entrada	Compuestos	Valores de IC <sub>50</sub> (μM) para las líneas celulares		
		HeLa	A549	JURKAT
1	<b>T1</b>	>25	>50	>25
2	[ <b>T1</b> -Ag-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C1a</b> )	7.59±1.74	17.30±2.46	2.77±0.19
3	[ <b>T1</b> -Au- <b>T1</b> ]OTf ( <b>C1b</b> )	6.33±0.68	>25	18.33±1.44
4	[ <b>T1</b> -Au-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C1c</b> )	12.66±0.93	>25	9.55±0.73
5	[ <b>T1</b> -Au-Cl] ( <b>C1d</b> )	>25	>25	19.80±0.46

Se puede observar que en la línea celular A549, tanto los complejos como el ligando de partida apenas muestran actividad citotóxica, con la excepción del complejo catiónico de plata que lleva el ligando auxiliar trifenilfosfina (entrada 1) y el complejo neutro de oro que lleva un ligando tiolato (entrada 6). En la línea celular HeLa, los resultados son mejores que los anteriores, mostrando buenos valores de citotoxicidad en general. Los dos complejos anteriores de plata y el tiolato de oro mantienen una buena actividad y el mejor resultado lo muestra el complejo bistiourea de Au(I) **C1b**, presentando un valor de 6.33  $\mu\text{M}$  (entrada 3). En el caso de la línea Jurkat, el complejo que mejor dato presenta es de nuevo el complejo de Ag(I) **C1a**, con un valor en torno a 2.8  $\mu\text{M}$  (entrada 2), siguiéndole el complejo de oro con el tiolato **C1e** con un valor aproximado de 7.7  $\mu\text{M}$  (entrada 7).

En las siguientes gráficas, se reflejan los valores obtenidos para cada una de las líneas celulares (Figura 4.24).



**Figura 4.24.** Efecto del ligando **T1** y sus derivados **C1a-f** en cada una de las líneas celulares estudiadas.

En este caso, se consigue demostrar que la actividad citotóxica de la tiourea se ve modulada y mejorada con la presencia de un metal, en este caso del grupo 11. Logrando buenos resultados tanto con complejos de Au(I) como de Ag(I). Es por ello, que se decidieron sintetizar tioureas algo más simples, para facilitar principalmente su acceso al interior de la membrana celular y que así pudiera mejorarse su actividad.

Tras este primer estudio, se procedió a investigar los efectos de la tiourea **T2** y sus derivados (Tabla 4.8).

**Tabla 4.8.** Actividad antitumoral de los complejos **C2a-2f** expresados en valores de IC<sub>50</sub> comparados con el de la tiourea de referencia **T2**.

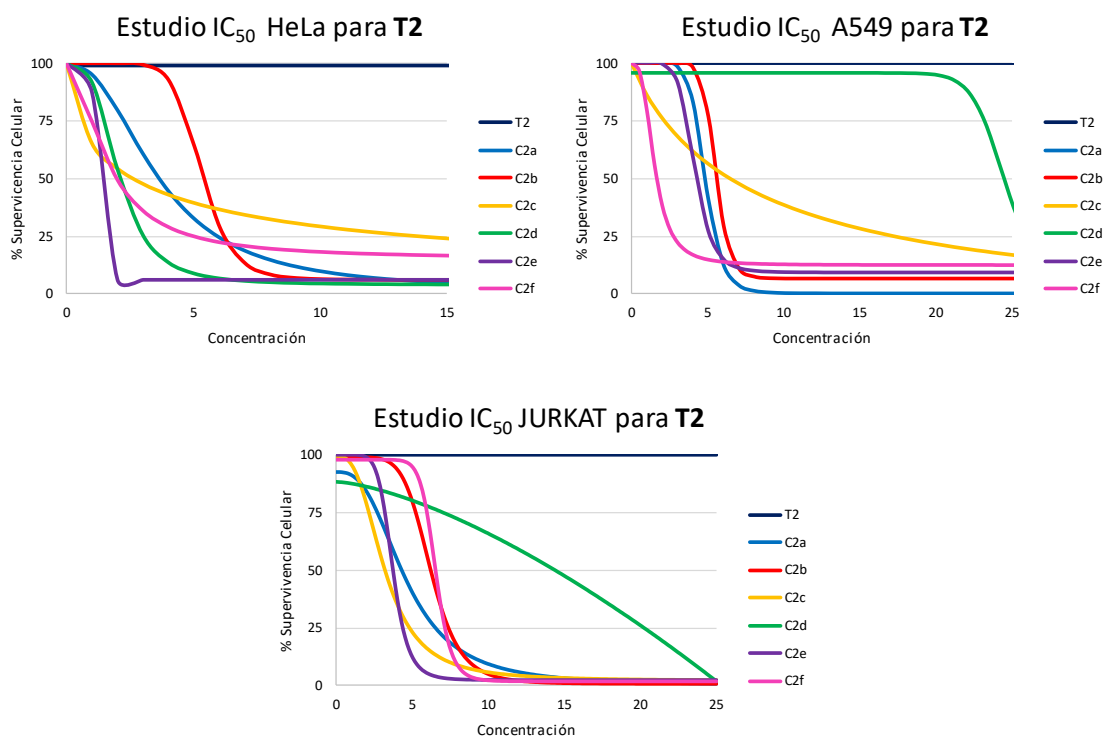
Entrada	Compuestos	Valores de IC <sub>50</sub> (μM) para las líneas celulares		
		HeLa	A549	JURKAT
1	<b>T2</b>	>100	>100	>25
2	[ <b>T2</b> -Ag-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C2a</b> )	3.61±0.08	4.84±0.01	4.35±1.19
3	[ <b>T2</b> -Au-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C2b</b> )	5.32±0.23	5.42±0.02	6.25±0.04
4	[ <b>T2</b> -Ag- <b>T2</b> ]OTf ( <b>C2c</b> )	2.63±0.29	8.17±3.97	3.26±0.23
5	[ <b>T2</b> -Au-PPh <sub>2</sub> Py] ( <b>C2d</b> )	2.07±0.08	24.37±5.45	14.4±0.41
6	[ <b>T2</b> -Cu-PPh <sub>3</sub> ]NO <sub>3</sub> ( <b>C2e</b> )	1.14±0.05	4.15±0.07	3.77±0.51
7	[ <b>T2</b> -Cu- <b>T2</b> ]PF <sub>6</sub> ( <b>C2f</b> )	1.75±0.51	1.5±0.48	6.55±0.45

Nuevamente, se destaca el escaso efecto del ligando en la citotoxicidad de las células, logrando que la totalidad de los complejos sintetizados mejoren estos resultados.

Haciendo el estudio independiente de cada una de las líneas, en lo que refiere a la línea más activa podemos indicar que en HeLa logramos conseguir los mejores resultados llegando hasta valores de 1 μM en los complejos de Cu(I) **C2e** y **C2f**. Además, el valor superior está alrededor de 5 μM con el complejo de Au(I) con trifenilfosfina **C2b** (entrada 3). En cuanto a la línea A549, también se consiguen excelentes resultados para el

complejo **C2f** seguidos de los complejos **C2e**, 4.15  $\mu\text{M}$  (entrada 6) y **C2a**, 4.84  $\mu\text{M}$  (entrada 2).

Finalmente, en la línea Jurkat aunque los complejos sean menos activos que en las otras dos, se consiguen valores de 3.26  $\mu\text{M}$  para el complejo de plata **C2c** (entrada 4) y de 3.77  $\mu\text{M}$  en el complejo de cobre **C2e** (entrada 6), muy alentadores con el estudio planteado. En la Figura 4.25, se muestran gráficamente los resultados obtenidos para esta familia de compuestos.



**Figura 4.25.** Efecto del ligando **T2** y sus derivados **C2a-2f** en cada una de las líneas celulares estudiadas.

Gracias a este estudio, se observa que los complejos de Cu ejercen un gran poder citotóxico en estas líneas celulares, mostrando en todas ellas unos excelentes resultados, especialmente en HeLa. Esto puede ser debido a que el Cu es un elemento esencial para el organismo, también es perteneciente al primer periodo de los metales de transición presenta menor tamaño que los otros dos elementos del grupo 11, facilitando así su inclusión en las células y logrando un mayor alcance en citotoxicidad.

En último lugar, se procedió al estudio de la tiourea **T3** que presenta dos sustituyentes (2-difenilfosfino)etilamina y los resultados se describen en la Tabla 4.9.

**Tabla 4.9.** Actividad antitumoral de los complejos **C3a-3f** expresados en valores de IC<sub>50</sub> comparados con el de la tiourea de referencia **T3**.

Entrada	Compuestos	Valores de IC <sub>50</sub> (μM) para las líneas celulares		
		HeLa	A549	JURKAT
1	<b>T3</b>	>100	>50	>25
2	[ <b>T3</b> -Ag-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C3a</b> )	9.5±0.86	7.05±0.15	1.69±0.96
3	[ <b>T3</b> -Au-PPh <sub>3</sub> ]OTf ( <b>C3b</b> )	7.17±1.91	9.575±0.31	4.86±0.21
4	[ <b>T3</b> -Ag- <b>T3</b> ]OTf ( <b>C3c</b> )	>25	9.146±2.46	1.44±0.14
5	[ <b>T3</b> -Au- <b>T3</b> ]OTf ( <b>C3d</b> )	13.87±1.26	20.39±5.74	7.85±0.11
6	[ <b>T3</b> -Au-Cl] ( <b>C3e</b> )	8.32±0.91	8.076±0.25	8.65±0.11
7	[ <b>T3</b> -Au-TGI] ( <b>C3f</b> )	10.43±1.12	>25	5.59±0.004

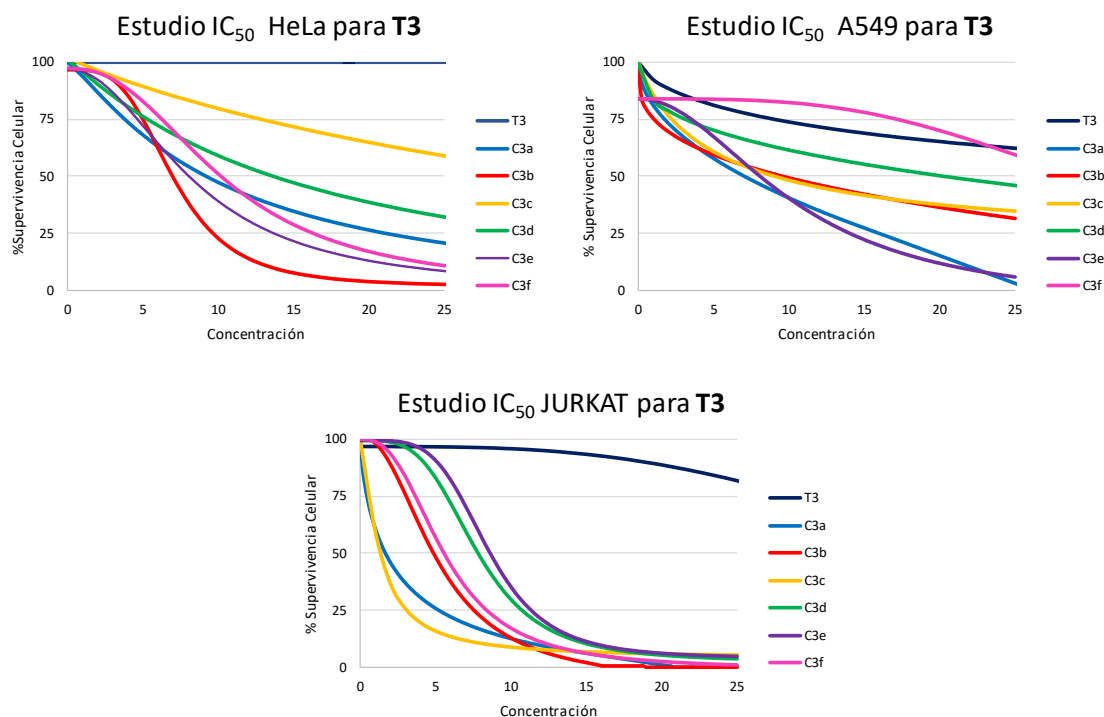
Atendiendo a los datos presentados, se concluye que la tiourea no presenta ningún efecto de inhibición en la línea celular de HeLa, y en las otras dos líneas, aunque es más activa, los valores son superiores a una concentración de 25 μM. Partiendo de esos valores, los complejos sintetizados presentan una actividad muy superior respecto al ligando de partida.

Tratando cada línea de manera independiente, se presentan unos gráficos en los que se ve más claramente el efecto del metal sobre el ligando. Así, se observa que el complejo de Au(I) **C3b** (entrada 3) presenta la mejor actividad de todos ellos en HeLa seguidos del complejo de Ag(I) **C3a** (entrada 2) y los dos complejos de Au(I) **C3e** y **C3f** (entrada 6 y 7, respectivamente). Por el contrario, el complejo **C3c** (entrada 4) apenas muestra efecto en esta línea.

En cuanto a la línea A549, el mejor resultado se observa en el complejo de Ag (I) **C3a** y los complejos **C3b**, **C3c**, y **C3e** (entradas 3, 4 y 6) rondan valores interesantes en torno a 9 μM.

Por último, en la línea JURKAT se muestran unos excelentes resultados de actividad citotóxica, en los que todos los complejos mejoran notablemente la actividad del ligando de partida. En este estudio, se consiguen valores en torno a 1 μM para los complejos de Ag (I) **C3a** y **C3c** (entradas 2 y 4) y sobre 5 μM en los complejos de Au(I) **C3b** y **C3f**

(entradas 3 y 7). Del mismo modo que en los casos anteriores, en la figura 4.26 se ven representados los datos obtenidos.



**Figura 4.26.** Efecto del ligando **T3** y sus derivados **C3a-3f** en cada una de las líneas celulares estudiadas.

Como conclusión global ante esta familia de complejos, se observa que los mejores resultados los muestran los complejos de Ag (I) en Jurkat y A549, mientras que para HeLa el complejo de Au(I) muestra los mejores valores.

En general, los mejores resultados se observan para **T2** y sus derivados. Esto puede deberse a que el anillo aromático puede favorecer la estabilización de la tiourea, permitiendo así que sus complejos puedan atravesar más fácilmente la membrana logrando un mayor alcance. Además, los compuestos de Cu han presentado valores de actividad citotóxica excelentes, algo que también puede ser debido al menor tamaño del metal.

Así, debido a estos primeros ensayos, se puede abrir un nuevo campo de investigación de ligandos tiourea en los que su actividad se ve mejorada gracias a la formación de complejos metálicos del grupo 11. Esto es una pequeña etapa de un largo proceso, pero nos permite seguir en esta línea para el desarrollo de moléculas biológicamente activas para llegar a combatir enfermedades tan perjudiciales para el ser humano.

## IV.4. Conclusiones

Tras la realización de ambos estudios, atendiendo a los resultados de actividad catalítica se concluye que:

- Se han sintetizado tres nuevos ligandos tiourea **T1-T3** con sustituyentes fosfina interesantes tanto desde el punto de vista catalítico como biológico.
- Se han sintetizado derivados de dichas tioureas con diferentes complejos metálicos del grupo 11 (Cu, Ag, Au).
- Se ha realizado el estudio en la reacción de Morita-Baylis-Hillman de adición de metil vinil cetona a *m*-nitrobenzaldehído.
- Se han logrado obtener buenos rendimientos y en el caso del complejo **C3a** mejorando el resultado dado por la tiourea **T3**.
- Se ha realizado el estudio de la reacción de MBH utilizando PPh<sub>3</sub> como catalizador y una tiourea quiral **III** para inducir quiralidad, logrando conseguir resultados de un 12% de ee y un rendimiento del 95% en THF tras 72 h de reacción.
- Se ha realizado el estudio de la reacción de MBH utilizando DABCO como catalizador y una tiourea quiral **III**, alcanzando valores de exceso enantiomérico del 7% y rendimiento del 95%.

Aunque en esta línea de investigación, los resultados no han logrado ser los esperados, se sigue trabajando en el desarrollo de nuevos ligandos que puedan mejorar esta actividad y conseguir valores de exceso enantiomérico más competitivos.

Por otro lado, atendiendo a los resultados presentados en los estudios de actividad biológica, se concluye lo siguiente:

- Se han estudiado las tres familias de compuestos en diferentes líneas antitumorales, HeLa, A549 y Jurkat.
- El sustituyente del ligando afecta considerablemente a la actividad, haciendo que la tiourea **T2** presente los mejores valores en todas las líneas celulares, especialmente en HeLa.
- Además, el metal ejerce un gran poder citotóxico en estas líneas. Consiguiendo en **T2** excelentes resultados para complejos de Cu(I) **C2e** y **C2f**, tanto en HeLa y A549. Mientras que en la línea Jurkat, el complejo de Ag(I)-bistiourea presenta valores en torno a 3  $\mu$ M mejorando los valores del resto de complejos estudiados



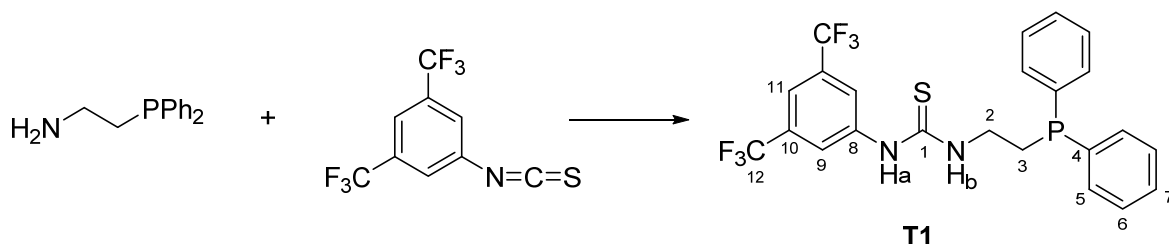
- En el caso de **T1** y **T3**, los complejos de Ag(I) y Au(I) también muestran excelentes resultados, mejorando en todos los casos los dados por las tioureas de partida. En la línea celular Jurkat, se han logrado alcanzar valores en torno a 1  $\mu$ M para los complejos **C3a** y **C3c**.

Este estudio, demuestra nuevamente que la síntesis de complejos metálicos derivados de tiourea, son biológicamente activos y que prometen ser una interesante línea de investigación en la que seguir trabajando y explorando.

## IV.5. Parte Experimental

### IV.5.1. Síntesis de tiourea T1

A una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se le añade (2-difenilfosfino)etilamina (0.4 mmol, 91.70 mg) y el isotiocianato correspondiente (0.44 mmol, 119.32 mg). Se deja reaccionar durante 24 h. El ligando se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt (7:3)) generando un sólido blanco **T1**. (*Rdto*: 89%)



**Esquema S4.1.** Síntesis de **T1**.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.92 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 8.59 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.86-7.40 (m, 13H,  $\text{H-C}_{5-7}$ ,  $\text{H-C}_{9-11}$ ), 4.16-4.05 (m, 2H,  $\text{H-C}_3$ ), 2.91 (dt,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 2H,  $\text{H-C}_2$ ).

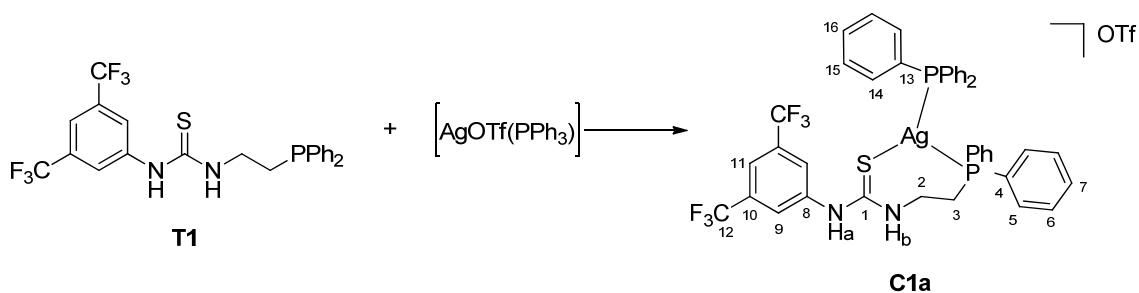
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 181.87 (s, 1C,  $\text{C}_1$ ), 141.03 (s, 2C,  $\text{C}_{10}$ ), 132.64 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2C,  $\text{C}_7$ ), 132.53 (s, 1C,  $\text{C}_8$ ), 131.55 (d,  $J = 33.2$  Hz, 2C,  $\text{C}_4$ ), 130.50 (d,  $J = 9.9$  Hz, 4C,  $\text{C}_6$ ), 129.17 (d,  $J = 12.0$  Hz, 4C,  $\text{C}_5$ ), 122.75 (s, 2C,  $\text{C}_9$ ), 117.42 (s, 1C,  $\text{C}_{11}$ ), 37.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1C,  $\text{C}_3$ ), 28.72 (s, 1C,  $\text{C}_2$ ).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -18.53 (s, 1P, P- $\text{Ph}_2$ ).

$^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62.89 (F- $\text{CF}_3$ ).

#### IV.5.1.1 Síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T1})]\text{OTf}$ (**C1a**)

A una disolución de **T1** (0.05 mmol, 25.10 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se añade  $[\text{AgOTf}(\text{PPh}_3)]$  (0.05 mmol, 25.95 mg). Se deja reaccionar durante 30 min tapado de la luz. Tras el tiempo de reacción indicado, se evapora y precipita con hexano dando lugar a un sólido blanco. (*Rdto*: 72%)



**Esquema S4.2.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T1})]\text{OTf}$  (**C1a**).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 9.42 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 8.62 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.77 (s, 2H, H-C<sub>9</sub>), 7.66 (s, 1H, H-C<sub>11</sub>), 7.49-7.35 (m, 25H, H-C<sub>5-7</sub>, H-C<sub>14-16</sub>), 4.38 (d,  $J= 22.1$  Hz, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.80 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

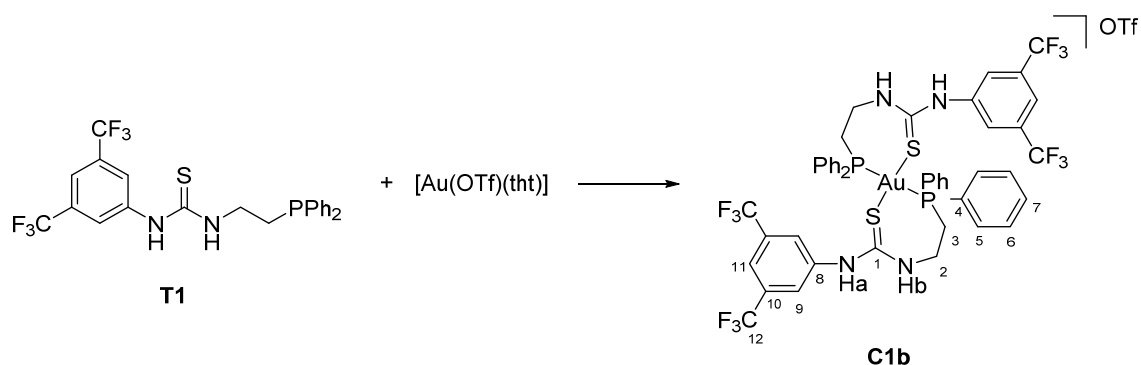
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.97 (d,  $J= 15.9$  Hz, 6C, C<sub>14</sub>), 132.78 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 131.18 (s, 3C, C<sub>16</sub>), 130.70 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 130.28 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 129.35 (d,  $J= 7.6$  Hz, 6C, C<sub>15</sub>), 125.81 (s, 4C, C<sub>6</sub>), 125.46 (s, 2C, C<sub>9</sub>), 119.84 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 49.80 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 28.76 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 13.48-13.40 ( $\text{Ph}_3\text{P}$ -Ag), 6.26-4.20 ( $\text{Ph}_2\text{P}$ -Ag).

$^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62.82 (F-CF<sub>3</sub>), -78.10 (F-OTf).

#### IV.5.1.2 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{T1})_2]\text{OTf}$ (C1b)

A una disolución de **T1** (0.05 mmol, 25.10 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añade  $[\text{Au}(\text{tht})_2](\text{OTf})$  (0.05 mmol, 26.12 mg) tras previa síntesis “in situ”. Para ello se hace reaccionar  $[\text{Ag}(\text{tht})\text{OTf}]$  (0.055 mmol, 18.98 mg) con  $[\text{AuCl}(\text{tht})]$  (0.055 mmol, 17.63 mg), que se deja reaccionar en una disolución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 2 h tapado de la luz. Se filtra el  $\text{AgCl}$  generado por tierra de diatomeas y se lava. A dicha disolución se añade **T1** y se deja reaccionar nuevamente durante 45 min. Tras el tiempo de reacción, se evapora a presión reducida apareciendo un sólido blanco. (*Rdto*: 64%)



**Esquema S4.3.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{T1})_2]\text{OTf}$  (C1b).

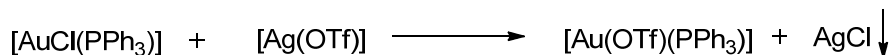
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.12 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 8.08-7.16 (m, 14H, H-C<sub>5-7</sub>, H-C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>, H-NH<sub>a</sub>), 4.12-3.89 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.21-2.93 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.26-133.22 (m, 2C, C<sub>9</sub>), 133.1 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 132.92-132.78 (m, 4C, C<sub>5</sub>), 132.46 (s, 4C, C<sub>6</sub>), 129.82-129.79 (m, 2C, C<sub>7</sub>), 66.35 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 37.33 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

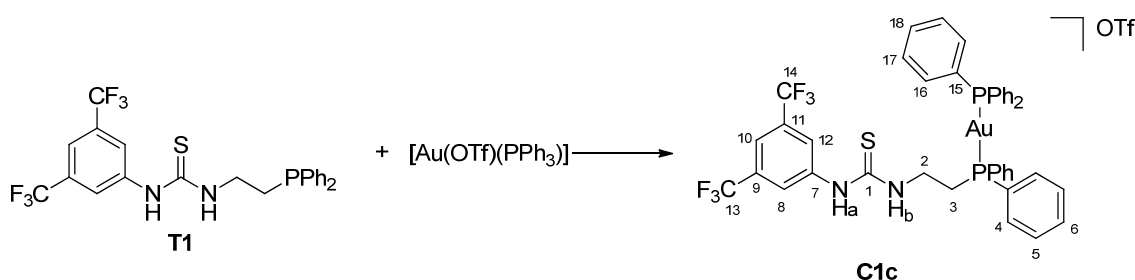
$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 36.37 (P-Au).

#### IV.5.1.3 Síntesis del complejo [Au(PPh<sub>3</sub>)(T1)]OTf (C1c)

Síntesis previa de [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)], para ello se prepara una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en la que se añade [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0.15 mmol, 74.10 mg) y Ag(OTf) (0.151 mmol, 38.55 mg). Se deja 1 h tapada de la luz. Con ello se consigue la precipitación de AgCl, que se elimina tras previa filtración por tierra de diatomeas.



A la disolución resultante se le añade la tiourea correspondiente (T1) (0.135 mmol, 67.77 mg) y se deja durante 1 h de reacción. (Rdto: 54%)



Esquema S4.4. Síntesis de [Au(PPh<sub>3</sub>)(T1)]OTf (C1c).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11.63 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 9.99 (s, 1H, H-C<sub>10</sub>), 9.16 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 8.69-8.07 (m, 27H, H-C<sub>8</sub>, H-C<sub>12</sub>, H-C<sub>4-6</sub>, H-C<sub>16-18</sub>), 4.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.87 (dt, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 2H, H-C<sub>2</sub>).

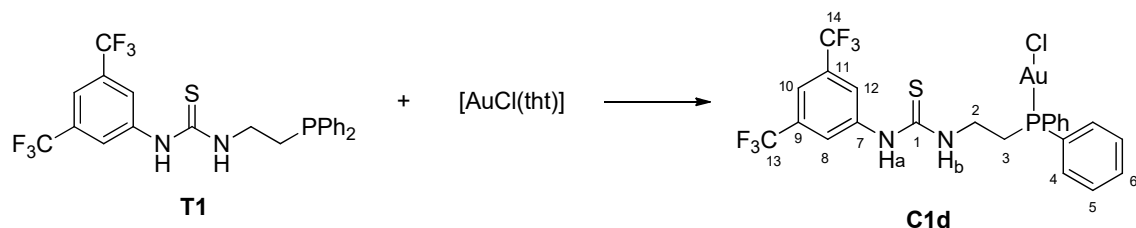
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 134.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 10C, C<sub>4</sub>, C<sub>16</sub>), 132.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 5C, C<sub>6</sub>, C<sub>18</sub>), 130.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1C, C<sub>10</sub>), 129.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 10C, C<sub>5</sub>, C<sub>17</sub>), 129.24-129.07 (m, 2C, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), 31.73 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 22.80 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 37.39 (P-PPh<sub>3</sub>), 35.64 (P-PPh<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -62.86 (F-CF<sub>3</sub>), -78.27 (F-OTf).

#### IV.5.1.4 Síntesis del complejo [Au(Cl)(T1)] (C1d)

A una disolución de T1 (0.1 mmol, 50.20 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se añade [AuCl(tht)] (0.1 mmol, 32.06 mg). Se deja reaccionar durante 30 min. Tras el tiempo de reacción indicado, se evapora y precipita con hexano dando lugar a un sólido blanco. (Rdto: 71%)



**Esquema S4.5.** Síntesis de [Au(Cl)(T1)] (**C1d**).

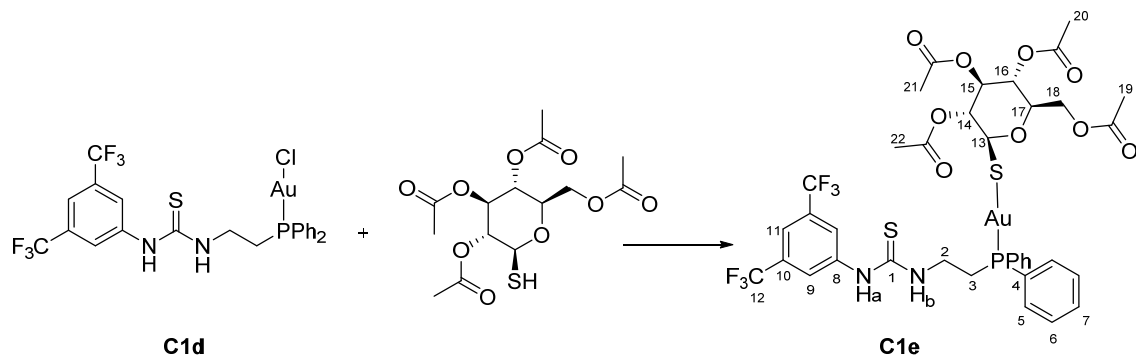
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.72 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 8.93 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.88-7.43 (m, 13H, H-C<sub>4-6</sub>, H-C<sub>8</sub>, H-C<sub>10</sub>), 4.05 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.03 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 132.45 (s, 1C, C<sub>6</sub>), 132.03 (s, 1C, C<sub>7</sub>), 129.67 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2C, C<sub>5</sub>), 128.17 (d,  $J = 57.5$  Hz, 1C, C<sub>12</sub>), 69.89 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 44.84 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.51 (s, P-Ph<sub>2</sub>).

#### IV.5.1.5 Síntesis del complejo [Au(TGI)(T1)] (**C1e**)

A una disolución del complejo **C1d** (0.05 mmol, 36.73 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se añade tetraacetato de 1-tio- $\beta$ -D-glucosa (0.05 mmol, 18.21 mg) y se añade un exceso de 1.5 equivalentes de base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Se deja reaccionar durante toda la noche. Posteriormente, se filtra para eliminar la base adicionada y se evapora y precipita con hexano apareciendo un sólido blanco. (*Rdto*: 35%)



**Esquema S4.6.** Síntesis de [Au(TGI)(T1)] (**C1e**).

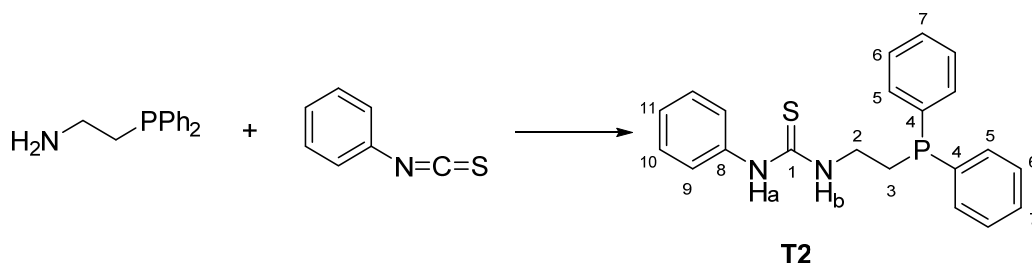
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.34 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 8.02 (s, 2H, H-C<sub>9</sub>), 7.80-7.71 (m, 4H, H-Ph), 7.57 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 7.57-7.45 (m, 7H, H-Ph), 5.26-2.05 (m, 4H, H-C<sub>13</sub>, H-C<sub>14</sub>, H-C<sub>15</sub>, H-C<sub>17</sub>), 4.25-4.21 (m, 1H, H-C<sub>18</sub>), 4.12-4.09 (m, 1H, H-C<sub>18</sub>), 3.83-3.78 (m, 1H, H-C<sub>16</sub>), 3.20 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.98 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>), 2.17 (s, 6H, H-C<sub>19</sub>, H-C<sub>22</sub>), 2.06-2.03 (m, 6H, H-C<sub>20</sub>, H-C<sub>21</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.43 (d,  $J= 13.7$  Hz, 4C,  $\text{C}_5$ ), 132.26 (d,  $J= 2.9$  Hz, 2C,  $\text{C}_7$ ), 129.59 (d,  $J= 11.5$  Hz, 4C,  $\text{C}_6$ ), 123.72 (s, 2C,  $\text{C}_9$ ), 113.34 (s, 1C,  $\text{C}_{11}$ ), 90.48 (s, 1C,  $\text{C}_{13}$ ), 85.30 (s, 1C,  $\text{C}_{14}$ ), 81.23 (s, 1C,  $\text{C}_{15}$ ), 81.07 (s, 1C,  $\text{C}_{17}$ ), 76.31 (s, 1C,  $\text{C}_{16}$ ), 62.44 (s, 1C,  $\text{C}_{18}$ ), 40.47 (s, 1C,  $\text{C}_3$ ), 30.74 (s, 1C,  $\text{C}_2$ ), 20.74 (s, 4C,  $\text{C}_{19-22}$ ).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 28.80 (s, 1P, Au-P).

#### IV.5.2. Síntesis tiourea T2

A una disolución de (2-difenilfosfino)etilamina (4.36 mmol, 1.05 g) en 25 mL de EtOH, se añade fenilisotiocianato (4.36 mmol, 600 mg). La reacción transcurre a reflujo durante 1 h. La tiourea se purifica mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt (7:3)), generando un sólido blanco, **T2**. (*Rdto*: 90%)



*Esquema S4.7.* Síntesis de **T2**.

$^1\text{H}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 8.90 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.51-7.32 (m, 15H,  $\text{H-C}_{4-11}$ ), 7.18-7.14 (m, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 3.79 (dq,  $J= 7.7, 5.7$  Hz, 2H,  $\text{H-C}_3$ ), 2.54-2.51 (m, 2H,  $\text{H-C}_2$ ).

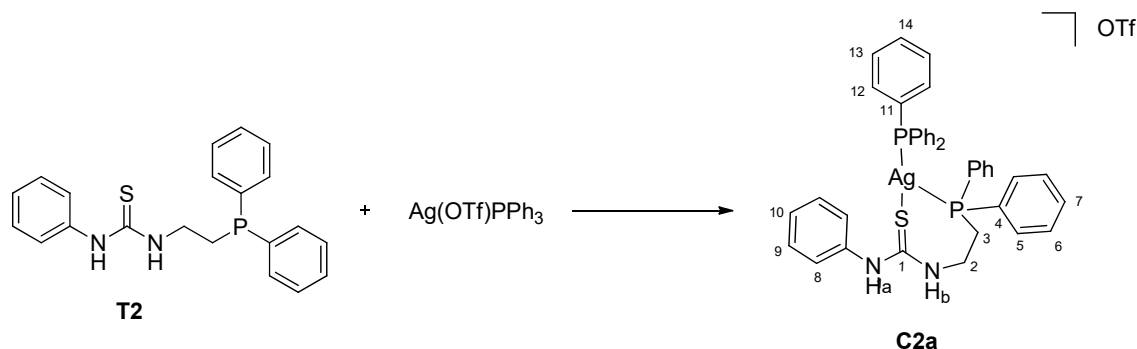
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 181.97 (s, 1C,  $\text{C}_1$ ), 139.32 (s, 1C,  $\text{C}_8$ ), 139.25 (d,  $J= 13.1$  Hz, 2C,  $\text{C}_4$ ), 133.47 (d,  $J= 19.0$  Hz, 4C,  $\text{C}_5$ ), 130.01 (s, 1C,  $\text{C}_9$ ), 129.51 (s, 2C,  $\text{C}_7$ ), 129.36 (d, 4C,  $J= 6.7$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 126.05 (s, 2C,  $\text{C}_{10}$ ), 125.00 (s, 2C,  $\text{C}_{11}$ ), 42.86 (d, 1C,  $J=24.5$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 28.38 (d, 1C,  $J= 13.2$  Hz,  $\text{C}_2$ ).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): - 20.99 (P- $\text{PPh}_2$ ).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3190, 2930, 1707, 1594, 1526, 1495, 1246.

##### IV.5.2.1 Síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$ (**C2a**)

A una disolución de **T2** (0.28 mmol, 102.1 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añade  $[\text{Ag}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)]$  (0.29 mmol, 150.6 mg). Tras 1 h de reacción se evapora a presión reducida que, tras la adición de hexano, precipita un sólido blanco. (*Rdto*: 43%)



**Esquema S4.8.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$  (**C2a**).

$^1\text{H}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ): 8.90 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 7.93-7.02 (m, 30H, H-C<sub>4-14</sub>), 6.67 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 4.56-4.38 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.85 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 179.03 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 158.03 (d,  $J=52.6$  Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 134.76 (d,  $J=15.7$  Hz, 4C, C<sub>5</sub>), 133.75 (d,  $J=16.5$  Hz, 6C, C<sub>12</sub>), 132.06 (s, 3C, C<sub>14</sub>), 131.57 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 130.46 (s, 2C, C<sub>8</sub>), 130.26 (d,  $J=9.5$  Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 130.09 (d,  $J=9.7$  Hz, 6C, C<sub>13</sub>), 128.32 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 126.66 (s, 2C, C<sub>9</sub>), 45.49 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 28.44 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 12.7 (P-PPh<sub>3</sub>), 3.1 (P-PPh<sub>2</sub>).

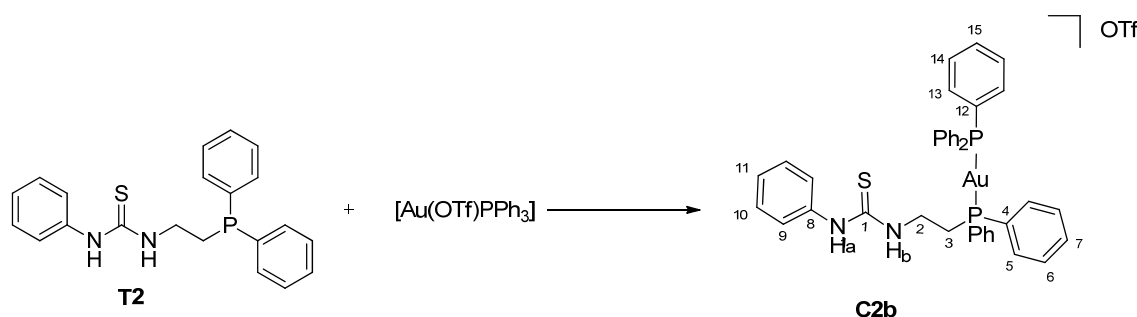
$^{19}\text{F}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): -80.01 (F- OTf).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 2569, 1560, 1435, 1275, 1222, 1152, 1026, 635.

Masas ESI+: 736.1 (100%)  $[\text{M}]^+$

#### IV.5.2.2 Síntesis del complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$ (**C2b**)

A una disolución de  $[\text{Au}(\text{OTf})(\text{PPh}_3)]$  (0.29 mmol, 176.4 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añade **T2** (0.29 mmol, 105.7 mg). Tras 2 h de reacción, la disolución se evapora a volumen mínimo consiguiendo precipitar un sólido blanco tras la adición de hexano. (*Rdto*: 36%)



**Esquema S4.9.** Síntesis de  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{T2})]\text{OTf}$  (**C2b**).

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO)  $\delta$  (ppm): 9.96 (s, 1H, NH), 7.96-7.19 (m, 30H, H-C<sub>4-17</sub>), 6.58 (m, 1H, H-NH<sub>a</sub>), 4.23 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.09 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO)  $\delta$ : 133.69 (s, 6C, C<sub>13</sub>), 132.64 (s, 3C, C<sub>15</sub>), 131.92 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 131.35 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 129.52 (s, 6C, C<sub>14</sub>), 129.16 (s, 3C, C<sub>6</sub>, C<sub>11</sub>), 129.10 (s, 2C, C<sub>9</sub>), 124.84 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 30.94 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 22.05 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN (DMSO): 41.5 (s, 1P, PPh<sub>3</sub>) 37.84, 34.72 (m, 1P, PPh<sub>2</sub>).

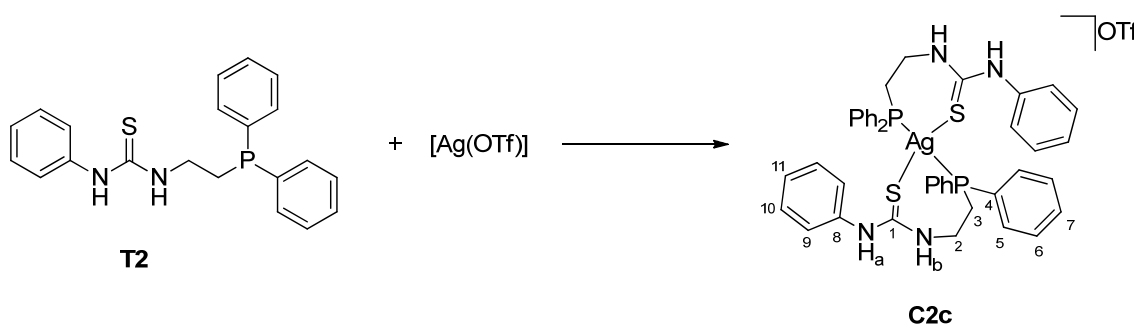
$^{19}\text{F}$ -RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm): -80.08 (F-OTf).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3249, 2569, 1542, 1434, 1260, 1222, 1144, 1027, 635.

Masas ESI+: 823.3 (67.76%) [M]<sup>+</sup>

#### IV.5.2.3 Síntesis del complejo [Ag(T2)<sub>2</sub>]OTf (C2c)

A una disolución de **T2** (0.28 mmol, 102.1 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade [Ag(OTf)] (0.11 mmol, 28.3 mg). Tras 1 h de reacción se evapora el disolvente a presión reducida, generándose un sólido blanco. (*Rdto*: 51%)



**Esquema S4.10.** Síntesis de [Ag(T2)<sub>2</sub>]OTf (**C2c**).

$^1\text{H}$  NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm): 7.77-7.17 (m, 16H, NH<sub>a</sub>, H-C<sub>4-11</sub>), 6.79 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 4.41 (d,  $J$ = 20.1 Hz, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.83 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm): 179.36 (s, 1C, C<sub>1</sub>), 134.37 (d,  $J$ = 20.7 Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 133.73 (d, 4C,  $J$ = 16.2 Hz, C<sub>5</sub>), 131.43 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 130.32 (s, 2C, C<sub>9</sub>), 130.06 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 127.98 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 126.43 (s, 2C, C<sub>10</sub>), 44.36 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 29.04 (d,  $J$ =12.9 Hz, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm): 1.66, -0.55 (s, 1P, PPh<sub>2</sub>).

$^{19}\text{F}$ -RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  (ppm): -78.81 (s, 1F, OTf).

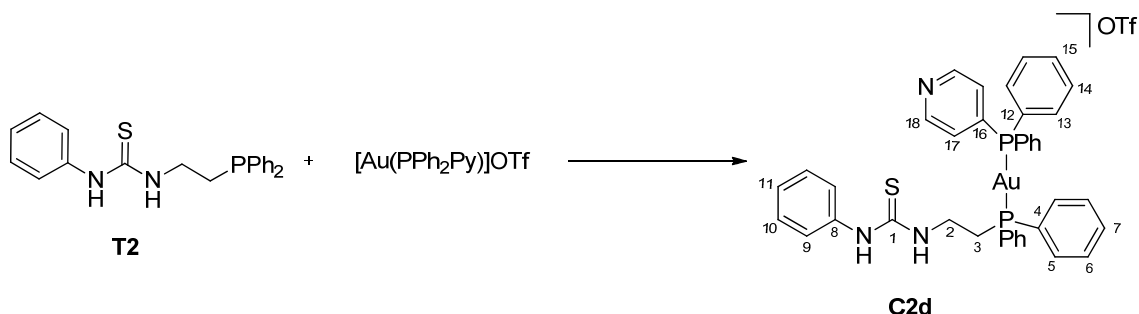
IR (cm<sup>-1</sup>): 3278, 2587, 1608, 1545, 1496, 1275, 122, 1156, 1026, 635.

Masas ESI+: 835 (100%) [M]<sup>+</sup>



#### IV.5.2.4 Síntesis del complejo [Au(PPh<sub>2</sub>Py)(T2)]OTf (C2d)

A una disolución de [Au(OTf)(PPh<sub>2</sub>Py)] (0.29 mmol, 176.7 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade **T2** (0.29 mmol, 105.7 mg). Tras 2 h de reacción, se evapora y precipita con hexano formándose un sólido blanco. (*Rdto*:52%)



*Esquema S4.11.* Síntesis de [Au(PPh<sub>2</sub>Py)(T2)]OTf (**C2d**).

<sup>1</sup>H-RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm): 9.35 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 8.33 (s, 1H, H-py), 8.00-7.20 (m, 28H, C-H<sub>ar</sub>), 6.90 (m, 1H, NH<sub>a</sub>), 3.73 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.26 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm): 152.33 (s, 2C, C<sub>18</sub>), 138.11 (s, 2C, C<sub>17</sub>), 135.36 (s, 4C, C<sub>13</sub>), 133.95 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 132.98 (s, 2C, C<sub>15</sub>), 132.56 (s, 2C, C<sub>9</sub>), 131.55 (s, 2C, C<sub>10</sub>), 130.25 (s, 8C, C<sub>6</sub>, C<sub>14</sub>), 126.59 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 126.35 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 43.39 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 26.40 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm): 36.99 (s, 1P, P-Py), 28.97 (P-Ph).

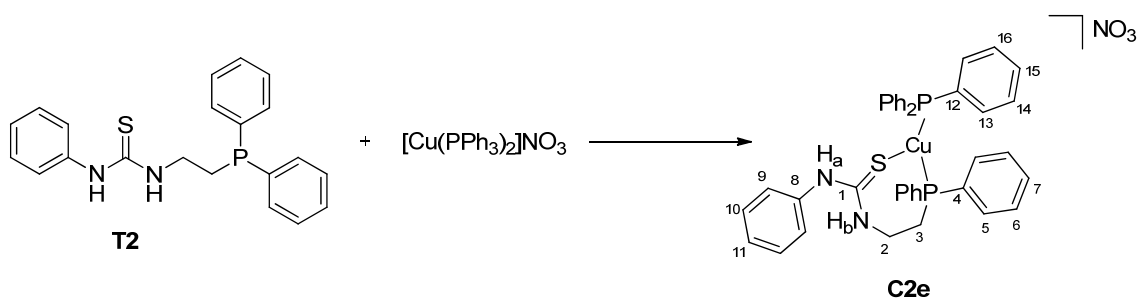
<sup>19</sup>F-RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm): -78.78 (F-OTf).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3249, 2569, 1570, 1435, 1246, 1222, 1151, 1027, 635.

Masas ESI+: 824.3 (43.84%) [M]<sup>+</sup>

#### IV.5.2.5 Síntesis del complejo [Cu(PPh<sub>3</sub>)(T2)]NO<sub>3</sub>(C2e)

A una disolución de **T2** (0.22 mmol, 80.2 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se añade [Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> (0.118 mmol, 76.7 mg). Tras 1 h de reacción, se evapora a volumen mínimo y se precipita con hexano, formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 70%)



*Esquema S4.12.* Síntesis de [Cu(PPh<sub>3</sub>)(T2)]NO<sub>3</sub>(**C2e**).

$^1\text{H}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 7.47-7.20 (m, 30H, H-C<sub>4-16</sub>), 6.98 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 4.27 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.69-2.57 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

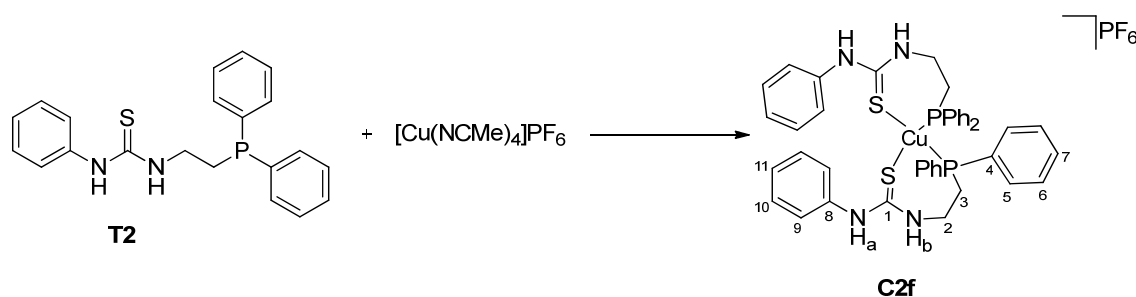
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 134.51 (d,  $J= 15.9$  Hz, 10C, C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>), 133.59-133.50 (m, 2C, C<sub>9</sub>), 130.89 (d,  $J= 0.8$  Hz, 5C, C<sub>7</sub>, C<sub>16</sub>), 129.72 (d,  $J= 8.8$  Hz, 10C, C<sub>6</sub>, C<sub>15</sub>), 129.61 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 126.19 (s, 2C, C<sub>10</sub>), 45.05 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 28.75 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): - 1.38 (s, 1P, PPh<sub>2</sub>), -8.21 (s, 1P, PPh<sub>3</sub>).

Masas ESI+: 689.2 (71.58%)  $[\text{M}]^+$

#### IV.5.2.6 Síntesis del complejo $[\text{Cu}(\text{T}2)_2]\text{PF}_6$ (C2f)

A una disolución de **T2** (0.22 mmol, 80.2 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se añade  $[\text{Cu}(\text{CNMe})_4]\text{PF}_6$  (0.118 mmol, 44.0 mg). Tras 1 h de reacción, se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido blanco. (*Rdto*: 83%)



**Esquema S4.13.** Síntesis de  $[\text{Cu}(\text{T}2)_2]\text{PF}_6$  (C2f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 9.65 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 7.68-7.28 (m, 16H, NH<sub>b</sub>, H-C<sub>4-11</sub>), 6.48 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 4.46 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): 134.52 (d,  $J= 15.5$  Hz, 4C, C<sub>5</sub>), 134.07 (d,  $J= 24.2$  Hz, 1C, C<sub>4</sub>) 133.54 (d, 2C,  $J= 9.7$ Hz, C<sub>9</sub>), 130.97 (d,  $J= 1.2$  Hz, 2C, C<sub>7</sub>), 129.71 (d,  $J= 9.0$  Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 129.62 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 126.03 (s, 2C, C<sub>10</sub>), 44.10 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 28.86 (s, 1C, C<sub>2</sub>)

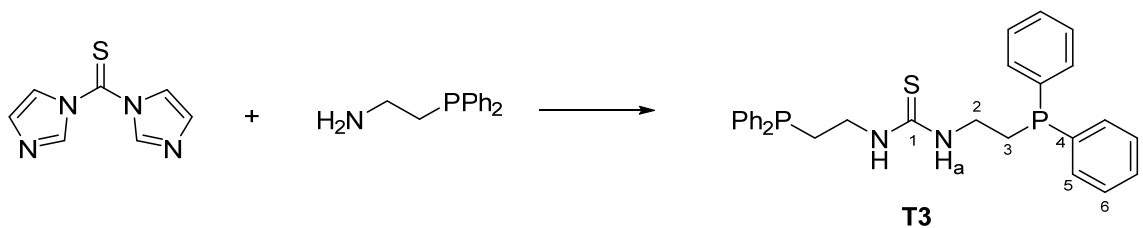
$^{19}\text{F}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): -73.73 (d,  $J= 708$  Hz, 6F, PF<sub>6</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm): -2.05 (s, 1P, PPh<sub>2</sub>), -8.12 (s, 1P, PF<sub>6</sub>).

Masas ESI+: 791.1 (100%)  $[\text{M}]^+$

#### IV.5.3. Síntesis de tiourea T3

A una disolución de 1,1'- tiocarbonildiimidazol (1.04 mmol, 185.10 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se le añade 2-(difenilfosfino)etilamina (2.2 mmol, 504 mg). Tras 24 h de reacción, se purifica el producto mediante columna cromatográfica (Hex:AcOEt (7:3)) obteniéndose un sólido blanco (*Rdto*: 89%).



**Esquema S4.14.** Síntesis de **T3**.

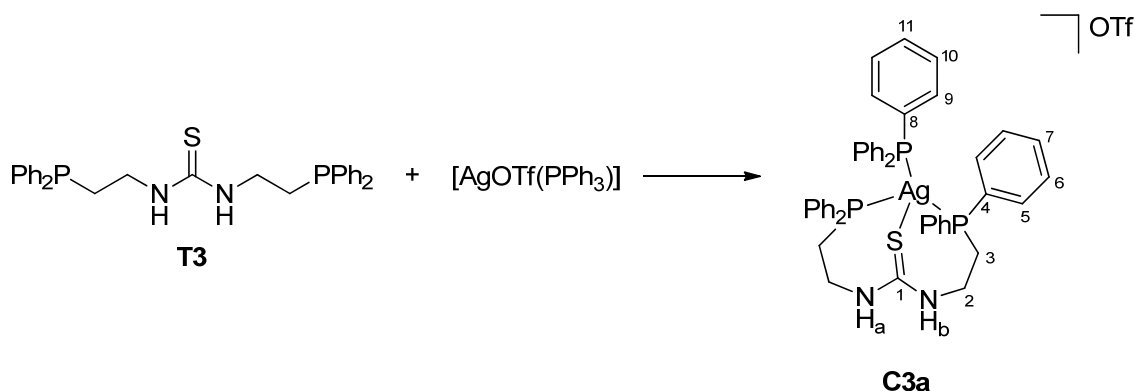
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.77-7.35 (m, 11H,  $\text{NH}_a$ , H-C<sub>4-7</sub>), 3.55 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.43 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 132.87 (d,  $J= 18.7$  Hz, 4C, C<sub>5</sub>), 129.28 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 128.86 (d,  $J= 7.0$  Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 41.65-41.27 (m, 1C, C<sub>3</sub>), 28.09 (d,  $J= 12.4$  Hz, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -21.12 (P-Ph<sub>2</sub>).

#### IV.5.3.1 Síntesis del complejo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]$ (**C3a**)

A una disolución de **T3** (0.05 mmol, 17.30 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se añade  $[\text{AgOTf}(\text{PPh}_3)]$  (0.05 mmol, 25.95 mg). Se deja reaccionar durante 30 min tapado de la luz. Tras el tiempo de reacción indicado, se evapora a volumen mínimo y posteriormente se precipita con hexano formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 69%)



**Esquema S4.15.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)(\text{T3})]$  (**C3a**).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.71-7.10 (m, 27H,  $\text{NH}_a$ ,  $\text{NH}_b$ , H-C<sub>5-7</sub>), H-C<sub>9-11</sub>), 3.81 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.51 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

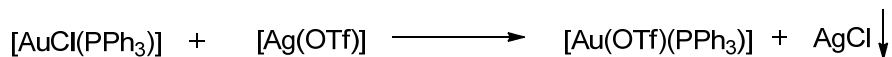
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.81 (d,  $J= 17.9$  Hz, 6C, C<sub>9</sub>), 132.82 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 130.70 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 129.51 (s, 2C, C<sub>6</sub>), 129.22 (s, 3C, C<sub>11</sub>), 128.80 (d,  $J= 7.9$  Hz, 6C, C<sub>10</sub>), 41.13 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 36.31 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -0.59 (m, Ag-PPh<sub>3</sub>), -3.64 (s, Ag-PPh<sub>2</sub>)

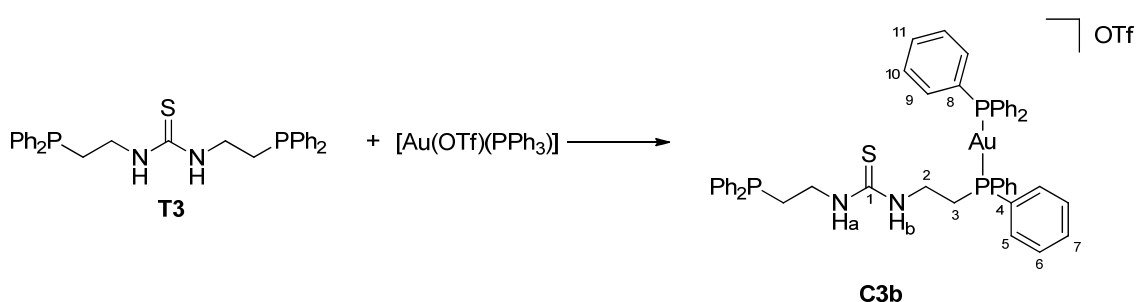
$^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -78.21 (F, OTf)

#### IV.5.3.2 Síntesis del complejo [Au(PPh<sub>3</sub>)(T3)]OTf (C3b)

Síntesis previa de [Au(OTf)(PPh<sub>3</sub>)], para ello se prepara una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en la que se añade [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (0.10 mmol, 49.50 mg) y Ag(OTf) (0.11 mmol, 28.30 mg). Se deja 1 h tapada de la luz. Con ello se consigue la precipitación de AgCl, que se elimina por filtración por tierra de diatomeas.



Se añade a dicha disolución la tiourea correspondiente (**T3**) (0.09 mmol, 34.60 mg) y se deja durante 1 h de reacción. (*Rdto*: 62%)



*Esquema S4.16.* Síntesis de [Au(PPh<sub>3</sub>)(T3)]OTf (**C3b**).

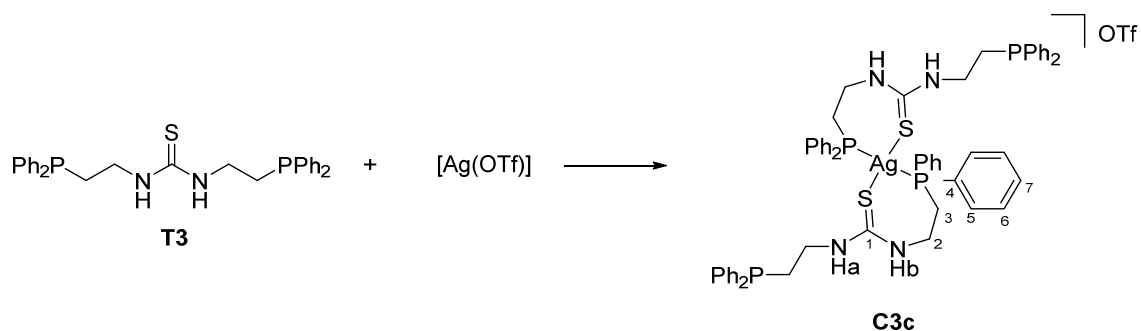
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.06-7.10 (m, 26H, NH<sub>a</sub>, H-C<sub>5-7</sub>, H-C<sub>9-11</sub>), 4.20-3.91 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.91-2.70 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 133.92 (d, *J*= 15.3 Hz, 6C, C<sub>9</sub>), 133.42 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 132.02 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 131.32 (s, 3C, C<sub>11</sub>), 129.59 (s, 4C, C<sub>6</sub>), 129.35 (d, *J*= 10.2 Hz, 6C, C<sub>10</sub>), 42.39 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 29.84 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 34.93-34.65 (m, P-Au-P), 27.19 (m, P-Ph<sub>2</sub>).

#### IV.5.3.3 Síntesis del complejo [Ag(T3)<sub>2</sub>]OTf (C3c)

A una disolución de **T3** (0.1 mmol, 34.60 mg) en Et<sub>2</sub>O (8 ml), se añade [Ag(OTf)] (0.05 mmol, 12.85 mg). Se deja reaccionar durante 30 min tapado de la luz. Tras el tiempo de reacción indicado, se evapora y precipita con hexano generándose un sólido blanco. (*Rdto*: 57%)



**Esquema S4.17.** Síntesis de  $[\text{Ag}(\text{T3})_2]\text{OTf}$  (**C3c**).

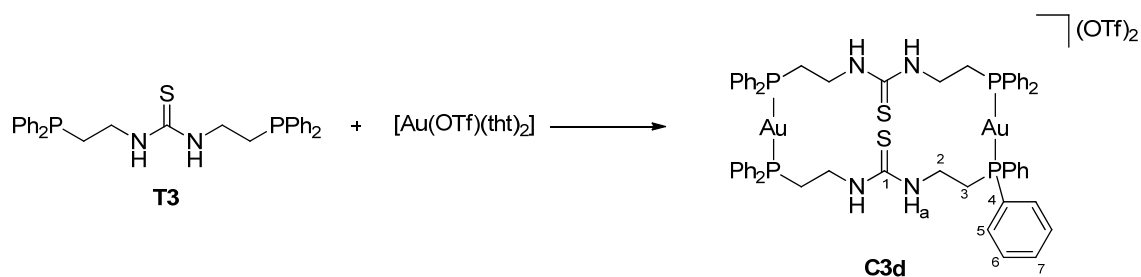
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.79-7.00 (m, 11H,  $\text{NH}_a$ , H-C<sub>5-7</sub>), 3.78 (s, 2H, H-C<sub>3</sub>), 2.46 (s, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 132.70 (d,  $J = 9.9$  Hz, 4C, C<sub>5</sub>), 130.44 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 129.15 (s, 4C, C<sub>6</sub>), 41.33 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 29.32 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -5.04 (s, Ag-PPh<sub>3</sub>).

#### IV.5.3.4 Síntesis del complejo $[(\text{Au})_2(\text{T3})_2](\text{OTf})_2$ (**C3d**)

A una disolución de **T3** (0.05 mmol, 17.30 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml), se añade  $[\text{Au}(\text{tht})_2\text{OTf}]$  (0.05 mmol, 26.12 mg), tras previa síntesis “*in situ*” del complejo. Se deja reaccionar durante 30 min tapado de la luz. Tras el tiempo de reacción indicado, se evapora a presión reducida formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 60%)



**Esquema S4.18.** Síntesis de  $[(\text{Au})_2(\text{T3})_2](\text{OTf})_2$  (**C3d**).

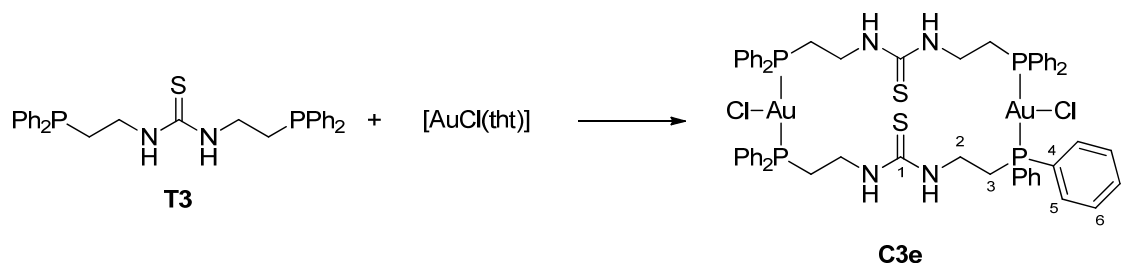
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.87-7.11 (m, 11H,  $\text{NH}_a$ , H-C<sub>5-7</sub>), 3.54-.3.35 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.17-2.89 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 133.75-133.37 (m, 4C, C<sub>5</sub>), 132.61-132.03 (m, 2C, C<sub>7</sub>), 129.71 (d,  $J = 10.1$  Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 38.43 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 31.12 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 38.10 (P, Au-P).

#### IV.5.3.5 Síntesis del complejo [(Au)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(T3)<sub>2</sub>] (C3e)

A una disolución de **T3** (0.05 mmol, 17.30 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se añade [AuCl(tht)] (0.1 mmol, 32.06 mg). Se deja reaccionar durante 30 min. Posteriormente, se evapora formándose un sólido blanco. (*Rdto*: 40%)



*Esquema S4.19.* Síntesis de [(Au)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>(T3)<sub>2</sub>] (**C3e**).

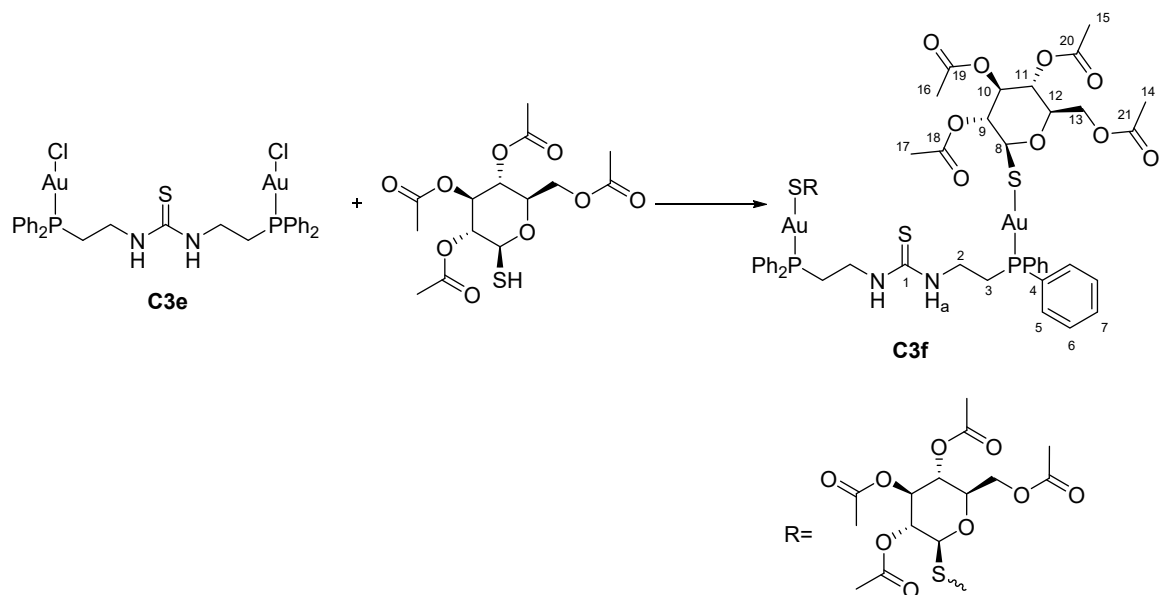
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.88-7.21 (m, 11H, NH<sub>a</sub>, H-C<sub>5-7</sub>), 3.76-3.42 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.02-2.77 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 133.55 (d, *J*= 13.3 Hz, 4C, C<sub>5</sub>), 132.46 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 129.71 (d, *J*= 11.6 Hz, 4C, C<sub>6</sub>), 128.31 (d, *J*= 61.8 Hz, 2C, C<sub>4</sub>), 40.47 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 30.67 (s, 1C, C<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 25.64 (P, Au-PPh<sub>2</sub>).

#### IV.5.3.6 Síntesis del complejo [(Au)<sub>2</sub>(T3)<sub>2</sub>(TGl)<sub>2</sub>] (C3f)

A una disolución del complejo **C3e** (0.01 mmol, 8.10 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se añade tetraacetato de 1-tio-β-D-glucosa (0.02 mmol, 7.29 mg) y se añade un exceso de 1.5 equivalentes de base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Se deja reaccionar durante toda la noche. Posteriormente, se filtra por tierra de diatomeas y se evapora a volumen mínimo, logrando la aparición de un sólido blanco tras la adición de hexano. (*Rdto*: 34%)

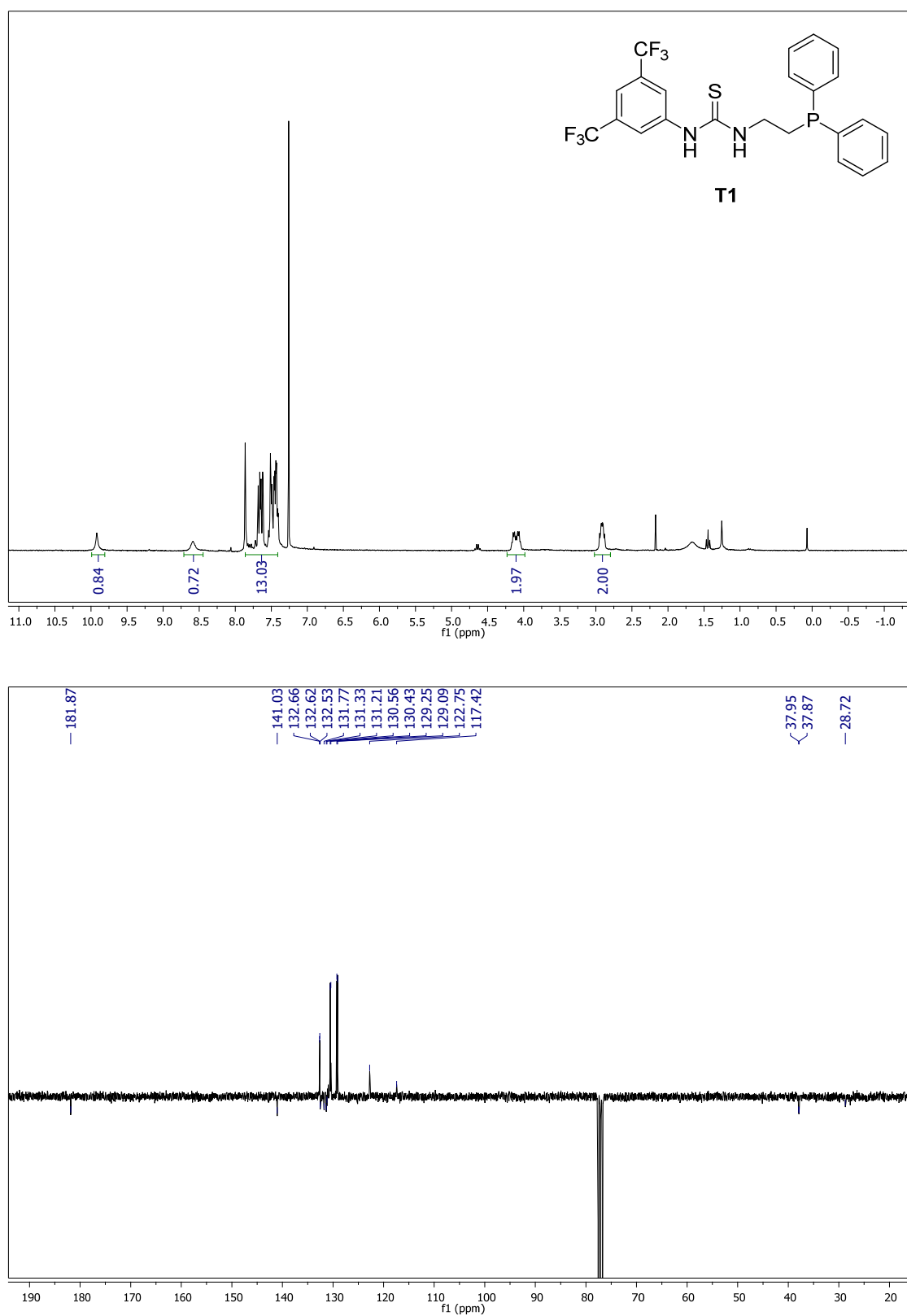


$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85-7.25 (m, 10H, H-C<sub>5-7</sub>), 6.84 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 5.27-5.06 (m, 3H, H-C<sub>8</sub>, H-C<sub>9</sub>, H-C<sub>12</sub>), 4.24 (s, 1H, H-C<sub>13</sub>), 4.13-4.08 (m, 1H, H-C<sub>13</sub>), 3.87-3.74 (m, 2H, H-C<sub>3</sub>), 3.61-3.51 (m, 1H, H-C<sub>10</sub>), 3.05-2.85 (m, 2H, H-C<sub>2</sub>), 2.77-2.69 (m, 1H, H-C<sub>11</sub>), 2.13-1.89 (m, 6H, H-C<sub>16-17</sub>), 1.55 (s, 6H, H-C<sub>14-15</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 200.74-199.19 (m, 4C, C<sub>18-21</sub>) 133.18 (s, 4C, C<sub>5</sub>), 133.04 (s, 2C, C<sub>7</sub>), 129.33 (s, 4C, C<sub>6</sub>), 90.17 (s, 1C, C<sub>8</sub>), 84.98 (s, 1C, C<sub>9</sub>), 80.91 (s, 1C, C<sub>10</sub>), 80.75 (s, 1C, C<sub>12</sub>), 75.99 (s, 1C, C<sub>11</sub>), 62.13 (s, 1C, C<sub>13</sub>), 40.15 (s, 1C, C<sub>3</sub>), 30.42 (s, 1C, C<sub>2</sub>), 20.42 (s, 4C, C<sub>14-17</sub>).

$^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 30.34 (P, Au-P).

Figura S4.1. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN del ligando T1.





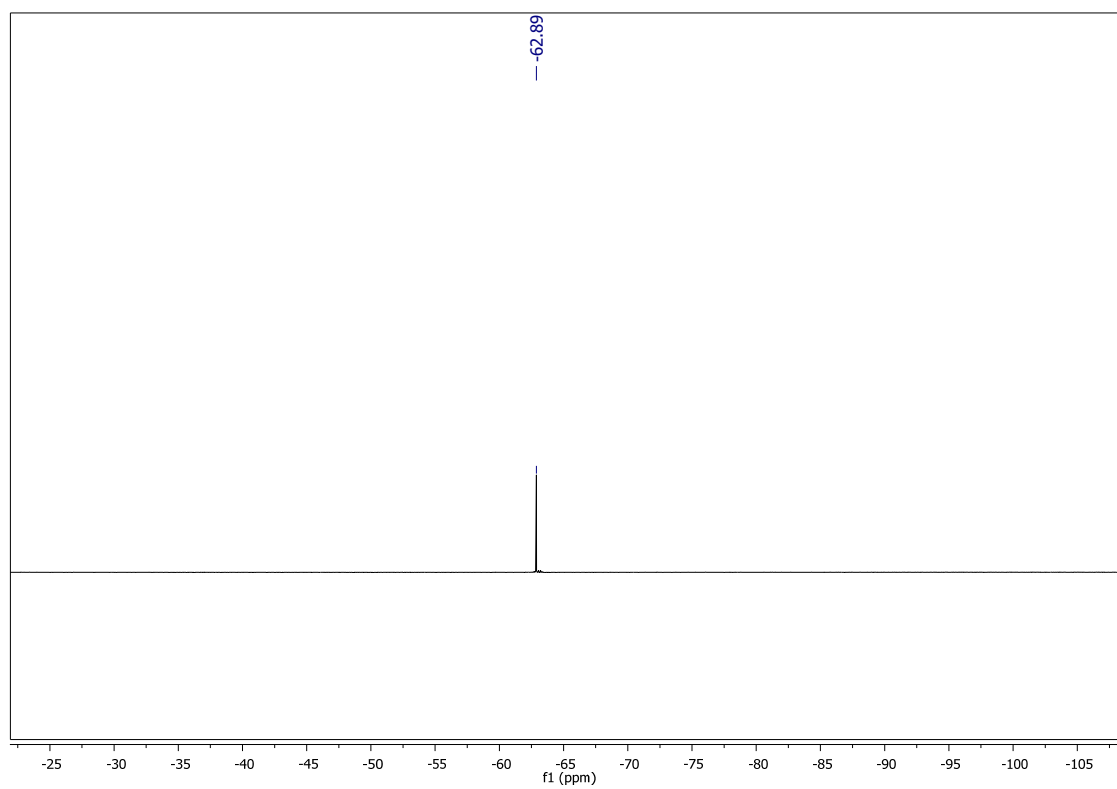
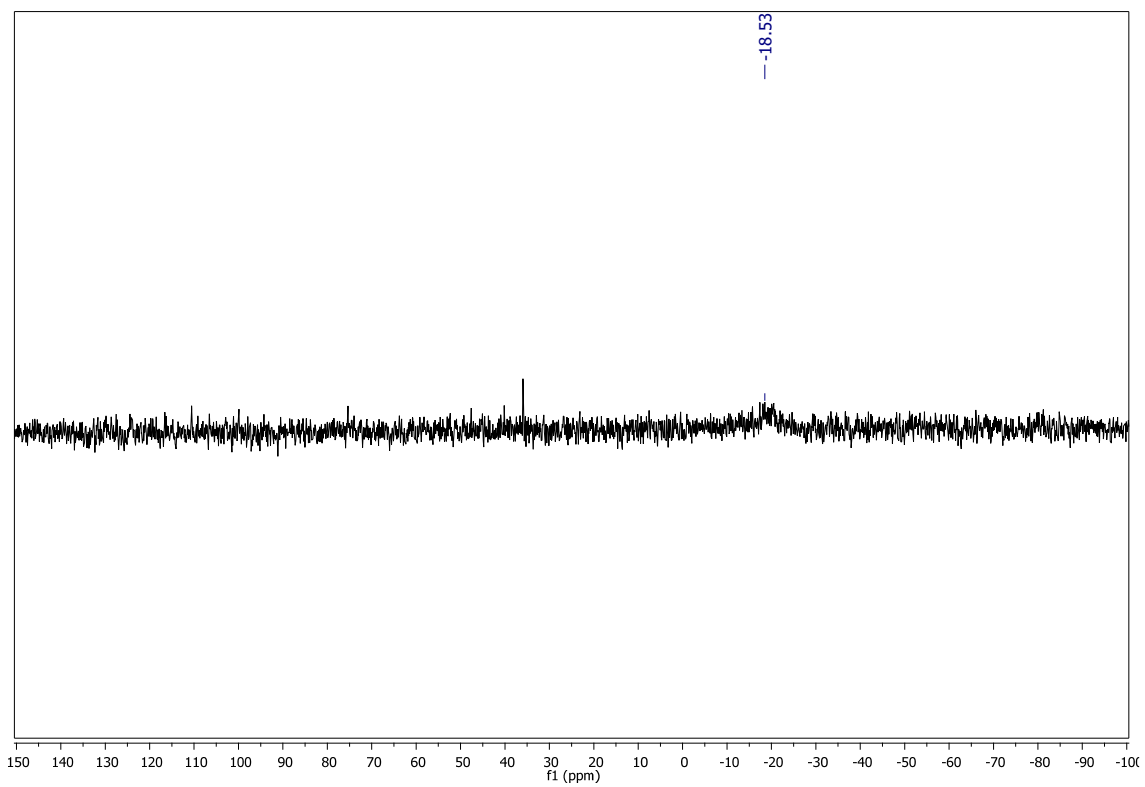
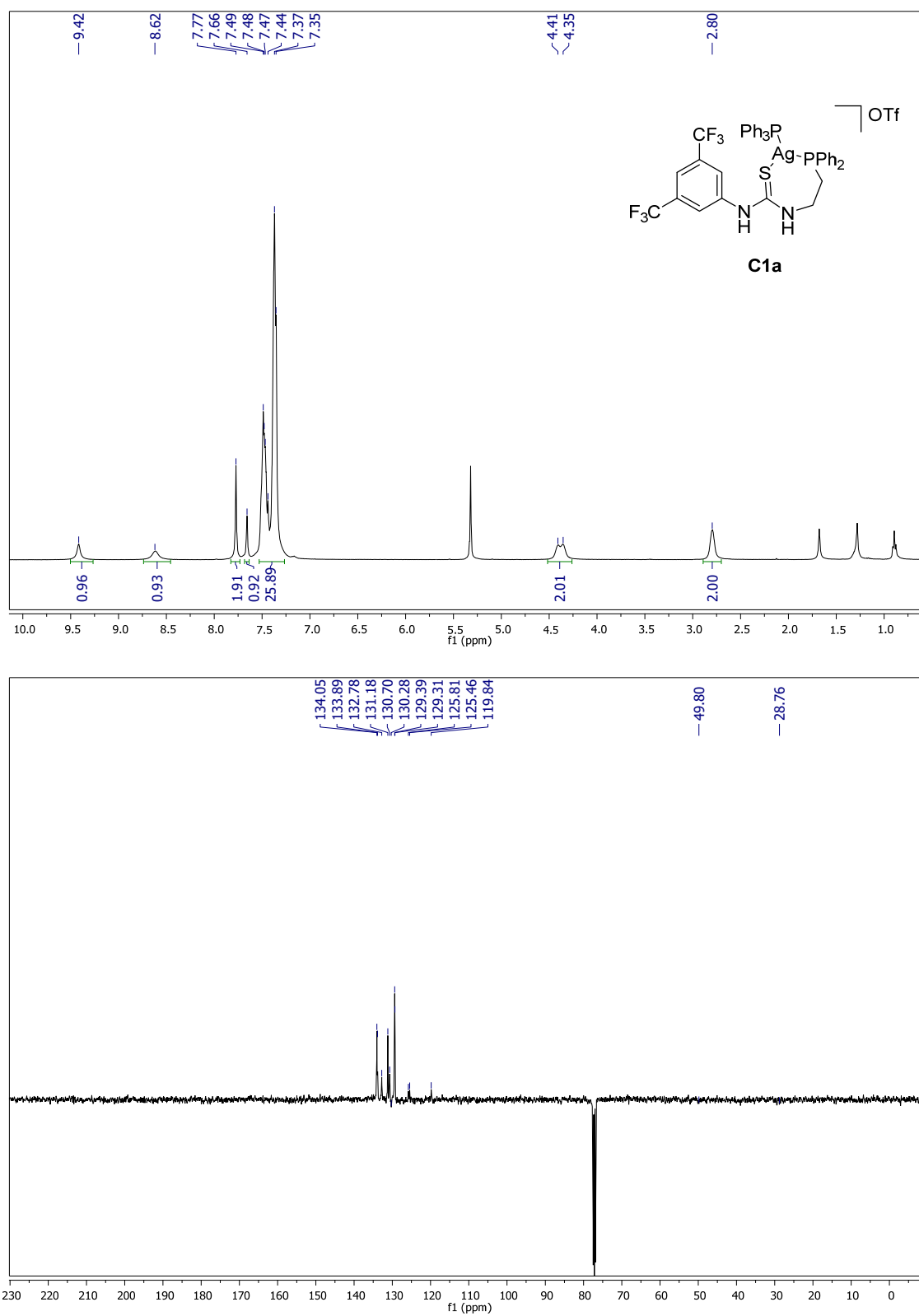


Figura S4.2. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN del compuesto **C1a**.



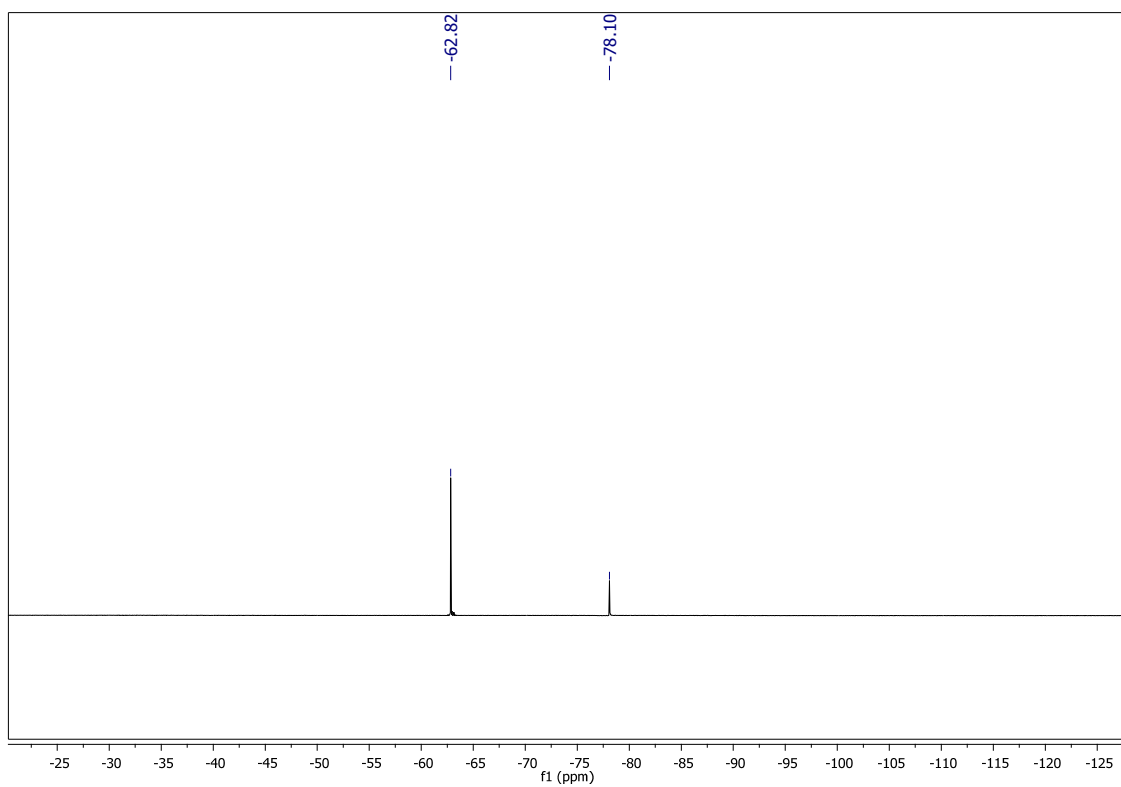
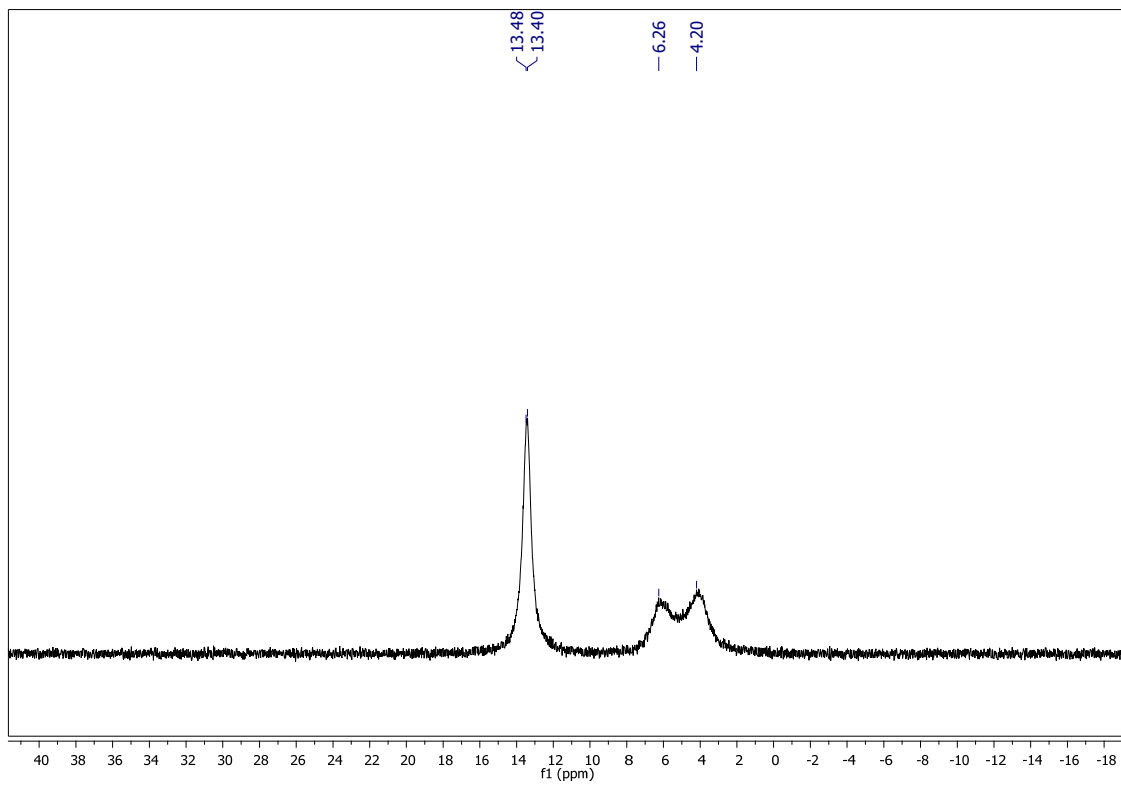
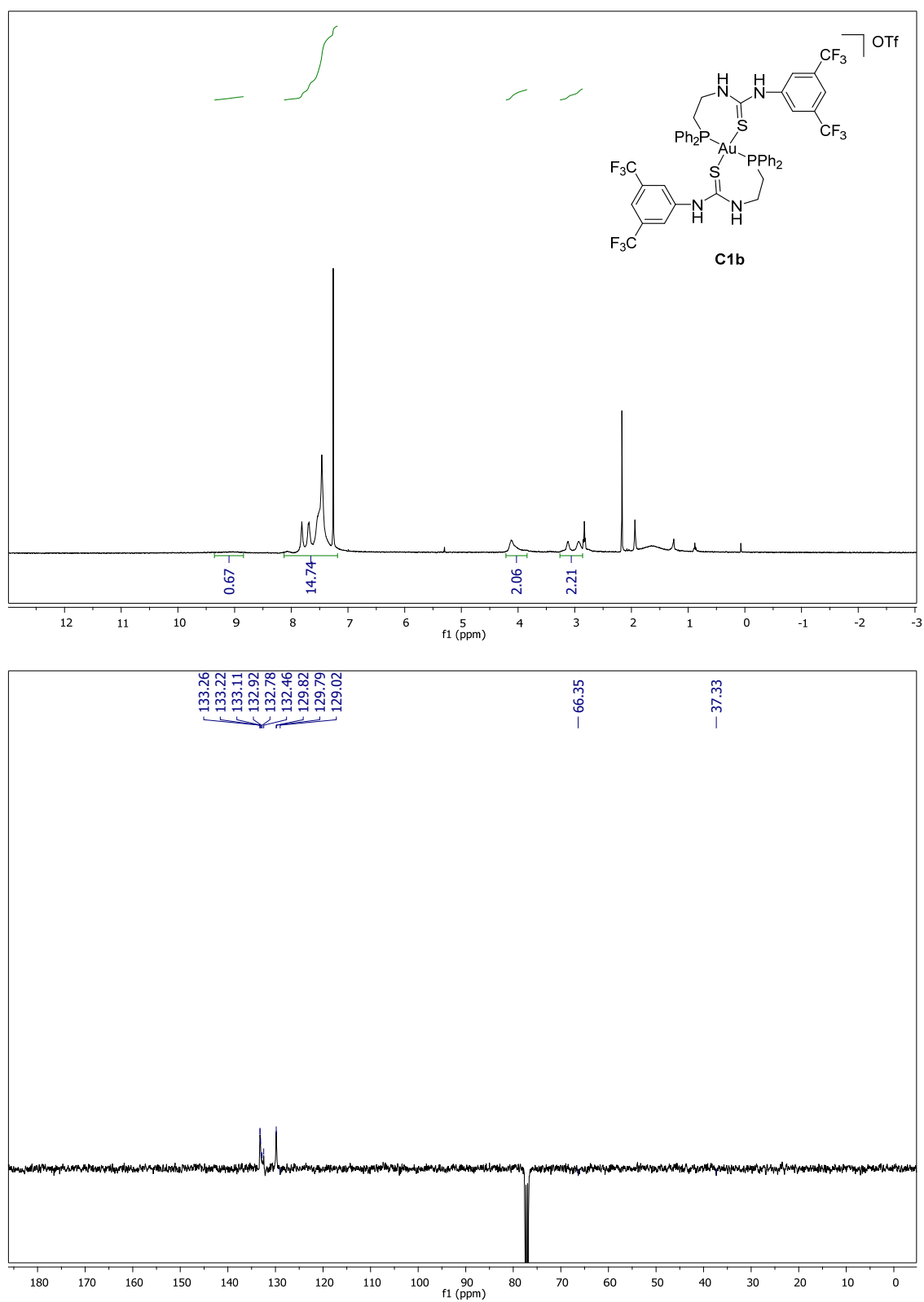


Figura S4.3. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT, y  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C1b**.



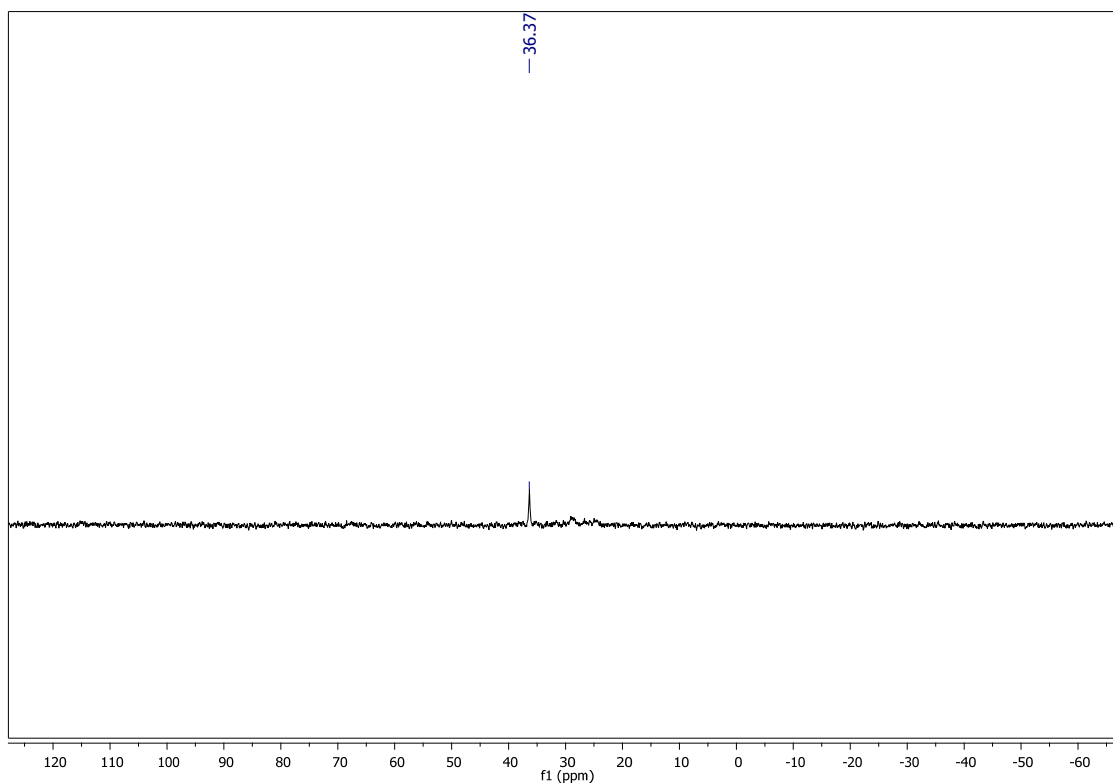
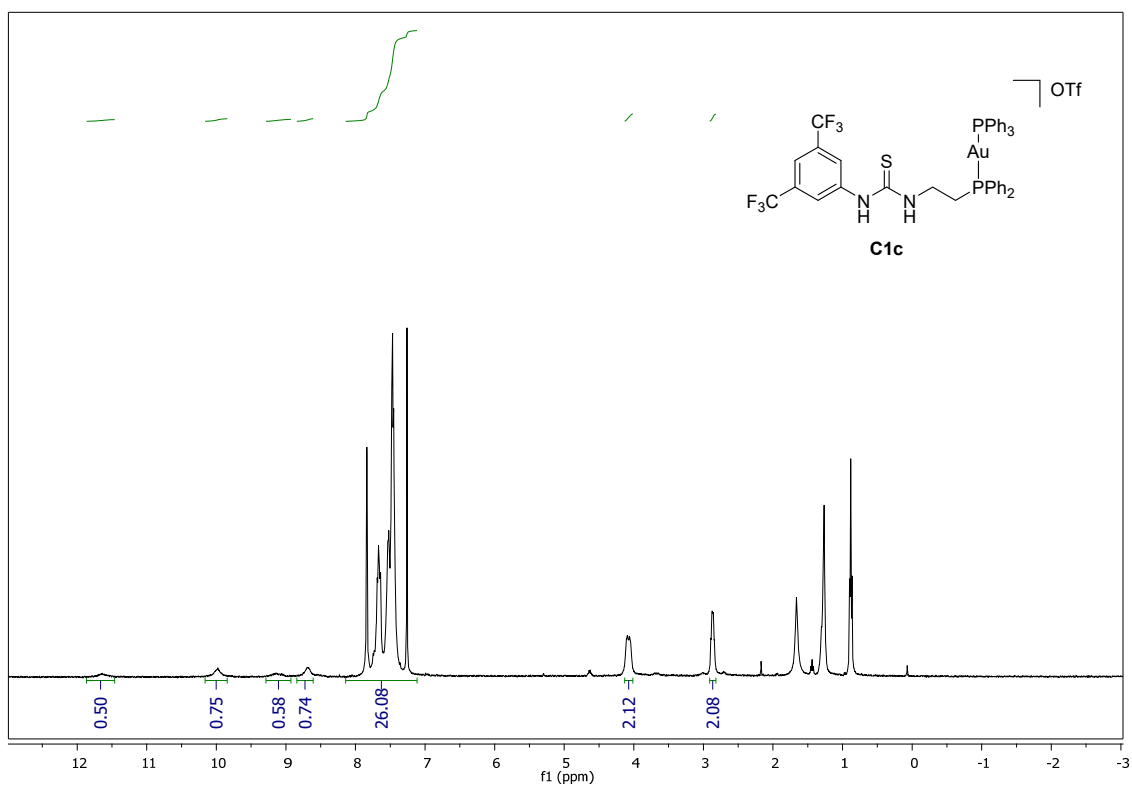
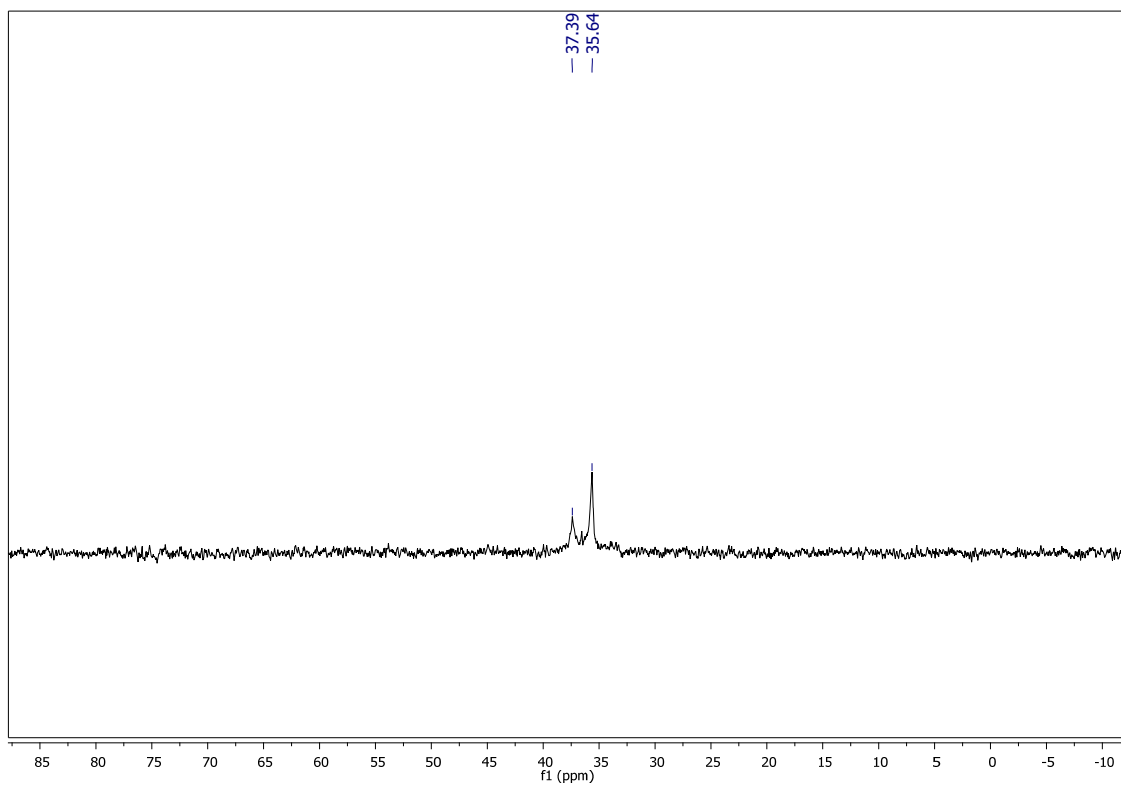
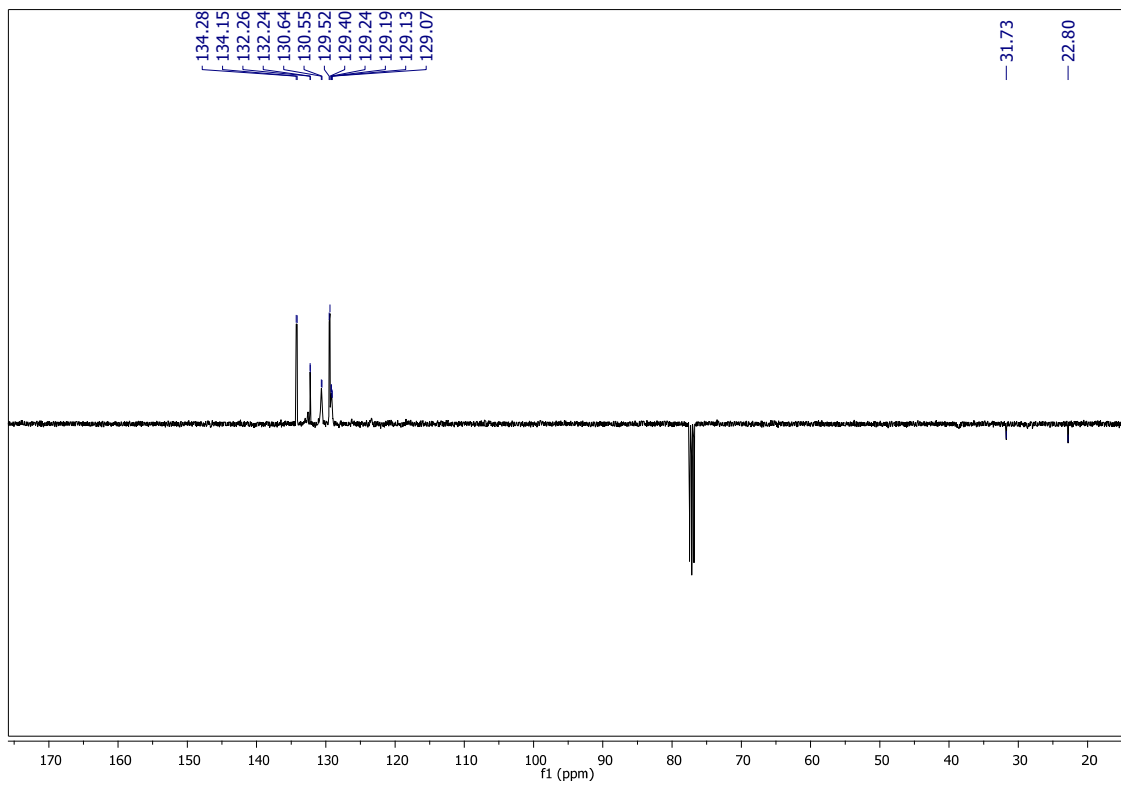
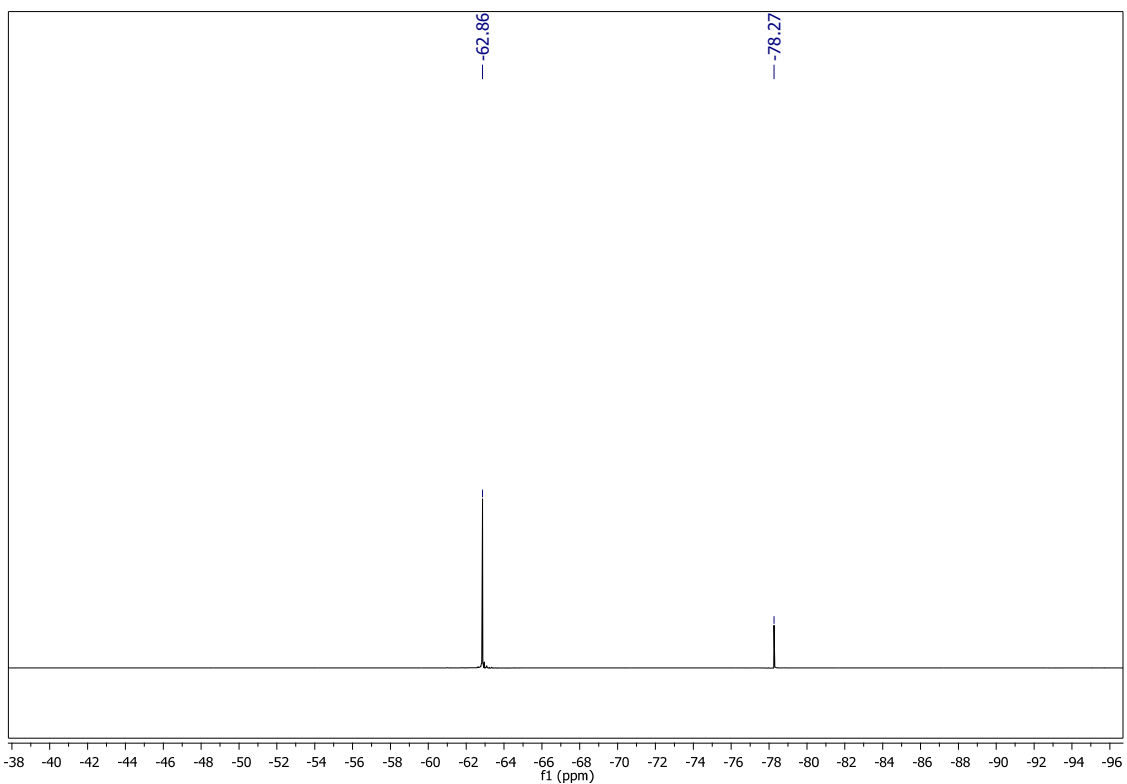


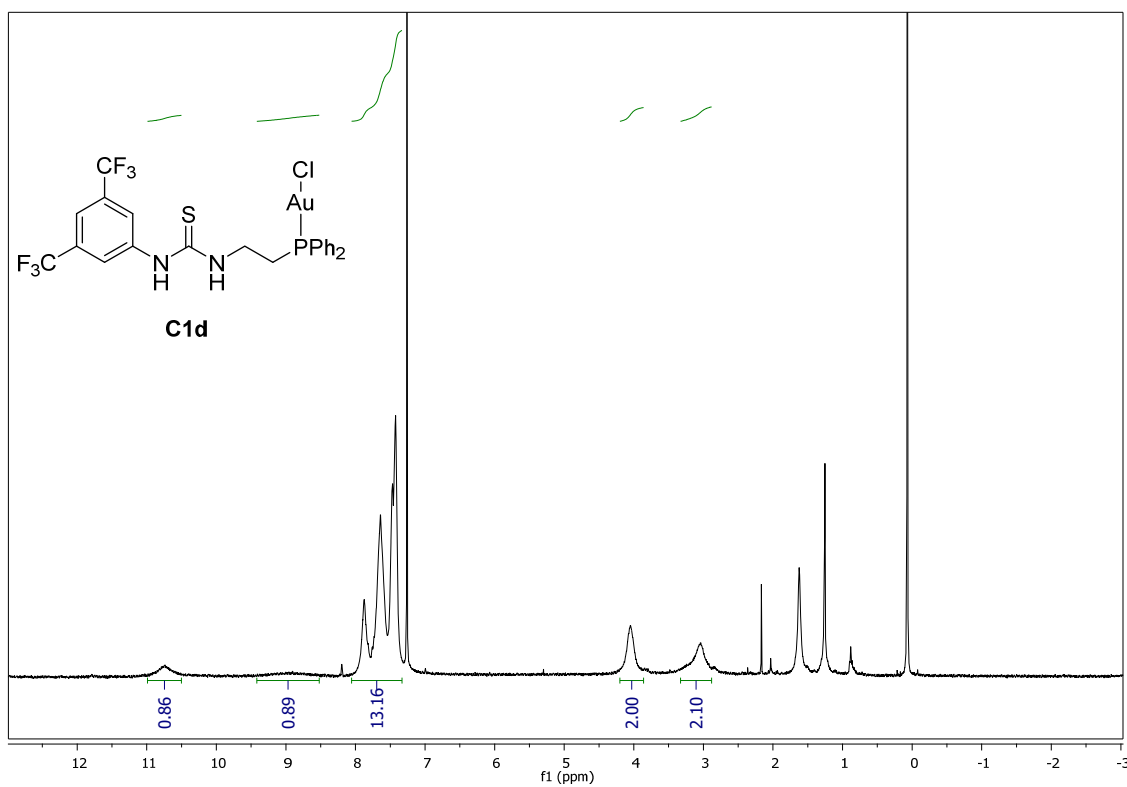
Figura S4.4. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN del compuesto C1c.







**Figura S4.5.** Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C1d**.



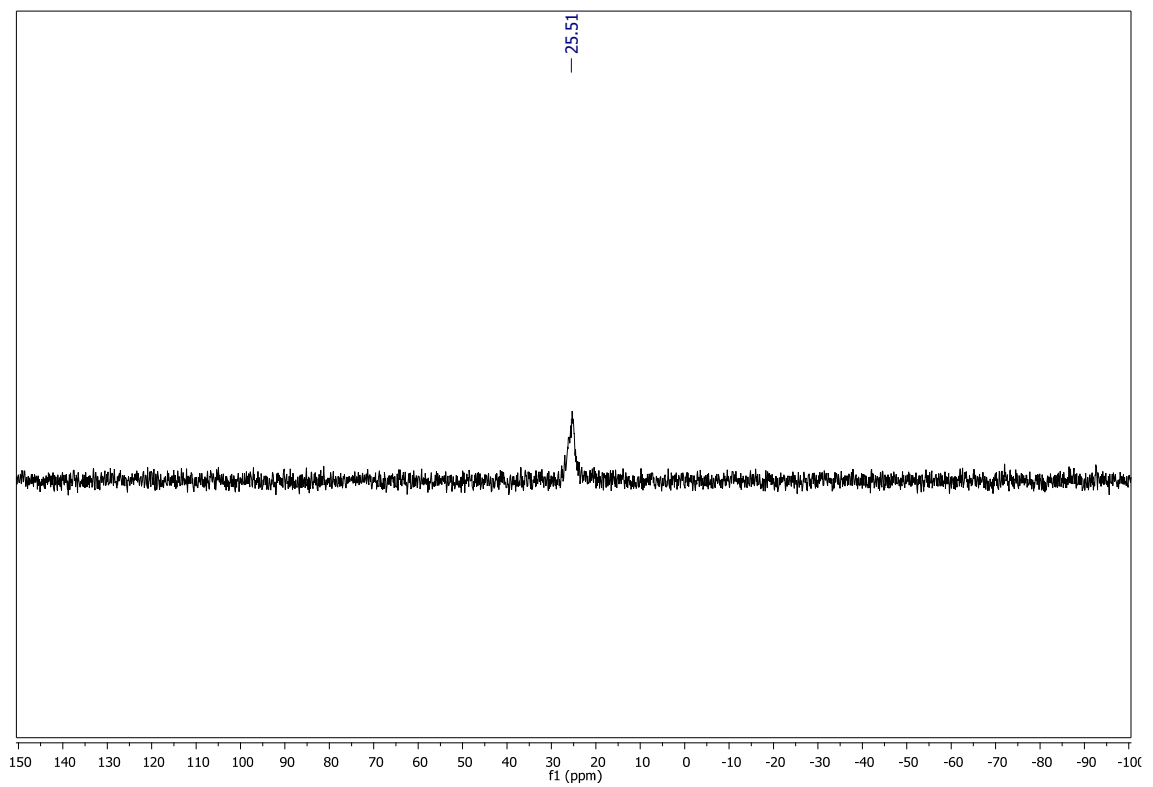
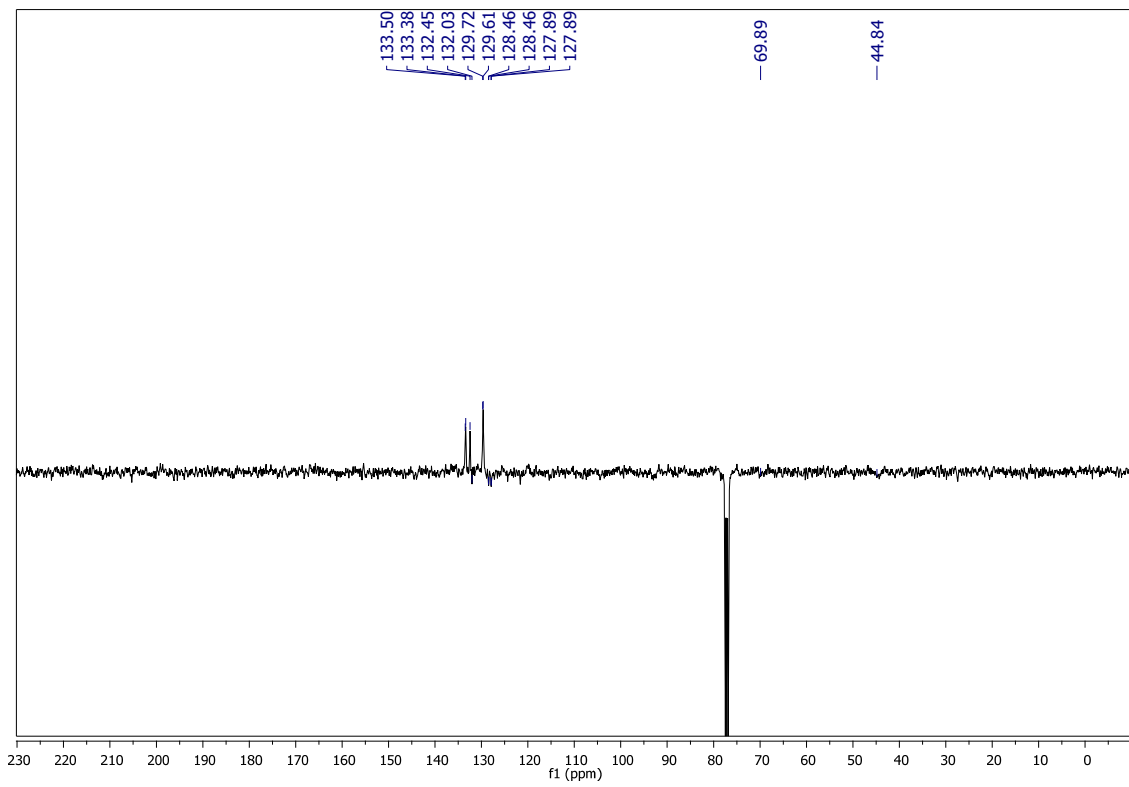
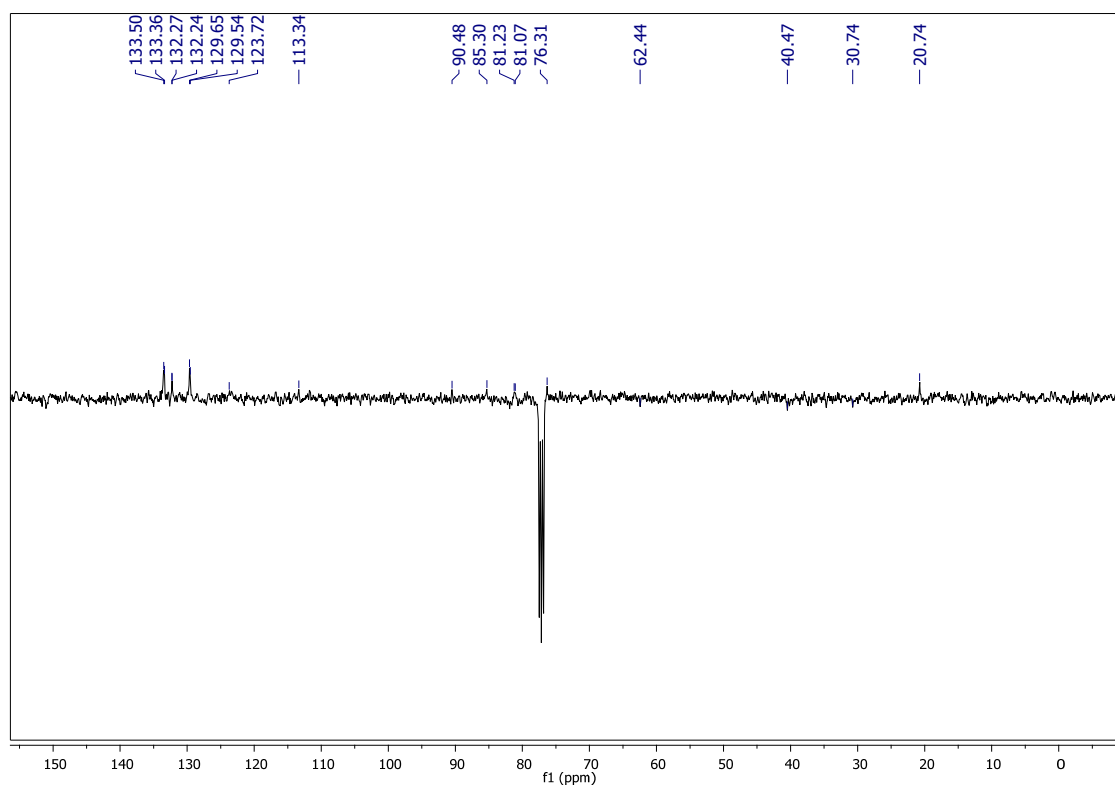
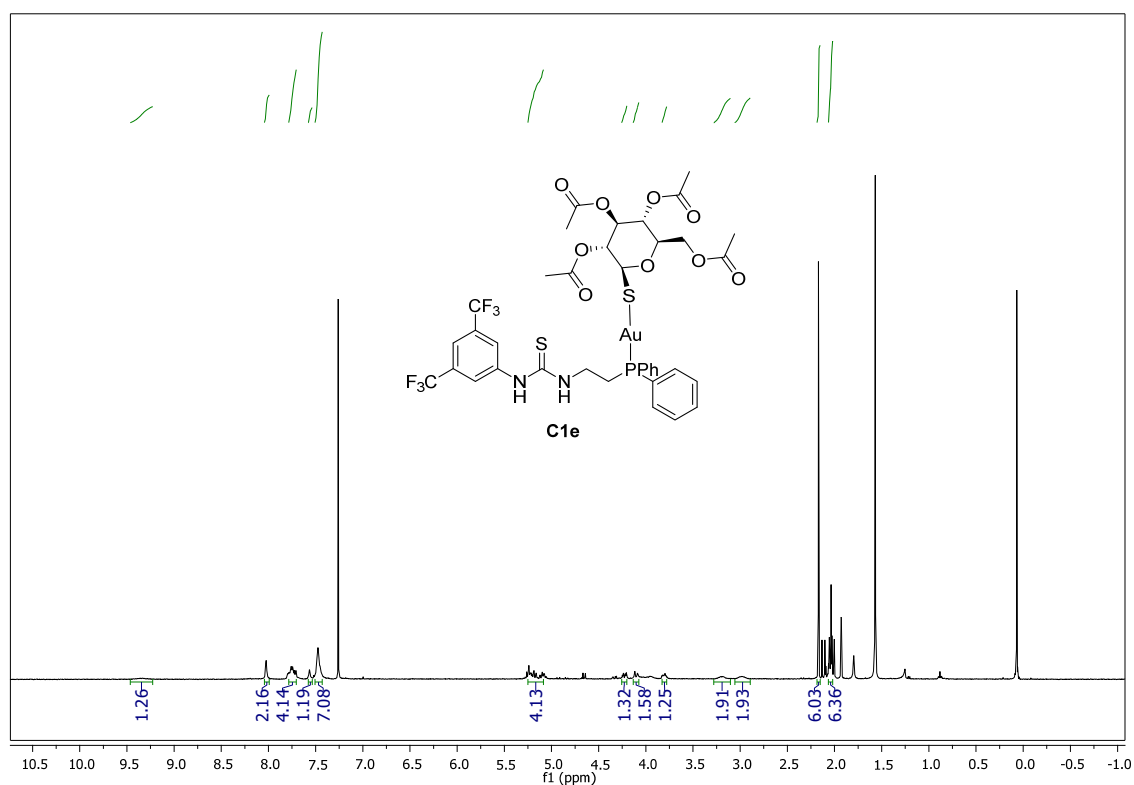
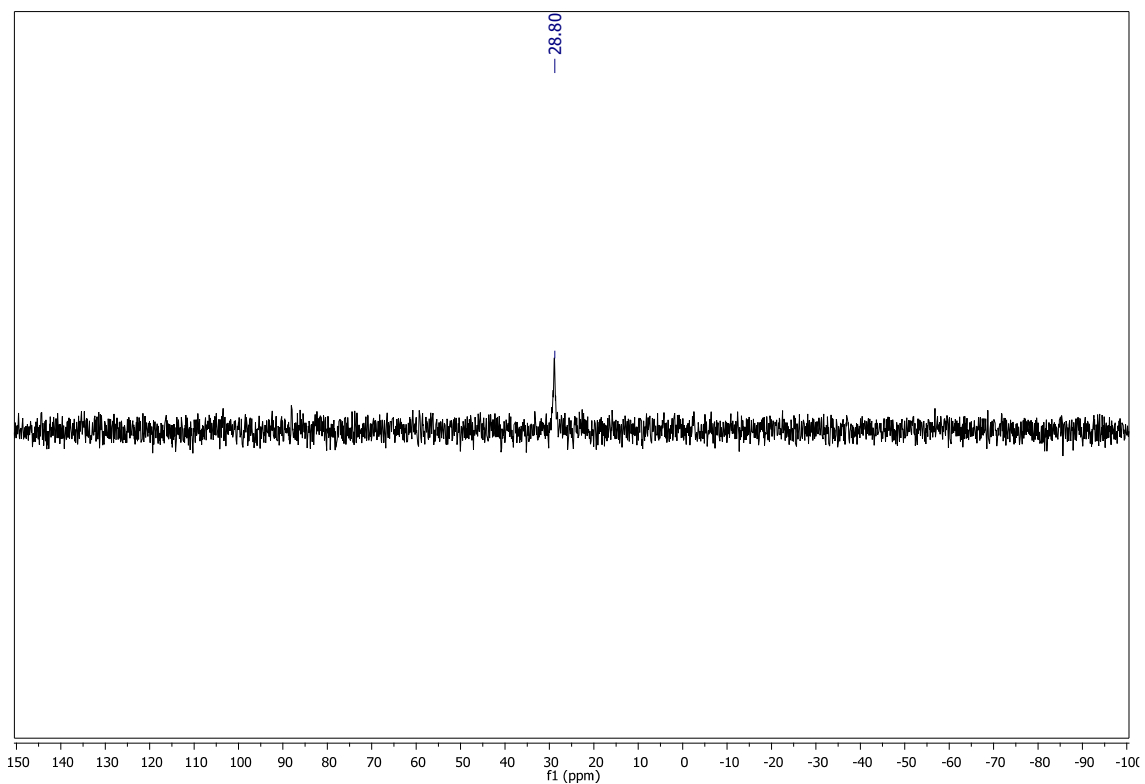


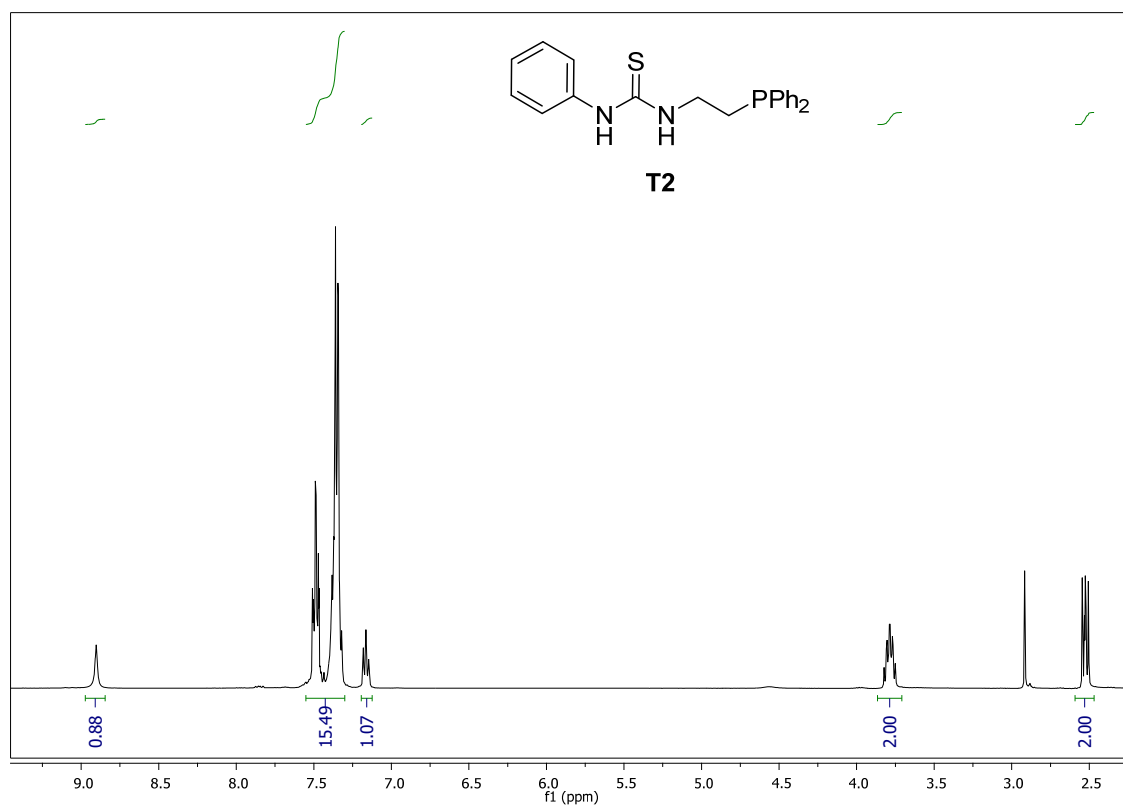


Figura S4.6. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C1e**.





**Figura S4.7.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^{31}\text{P}$ -RMN del ligando **T2**.



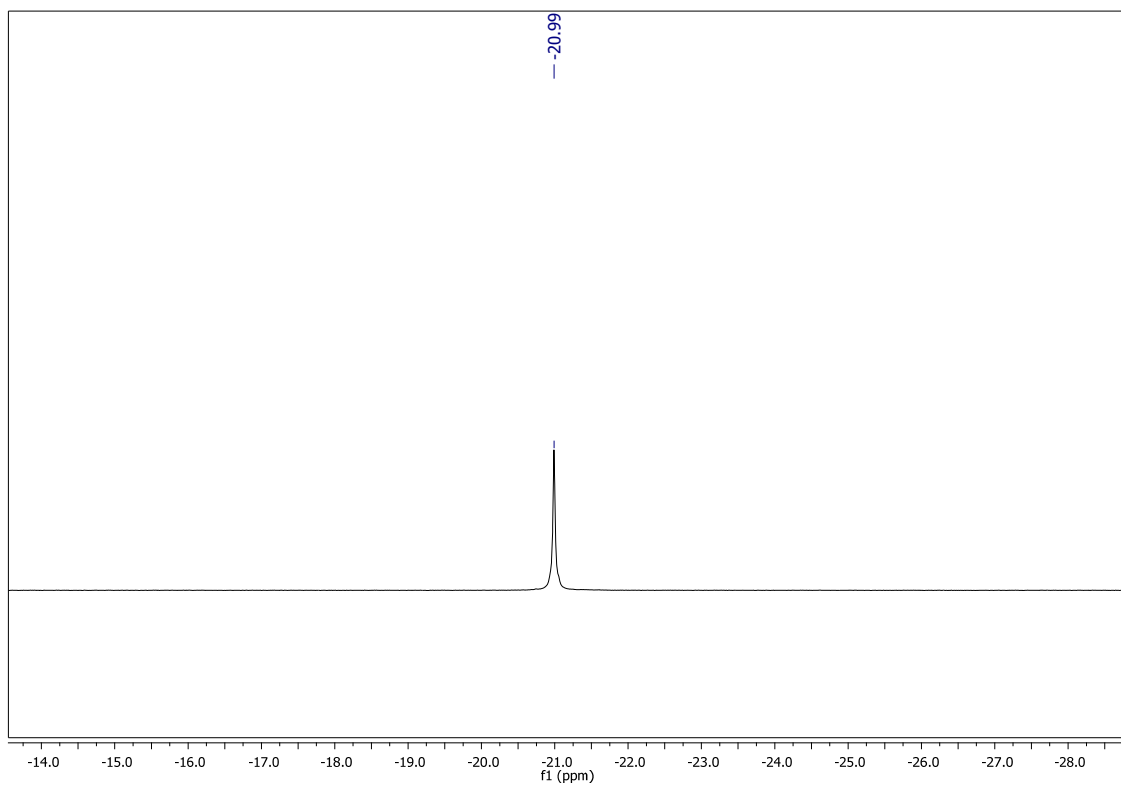
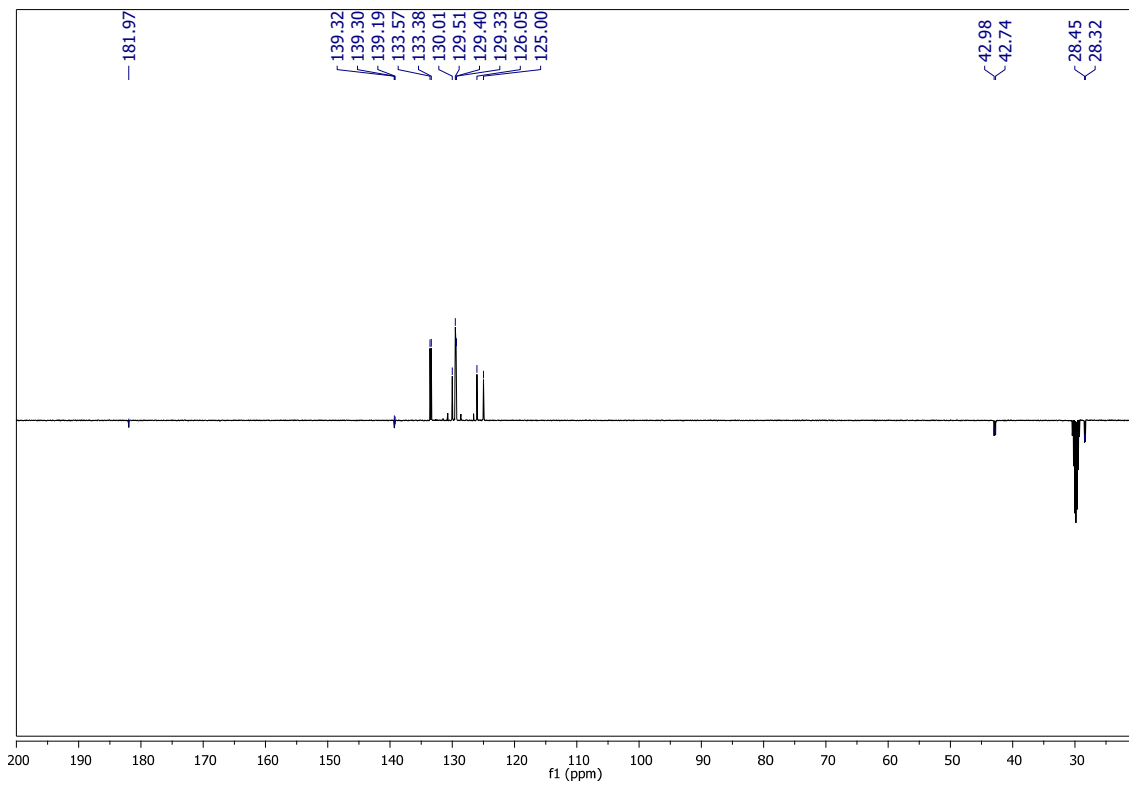
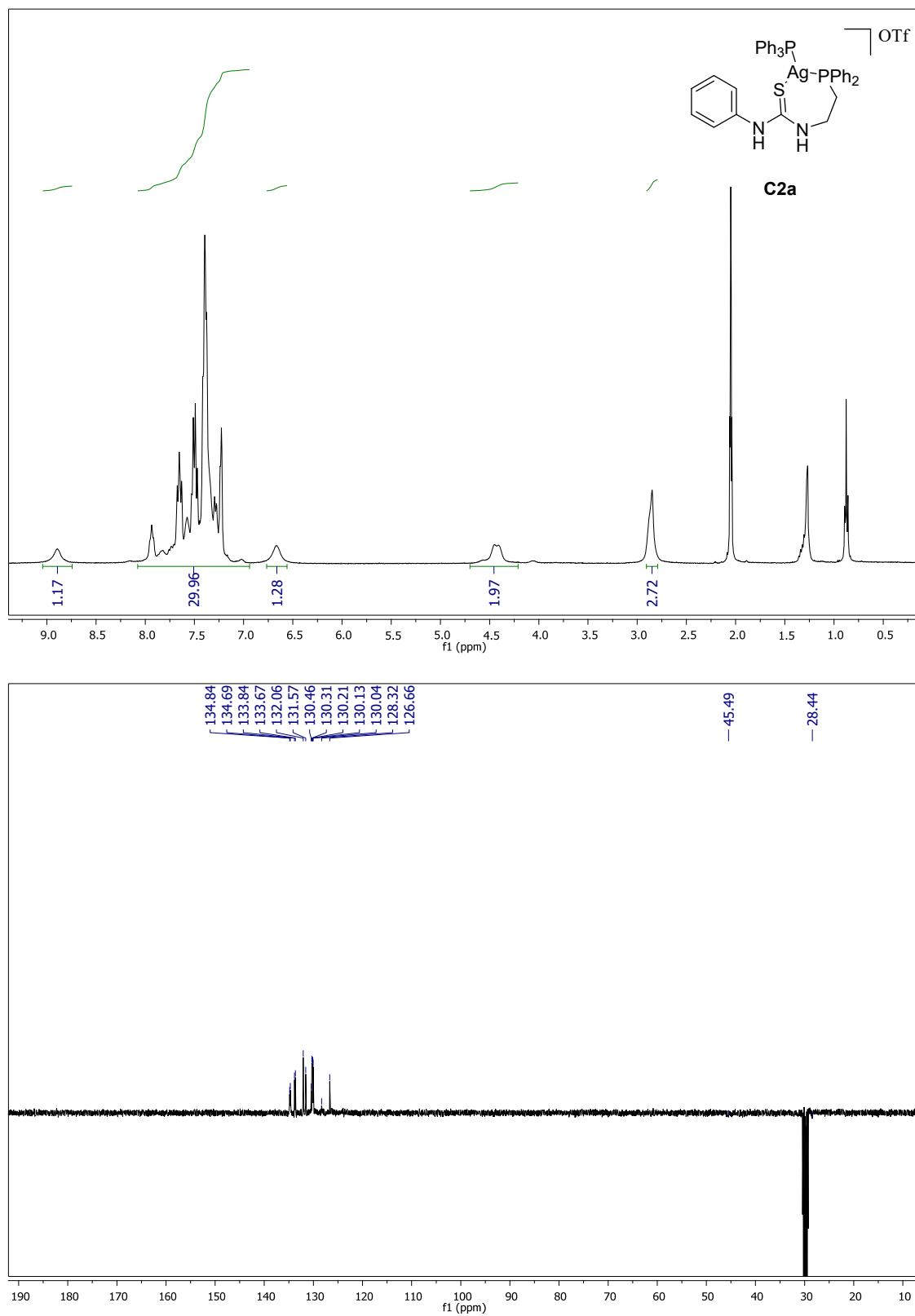


Figura S4.8. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN del compuesto **C2a**.



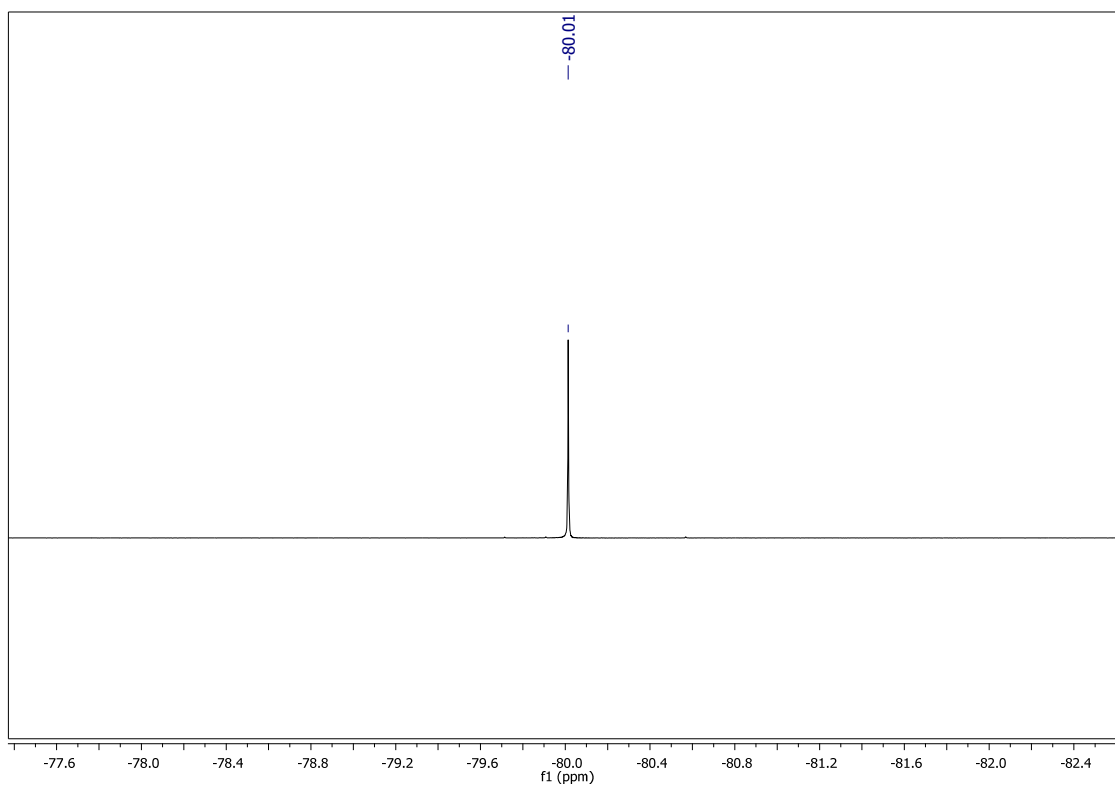
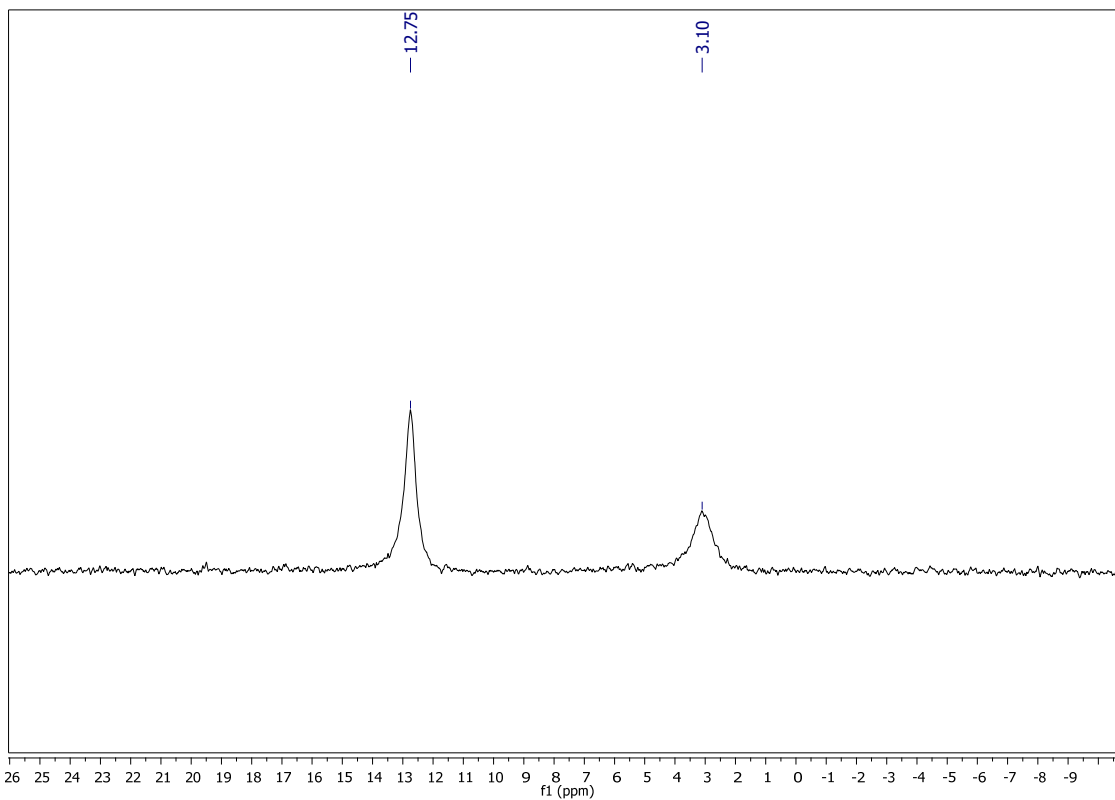
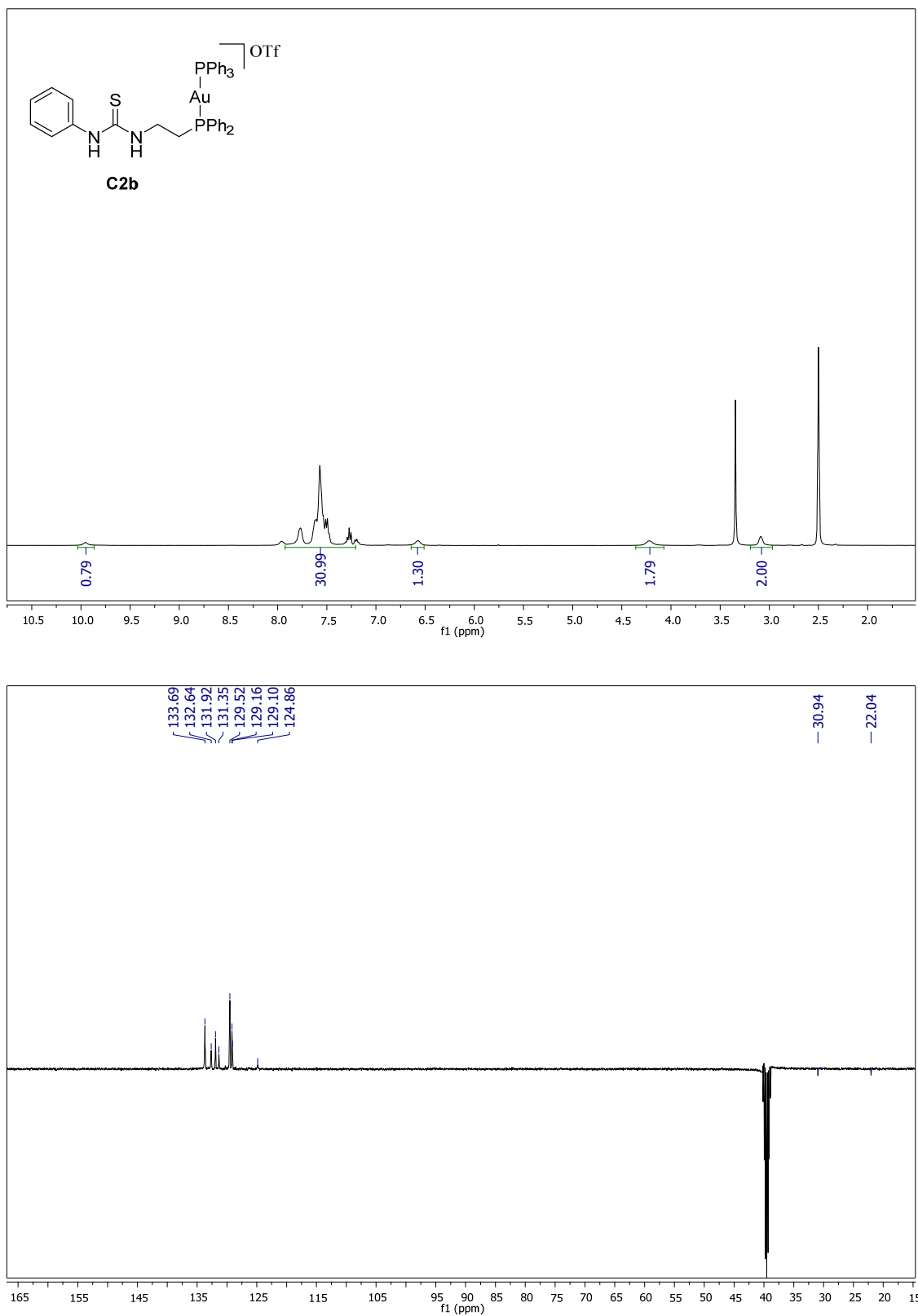


Figura S4.9. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN del compuesto **C2b**.



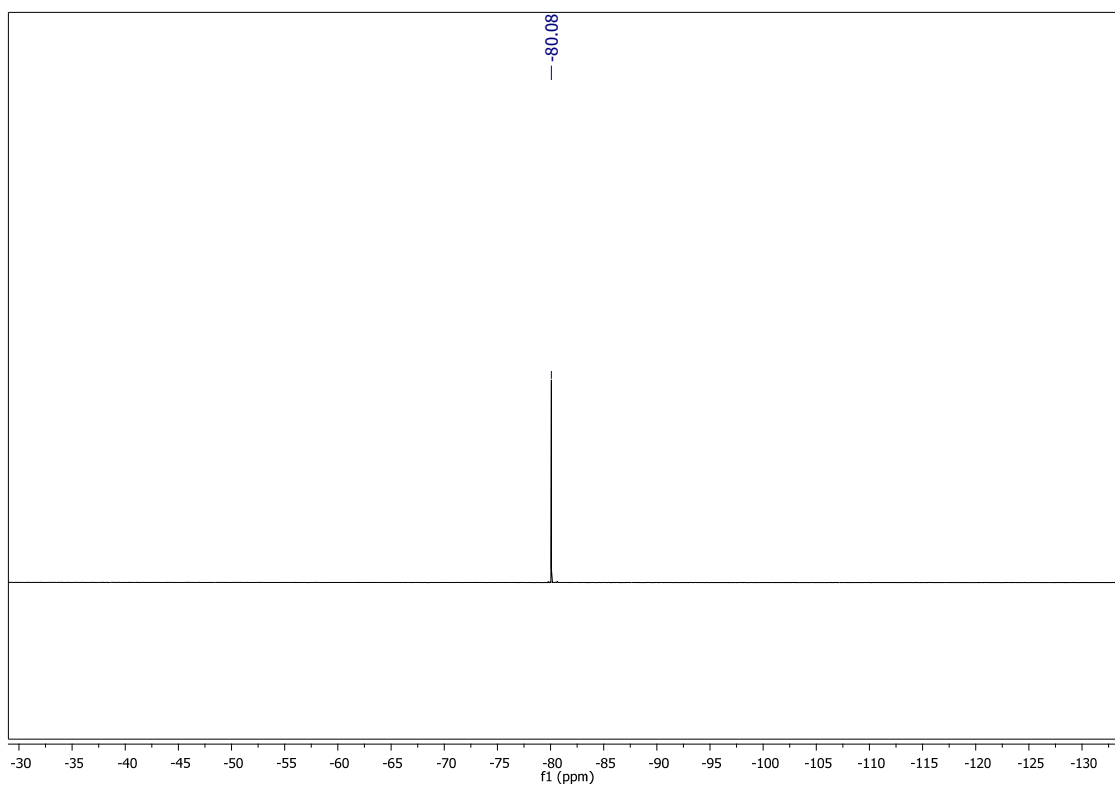
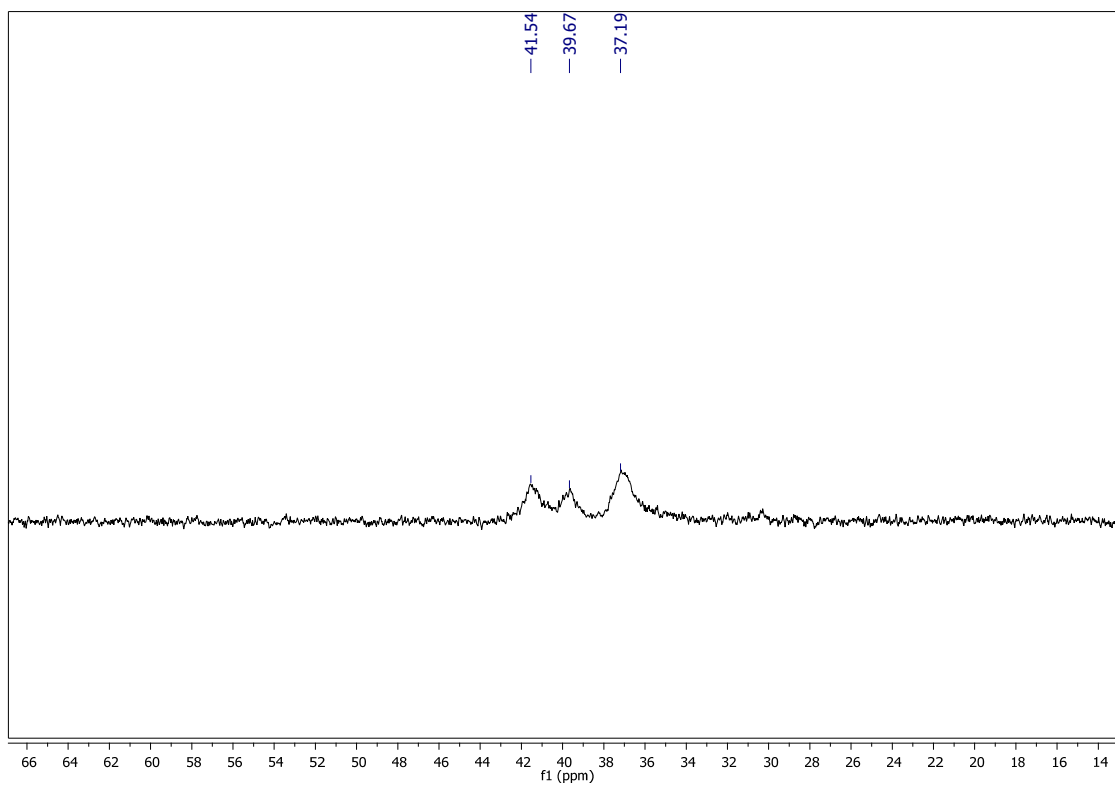
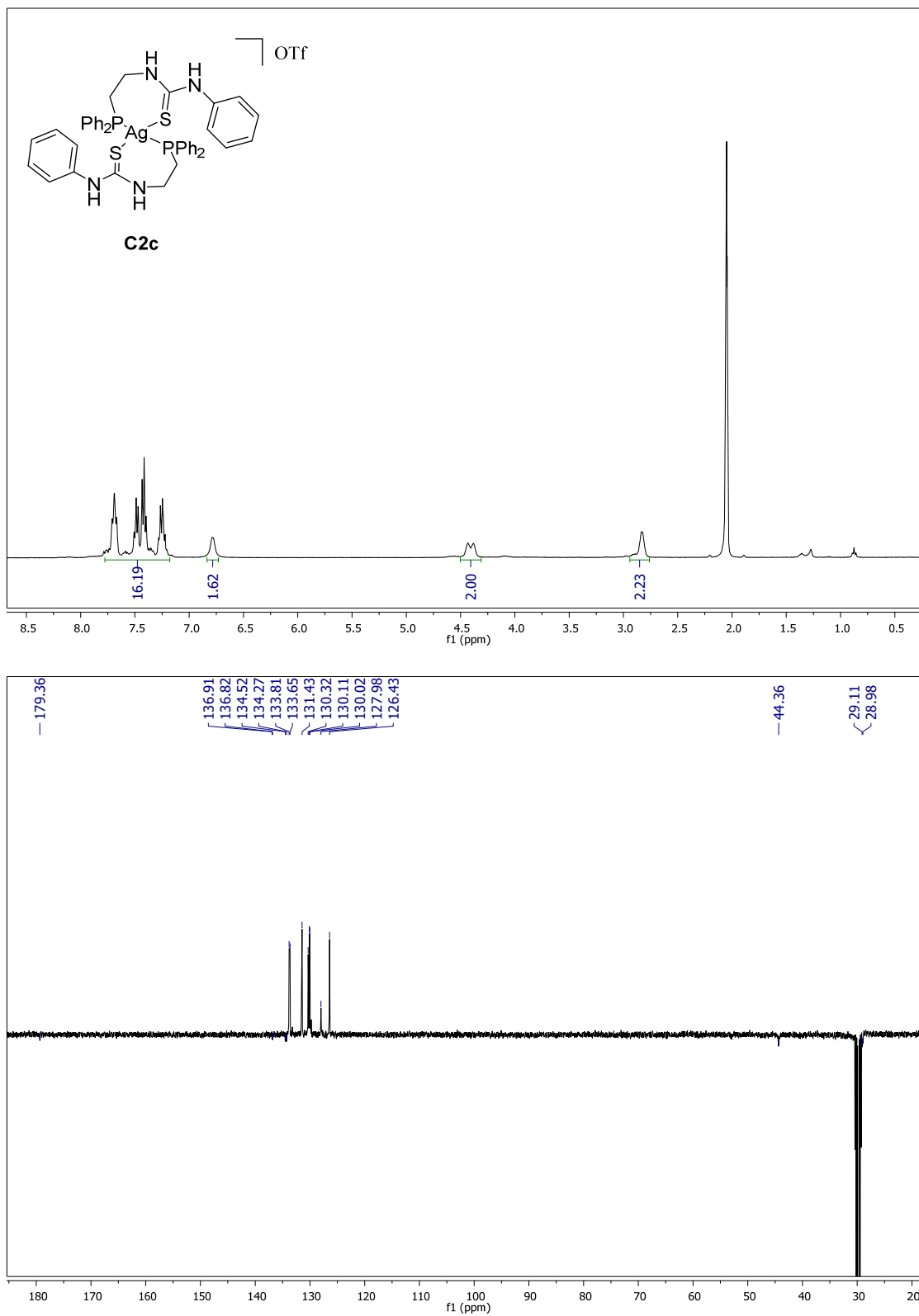
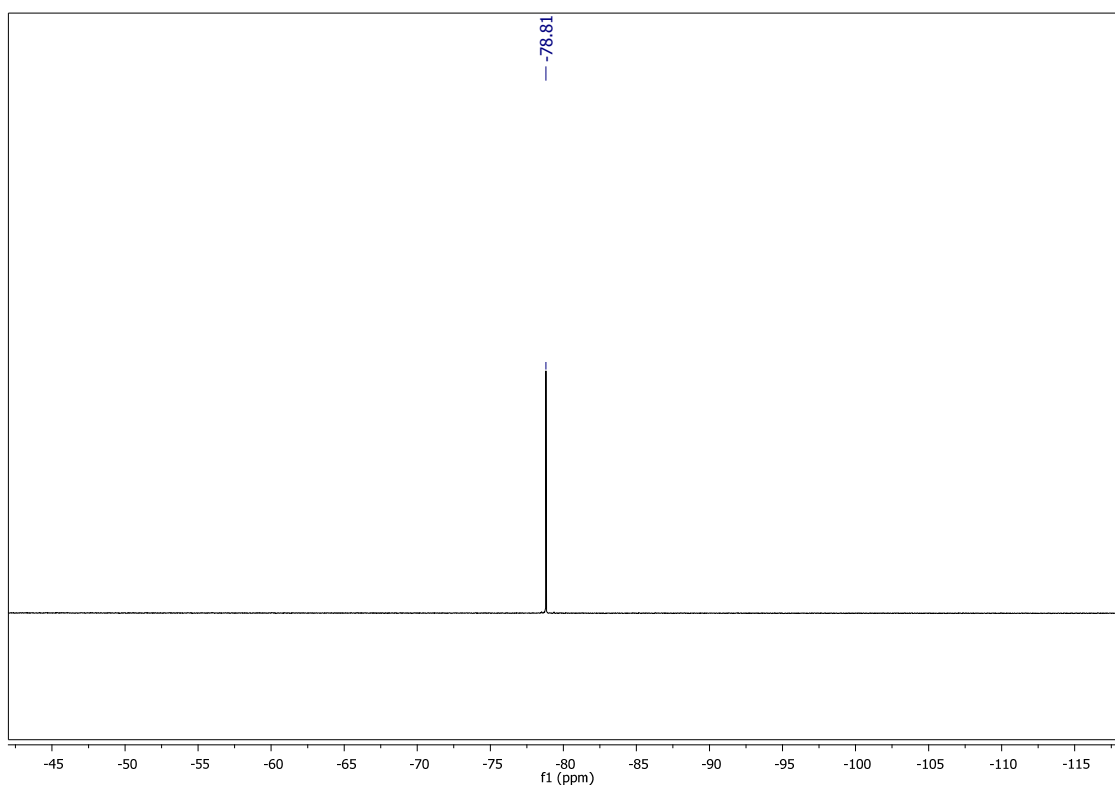
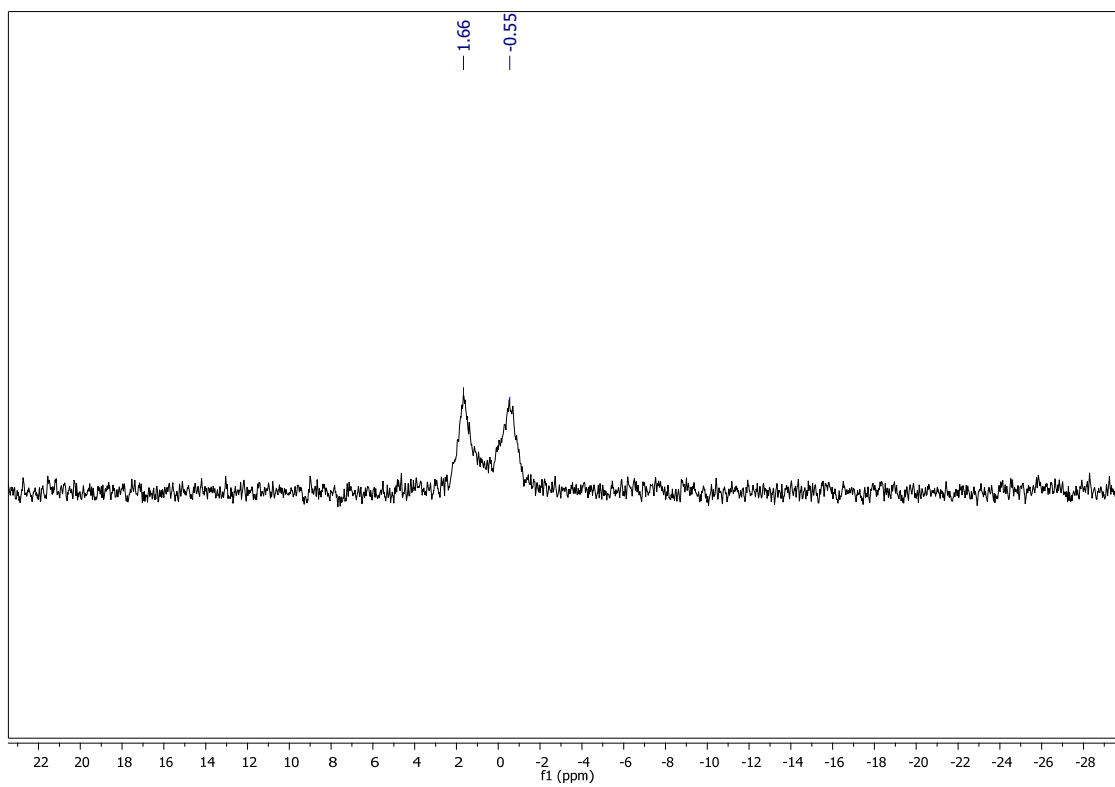


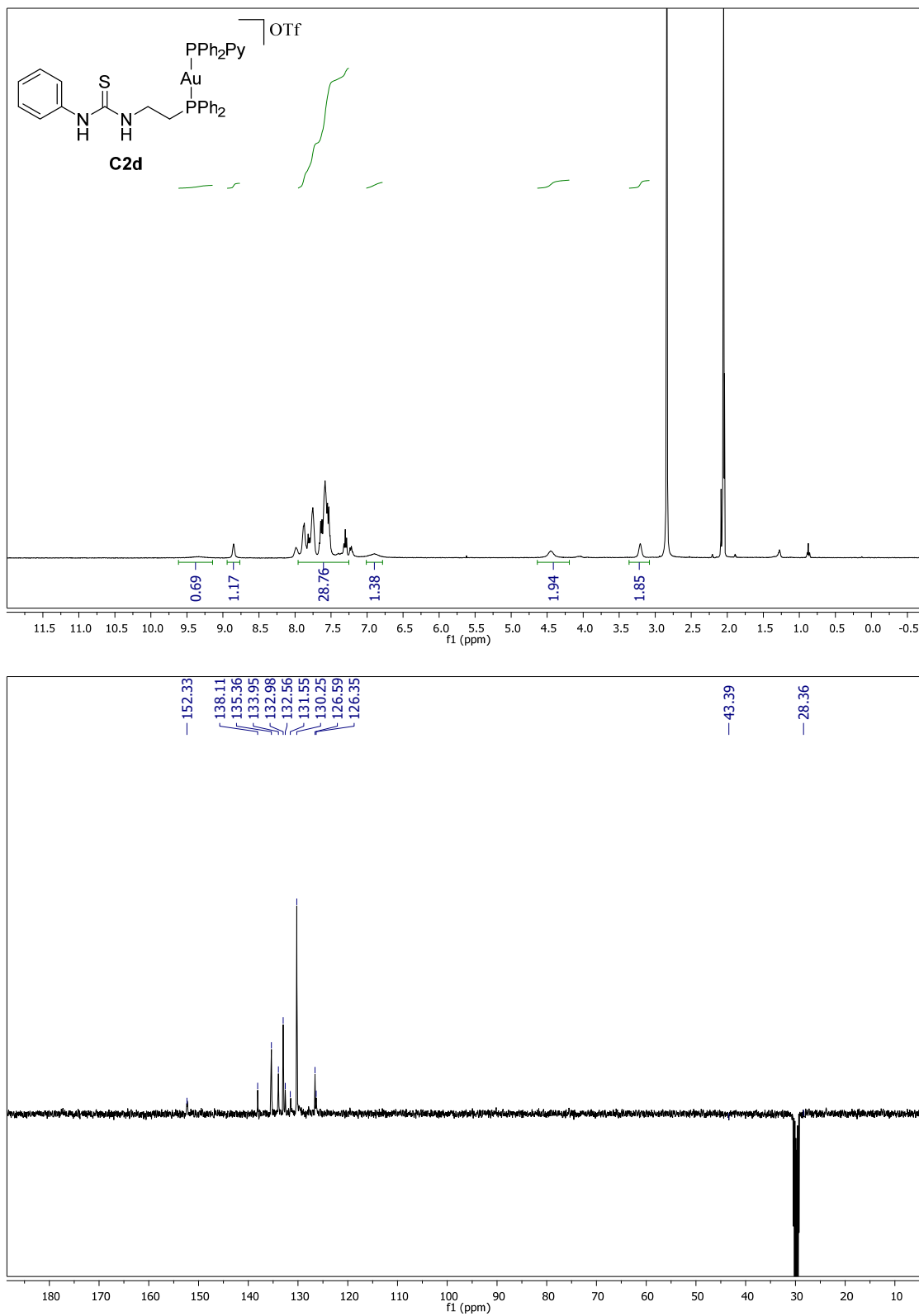
Figura S4.10. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN del compuesto C2c.







**Figura S4.11** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN del compuesto **C2d**.



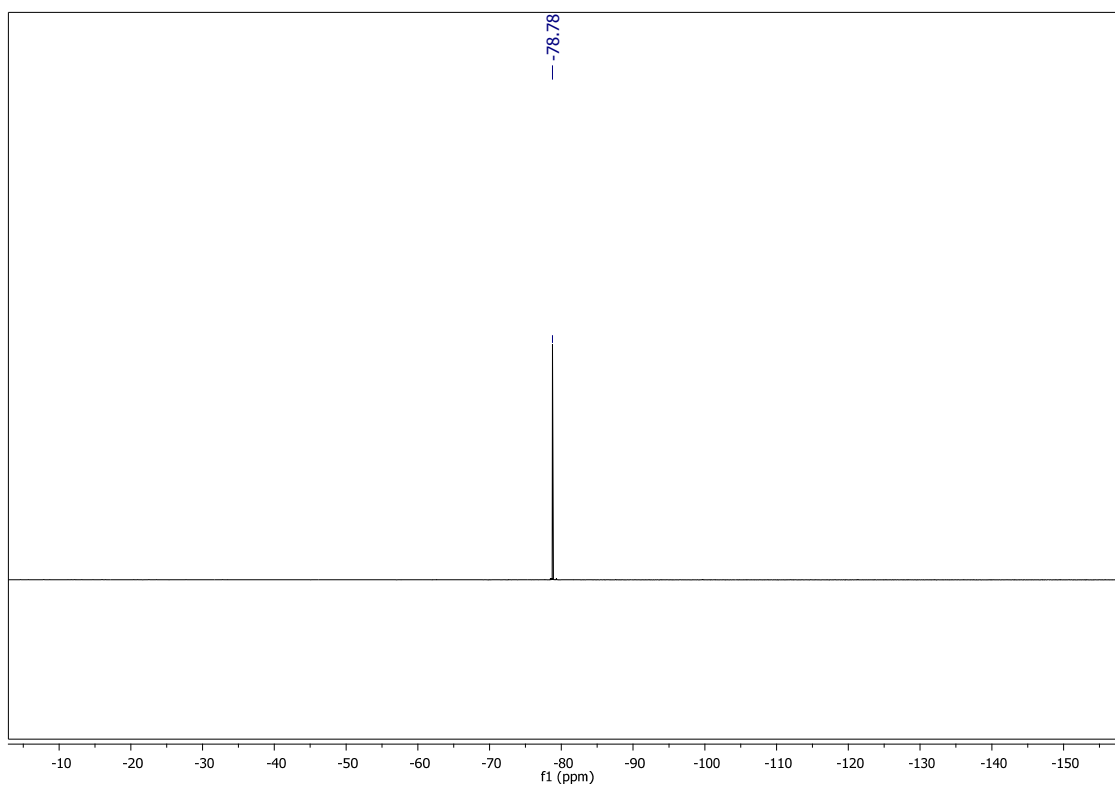
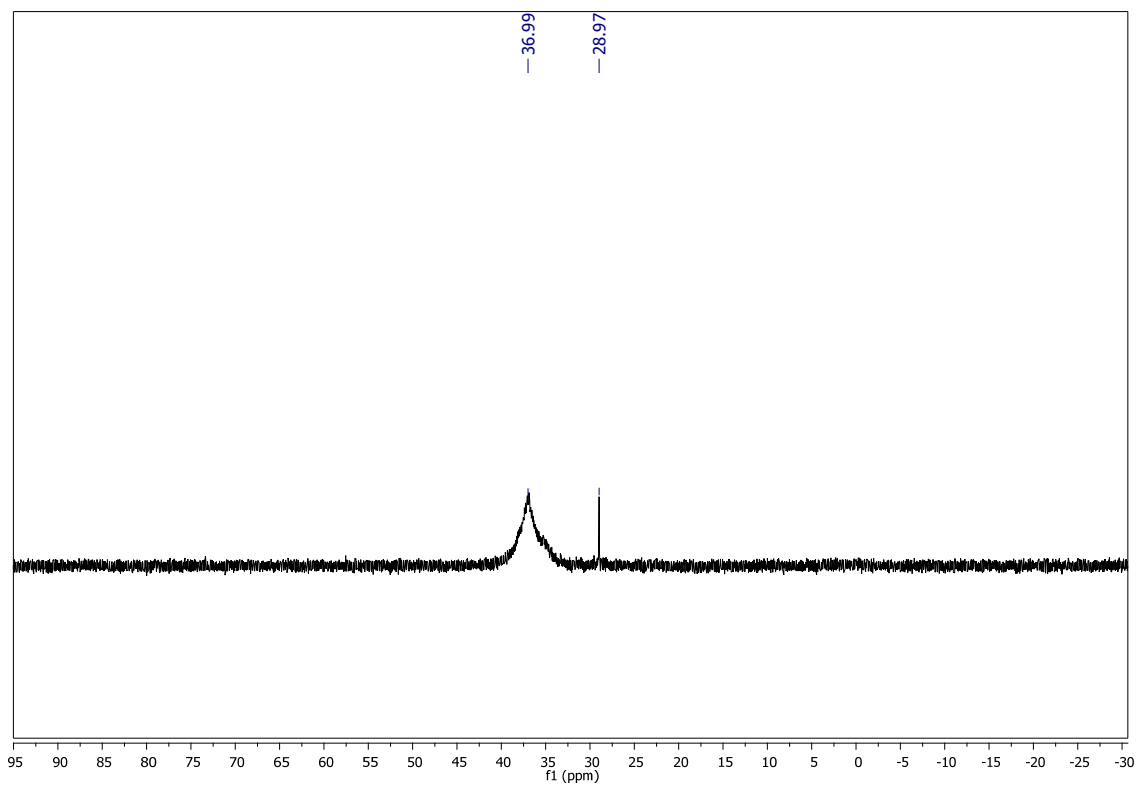
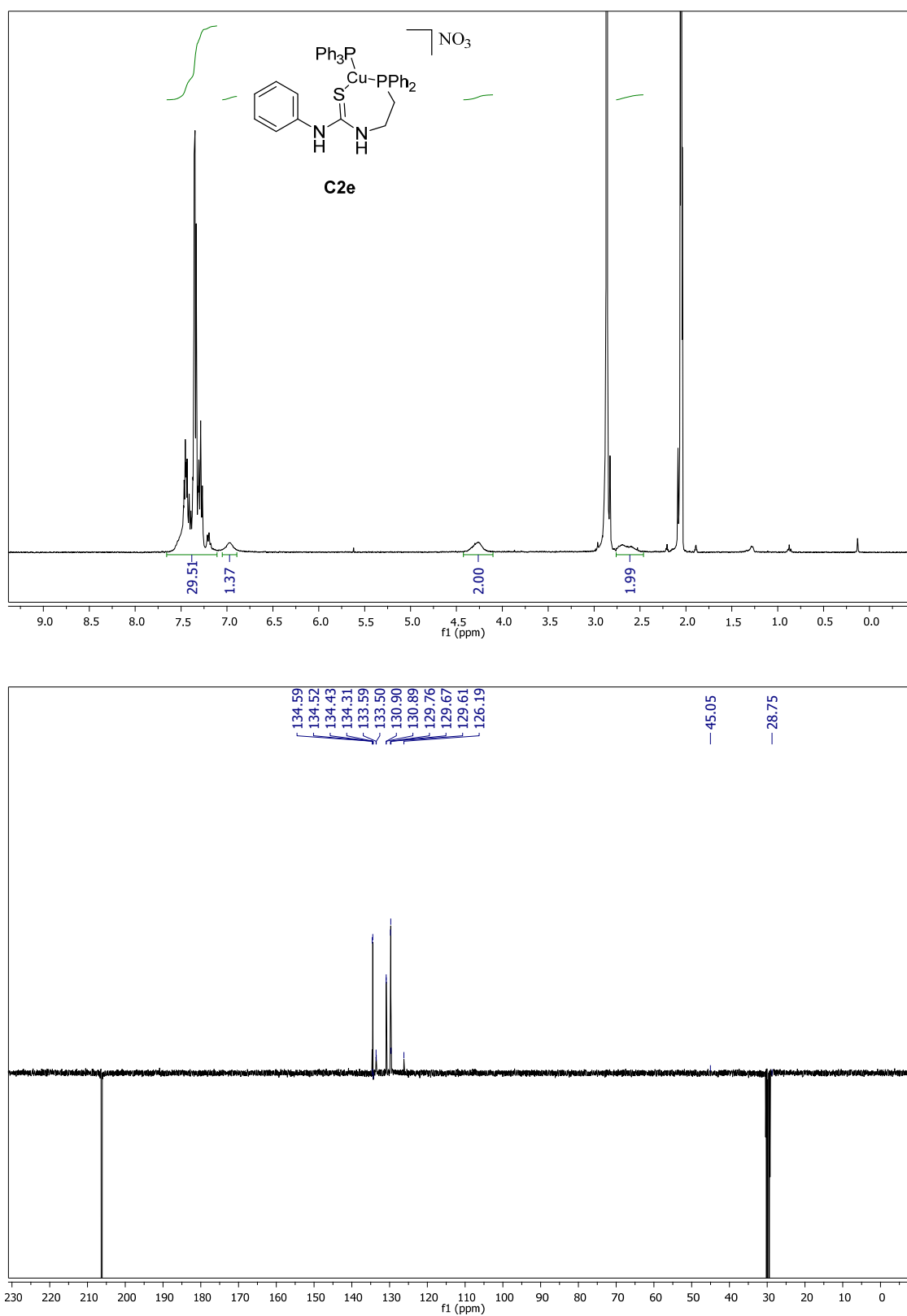
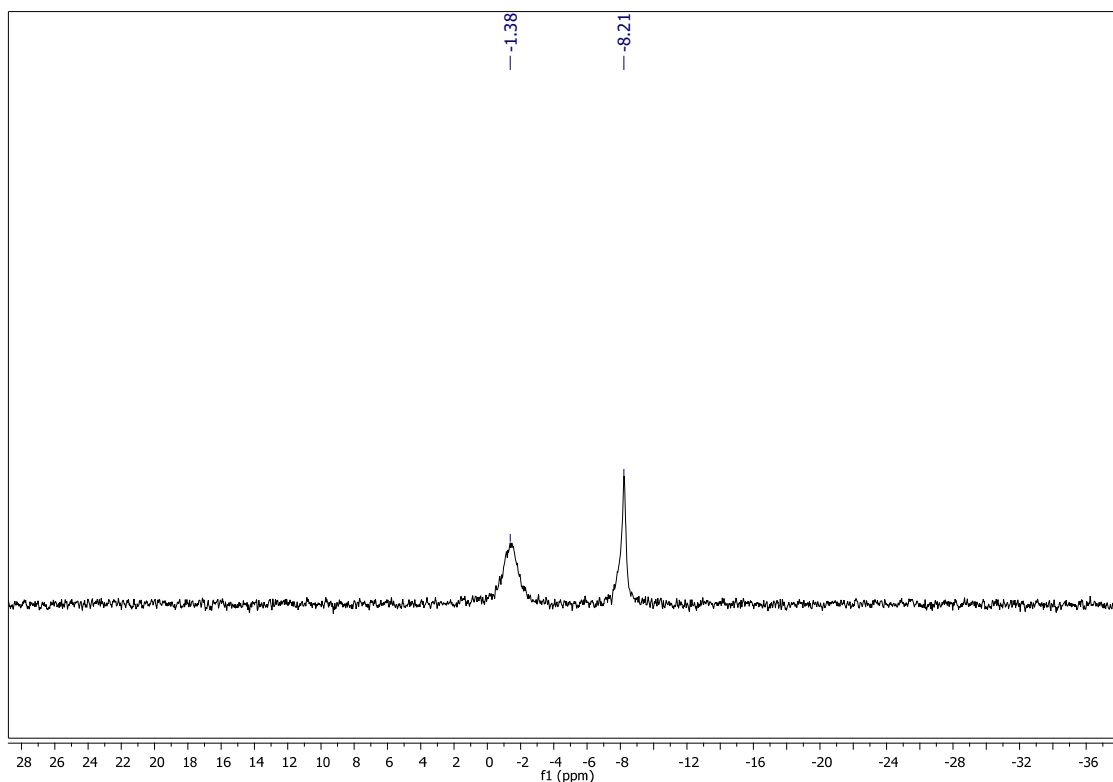
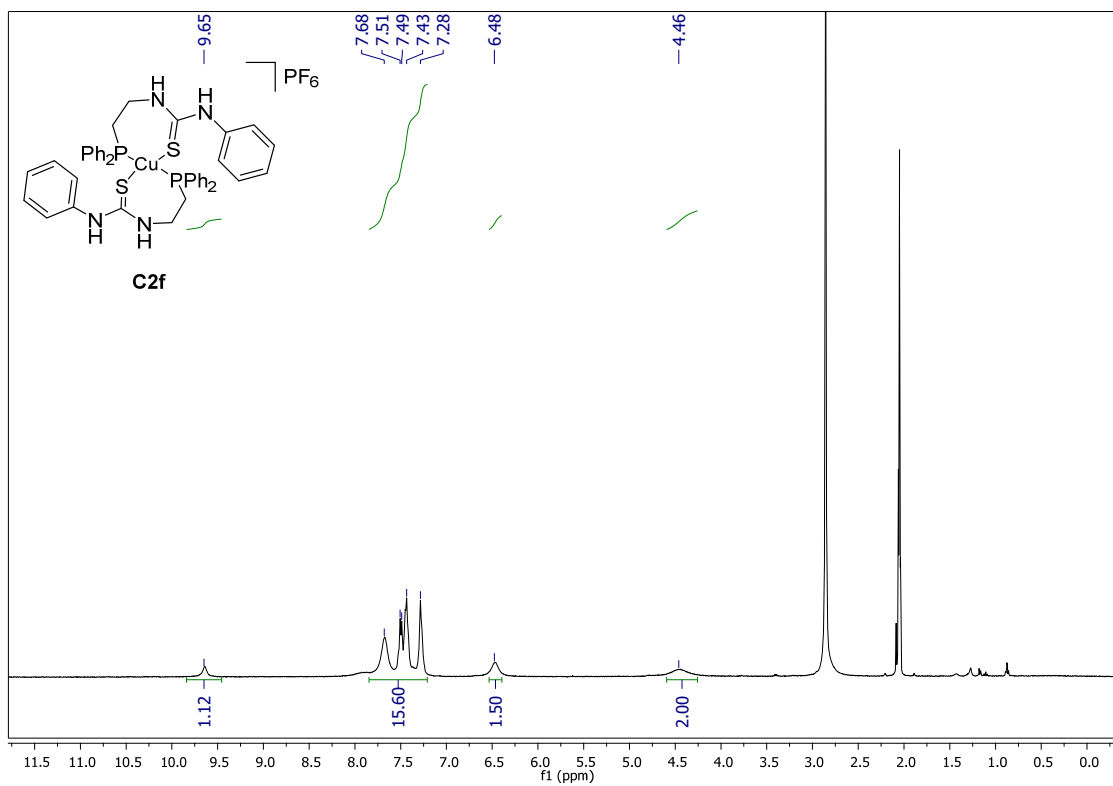


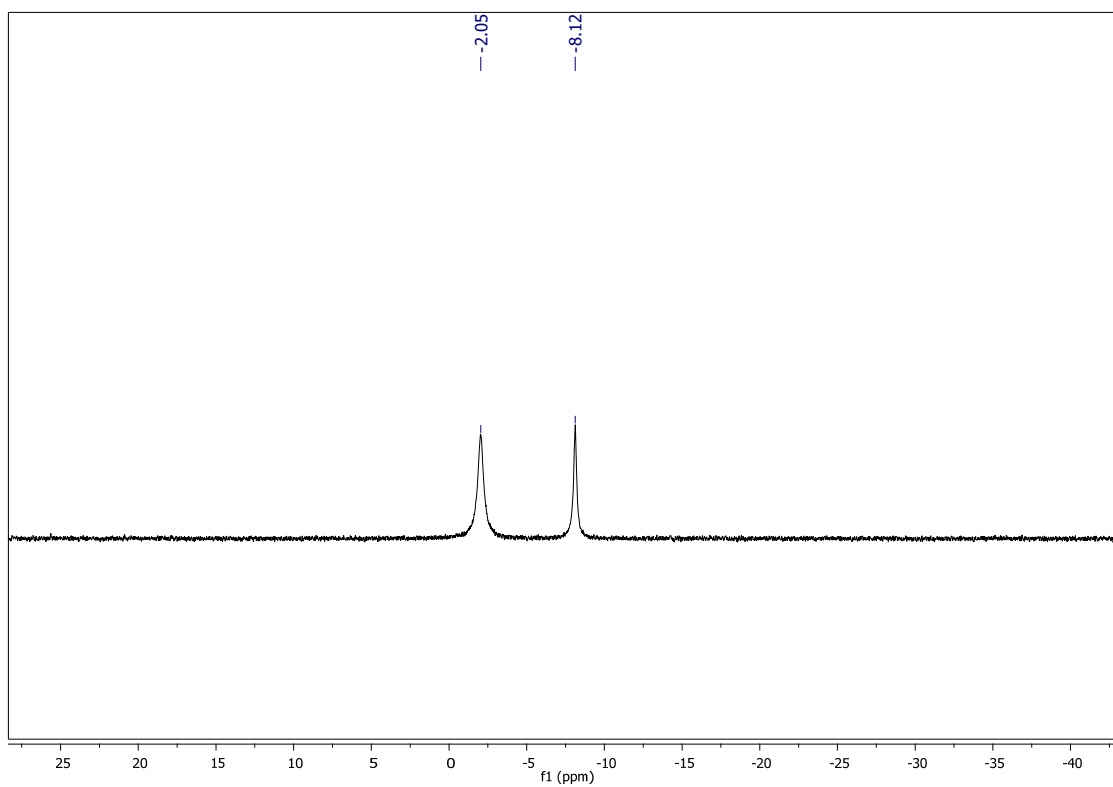
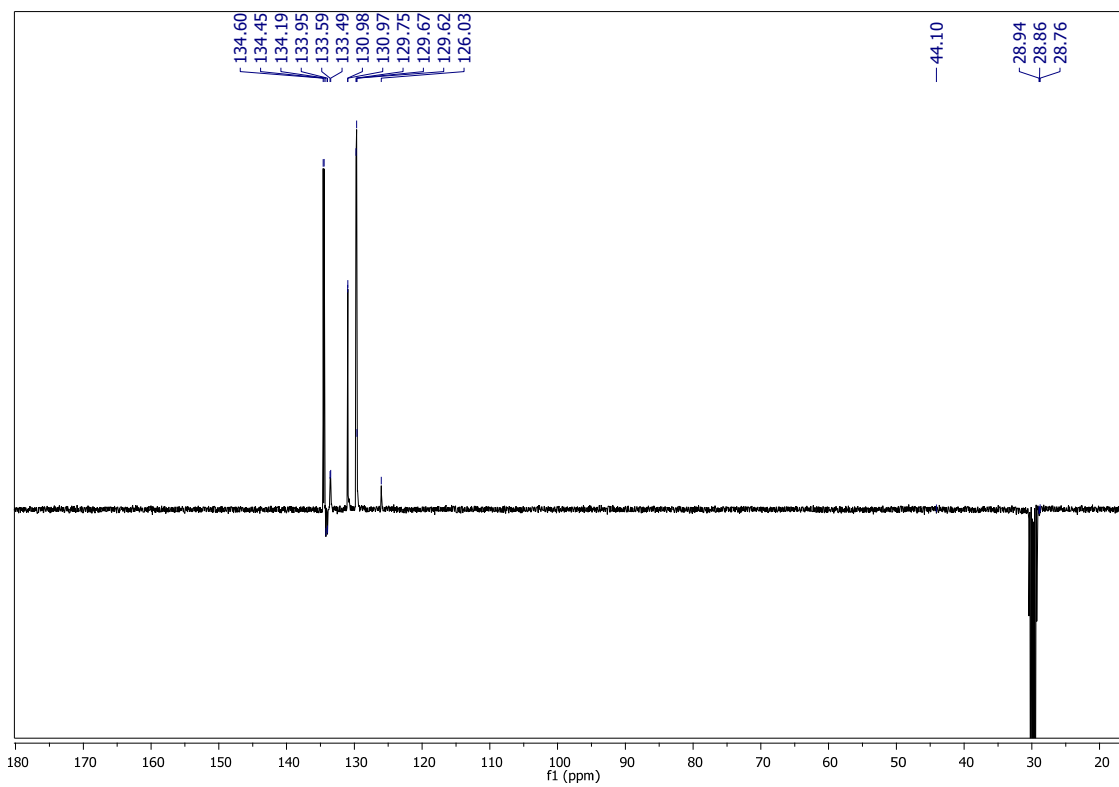
Figura S4.12. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y  $^{31}\text{P}$ -RMN del compuesto **C2e**.

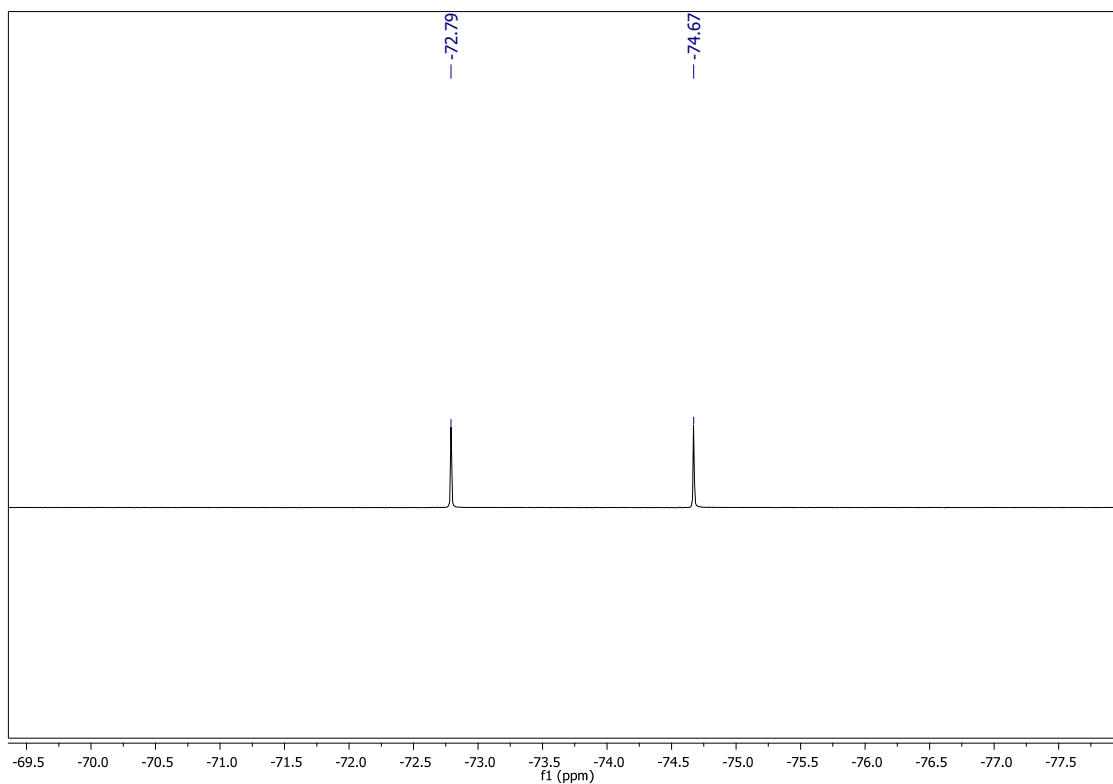




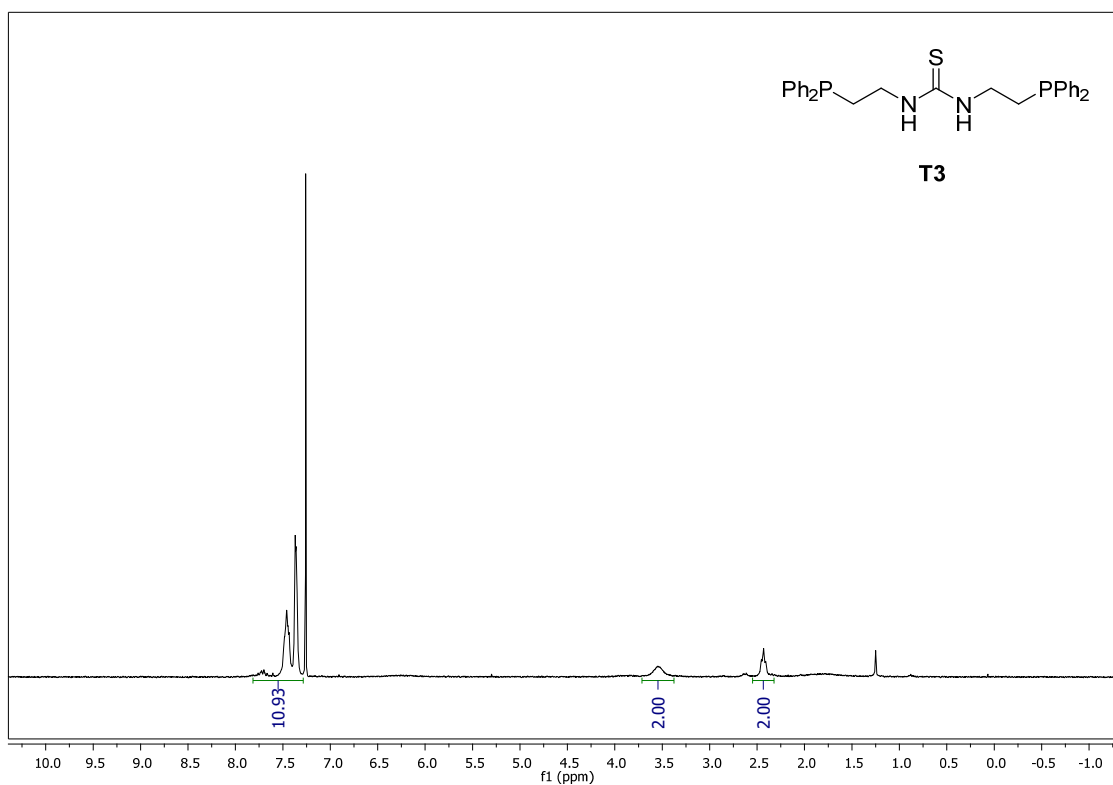
**Figura S4.13.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{31}\text{P}$ -RMN y  $^{19}\text{F}$ -RMN del compuesto **C2f**.







**Figura S4.14.** Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del ligando **T3**.



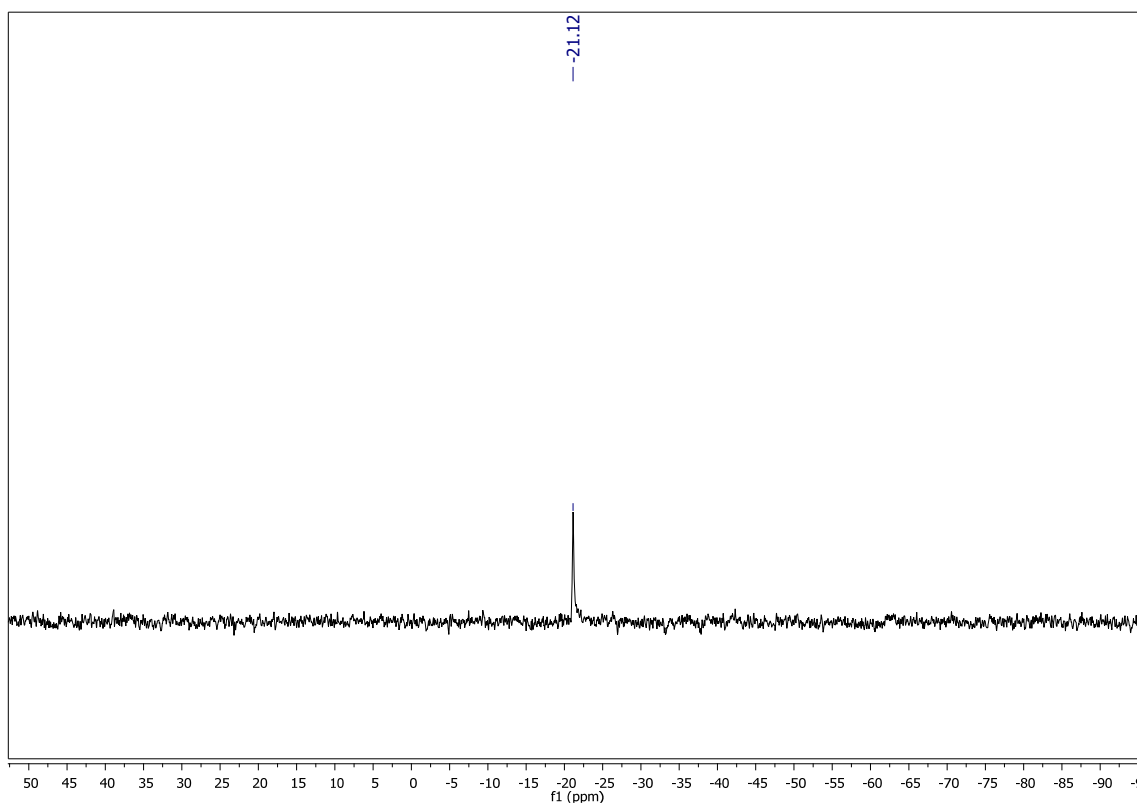
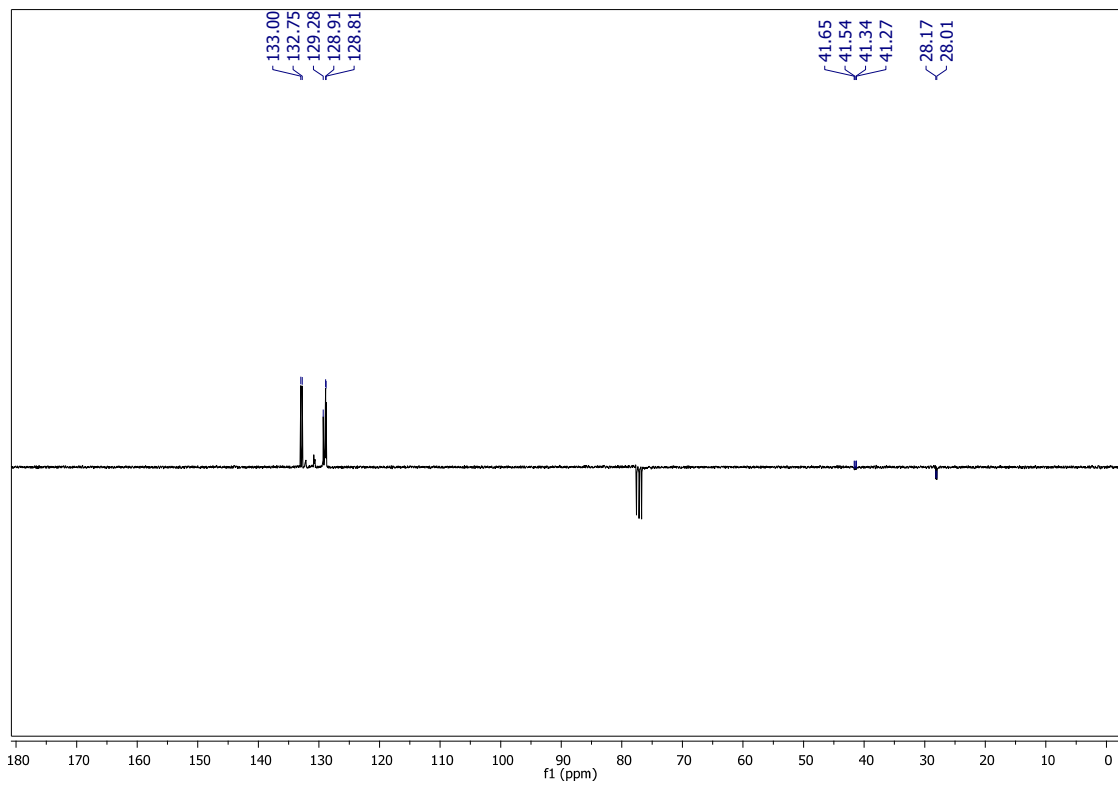
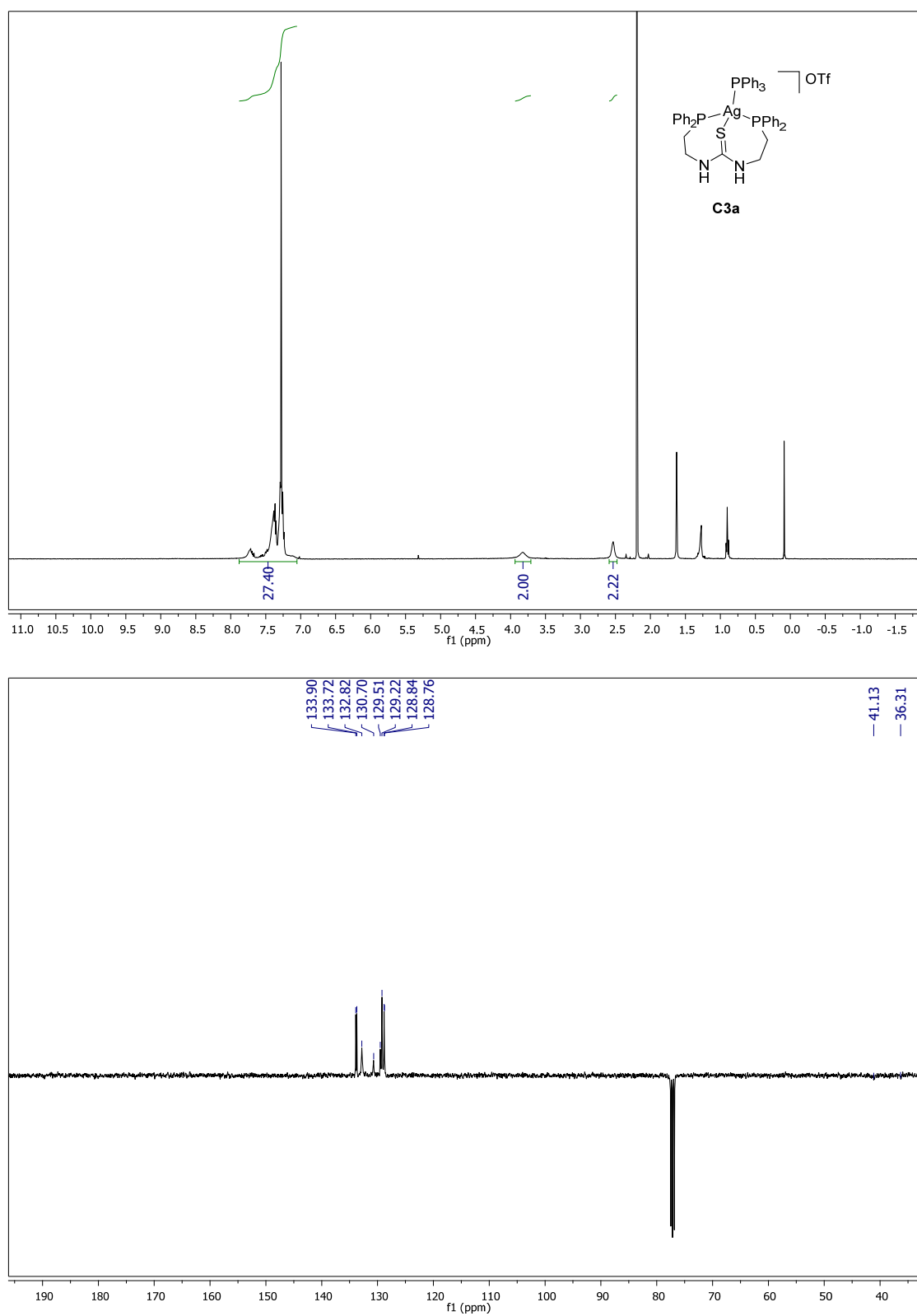




Figura S4.15. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C3a**.



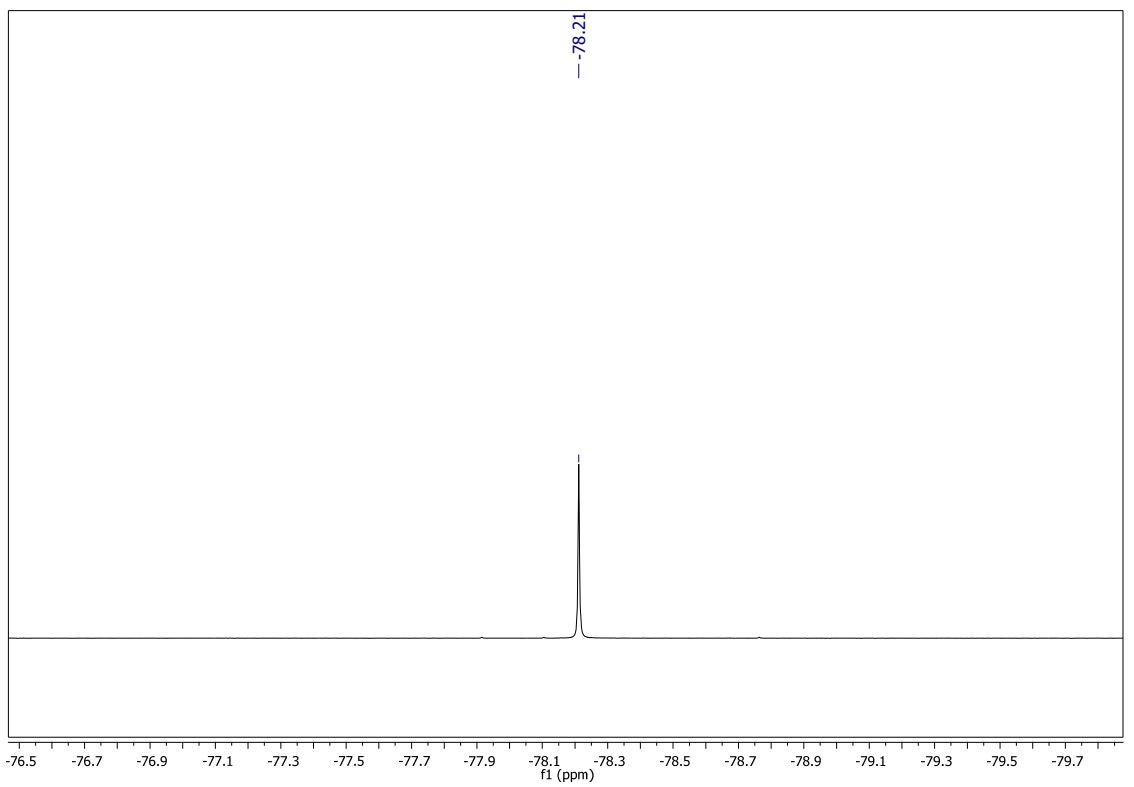
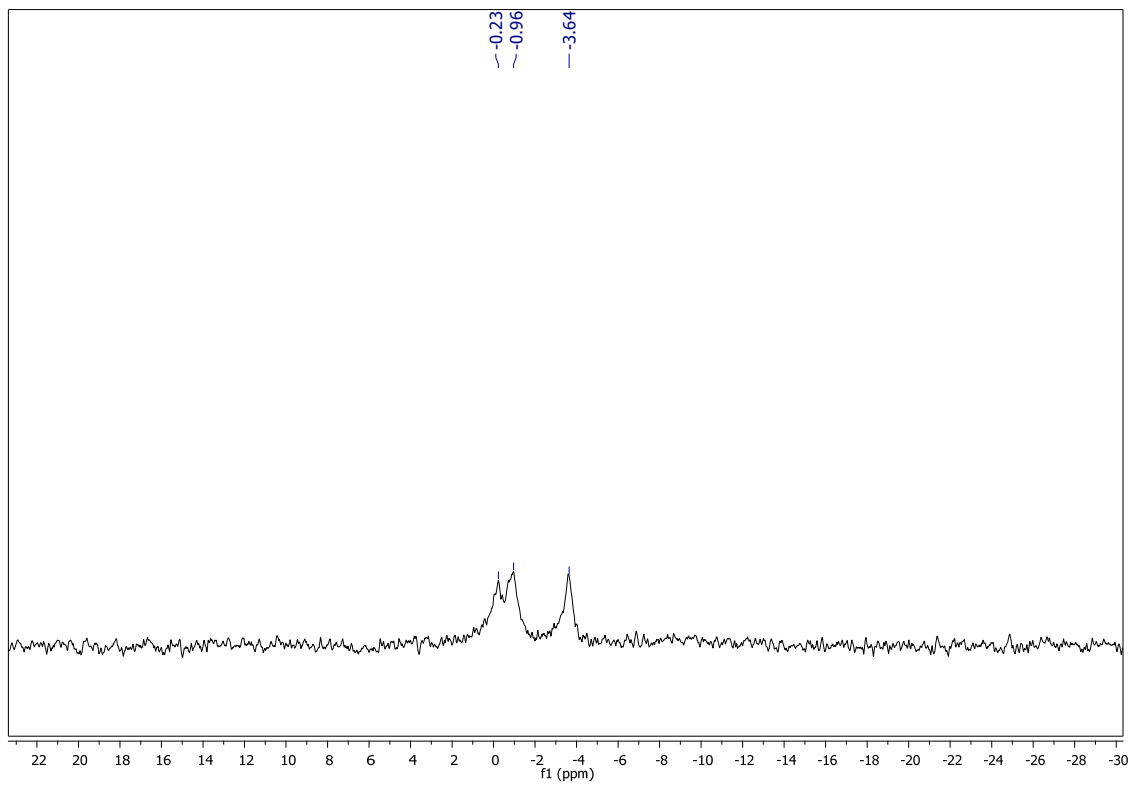
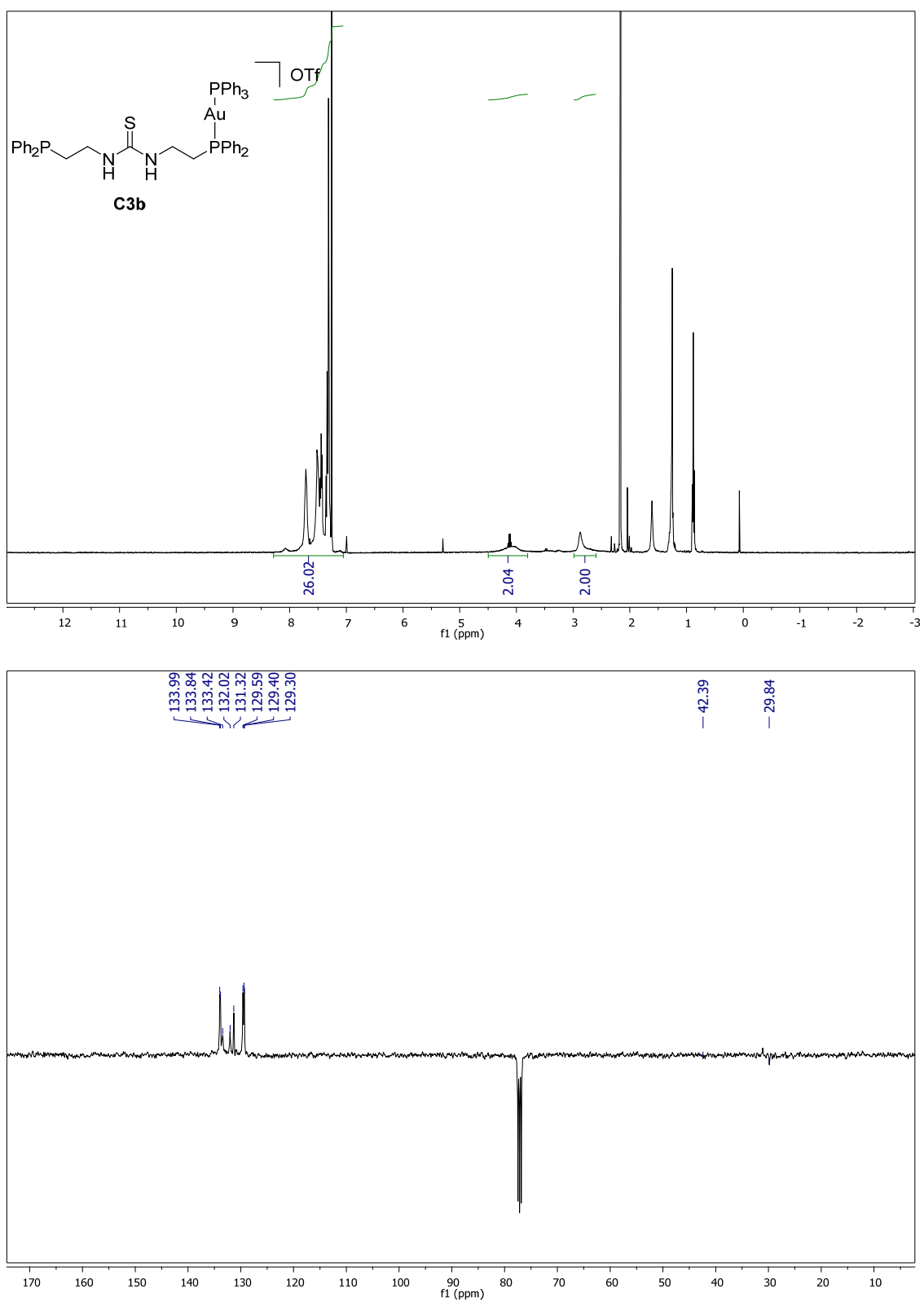


Figura S4.16. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C3b**.





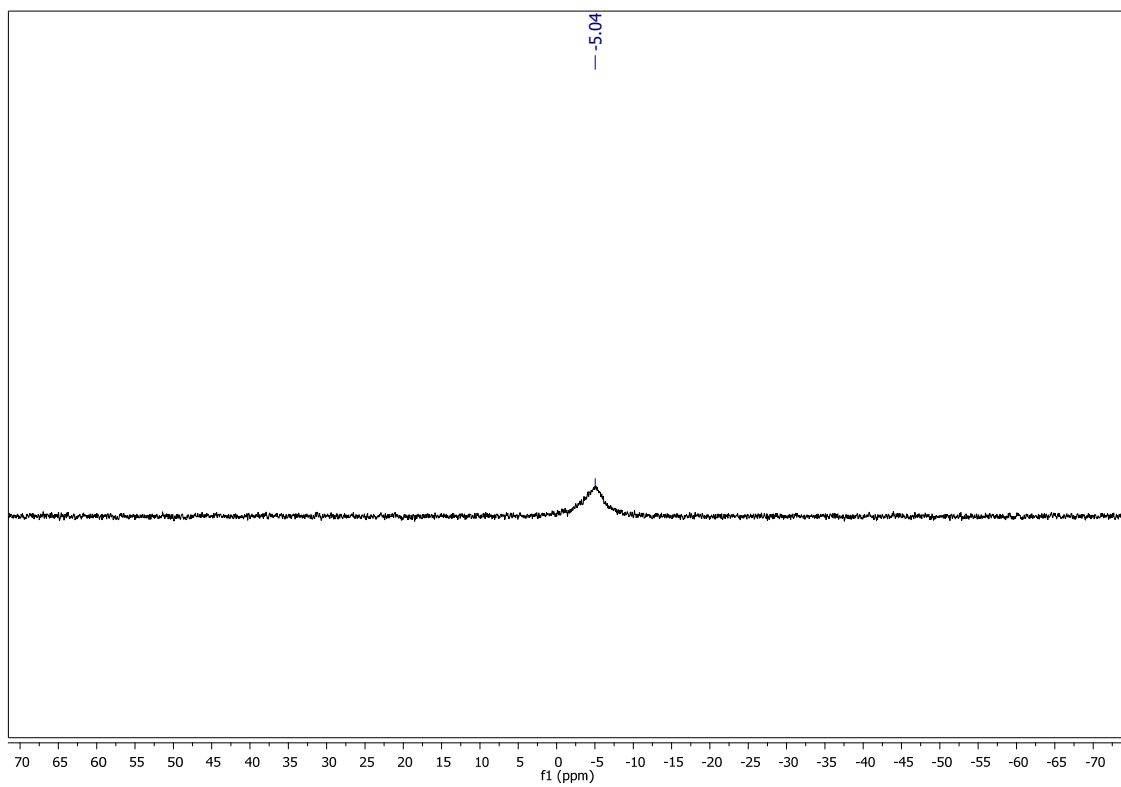
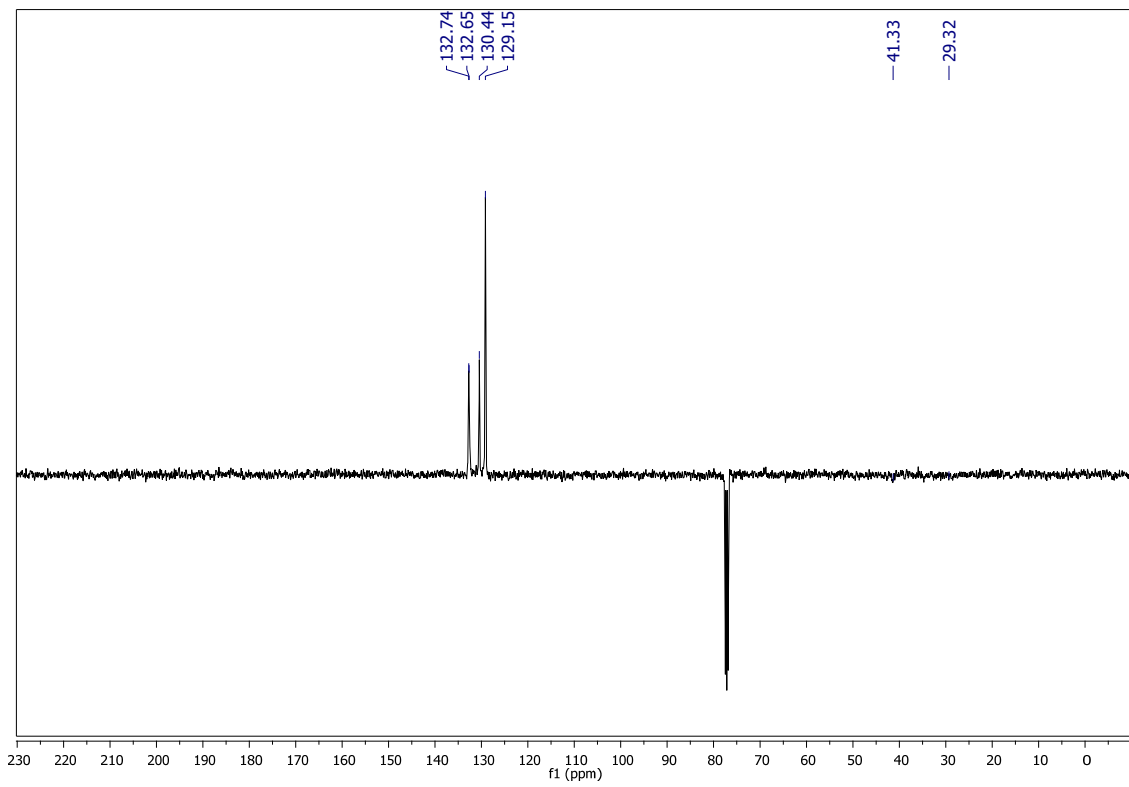
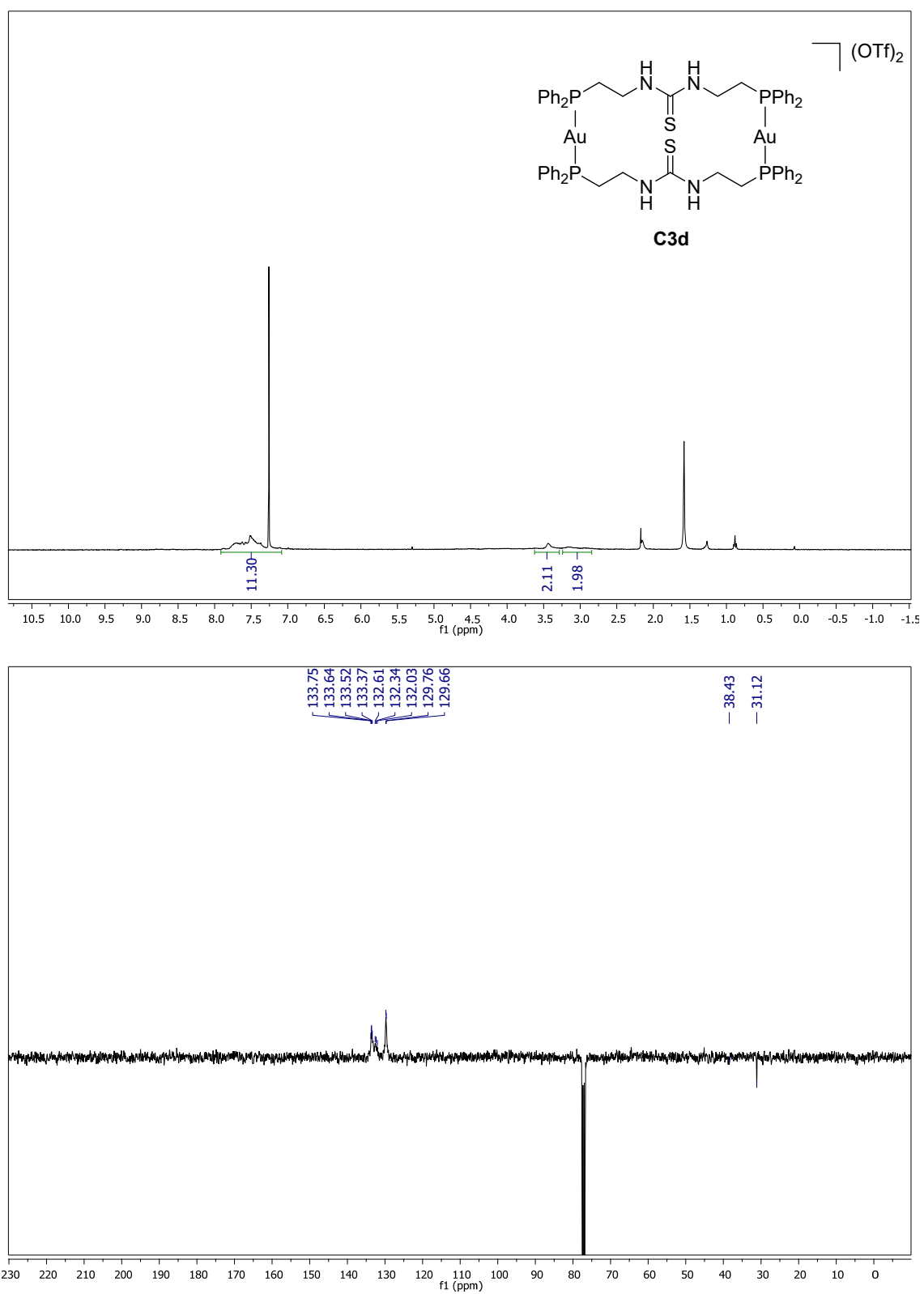


Figura S4.18. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C3d**.





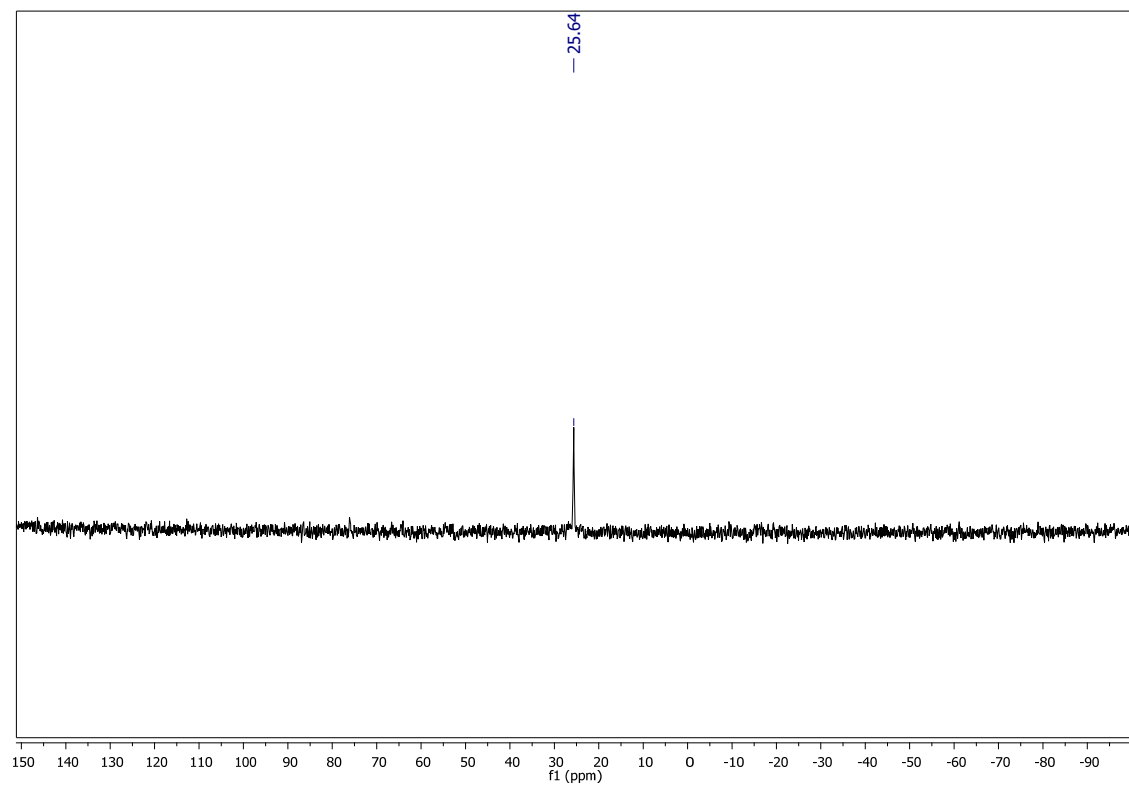
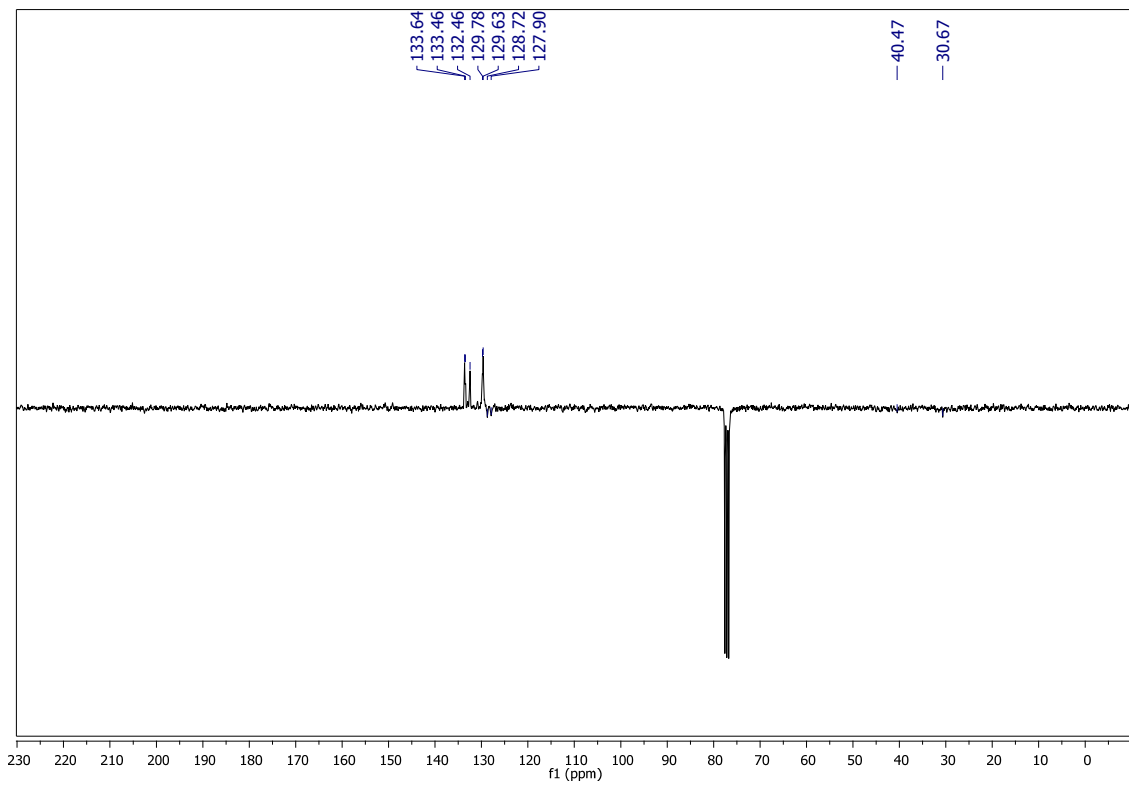
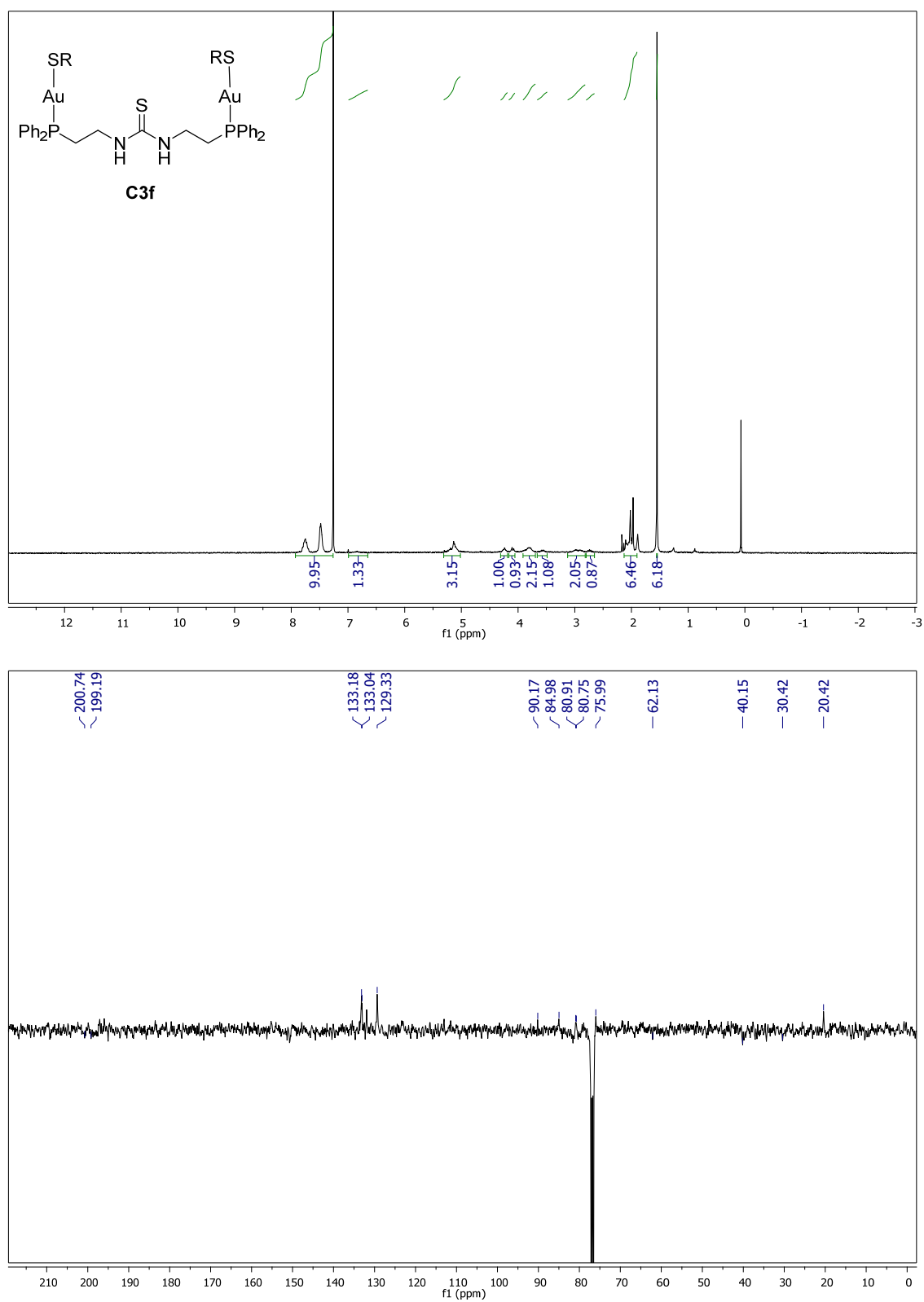
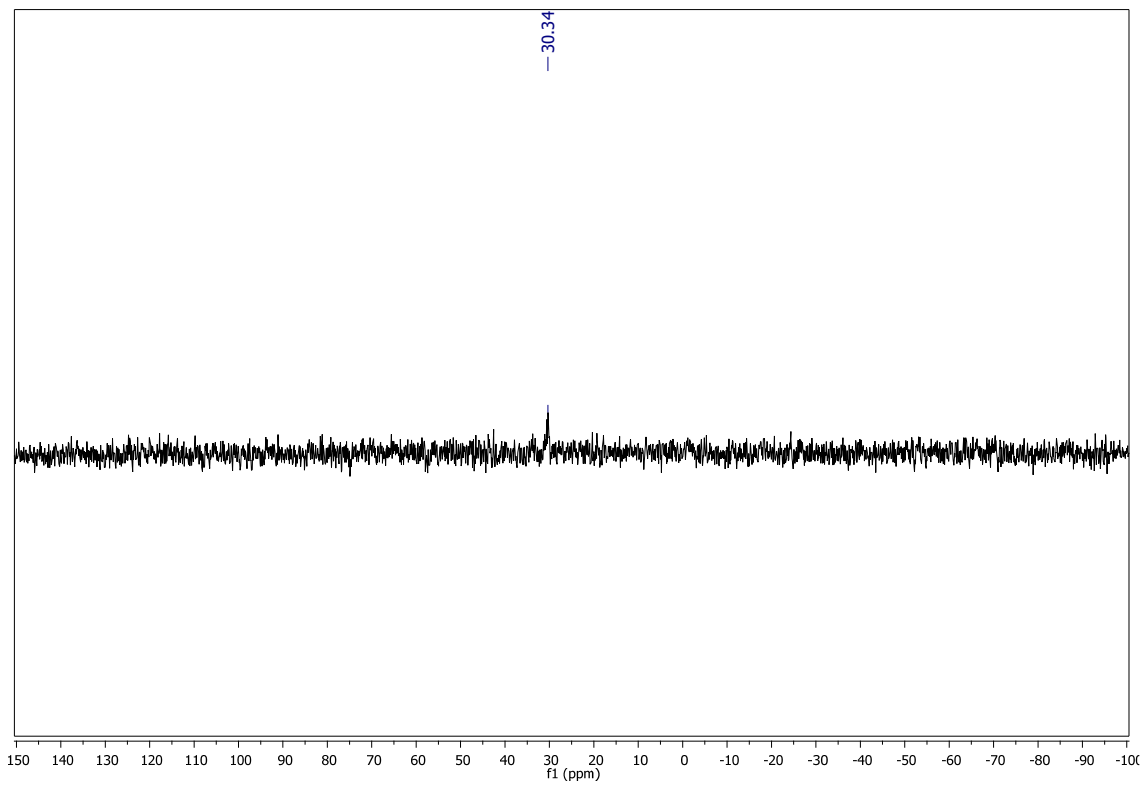




Figura S4.20. Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -APT,  $^{31}\text{P}$  RMN del compuesto **C3f**.





# Conclusions



### **C.1. Design of novel M-thioureas and their study in the Friedel-Crafts reaction.**

According to the work previously described in the first chapter, we might conclude the following statements:

- Interesting thioureas **T1-T3** have been synthesised with different electronic and steric properties to study in the F-C reaction.
- Novel **M-T** complexes have been synthesised and they have been studied in the Friedel- Crafts reaction of indole addition to nitroalkenes, to activate the thiourea improving their activity.
- The thiourea organocatalysts have been enhanced the NH protons acidity with the metals and therefore, the previous achieving better results than the thiourea alone.
- The conditions of the reaction were optimised, achieving the best results with the thiourea **T3**; and the complex bis-thiourea **C3d** was the best one in terms of both reactivity and enantioselectivity.
- The catalytic activity of these complexes has been proven to work with a lower catalytic loading, reaching values of 1 mol% without impairing their activity. However, the most satisfactory results were achieved using a 3 mol % of catalyst **C3d**.

This first study shows a new mode of activation of organocatalysts, where the metal would only activate the thiourea, increasing the NH acidity. Only the thiourea would participate in the activation of the reagents performing the reaction and overseeing the enantioselectivity of the process. These results open an interesting line of research where the synergic effect between metals and organocatalysts could be a powerful alternative in the field of asymmetric catalysis.

### **C.2. Synergistic catalysis: asymmetric synthesis of ciclopentanes bearing 4 stereogenic centers.**

In this dissertation, we develop a new cascade process based on synergistic catalysis to perform the reaction between vinyl ciclopropanes with enals. Therefore, it might be concluded that:

- A new cascade reaction based on synergistic catalysis has been developed. We combined a mix of catalysts, using a metallic catalyst of Pd(0) (5 mol%) and an organocatalyst which belongs to the proline family, **IX** (20 mol%).

- The reaction of vinyl cyclopropanes bearing cyano ester groups reacts with enals rendering the highly functionalized cyclopentanes bearing 4 stereocenters in good yields and diastereoselectivities and excellent enantioselectivities.

In this chapter, we developed a new way to synthesised five-members rings with four stereogenic centres and its functionality to generate new interesting molecules in a simple way. The viability of this procedure has been demonstrated not only with the wide range of cyclopentanes obtained, but also with the transformation of their substituents creating a variety of derivatives of high interest.

### **C.3. Design of novel thioureas with phosphine ligands. Catalysis and biological activity.**

In this last chapter, the design of novel thioureas with phosphine ligands **T1-T3** is described. These compounds have been prepared following two different aims: 1) catalytic efficiency and 2) biological perspectives. Further the synthesis of new complexes **M-T** (M= Cu, Ag, Au) have been developed. Their catalytic activity was explored, and the conclusions of such study are as followed:

- The thioureas and their complexes have been studied in the Morita-Baylis-Hillman reaction of addition of methyl vinyl ketone to *m*-nitrobenzaldehyde.
- Good yields were obtained, and the complex **C3a** was the best one as it led to reaching better results than the thiourea alone.
- The Morita-Baylis-Hillman reaction was implemented with PPh<sub>3</sub> as a catalyst and a chiral thiourea **III** to introduce chirality in the final product. A 12% of enantiomeric excess was obtained, as well as a 95% of yield in THF as solvent after 72 h of reaction.
- In addition, DABCO has been used as co-catalyst with chiral thiourea **III**. Although the yield remained unaltered, the enantiomeric excess was lower.

Although in this line of research the results were not as satisfactory as we had expected, we continue working on this idea, developing new ligands which provide a better activity and getting higher and more competitive enantiomeric excesses.

On the other hand, we tested these thioureas and complexes in a simple biological study, exploring different antitumoral lines (HeLa, A549 and Jurkat) and we may conclude that:

- The substituent of the thiourea affects the activity. **T2** showed the best results in all cell lines, especially in HeLa.
- Moreover, the metal has an important cytotoxic role in these cell lines. In HeLa cell line, copper (I) complexes **C2e** and **C2f** achieved excellent results. In Jurkat cells, the Ag(I)-bisthiourea complex showed values around 3  $\mu\text{M}$  improving the results of activity of the rest of the complexes studied.
- Ag(I) and Au(I) metal complexes provided excellent results, achieving better outcomes than the thioureas **T1** or **T3** alone. Thus, the results of activity were excellent using complexes **C3a** and **C3c** (around 1  $\mu\text{M}$ ).

In this research, we were able to prove a new synthesis of metal-thiourea complexes and their biological activity. Such results encourage us to develop this study further, since this line of research is very interesting from an application point of view.

