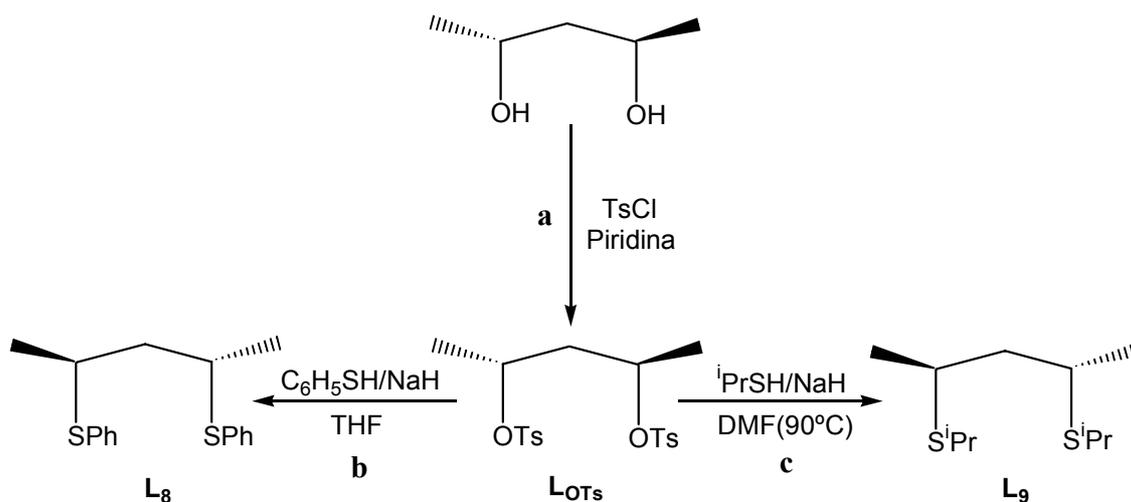


III.3.1 Síntesis de los ligandos ditióéteres quirales (*S,S*)-BDSP(Ph) y (*S,S*)-BDSP(^{*i*}Pr)

La síntesis de ditióéteres se realiza generalmente a partir de los correspondientes dioles que, en una primera etapa, se transforman en un buen grupo saliente (tosilo o triflato) y por una posterior sustitución nucleófila con las sales de tiolato se generan los correspondientes ditióéteres [134, 135a, b].

Siguiendo este método se sintetizaron los ligandos ditióéter quirales (*S,S*)-BDSP(Ph) (**L₈**) y (*S,S*)-BDSP(^{*i*}Pr) (**L₉**) a partir del diol quiral comercial (*2R,4R*)-pentanodiol tal como se muestra en el esquema 20.



Esquema 20

Partiendo del alcohol (*2R,4R*)-pentanodiol, en una primera etapa (esquema 20a) se sintetizó el intermedio ditosilo **L_{OTs}** por reacción con el cloruro de tosilo (TsCl) en piridina, según el método descrito en la bibliografía [138].

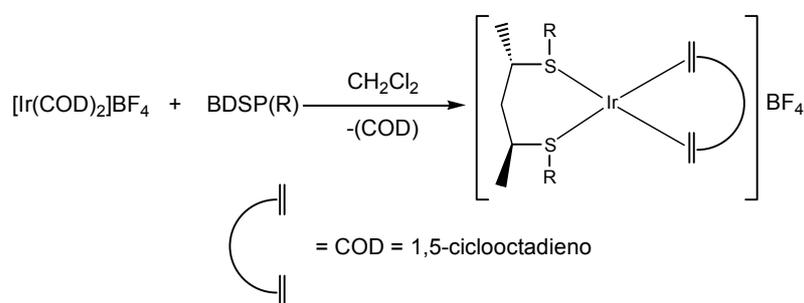
La síntesis del ligando (*S,S*)-BDSP(Ph) (**L₈**) se llevó a cabo por sustitución de los grupos -OTs del intermedio tosionato **L_{OTs}**, en tetrahidrofurano como disolvente, con el

grupo tiolato $C_6H_5S^-$ generado *in situ* por reacción del tiofenol (C_6H_5SH) con NaH como base (esquema 20b). Sin embargo, el ligando (*S,S*)-BDSP(ⁱPr) (**L₉**) se preparó por reacción del mismo intermedio tosilato con tioisopropanol (ⁱPrSH) en presencia de NaH como base en DMF y a una temperatura de 90 °C (esquema 20c) ya que en THF no tuvo lugar la formación del ligando **L₉** y sólo se producía la sustitución de uno de los dos grupos –OTs del intermedio **L_{OTs}** con ⁱPrS⁻.

Ambos compuestos (**L₈** y **L₉**) se obtuvieron como aceites incoloros con unos rendimientos de 60% y 57% respectivamente después de la purificación por cromatografía flash y se caracterizaron por resonancia magnética de ¹H y ¹³C. El espectro de protón de estos compuestos muestra las señales correspondientes a los grupos –CH₃, –CH₂ y –CH del esqueleto 2,4-pentil en la zona de 1.3, 1.6-1.7 y 2.9-3.5 respectivamente. En el caso del ligando **L₉**, las señales correspondientes al grupo isopropilo aparecen solapadas con las del esqueleto.

III.3.2 Síntesis y determinación estructural de los complejos catiónicos de Ir con los ligandos BDSP(R) $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{R}))]\text{BF}_4$

Los complejos $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{Ph}))]\text{BF}_4$ y $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]\text{BF}_4$ (COD = 1,5-ciclooctadieno) se sintetizaron por reacción del precursor de catalizador $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ con 1.1 equivalentes de los correspondientes ligandos ditioéteres (*S,S*)-BDSP(Ph) (**L₈**) y (*S,S*)-BDSP(ⁱPr) (**L₉**) respectivamente lo que conduce al desplazamiento de una molécula de ciclooctadieno (COD) por el ligando (esquema 21).



Esquema 21

Estos complejos ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}_8]\text{BF}_4$ y $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}_9]\text{BF}_4$) se han obtenido como sólidos, de color amarillo y naranja respectivamente, estables al aire con unos rendimientos de casi 50 % y han sido caracterizados por las técnicas de RMN de ^1H y de ^{13}C , análisis elemental y espectrometría de masas FAB. En el caso del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]\text{BF}_4$ también se ha determinado su estructura cristalina por difracción de rayos X del monocristal.

La coordinación de los ligandos quirales BDSP(R) (R = Ph, ⁱPr) al metal genera dos nuevos centros quirales en los dos átomos de azufre del ditioéter que se suman a los dos ya existentes en los dos átomos de carbono C₁ y C₃ dando lugar a diferentes diastereoisómeros. En total existe la posibilidad de formación de cuatro diastereoisómeros, dos de ellos equivalentes que son *syn*-(*R*_{S1}, *S*_{C1}, *S*_{C3}, *S*_{S3}) y *syn*-(*R*_{S1},

S_{C1} , S_{C3} , S_{S3}) y otros dos que son *anti*-(S_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , S_{S3}) y *anti*-(R_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , R_{S4}) (figura 55).

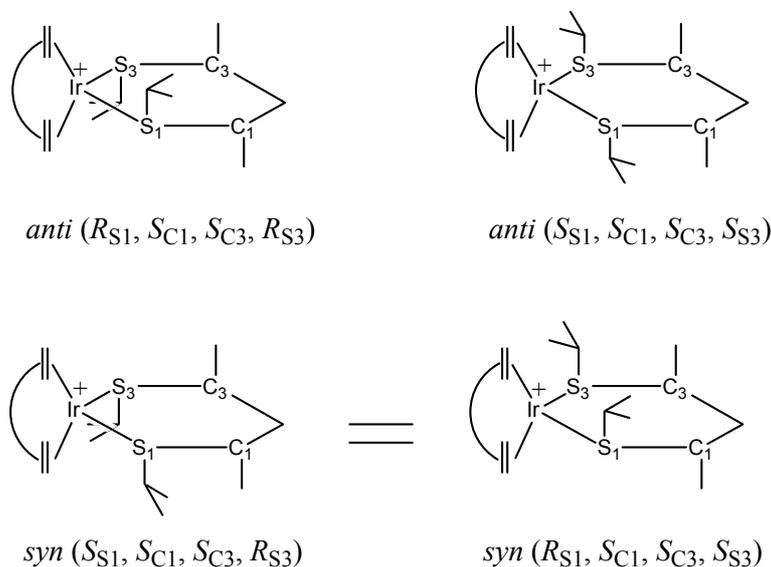


Figura 55

El espectro de RMN 1H del complejo $[Ir(COD)(BDSP(Ph))]BF_4$ a temperatura ambiente responde aparentemente a un patrón de simetría C_2 (figura 56). Los dos grupos metálicos aparecen como equivalentes, así como los metínicos. Los protones metilénicos del COD coordinado aparecen en dos grupos de señales a 1.8 y 2.25 ppm y los protones $-CH=$ aparecen como dos señales juntas hacia 3.9 ppm. Este espectro podría corresponder a uno de los dos diastereoisómeros *anti* que presentan simetría C_2 ya que en el diastereoisómero *syn* las señales no deberían ser equivalentes. Sin embargo, no se ha podido conseguir una determinación precisa de la estructura ni determinar si existen otros diastereoisómeros a bajas temperaturas debido a que este complejo es inestable. Al cabo de unos minutos de preparar una disolución de este complejo en cloroformo deuterado aparece una turbidez y en el espectro de RMN de 1H aparecen las señales correspondientes al ligando BDSP(Ph) libre.

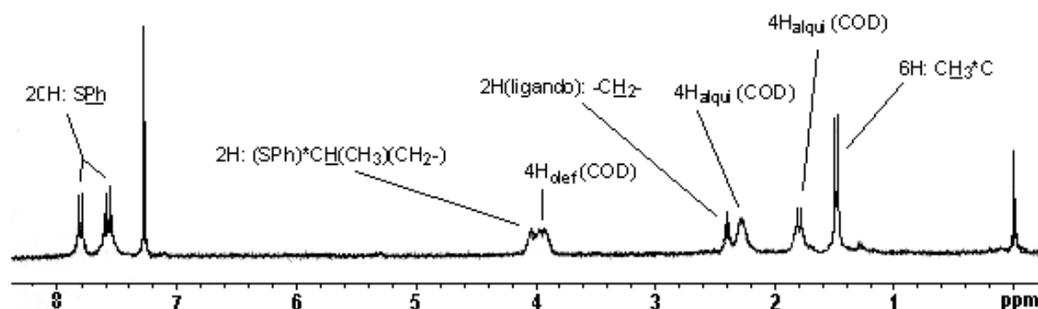


Figura 56

Al contrario que en el caso del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{Ph}))]\text{BF}_4$, la estabilidad del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]\text{BF}_4$ permitió su caracterización por diferentes técnicas de RMN a diferentes temperaturas (el espectro de RMN de ^1H de una disolución de este complejo en disolvente deuterado permanece invariable después de varios días).

El espectro de RMN de ^1H del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]\text{BF}_4$ también presenta un patrón de simetría C_2 en un rango de temperatura de -40°C a 25°C (figura 57). Los protones olefínicos del COD presentan dos grupos de señales bien diferenciadas a 4.15 y 4.38 ppm y los protones metilénicos aparecen en 4 grupos de señales diferentes. Las señales del ligando coordinado responden al mismo modelo. Así, los $-\text{CH}_3$ del grupo isopropilo presentan 2 grupos de señales, mientras que el resto de las señales del ligando son equivalentes entre sí. Este espectro permitió concluir que el complejo podría ser uno de los dos diastereoisómeros *anti*. Mediante los espectros gHSQC y COSY (figuras 58 y 59 respectivamente) se ha podido identificar cada una de las señales y atribuir las al átomo correspondiente.

En el espectro de RMN de ^1H también, se han detectado unas pequeñas señales que podrían corresponder a otra especie minoritaria. Debido a que las señales son muy pequeñas y que aparentemente no varían en intensidad en un rango de temperatura entre -40 a 25°C no se ha podido identificar dicha especie.

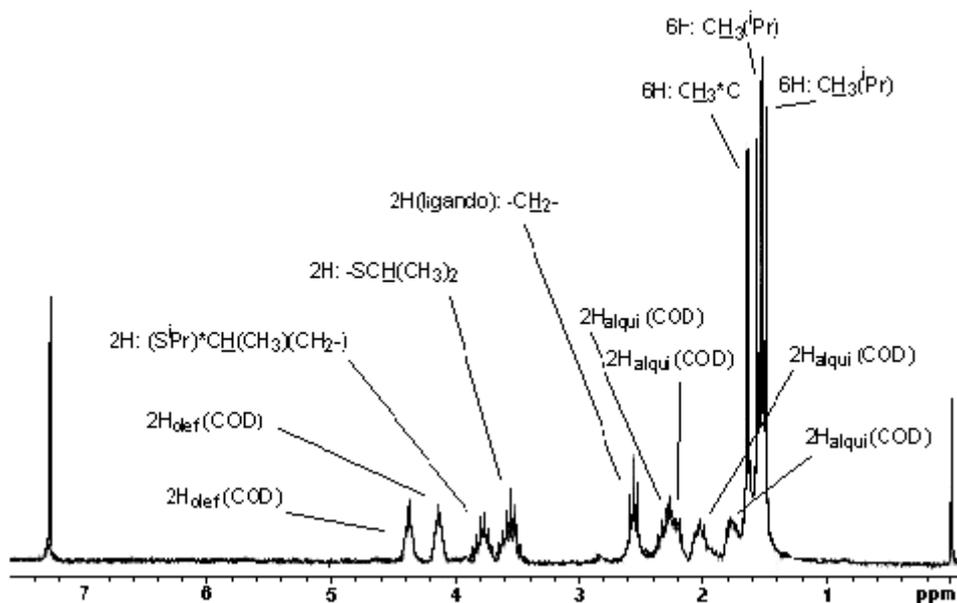


Figura 57

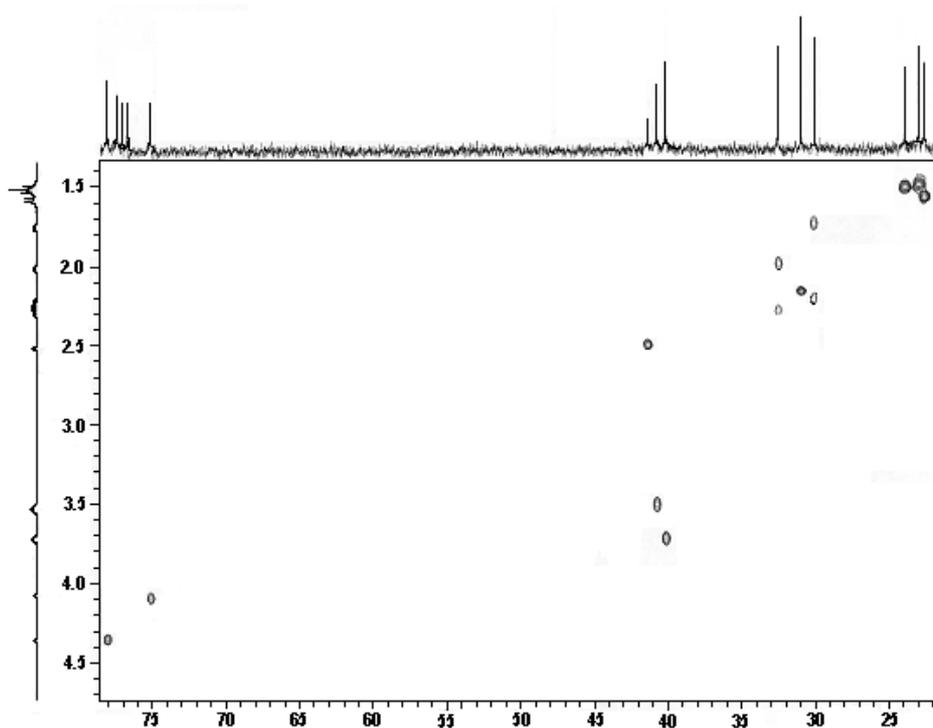


Figura 58

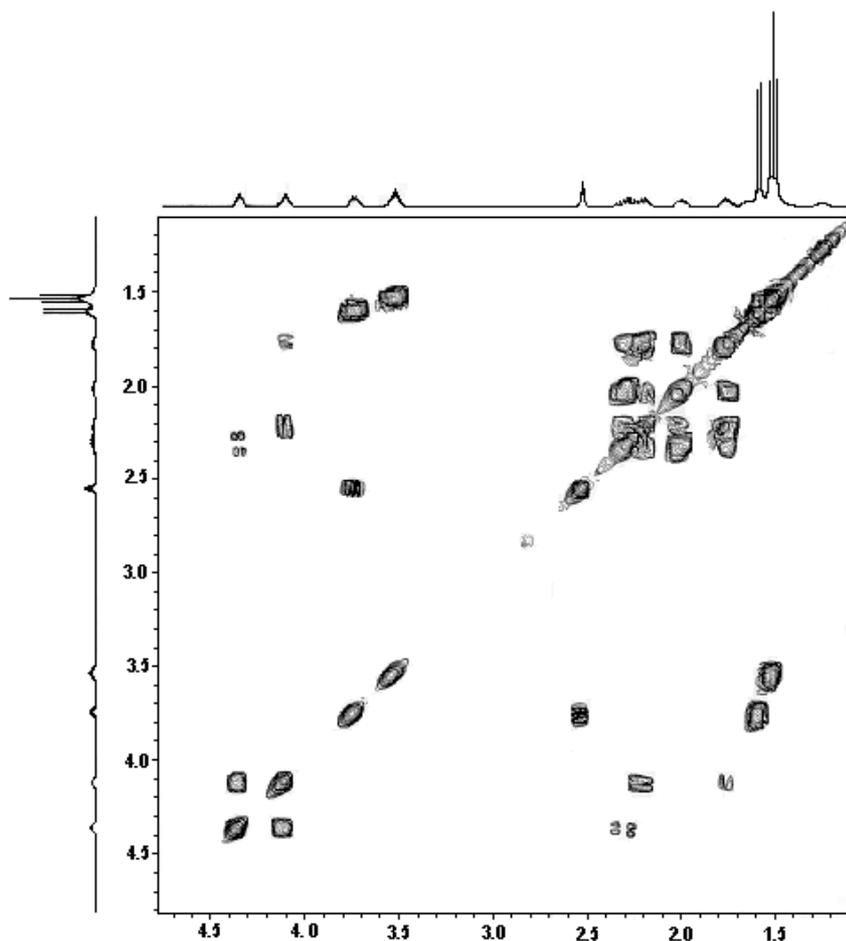


Figura 59

Con el objetivo de determinar la configuración de los dos nuevos centros quirales en los dos átomos de azufre se realizó un espectro NOESY para este complejo.

En este espectro (figura 60) las correlaciones más destacadas entre los diferentes protones fueron entre los protones de los metilos del grupo isopropilo por un lado y dos grupos de protones diferentes por el otro lado. La primera correlación con los protones del carbono quiral *CH y la segunda con los protones olefinicos del COD.

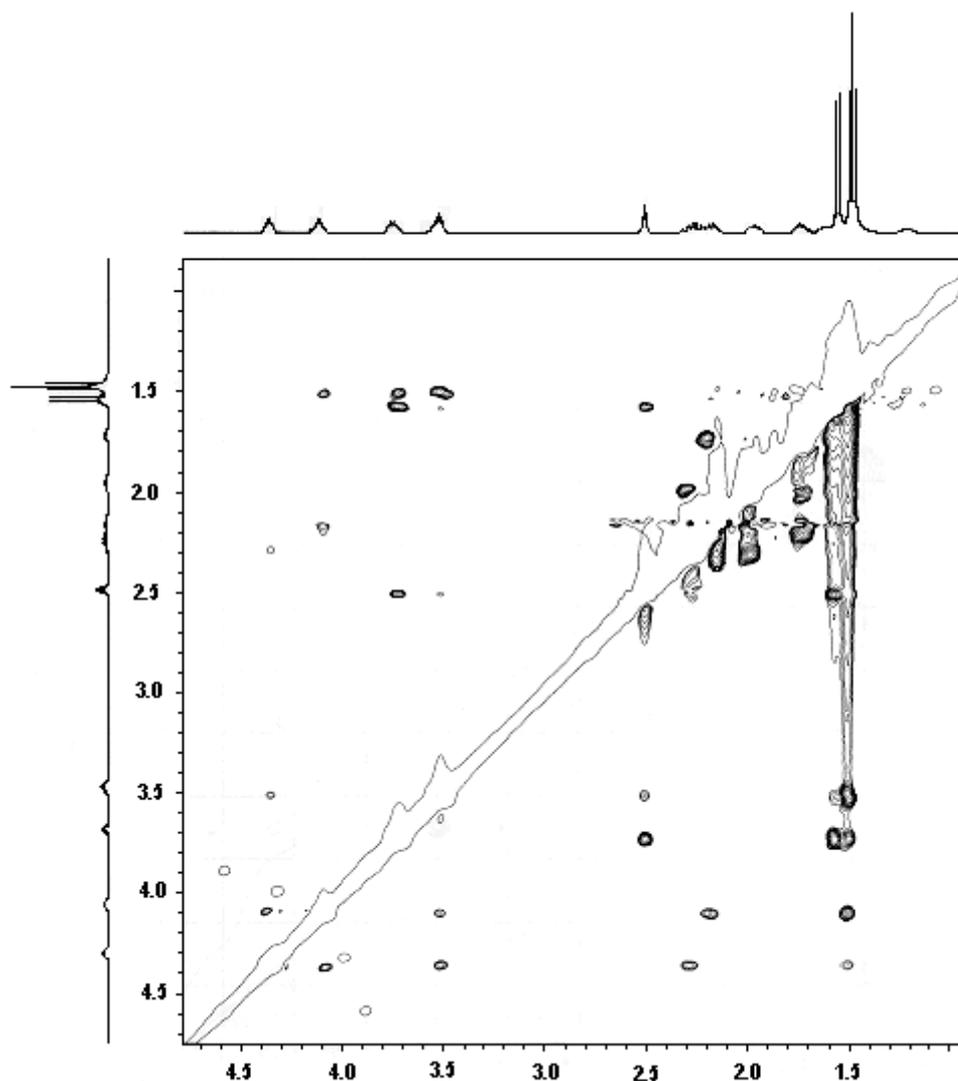


Figura 60

A partir de los resultados obtenidos de este espectro no se ha podido determinar las configuraciones de los átomos de azufre en el complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{}^i\text{Pr}))]\text{BF}_4$ ya que tanto el diastereoisómero *anti*-(S_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , S_{S3}) como el diastereoisómero *anti*-(R_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , R_{S3}) pueden presentar similares correlaciones. La ausencia de una correlación entre los protones $-\text{CH}_3$ de los grupos isopropilo y los protones $-\text{CH}_2$ del ligando nos hace pensar de que se trata de uno de los diastereoisómers *anti*-(S_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , S_{S3}) (ec-ec) o *anti*-(R_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , R_{S3}) (ec-ec) en concreto (figura 61) en los que los sustituyentes isopropilo ocupan posiciones diecuatoriales (ec-ec) ya que estos tenían además una simetría C_2 . En cualquier caso, no se puede descartar que se den equilibrios

rápidos a las temperaturas de medida y que se produce un promedio entre las diferentes conformaciones.

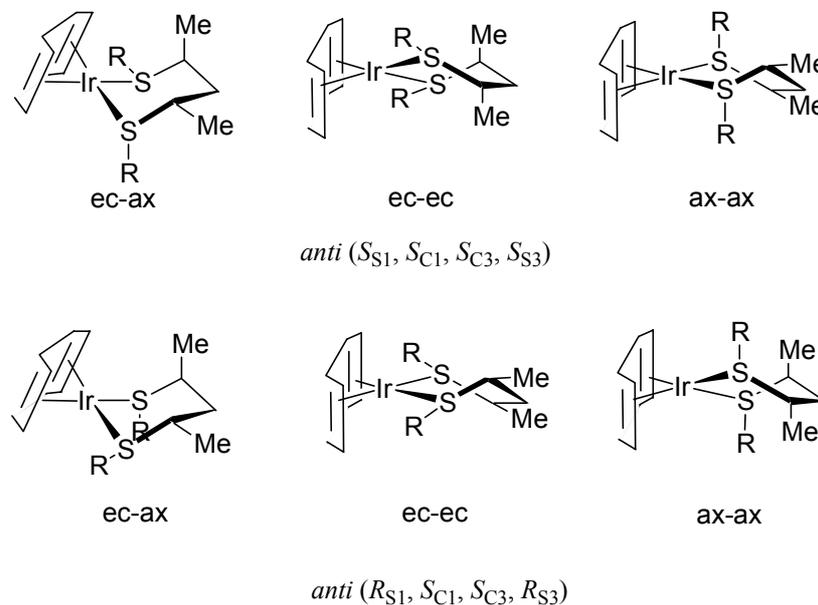


Figura 61

La estructura del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]\text{BF}_4$ en estado sólido se pudo determinar mediante difracción de rayos X. Se obtuvieron cristales apropiados mediante una lenta difusión de hexano sobre una disolución del complejo en acetato de etilo. La estructura obtenida consta, como se muestra en la figura 62, de una unidad catiónica $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{BDSP}(\text{iPr}))]^+$ con la carga compensada por el anión BF_4^- omitido por claridad. Los datos de distancias y ángulos de enlace más representativos se resumen en la tabla 10.

En esta estructura, el átomo de iridio presenta un entorno plano cuadrado encontrándose coordinado a los dos átomos de azufre del ligando ditioéter y a los dos enlaces olefinicos del 1,5-ciclooctadieno. Así, el ligando $\text{BDSP}(\text{iPr})$ se coordina en forma de quelato a través de los dos átomos de azufre formando un anillo de seis miembros.

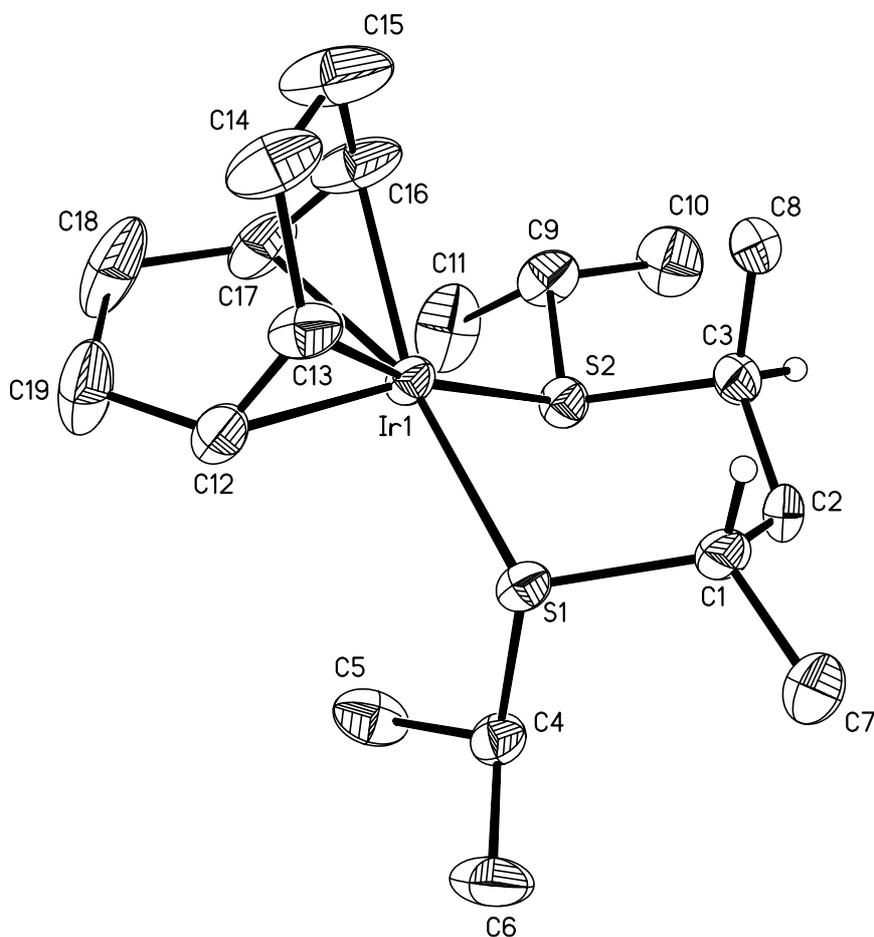


Figura 62

El ángulo de enlace $S_1\text{-Ir-S}_2$ (87.9°) presenta una ligera desviación respecto al valor teórico (90°). El valor medio para el ángulo C-S-Ir (108.4°) es cercano al tetraédrico lo que indica una hibridación sp^3 en los átomos de azufre. Las distancias medias de los enlaces Ir-S e Ir-C (2.353 y 2.132 Å respectivamente) son del orden de las distancias encontradas en la bibliografía para compuestos parecidos como el complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S-S})]$ donde el ligando ditiolato S-S ($^-\text{S-P}(\text{Ph})_2\text{CHP}(\text{Ph})_2\text{-S}^-$) actúa como un ligando bidentado coordinándose al centro metálico por uno de los pares de electrones libres de uno de los dos átomos de azufre y por la carga negativa disponible en el otro átomo de azufre [140]. Otro ejemplo es el del compuesto dinuclear de Ir(I) $[\text{Ir}(\mu\text{-$

SR)(COD)]₂ donde el tiolato RS⁻ ((Me)₂N(CH₂)₃S⁻) esta actuando como un ligando puente coordinándose a dos átomos de iridio [141].

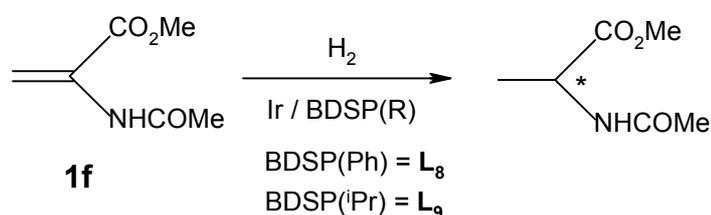
Tabla 10. Valores más representativos de ángulos (°) y distancias de enlaces (Å) en la estructura del complejo [Ir(COD)(BDSP(ⁱPr))]BF₄.

Ángulos de enlaces	(°)	Distancias de enlaces	Å
C(16)-Ir(1)-C(12)	95.5(4)	Ir(1)-C(16)	2.118(11)
C(16)-Ir(1)-C(17)	36.7(4)	Ir(1)-C(12)	2.127(8)
C(12)-Ir(1)-C(17)	81.1(4)	Ir(1)-C(17)	2.141(9)
C(16)-Ir(1)-C(13)	79.4(4)	Ir(1)-C(13)	2.142(8)
C(12)-Ir(1)-C(13)	38.2(3)	Ir(1)-S(2)	2.344(2)
C(17)-Ir(1)-C(13)	88.5(4)	Ir(1)-S(1)	2.3634(18)
C(16)-Ir(1)-S(2)	98.6(3)	S(1)-C(1)	1.817(8)
C(12)-Ir(1)-S(2)	157.0(3)	S(1)-C(4)	1.845(7)
C(17)-Ir(1)-S(2)	99.6(3)	S(2)-C(3)	1.836(8)
C(13)-Ir(1)-S(2)	163.6(3)	S(2)-C(9)	1.850(8)
C(16)-Ir(1)-S(1)	156.9(4)	C(1)-C(2)	1.508(10)
C(12)-Ir(1)-S(1)	85.9(2)	C(2)-C(3)	1.529(10)
C(17)-Ir(1)-S(1)	163.2(4)		
C(13)-Ir(1)-S(1)	87.9(2)		
S(2)-Ir(1)-S(1)	88.19(8)		
C(1)-S(1)-C(4)	105.1(4)		
C(1)-S(1)-Ir(1)	108.3(3)		
C(4)-S(1)-Ir(1)	111.3(3)		
C(3)-S(2)-C(9)	105.4(4)		
C(3)-S(2)-Ir(1)	104.4(3)		
C(9)-S(2)-Ir(1)	116.1(3)		
C(8)-C(3)-S(2)	112.8(6)		
C(2)-C(3)-S(2)	108.5(5)		

En cuanto a la disposición relativa de los grupos isopropilo, la estructura cristalina confirma que se trata de uno de los diastereoisómeros *anti*, concretamente el (S_{S1} , S_{C1} , S_{C3} , S_{S3}). El metalociclo de 6 miembros adopta una conformación de silla en la que los sustituyentes *i*-Pr se disponen en axial (S1) y ecuatorial (S3) y los grupos metilo de los centros quirales del esqueleto se encuentran en ecuatorial (C1) y axial (C3). Tal como se había apuntado, probablemente este isómero es el mismo que está presente mayoritariamente en disolución y las señales que se observan en el RMN corresponden a un promedio entre las dos conformaciones de silla que se interconvierten a temperatura ambiente y provocan que las señales de RMN se promedien y respondan a un patrón C_2 .

III.3.3 Hidrogenación asimétrica del acetamido acrilato de metilo (**1f**) con sistemas de Ir/L₈ o L₉ (L₈ = BDSP(Ph), L₉ = BDSP(ⁱPr))

Una vez sintetizados los ligandos BDSP(R) (L₈ y L₉) y sus correspondientes complejos catiónicos de iridio [Ir(COD)(BDSP(R))]BF₄, estos se utilizaron como catalizadores en la hidrogenación asimétrica de acetamido acrilato de metilo (**1f**) (esquema 22).



Esquema 22

Se llevaron a cabo dos ensayos catalíticos con los dos ligandos, el primero *in situ* con el sistema [Ir(COD)₂]BF₄/L₈ con una relación L₈/Ir = 1.1, y el segundo ensayo con el complejo [Ir(COD)(L₉)]BF₄ (L₉ = BDSP(ⁱPr)), ambos ensayos se realizaron en diclorometano, a presión atmosférica de hidrógeno y a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 11.

Tabla 11. Hidrogenación de acetamido acrilato de metilo (**1f**) con sistemas catalíticos Ir/L₈ y L₉^a.

Ensayo	Catalizador	t(h)	% Conv	% ee
1	[Ir(COD) ₂]BF ₄ /L ₈ (1/1)	4	36	0
2	[Ir(COD)(L ₉)]BF ₄	3.5	38	0

^a [Ir] (0.025 mmol), sust/Ir = 42, T = 25 °C, P_{H₂} = 1 atm, 6 ml de CH₂Cl₂.

En los dos ensayos catalíticos los dos sistemas presentan una actividad moderada (36-38% después de casi cuatro horas), esta actividad catalítica es del orden de la obtenida en la bibliografía [135c] en la hidrogenación del ácido itacónico con el sistema

$[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ y el ligando $\text{MeS}-(\text{CH}_2)_3\text{-SMe}$ que forma igual que los ligandos $\text{BDSP}(\text{R})$ un anillo de seis miembros al unirse al metal.

Con ambos sistemas no se observó inducción quiral al final de la reacción. En sistemas con ditioéteres quirales derivados del esqueleto DIOP se ha observado que los sustratos substituyen a los ligandos en el complejo [142]. En el caso de nuestros sistemas se añadió el sustrato **1f** a la disolución de $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}_9)]\text{BF}_4$ y no se observó que se desplazara el ligando en el espectro de RMN de ^1H . Por otro lado, la reacción de $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{L}_9)]\text{BF}_4$ con H_2 a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ da lugar a una especie cuyo espectro de RMN de ^1H , en un rango de temperatura de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$, muestra dos singletes a -13.2 ppm y a -13.9 ppm que se pueden atribuir al correspondiente dihidruro de iridio *cis*- $[\text{IrH}_2(\text{COD})(\text{L}_9)]\text{BF}_4$ sin que, aparentemente, se observen mezclas de productos que podrían disminuir el exceso enantiomérico. Por lo tanto, la baja enantioselectividad observada puede ser debida a la ausencia de la rigidez en el anillo formado por coordinación del ligando ditioéter al centro metálico (anillo de seis miembros) que impida la adecuada inducción quiral.

En resumen se puede concluir que los sistemas catalíticos de iridio con los ligandos ditioéteres L_8 y L_9 son moderadamente activos en la reacción de hidrogenación del acetamido acrilato de metilo, sin que produzcan ninguna inducción quiral. Cabe mencionar que sistemas de paladio con estos ligandos (L_8 y L_9) se han utilizado, en colaboración con el grupo de química inorgánica de la Universidad de Barcelona, en la alquilación alílica de 1,3-difenil-3-acetoxi-2-propeno con el malonato de dimetilo y se han alcanzado valores de excesos enantioméricos del orden de 60% [143].