

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Departamento de Química Orgánica



**SISTEMAS MULTIMETÁLICOS EN LA PREPARACIÓN
DE NUEVAS ENTIDADES METALO-ORGÁNICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Beatriz Baeza López de la Osa

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Ángel Sierra Rodríguez
Luis Casarrubios Palomar

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica
Grupo de Química Bio-Organometálica



**SISTEMAS MULTIMETÁLICOS
EN LA PREPARACIÓN DE
NUEVAS ENTIDADES METALO-ORGÁNICAS**

TESIS DOCTORAL

Beatriz Baeza López de la Osa

Madrid, 2013

D. Miguel Ángel Sierra Rodríguez, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y **D. Luis Casarrubios Palomar**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada “**SISTEMAS MULTIMETÁLICOS EN LA PREPARACIÓN DE NUEVAS ENTIDADES METALO-ORGÁNICAS**”, se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Ciencias Químicas **Dña. Beatriz Baeza López de la Osa**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 2013

Fdo. Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Fdo. Dr. Luis Casarrubios Palomar

El trabajo recogido en esta memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez y el Dr. Luis Casarrubios Palomar. La financiación que ha permitido llevarlo a cabo procede de los siguientes proyectos: MEC CTQ2007-67730-C02-01/BQU, CTQ2010-20714-CO2-01-BQU, MEC-Consolider (CONSOLIDER INGENIO-2010-CSD2007-00006) y CAM (S2009/PPQ-1634-AVANCAT).



Parte de los resultados obtenidos en esta Tesis se recogen en las siguientes publicaciones:

- **A Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Approach to the Synthesis of Bimetallic Chromium(0) (Fischer) Carbene Complexes.** Beatriz Baeza, Luis Casarrubios, Pedro Ramírez-López, Mar Gómez-Gallego, Miguel A. Sierra. *Organometallics* **2009**, *28*, 956–959.
- **Multicomponent Synthesis of Pyran-2-ylidene Chromium(0) and Tungsten(0) Fischer Carbene Complexes.** Beatriz Baeza, Luis Casarrubios, Mar Gómez-Gallego, Miguel A. Sierra, Montserrat Oliván. *Organometallics* **2010**, *29*, 1607–1611.
- **A Click Approach to Polymetallic Chromium(0) and Tungsten(0) Fischer-Carbene Complexes and Their Use in the Synthesis of Functionalized Polymetallic Metal-Carbene Complexes.** Beatriz Baeza, Luis Casarrubios, Miguel A. Sierra. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1429–1435.
- **Synthesis of 3-Metalla-Substituted β -Lactams through a Kinugasa Reaction.** Beatriz Baeza, Luis Casarrubios, Miguel A. Sierra. *J. Org. Chem.* ENVIADO.

A Antón

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible, de un modo u otro, que esta tesis llegue a su fin:

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de tesis, los Profesores Miguel A. Sierra y Luis Casarrubios, por haberme ofrecido la oportunidad de realizar esta tesis doctoral en su grupo de investigación, por su inestimable ayuda, su paciencia y sus enseñanzas, que me han permitido llevar a buen fin este trabajo. No tengo la menor duda de que sin ellos esto no hubiera sido posible.

A la profesora Mar Gómez-Gallego quiero agradecerle su ayuda desinteresada en mi trabajo, y el que estuviese siempre disponible para escuchar mis preguntas y mis lamentos.

A la Dra. Carmen de la Torre por su inestimable ayuda en la caracterización de un buen número de compuestos de esta Tesis, y por aportar sus conocimientos y la infraestructura del CSIC para facilitar mi investigación.

Al Dr. Israel Fernández por intentar meter en mi cabeza toda la química que él sabe, por las risas que nos hemos echado a lo largo de toda la geografía española y en algún que otro bar de Madrid. Suerte en lo que emprendas.

Al Prof. Roberto Martínez Álvarez por su ayuda desinteresada y por estar siempre disponible para “mirar” espectros de masas.

Al Dr. Santiago Romano, por su alegría, sus frases lapidarias (pero preciosas), por sus gráficos de Origin, por organizar saraos varios, y por los viernes tarde. En resumen, por hacer de este grupo mucho más que un equipo de trabajo.

A todas las personas que, sin quedarse, han pasado por el laboratorio. Han sido muchos, unos más tiempo y otros menos, las niñas de excelencia, los analíticos visitantes, algún alemán “pro”, los de Ciudad Real y Zaragoza, de todos, me llevo algo.

A los del consejo, gracias. Peter, me has ayudado en todo lo que has podido, lo sé, y lo agradezco de verdad. María, que inocentes éramos ¿verdad? María sub21, suerte.

A los del master, lo que nos ha costado a todos llegar aquí, pero ahora caemos como moscas, y que nos quiten lo “bailao”, que lo que nos hemos reído no podremos olvidarlo. Yo desde luego, no os voy a olvidar ¡a ninguno!

Y por supuesto a mis compañeros de laboratorio, del grande y del pequeño, con los que empecé Mamen (grande), Rosa, Dani, María me lo pasé como nunca con vosotros, era un gustazo veros trabajar y aprender de vosotros, pero lo mejor estaba siempre fuera del laboratorio. Mil gracias. Y con los que terminé Jaime, Carol, Ali, Alberto, Marta, Sandra, Elena y Gong estos últimos los nombro con especial cariño porque me siento un pelín responsable de que hayáis acabado donde estáis. Espero que, aunque sólo sea a veces, os acordéis de mí con el mismo cariño que yo os tengo.

Y he dejado a Marta y a Mamen aparte porque no sé que hubiese hecho sin ellas. Marta, en el principio, me enseñaste (con toda la paciencia del mundo) desde como se pone el algodón a una columna hasta como hacer una resonancia, y en el final, me enseñaste a relativizar todo y darme cuenta de lo que es realmente importante. Mamen, no sé que puedo decir, has sido durante estos años mi apoyo diario, nos hemos reído mucho, hemos llorado casi más, me has echado broncas, me has ayudado, hemos intentado entender juntas cosas ininteligibles, y al final hemos salido airosas de todo. Espero de corazón que te vaya muy bien en la vida, te lo mereces. Eres una persona muy especial y por eso te quiero tanto, gracias por todo.

Y no puedo, ni quiero, olvidarme de mis segundos compañeros, el equipo del CAI de RMN. ¡Qué paciencia habéis tenido conmigo! Y como me habéis ayudado, no sólo profesionalmente, (sin vuestros espectros a deshora no hubiese llegado aquí) ni por explicarme, con infinita paciencia, mil veces lo mismo y ayudarme a deducir mis

estructuras misteriosas, sino por lo realmente importante, me habéis escuchado, me habéis hecho reír, me habéis dado chocolate... En resumen, habéis hecho de ese CAI, un sitio donde me encontraba en familia y me podía esconder durante horas! Gracias, Angel, Lola, Elena y Marga ¡sois los mejores!

Tampoco me olvido de mis amigas de “fuera”, aunque no lo han sufrido en directo, también me han ayudado y apoyado todos estos años aunque no entendiesen nada. Porque no se han enfadado nunca por las “desquedadas” a última hora, por escucharme siempre, y poner cara de enterarse de algo, por hacerme reír y quererme en todo momento. No puedo nombrarlas a todas porque son muchas, pero lo prometido es deuda, Leti, gracias por emocionarme al contar que mi tesis iba sobre metal-orgánica, casi me haces llorar.

A mi familia, sin su apoyo si que no estaría aquí, por creer en mí, incluso cuando yo dudaba, por estar orgullosos sin saber bien de qué, y dejar que cumpliera mi sueño sin acabar de entender en que consistía. Y en especial gracias Pacita, por esas cenas tardías que me encontraba hecha, eran un lujo. También a mi familia Chaver, gracias por todo, por mimarme tanto y por quererme.

Y por último, por ser el más importante, a Antón, por todo lo que has aguantado te mereces una estatua, pero tendrás que conformarte con mi agradecimiento eterno. Has sido más de lo que se podía esperar de nadie, has tenido una paciencia infinita conmigo y mis malos humores, te has preocupado cuando lloraba y te has alegrado cuando las cosas iban bien, me has esperado cuatro años, y te has casado conmigo. Muchas, muchas, muchas gracias. Esta tesis es tan mía como tuya.

Abreviaturas y acrónimos

ccf	Cromatografía de capa fina
CM	Metátesis cruzada (<i>Cross Metathesis</i>)
Cp	Ciclopentadienilo
CuAAC	Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos
Cy	Ciclohexilo
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de di-isobutilaluminio
Diox	2,2-Bis((4 <i>S</i>)-(-)-4-isopropiloxazolina)propano
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDG	Grupo electrodador (<i>Electron Donating Group</i>)
ee	Exceso enantiomérico
EWG	Grupo electroattractor (<i>Electron Withdrawing Group</i>)
Fc	Ferrocenil
HCMV	Citomegalovirus humano
HOMO	Orbital ocupado de mayor energía (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
indaBOX	(3 <i>aS</i> ,3' <i>aS</i> ,8 <i>aR</i> ,8' <i>aR</i>)-2,2'-Metilenbis[3 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -dihidro-8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i>]oxazol]
LUMO	Orbital vacío de menor energía (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)

Mbs	Metalo- β -lactamasas
NDM-1	New Delhi metalo- β -lactamasa 1
NMO	<i>N</i> -óxido de metilmorfolina
ORTEP	Gráfico de elipsoides térmicas del laboratorio Oak Ridge (<i>Oak Ridge thermal ellipsoid plot</i>)
Phen	1,10-Fenantrolina
PMDTA	<i>N,N,N',N',N''</i> -Pentametildietilentriamina
RCM	Metátesis de cierre de anillo (<i>Ring closing metathesis</i>)
ROMP	Polimerización por metátesis de apertura de anillo (<i>Ring Opening Metathesis Polymerization</i>)
SET	Transferencia monoelectrónica (<i>Single Electron Transfer</i>)
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMANO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina
TMEDA	tetrametiletildiamina
Tos	<i>p</i> -Toluensulfonil (<i>tosil</i>)
Tp	Hidridotris(pirazolil)borato

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS.

I.1. Los complejos metal-carbeno.	7
I.1.1. Estructura y síntesis de complejos metal-carbeno.	8
I.1.2. Tipos de complejos metal-carbeno.	9
I.1.2.1. Complejos nucleófilos. Carbenos de Schrock y Grubbs.	10
I.1.2.2. Complejos electrófilos. Carbenos de Fischer.	12
I.1.3. Síntesis de complejos metal-carbeno de tipo Fischer.	14
I.2. Objetivos Generales.	18

CAPÍTULO II. SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN DE COMPLEJOS POLIMETÁLICOS DE TIPO FISCHER.

II. 1. Introducción.	21
II.1.1. Complejos de Fischer polimetálicos.	21
II.1.2. Reacciones de CuAAC en sustratos organometálicos.	25
II.2. Discusión de resultados.	40
II.2.1. Reacción de CuAAC sobre alcoxicarbenos de Cr(0).	41
II.2.2. Reacciones de CuAAC sobre aminocarbenos de Cr(0) y W(0).	44
II.2.3. Estudio electroquímico de las nuevas estructuras polimetálicas.	53
II.3. Conclusiones.	57
II.4. Parte Experimental.	58
II.4.1. Síntesis del complejo 7e .	58
II.4.2. Método general para la preparación de los carbenos de Fischer 61 .	58
II.4.3. Método general para la preparación de los complejos de Fischer polimetálicos 60 .	61

II.4.4. Método general para la preparación de los complejos de Fischer polimetálicos 62 , 64 y 66 .	64
II.4.5. Método general para la reacción de Pauson-Khand de los complejos de Fischer polimetálicos 62b , 64c y 66b .	78
II.4.6. Datos de las voltamperometrías cíclicas.	81
II.4.7. Voltamperometrías cíclicas de los complejos 61b , 62b , 64c , 66b , 67 , 68 y 69 .	82

CAPÍTULO III. REACCIONES MULTICOMPONENTE SOBRE CARBENOS DE FISCHER: SÍNTESIS DE COMPLEJOS PIRANILIDÉNICOS.

III.1. Introducción y antecedentes.	87
III.1.1. Síntesis de complejos de tipo piranilidénico.	87
III.1.2. Reactividad de los complejos piranilidénicos.	94
III.2. Discusión de Resultados.	100
III.3. Conclusiones.	110
III.4. Parte experimental.	111
III.4.1. Método general para la preparación de los complejos piranilidénicos 104 .	111
III.4.2. Análisis estructural del complejo 104a .	114

CAPÍTULO IV. SÍNTESIS DE 3-METALO- β -LACTAMAS POR REACCIÓN DE KINUGASA.

IV.1. Introducción y antecedentes.	117
IV.1.1. La reacción de Kinugasa.	120
IV.1.2. Metallo- β -lactamas.	124

IV.2. Discusión de resultados.	126
IV.3. Conclusiones.	134
IV.4. Parte Experimental.	135
IV.4.1. Síntesis de los complejos de Fischer.	135
IV.4.2. Síntesis de 3-metallo- β -lactamas por reacción de Kinugasa.	137
<i>Anexo 1. Métodos experimentales generales.</i>	145
<i>Anexo 2. Datos cristalográficos para el compuesto 104a.</i>	146
<i>Anexo 3. Bibliografía completa.</i>	149
<i>Anexo 4. Resumen en inglés</i>	170

Capítulo I. Introducción general y objetivos.

I.1. Los complejos metal-carbeno.

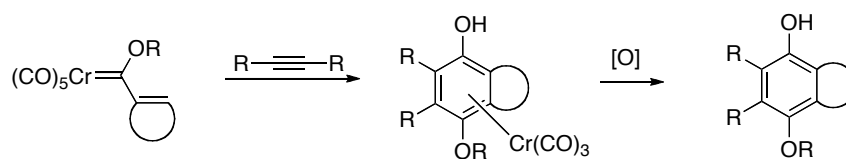
Los complejos de metales de transición constituyen hoy en día una de las herramientas fundamentales en síntesis orgánica, debido a que la mayor parte de las reacciones organometálicas presentan una alta capacidad para discriminar entre puntos con reactividades muy similares dentro de una misma molécula. Además, la elección razonada tanto del metal, como de los ligandos y de los sustratos permite realizar procesos en cascada, que provocan un aumento notable de la complejidad molecular.

Un ejemplo de estos complejos organometálicos son los complejos metal-carbeno de tipo Fischer, que desde su descubrimiento por Fischer y Maasböl en 1964,¹ se han convertido en compuestos muy utilizados en síntesis orgánica debido a la gran variedad de reacciones que son capaces de experimentar.² Así, reacciones como la benzanulación

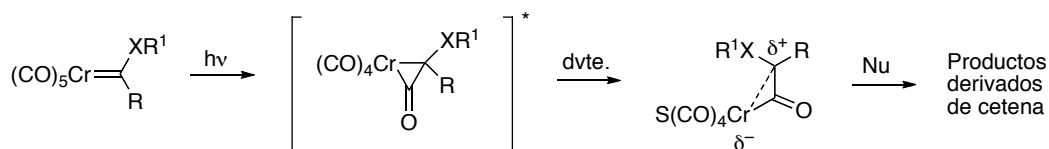
¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.

² La química de los complejos metal-carbeno de tipo Fischer ha sido ampliamente estudiada. Para una visión general de la reactividad de los mismos, véase: (a) Casey, C. P. en *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*; Alper, H., Ed.; Academic Press: New York, 1976; Vol. 1, p 190. (b) Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hofmann, P.; Kreissl, R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*; Verlag Chemie: Weinheim, Deerfield Beach, Basel 1983. (c) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 587. (d) Wulff, W. D. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 5, p 1065. (e) Rudler, H.; Audouin, M.; Chelain, E.; Denise, B.; Goumont, R.; Massoud, A.; Parlier, A.; Pacreau, A.; Rudler, M.; Yefsah, R.; Álvarez, C. F.; Delgado-Reyes, F. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 503. (f) Wulff, W. D. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., 1995; Vol. 12, p 470. (g) Doyle, M. P. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., 1995; Vol. 12, p 387. (h) Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271. (i) Aumann, R.; Nienaber, H. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 163. (j) Hegedus, L. S. en *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; 2ª Ed.; University Science Books: Sausalito, CA, 1999. (k) Zaragoza-Dörwald, F. en *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, 1999. (l) De Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964. (m) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591. (n) Herndon, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206-207*, 237. (o) Dötz, K. H. *Metal Carbenes in Organic Synthesis en Topics in Organometallic Chemistry*; Springer: Berlin, 2004; Vol. 13. (p) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259. (q) Herndon, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1889. (r) Sierra, M. A.; Fernández, I.; Cossío, F. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4671. (s) Dötz, K. H.; Stendel, J. Jr. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227.

de Dötz (Esquema 1) o la generación fotoquímica de cetenas coordinadas a cromo³ (Esquema 2), se aplican actualmente en síntesis orgánica de manera general.



Esquema 1

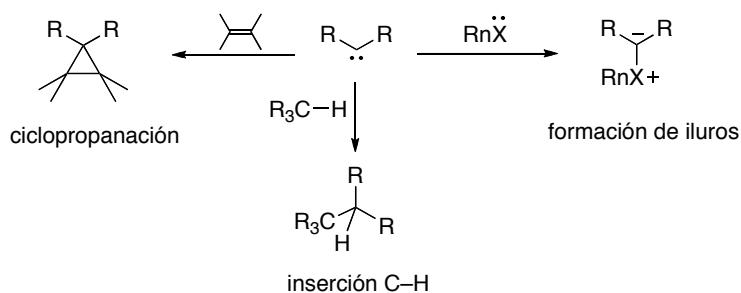


Esquema 2

I.1.1. Estructura y síntesis de complejos metal-carbeno.

Se denomina carbeno a una especie carbonada divalente y neutra que sólo dispone de seis electrones en su capa de valencia, lo que le genera una deficiencia de carga. Los sustratos que poseen este grupo funcional son extraordinariamente reactivos por lo que se les considera intermedios sintéticos. Entre las reacciones más características de un carbeno destacan las ciclopropanaciones, las inserciones en enlaces C–H y la formación de iluros (Esquema 3). La reactividad de los carbenos está fuertemente influenciada por las propiedades electrónicas de sus sustituyentes. Así, estas especies se pueden estabilizar mediante la presencia de heteroátomos directamente unidos al carbono carbénico, que compensan su deficiencia de carga por deslocalización electrónica. Por otro lado, los carbenos pueden estabilizarse cuando se encuentran como ligandos en la esfera de coordinación de un metal de transición.

³ (a) Hegedus, L. S.; DeWeck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122. (b) Revisión de complejos de tipo metal-cetena: Geoffroy, G. L.; Bassner, S. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 1.



Esquema 3

I.1.2. Tipos de complejos metal-carbeno.

Los complejos de metales de transición con un ligando carbeno en su estructura se denominan genéricamente complejos metal-carbeno. De modo general, la unión entre el metal y el ligando carbeno en un complejo metal-carbeno consiste en un enlace dador de tipo σ del ligando al metal y un enlace π , que se establece por retrodonación desde un orbital d ocupado del metal hacia el LUMO del ligando carbeno (Figura 1).

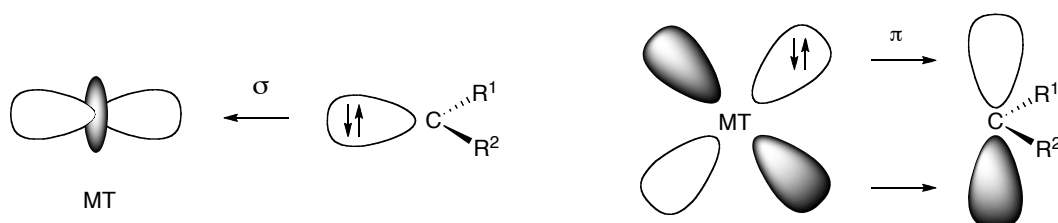


Figura 1

Así, los complejos metal-carbeno se pueden clasificar en varios grupos, en función de la capacidad del metal para aceptar electrones σ procedentes del ligando carbeno y de su capacidad de retrodonación π al orbital p vacío del carbono carbenoide. De este modo, se podrían considerar cuatro tipos de complejos metal-carbeno en función de las propiedades electrónicas del fragmento metálico:

1. Buen aceptor σ y buen retrodonador π
2. Pobre aceptor σ y buen retrodonador π
3. Buen aceptor σ y pobre retrodonador π

4. Pobre aceptor σ y pobre retrodonador π

Al primer tipo pertenecen los denominados carbenos de tipo Schrock, que se caracterizan por tener un enlace C=M fuerte y en el que el carbono carbenoide resulta ser nucleófilo. En el segundo tipo se encuentran los catalizadores de Grubbs, empleados en reacciones de metátesis de olefinas, que también tienen carácter nucleófilo aunque presentan un enlace C=M más débil. Dentro del tercer grupo se encontrarían los carbenos electrófilos. Los complejos metal-carbeno de tipo Fischer y los resultantes de la reacción de carboxilatos de Rh(II) y Pd(II) con diazoalcanos son ejemplos típicos de carbenos pertenecientes a este grupo. Al último grupo pertenecerían los complejos metal-carbeno que presentan una interacción muy débil entre el metal y el carbeno (Figura 2).

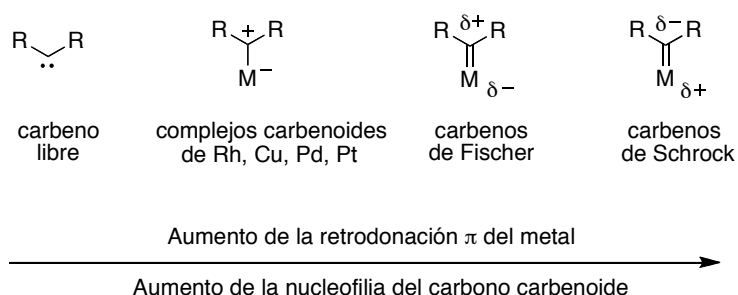


Figura 2

I.1.2.1. Complejos nucleófilos. Carbenos de Schrock y Grubbs.

Los complejos metal-carbeno de tipo Schrock⁴ se caracterizan por tener en su estructura un metal de transición temprana (Ta, Zr, Ti, etc.) en un alto estado de oxidación con ligandos dadores tales como grupos alquilo o ciclopentadienilo (Figura 3). El carbono carbenoide presenta carácter nucleófilo y reacciona por tanto con agentes electrófilos.

⁴ (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98. (b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158. Para una revisión véase: (c) Stille, J. R. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, p 577. (d) Schrock R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.

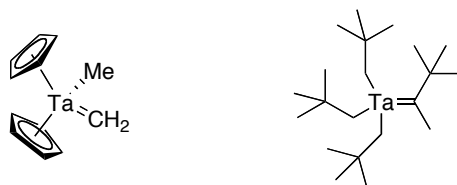


Figura 3

Las energías del HOMO y del LUMO para un complejo metal-carbeno vienen determinadas por la diferencia de energía entre el orbital 2p vacío del carbeno y un orbital d lleno del fragmento metálico con la simetría adecuada. Estudios teóricos⁵ sugieren que la interacción entre estos orbitales en un complejo de tipo Schrock es muy eficaz al ser muy próximos en energía, lo que da lugar por solapamiento a un LUMO de alta energía, poco adecuado para la reacción con agentes nucleófilos (Figura 4). Por tanto, la nucleofilia de los carbenos de Schrock es el resultado de un enlace π C-M fuerte que permite la transferencia electrónica eficaz desde el metal al carbono carbenoide y de un LUMO de alta energía no accesible a los agentes nucleófilos.

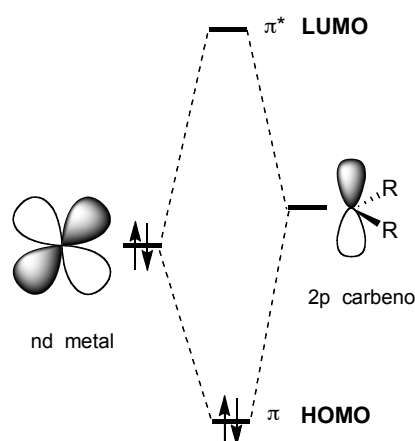


Figura 4

Dentro del grupo de complejos metal-carbeno nucleófilos se encuentran los carbenos de Grubbs que se emplean como catalizadores en las reacciones de metátesis de olefinas en

⁵ (a) Goddard, R. J.; Hoffmann, R.; Jemmis, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7667. (b) Cundari, T. R.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5231. (c) Cundari, T. R.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5231.

fase homogénea (Figura 5). Este tipo de catalizadores ha tenido una enorme repercusión en el desarrollo de la síntesis orgánica a lo largo de los últimos años.⁶

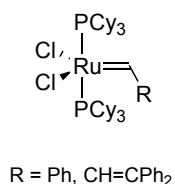


Figura 5

Reacciones como la polimerización por metátesis de apertura de anillo (ROMP),⁷ la metátesis cruzada (CM)⁸ y sobre todo la metátesis de cierre de anillo (RCM),⁹ son actualmente reacciones clásicas en ambos aspectos, organometálico y sintético. El desarrollo de nuevas generaciones de estos catalizadores ha hecho de la metátesis de olefinas una herramienta fundamental en síntesis orgánica.

1.1.2.2. Complejos electrófilos. Carbenos de Fischer.

Los complejos metal-carbeno de tipo Fischer^{1,2} presentan en su estructura un metal de transición de los grupos 6 a 8 en bajo estado de oxidación, unido al carbono carbenoide y estabilizado por una serie de ligandos con fuertes propiedades aceptoras (generalmente grupos CO). La polaridad del enlace carbono-metal es la contraria a la comentada anteriormente para los complejos de tipo Schrock. El carbono carbenoide

⁶ (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036. (b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371. (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (d) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073. (e) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (f) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565. (g) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153. (h) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.

⁷ (a) Knoll, K.; Krouse, S. A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4424. (b) Breslow, D. S. *Prog. Polym. Sci.* **1993**, *18*, 1141. (c) Schrock, R. R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1447. (d) Lynn, D. M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784. (e) Kanai, M.; Mortell, K. H.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9931.

⁸ (a) Giger, T.; Wigger, M.; Audétat, S.; Benner, S. A. *Synlett* **1988**, 688. (b) Boger, D. L.; Chai, W. Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3955.

⁹ (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. (b) Fürstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2466. (c) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, *387*, 268.

¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.

² Ver pag. 7 ó 149.

ahora es electrófilo, por lo que el ataque de los nucleófilos se va a dar preferentemente en esa posición. Los complejos de tipo Fischer poseen un heteroátomo, que suele ser oxígeno, azufre o nitrógeno, directamente unido al carbono carbenoide y que es responsable de compensar la deficiencia de carga de éste por conjugación (Figura 6).

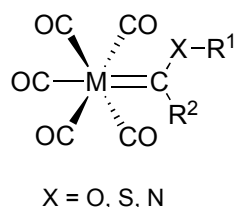


Figura 6

La interacción entre los orbitales d del fragmento metálico y el orbital 2p vacío del ligando carbeno en un complejo de tipo Fischer es poco eficaz al ser muy diferentes en energía, lo que da lugar, por solapamiento, a un LUMO de baja energía adecuado para la reacción con agentes nucleófilos (Figura 7).

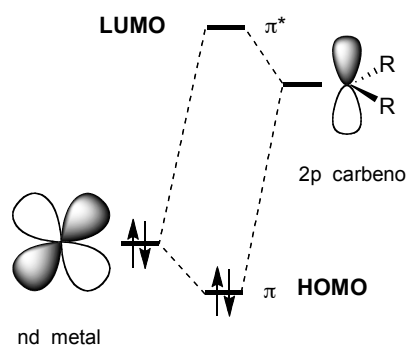
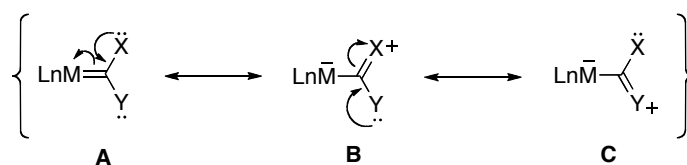


Figura 7

De este modo, el solapamiento poco eficaz entre los orbitales del metal y del ligando carbeno junto con la presencia de ligandos CO restringe la capacidad de retrodonación del metal, lo que justifica la electrofilia del carbono carbenoide. Esta deficiencia de carga en el átomo de carbono se compensa en parte por la cesión electrónica desde el heteroátomo. Por esta razón, la reactividad de los carbenos de Fischer frente a ataques

nucleófilos aumenta al disminuir la capacidad de cesión electrónica del heteroátomo directamente unido al carbono carbenoide.

Se considera que el carbono carbenoide en los complejos de tipo Fischer tiene una hibridación sp^2 . Las estimaciones realizadas mediante cálculos teóricos, así como los datos obtenidos experimentalmente mediante difracción de rayos-X, indican que el orden de enlace entre el carbono carbenoide y el heteroátomo se corresponde con un valor intermedio entre un enlace sencillo y uno doble.¹⁰ Por lo tanto, el complejo puede describirse como un híbrido de resonancia entre las estructuras A-C del Esquema 4. La deslocalización electrónica se evidencia por la rotación restringida ($14\text{--}25\text{ kcal mol}^{-1}$) en torno al enlace carbono carbenoide-heteroátomo.



Esquema 4

I.1.3. Síntesis de complejos metal-carbeno de tipo Fischer.

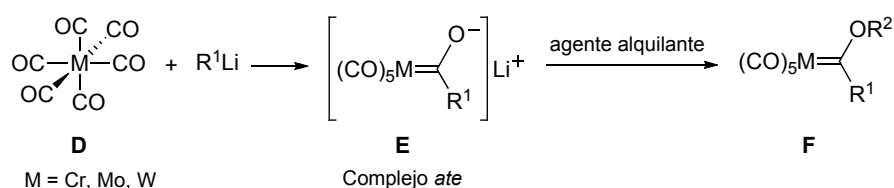
El procedimiento más general para la preparación de estos compuestos es el descrito por Fischer y Maasböl en 1964 (Esquema 5).¹ Este método parte del correspondiente carbonilo metálico que se hace reaccionar con un reactivo organolítico para formar un acilmetalato de litio denominado complejo *ate*. Debido a la fortaleza del par iónico formado por el oxígeno y el litio,¹¹ la *O*-alquilación de este complejo requiere el empleo de agentes alquilantes enérgicos, como sales de trimetiloxonio, sulfato de dimetilo,

¹⁰ (a) Nakatsuji, H.; Ushio, J.; Han, S.; Yonezawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 426. (b) Jacobsen, H.; Ziegler, T. *Organometallics* **1995**, *14*, 224. (c) Wang, C.-C.; Wang, Y.; Liu, H.-J.; Lin, K.-J.; Chou, L.-K.; Chan, K.-S. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8887. (d) Cases, M.; Frenking, G.; Durán, M.; Solá, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 4182.

¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.

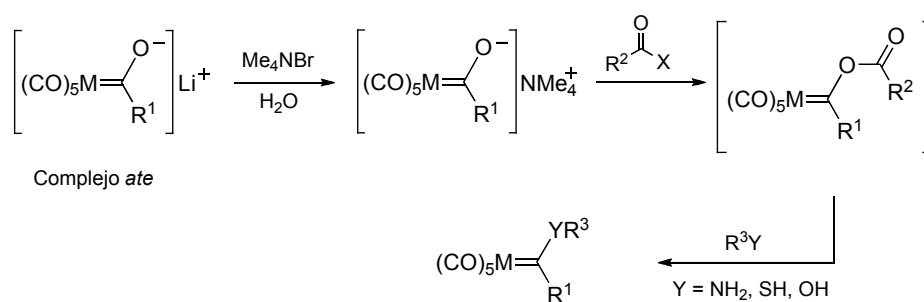
¹¹ Collman, J. P.; Finke, R. G.; Cawse, J. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2515.

triflato de metilo, fluorosulfonato de metilo o sales de difenilsulfonio, para dar lugar al correspondiente complejo alcoxycarbeneo con excelentes rendimientos.¹²



Esquema 5

El complejo *ate* se suele manejar mejor como su sal de tetrametilamonio, lo que además permite incrementar notablemente su reactividad. En este caso, el par iónico formado con el catión amonio, mucho más voluminoso, es más débil y el complejo puede acilarse fácilmente con haluros de ácido. Los aciloxycarbeneos así formados suelen ser térmicamente inestables y los grupos aciloxi pueden ser desplazados por agentes nucleófilos tales como alcoholes, aminas o tioles para dar lugar a nuevos complejos metal-carbena heterosustituídos (Esquema 6).¹³



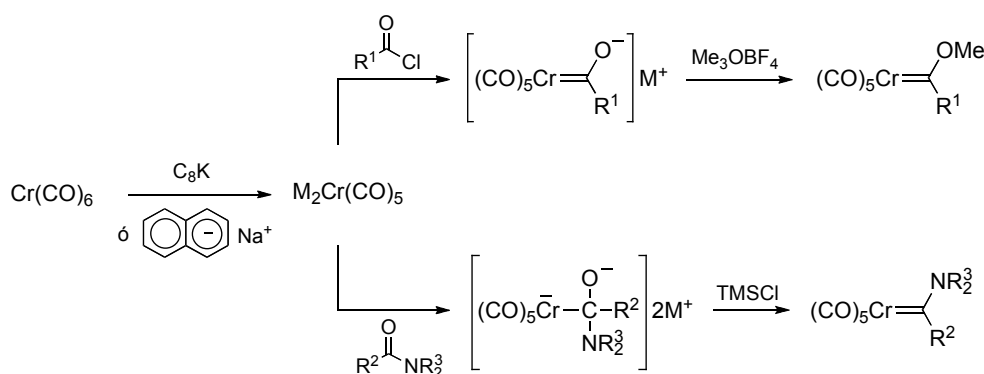
Esquema 6

Aunque la síntesis de complejos metal-carbena de tipo Fischer utilizando reactivos organolíticos es la aproximación más comúnmente empleada para la obtención de estos compuestos, existen otros procedimientos, menos generales, que complementan esta

¹²(a) Casey, C. P.; Cyr, C. R.; Boggs, R. A. *Synth. Inorg. Met-Org. Chem.* **1973**, 3, 249. (b) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2529. (c) Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Iyoda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4796.

¹³(a) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2931. (b) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 143.

metodología sintética. Entre ellos cabe destacar la reducción energética del correspondiente carbonilo metálico con C_8K ¹⁴ o naftalenuro sódico¹⁵ y posterior condensación del pentacarbonilmetalato *bis*-aniónico formado, con haluros de ácidos¹⁶ o amidas (Esquema 7).^{13,14,17} De este modo, el tratamiento del *bis*-anión carbonilmetalato con cloruros de ácido seguido de *O*-alquilación, conduce a complejos alcoxycarbeno, mientras que la reacción con amidas y TMSCl genera complejos aminocarbeno.



Esquema 7

Por otro lado, los complejos que tienen átomos de hidrógeno en posición α con respecto al carbono carbenoide son ácidos ($pK_a = 8-12$).^{2a,18} La desprotonación por efecto de distintas bases origina el correspondiente anión, estabilizado por la deslocalización de la carga negativa en el fragmento metálico. Estos aniones reaccionan fácilmente con

¹⁴ Schwindt, M. A.; Lejon, T.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2814.

¹⁵ Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 702.

¹⁶ Semmelhack, M. F.; Lee, G. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1839.

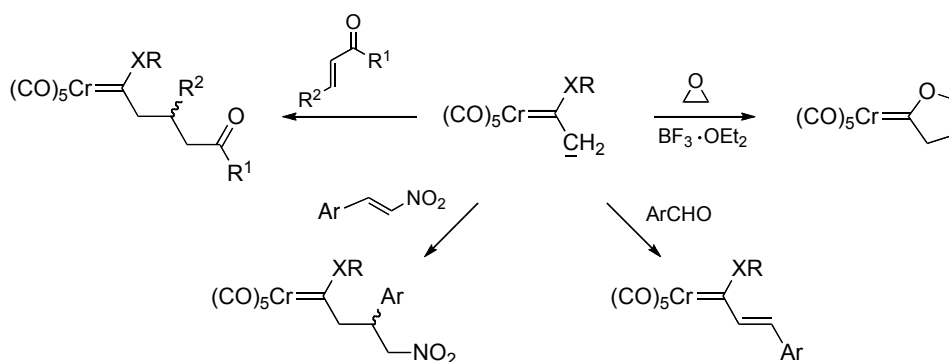
¹³ (a) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2931. (b) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 143.

¹⁷ Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; de Lombaert, S.; Imwinkelried, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264.

^{2a} Casey, C. P. en *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*; Alper, H., Ed.; Academic Press: New York, 1976; Vol. 1, p 190.

¹⁸ Referencias seleccionadas sobre medidas de la acidez de complejos metal-carbenoide con hidrógenos en posición α : (a) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12526. (b) Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5169. (c) Bernasconi, C. F.; Sun, W.; García-Río, L.; Yan, K.; Kittredge, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5583. (d) Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E.; Ragains, M. L.; Shi, Y.; Wang, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8632. (e) Bernasconi, C. F.; Ali, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3039. (f) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2299.

nitroalquenos,¹⁹ aldehídos,²⁰ cetonas α,β -insaturadas²¹ y con epóxidos en presencia de ácidos de Lewis,²² dando lugar a complejos carbénicos con mayor complejidad estructural (Esquema 8).



Esquema 8

¹⁹(a) Licandro, E.; Maiorana, S.; Capella, L.; Manzotti, R.; Papagni, A.; Pryce, M.; Graiff, C.; Tiripicchio, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2127. (b) Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 975. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.; Capella, L.; Manzotti, R.; Papagni, A.; Vandoni, B.; Albinati, A.; Chuang, S. H.; Hwu, J.-R. *Organometallics* **2001**, *20*, 485.

²⁰(a) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537. (b) Wang, H.; Hsung, R. P.; Wulff, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1849l.

²¹(a) Anderson, B. A.; Wulff, W. D.; Rahm, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602. (b) Baldoli, C.; del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Zanotti-Gerosa, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 279. (c) Shi, Y.; Wulff, W. D.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L. *Chem. Commun.* **1996**, 2601.

²²Lattuada, L.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Molinari, H.; Papagni, A. *Organometallics* **1991**, *10*, 807.

I.2. Objetivos Generales.

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es estudiar reacciones de cicloadición catalizadas por metales de transición en sustratos conteniendo un fragmento metálico, normalmente sensible a la transmetalación con los catalizadores empleados y/o a las condiciones en las que se va a llevar a cabo la reacción. Se trata pues de encontrar catalizadores y condiciones de reacción para preparar nuevas entidades organometálicas funcionalizadas.

Los objetivos concretos son:

1. Estudio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) entre mono- y poliazidas orgánicas y organometálicas y alquinos organometálicos. En todos los casos se pretende sintetizar estructuras di- y polimetálicas lo que implica que los fragmentos metálicos del sustrato sobre los que se lleva a cabo la cicloadición deben permanecer inalterados.
2. Estudiar la reacción de funcionalización periférica de complejos di- tri- y tetra- metálicos obtenidos por esta metodología.
3. Síntesis de complejos de tipo Fischer piranilidénicos funcionalizados mediante reacciones de ciclación multicomponente.
4. Síntesis de nuevas metalo- β -lactamas por cicloadición catalizada por Cu(I) de una nitrona sobre un alquino portando un fragmento metálico (reacción de Kinugasa). Se usarán como fragmentos metálicos complejos de tipo sandwich, semisandwich y etinilcarbenos de tipo Fischer. La compatibilidad de las condiciones de la reacción de Kinugasa con alquini metales supondrá una nueva ruta para la preparación de metalo- β -lactamas, compuestos para los que apenas hay precedentes en la literatura.

Capítulo II. Síntesis y funcionalización de complejos polimetálicos de tipo Fischer.

II. 1. Introducción.

II.1.1. Complejos de Fischer polimetálicos.

Como ya se ha mencionado en la introducción general, desde su descubrimiento en 1964¹ hasta nuestros días, los complejos de Fischer se han convertido en intermedios sintéticos de multitud de procesos que permiten la obtención de moléculas orgánicas altamente funcionalizadas.^{2f,2h,2i,2l,2p,23} Sin embargo, hasta ahora, el uso de complejos carbénicos polimetálicos de este tipo, ha estado parcialmente limitado por la dificultad que supone su preparación.^{2m} La reactividad polidireccional derivada de la presencia de varios metales en la estructura se ha usado en la preparación diastereoselectiva de moléculas como helicenos²⁴ (**1**) o biarilos²⁵ (**2**) a través de reacciones de benzoanulación o [n,m]ciclofanos por reacciones de macrociclación de complejos bis-carbénicos y diinos²⁶ (**3**) (Esquema 9).

¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.

^{2f} Wulff, W. D. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford. U.K., 1995; Vol. 12, p 470.

^{2h} Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271.

²ⁱ Aumann, R.; Nienaber, H. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 163.

^{2l} de Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964.

^{2p} Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259.

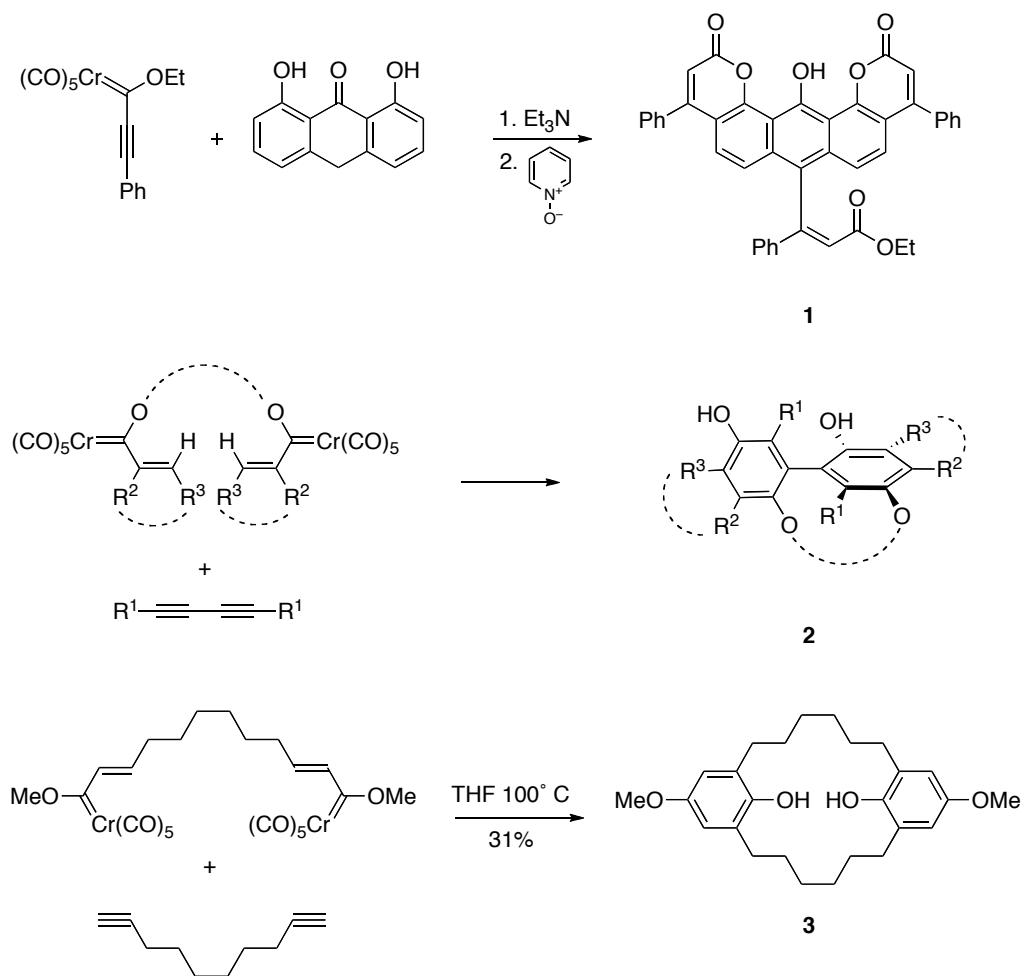
²³ La química de los complejos carbeno mononucleares del grupo 6 y su aplicación en la síntesis orgánica está perfectamente establecida y ha sido profusamente estudiada. Algunos de los reviews al respecto son: (a) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539. (b) Hegedus, L. S. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, p 549. (c) Barluenga, J.; Flórez, J.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 5.

^{2m} Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591.

²⁴ Tomuschat, P.; Kröner, L.; Steckhan, E.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 700.

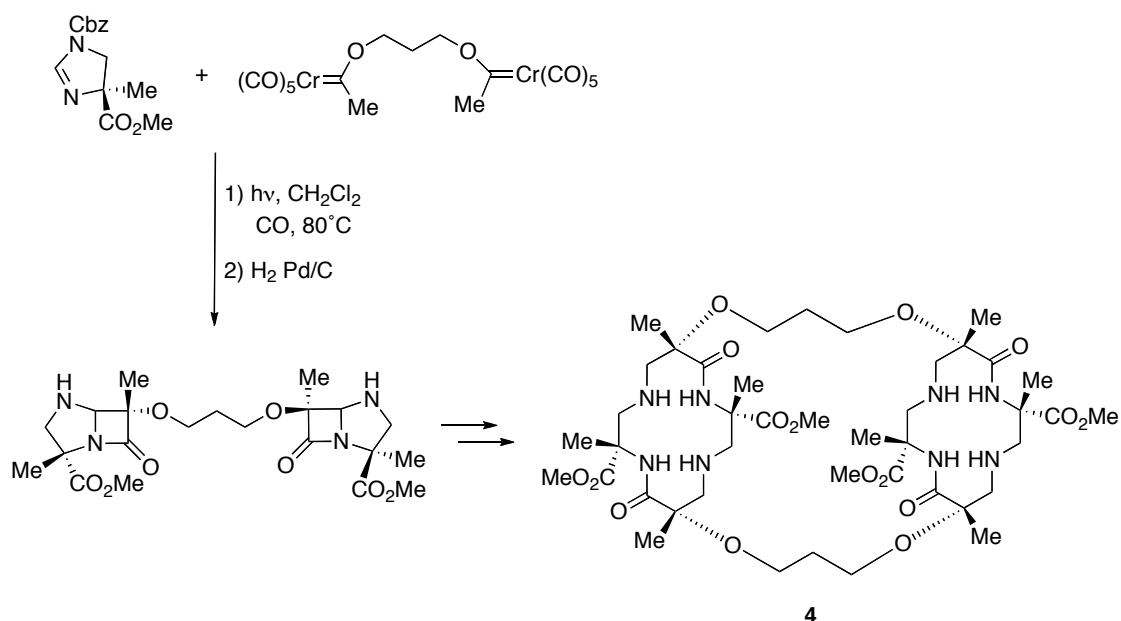
²⁵ Bao, J.; Wulff, W. D.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Heller, D. P.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2166.

²⁶ Wang, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10573.

**Esquema 9**

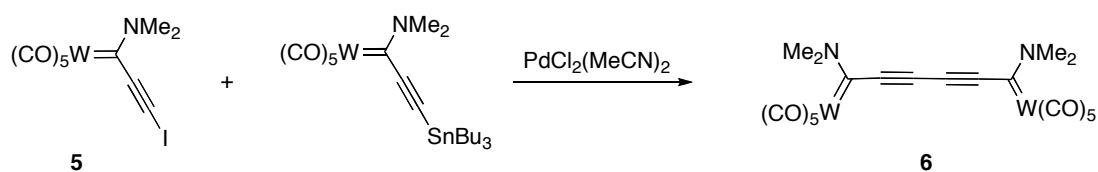
Otro ejemplo interesante, y dirigido a la obtención de productos con interés biológico, es la reacción fotoquímica de complejos bis-carbeno con moléculas como imidazolininas, que conduce, tras isomerización, a poli-oxociclams **4** (Esquema 10).²⁷

²⁷ (a) Dumas, S.; Lastra, E.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3368. (b) Hsiao, Y.; Hegedus, L. S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586.



Esquema 10

La metodología más sencilla para la obtención de complejos de este tipo consiste en realizar acoplamientos de tipo catalítico entre dos subunidades monocarbénicas. Sin embargo, está ampliamente demostrada la facilidad con que estos sistemas experimentan procesos de transmetalación cuando se exponen a catalizadores de metales de transición tardía.²⁸ Tan solo se conoce un ejemplo de reacción de acoplamiento de tipo Stille entre los alquínilaminocomplejos **5** del Esquema 11, que ha permitido obtener los biscomplejos **6** unidos por un puente de tipo alquino.²⁹



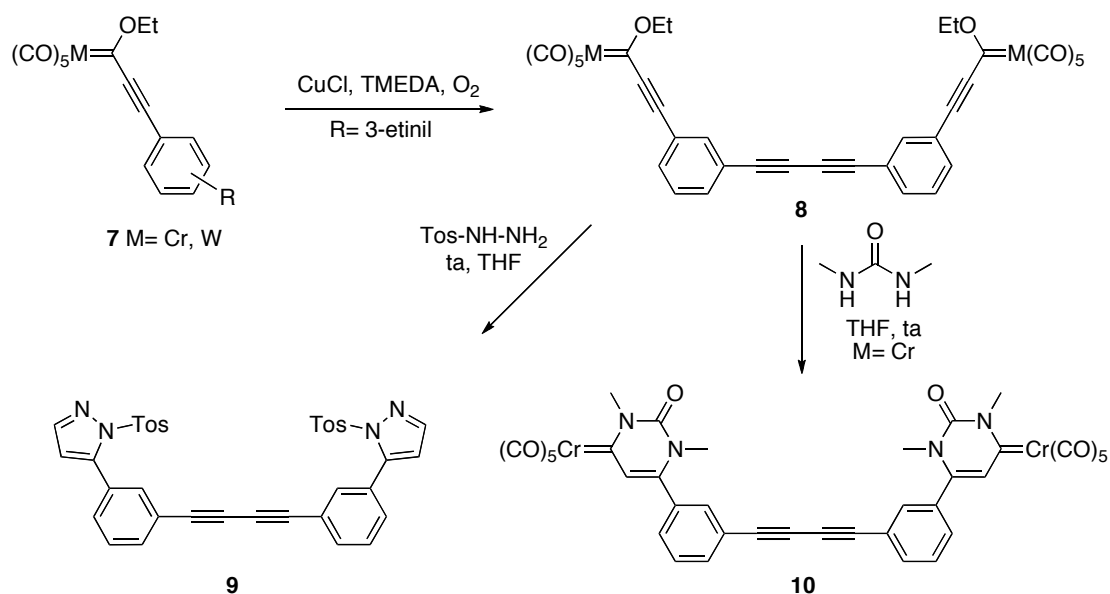
Esquema 11

²⁸ Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

²⁹ Hartbaum, C.; Mauz, E.; Roth, G.; Weissenbach, K.; Fischer, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 2619.

En este caso la transmetalación desde aminocomplejos de Fischer del grupo 6 a Pd(0) es considerablemente más difícil que en los correspondientes alcoxicomplejos, y por tanto se obtiene el complejo bis-carbena procedente de la reacción de acoplamiento.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito³⁰ la preparación de los complejos bis-carbena simétricos **8** con distintos patrones de sustitución, mediante un acoplamiento oxidativo de Hay³¹ de complejos alquinilmetalcarbena **7**. Haciendo uso de la doble funcionalidad carbénica presente en los complejos **8**, se ha desarrollado una síntesis efectiva de bispirazoles **9** y bis-uracilos bimetálicos **10** mediante reacción con tosilhidrazina y *N,N'*-dimetilurea respectivamente (Esquema 12). Estos ejemplos demuestran el potencial de una secuencia de funcionalización bidireccional en la manipulación de la reactividad del sistema bimetálico para preparar estructuras orgánicas extendidas. Adicionalmente se demuestra que, en las condiciones adecuadas, los complejos de Fischer del grupo 6 son compatibles con catalizadores de metales de transición tardía.



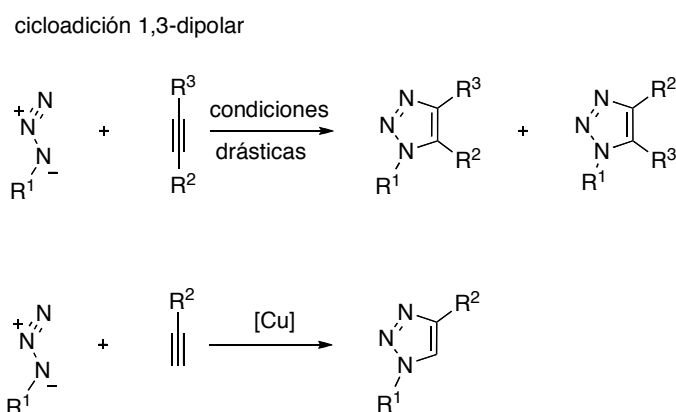
Esquema 12

³⁰ (a) López-Alberca, M. P.; Mancheño, M. J.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 365. (b) López-Alberca, M. P.; Mancheño, M. J.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A.; Hemmert, C.; Gornizka H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 842.

³¹ Hay A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.

II.1.2. Reacciones de CuAAC en sustratos organometálicos.

La cicloadición 1,3 dipolar de azidas y alquinos (CuAAC) es hoy en día un método excepcional para el ensamblaje de moléculas orgánicas complejas a través de un puente 1,2,3-triazólico (Esquema 13).³² La utilización de especies de Cu(I) como catalizadores de este proceso ha solucionado los inherentes problemas de regioselectividad observados en la versión clásica de la cicloadición alquino-azida. Este hecho, unido a las suaves condiciones de reacción necesarias en el proceso catalítico, ha convertido la cicloadición 1,3-dipolar originalmente descrita por Huisgen³³ en un método sintético robusto y eficaz³⁴ y que es considerado hoy en día como el mejor ejemplo de “click chemistry.”³⁵



Esquema 13

Aunque el mecanismo a través del cual transcurre el proceso continúa siendo objeto de debate, en el Esquema 14 se muestra una versión simplificada y comúnmente aceptada del mismo.

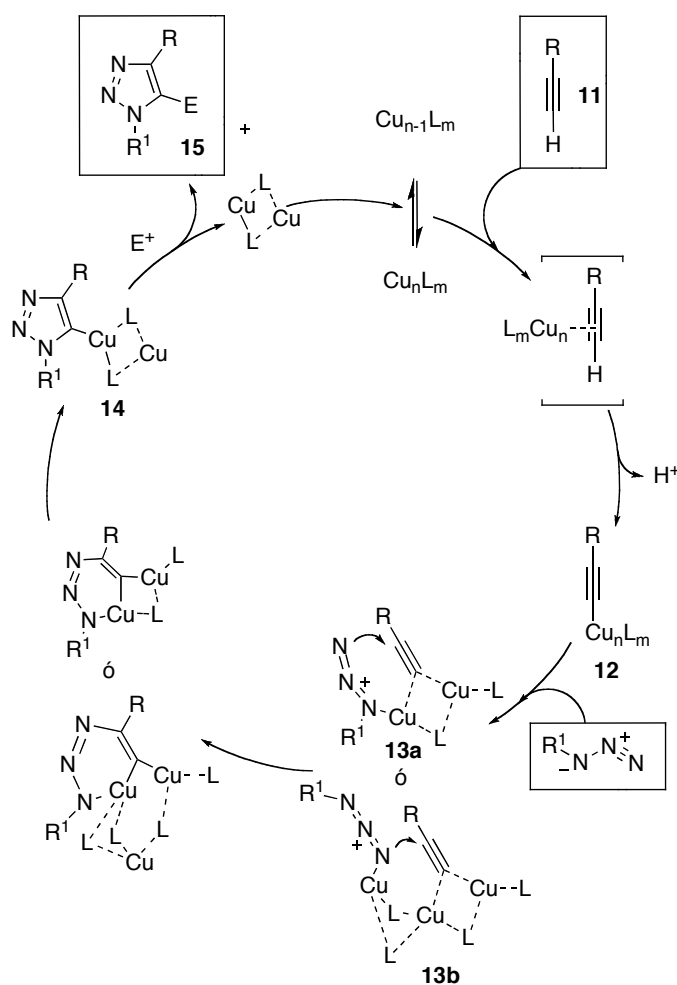
³² (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

³³ Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.

³⁴ (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

³⁵ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

La reacción inicial del catalizador con el alquino terminal **11** provoca la formación del acetiluro de Cu(I) **12** que reacciona con la azida y forma una especie binuclear de la que aún no se conoce su estructura pero que puede representarse como **13a** ó **13b**. Este intermedio binuclear experimenta la cicloadición promovida por cobre, que puede transcurrir a su vez a través de dos posibles intermedios y que forma el triazol metalado **14**. Éste finalmente evoluciona hasta el producto **15** por reacción con un electrófilo, generalmente un protón, cerrando el ciclo catalítico.



Esquema 14

Aunque el número de aplicaciones de la metodología CuAAC no ha dejado de crecer,³⁶ apareciendo ejemplos en prácticamente todas las áreas de la Química,³⁷ la utilización de azidas organometálicas, sustratos organometálicos o ambos, se encuentra aún en sus inicios.³⁸ La combinación de estos reactivos genera cuatro posibles aproximaciones que suponen una entrada directa a interesantes estructuras multimetálicas (Esquema 15).

Tipo 1: Un metal con un ligando azida que reaccione con un alquino orgánico u organometálico.

Tipo 2: Un metal con un ligando que contiene una azida reaccionando con un alquino orgánico u organometálico.

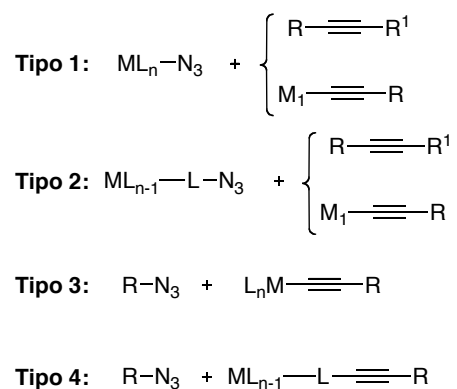
Tipo 3: Una azida orgánica que reaccione con un complejo metálico que contenga un ligando η^1 -alquino.

Tipo 4: Una azida orgánica reaccionando con un complejo metálico que contenga un alquino en uno de sus ligandos.

³⁶ Revisiones generales: (a) Xing, Y.; Wang N.-X. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 938. (b) Becer, C. R.; Hoogenboom, R.; Schubert U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900. (c) Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López O. *Synthesis* **2007**, 1589.

³⁷ Revisiones generales seleccionadas para distintos campos de la química: Ácidos nucleicos: (a) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1258. (b) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schizani, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (c) Líquidos iónicos: Li, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7842. (d) Dendrímeros: Astruc, D.; Liang, L. Y.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 630. (e) Farmacología: Lallana, E.; Fernández-Trillo, F.; Sousa-Herves, A.; Riguera, R.; Fernández-Megía, E. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 902. Ciencia de Materiales y polímeros: (f) Kempe, K.; Krieg, A.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 176. (g) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. Geles (h): Yigit, S.; Sanyal, R.; Sanyal, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2648. (i) Nanotubos: Clave, G.; Campidelli, S. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1887. Cromatografía: (j) Chu, C. H.; Liu, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2177. Sensores químicos: (k) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848. Radioquímica: (l) Glaser, M.; Robins, E. G. *J. Lab. Comp Radiopharm.* **2009**, *52*, 407. Bioconjugación: (m) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Bioth. Radiopharm.* **2009**, *24*, 289.

³⁸ Casarrubios, L.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, en prensa.



Esquema 15

Evidentemente, esta abstracción se puede extender a la utilización de poliazidas y/o polialquinos metálicos y a poliazidas orgánicas lo que incrementará enormemente el número de combinaciones posibles y permitirá el diseño y síntesis de estructuras polimetálicas “a la carta”. Estas estructuras polimetálicas presentarán, como atractivo adicional, la posibilidad de efectuar funcionalizaciones posteriores que pueden tanto mantener como eliminar los centros metálicos dotando en cada caso a las estructuras de una complejidad molecular elevada. Aunque como hemos mencionado, esta metodología está aún en pleno desarrollo, se conocen ejemplos de las cuatro aproximaciones posibles.

Cicloadiciones de Tipo 1: Los ligandos de tipo azida experimentan cicloadiciones tanto con enlaces múltiples carbono-carbono como carbono-heteroátomo.³⁹ Esta

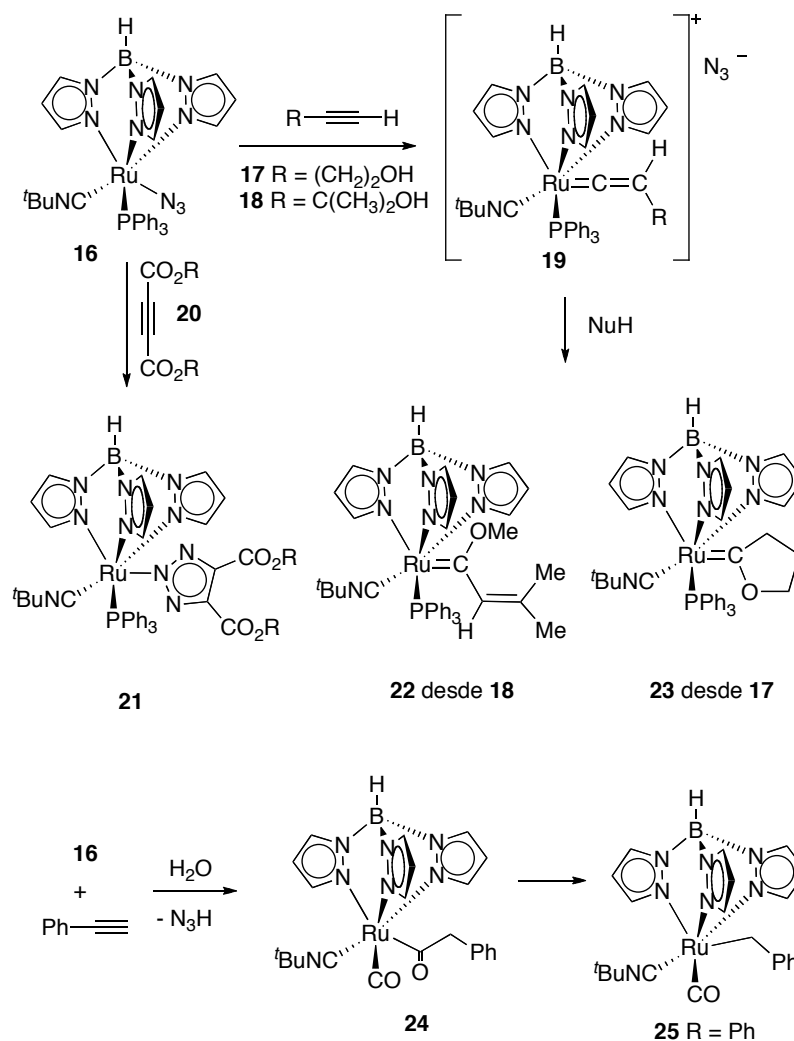
³⁹Azidas de Sn: (a) Sisido, K.; Nabika, K.; Isida, T.; Kozima, S. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *33*, 337. (b) Kozima, S.; Itano, T.; Mihara, N.; Sisido, K.; Isida, T. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 117. Azidas de Ni: (c) Sato, F.; Etoh, M.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *70*, 101. (d) Paul, P.; Nag, K. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2969. Azidas de Pb: (e) Gorth, H.; Henry, M. C. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 117. Azidas de Co: (f) Fehlhammer, W. P.; Kemmerich, T.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 468. (g) Kemmerich, T.; Nelson, J. H.; Takach, N. E.; Boehme, H.; Jablonski, B.; Beck, W. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1226. (h) Hall, J. H.; López de la Vega, R.; Purcell, W. L. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *102*, 157. (i) Hsieh, B.-T.; Nelson, J. H.; Beck, W.; Kemmerich, T. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *133*, 267. Azidas de Fe: (j) Rosan, A.; Rosenblum, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *80*, 103. Azidas de Pd y Pt: (k) Bussetto, L.; Palazzi, A.; Ros, R. *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *13*, 233. (l) Beck, W.; Fehlhammer, W. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 169. (m) Beck, W.; Schorpp, K.; Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Bock, H.; Bauder, M. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3317. Azidas de Pd, Cu, Ag, Au, Rh, Ir: (n) Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Pöllmann, P.; Schähel, H. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1976. (o) Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Bock, H.; Bauder, M. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3637. (p) Beck, W.; Burger, K.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1816. Azidas de Rh e Ir: (q) Rigby, W.; Bailey, P. M.; McCleverty, J. A.; Maitlis, P. M. *J.*

aproximación fue ampliamente estudiada por Beck y otros durante los años 60 y 70 del siglo pasado y la mayoría de los procesos describen la reactividad entre azidas metálicas y alquinos terminales en ausencia de catalizadores. La diferencia fundamental con la CuAAC es que la estabilidad del enlace C-Metal en los derivados de triazol permite la caracterización de éstos mientras que en las reacciones CuAAC no ha sido posible hasta ahora el aislamiento o caracterización de especies similares de Cu.

Normalmente los ligandos azido se comportan como dipolos y los productos de reacción son los derivados esperados para la cicloadición aunque recientemente se ha descrito la formación de otros productos en la reacción de complejos con el fragmento $\text{Tp}(t\text{BuNC})(\text{PPh}_3)\text{Ru}$.⁴⁰ Así, mientras que el complejo **16**, con ligandos hidridotris-(pirazolil)borato y azido, reacciona con alquinos pobres en electrones como propiolatos o acetilendicarboxilatos para formar los aductos triazólicos **21**, con alquinos terminales como el fenilacetileno, se obtienen carbonil complejos como **25** en lugar de los correspondientes productos de cicloadición. La formación de este complejo **25** se postula que ocurre a través de un complejo catiónico de tipo vinilideno **19** que incorpora una molécula de agua para formar un complejo **24** con un ligando acilo que posteriormente puede decarbonilar. La existencia del intermedio catiónico vinilidénico **19** se demuestra por los resultados obtenidos en la reacción de la azida **16** con el alquino **17** o con el alquinol **18**, que proporciona los carbenos de Fischer **22** y **23** respectivamente (Esquema 16).

Chem. Soc. Dalton Trans. **1979**, 371. (r) Kreutzer, P. H.; Weis, J. Ch.; Bock, H.; Erbe, J.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2691. (s) Gaughan, A. P.; Bowman, K. S.; Dori, Z. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 601. (t) Ziolo, R. F.; Thich, J. A.; Dori, Z. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 626. Azidas de Ru: (u) Chen, C.-K.; Tong, H.-C.; Hsu, C.-Y. C.; Lee, C.-Y.; Fong, Y. H; Chuang, Y.-S.; Lo, Y.-H.; Lin, Y.-C.; Wang, Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 3358. (v) Chang, C.-W.; Lee, G.-H. *Organometallics* **2003**, *22*, 3107. Azidas de Mo: (w) Liu, F.-C.; Lin, Y.-L.; Yang, P.-S.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M. *Organometallics* **2010**, *29*, 4282. Para revisiones en la química de azidas coordinadas, incluyendo cicloadición 1,3-dipolar, ver: (x) Dori, Z.; Ziolo, R. F. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 247. (y) Frühauf, H. W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523.

⁴⁰ Lo, Y.-H.; Wang, T.-H.; Lee, Ch.-Y.; Feng, Y.-H. *Organometallics* **2012**, *31*, 6887.



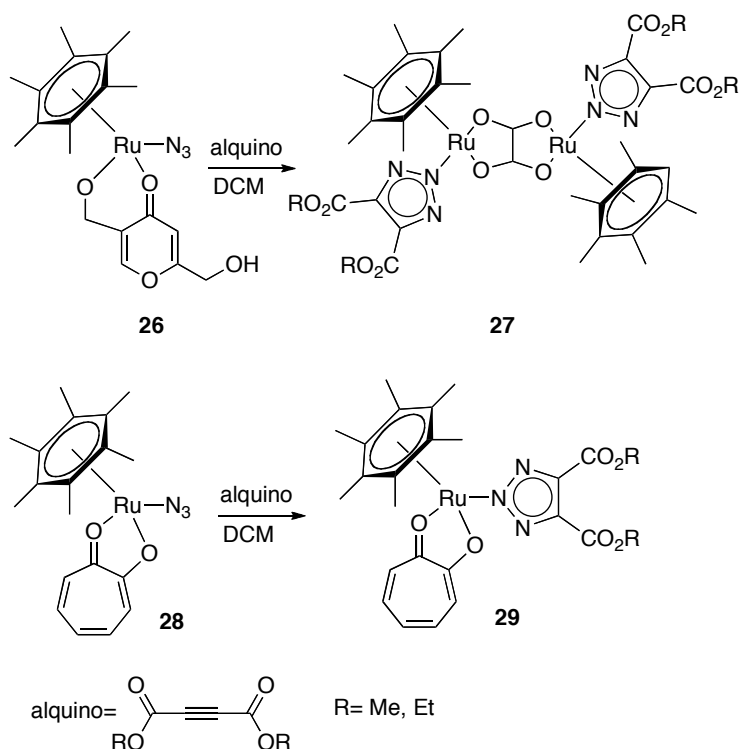
Esquema 16

Hay que destacar de nuevo que aunque el comportamiento usual de un ligando azido es como un 1,3-dipolo, en su reacción con alquinos, es cada vez más frecuente encontrar otros tipos de reactividad muy diferentes de la cicloadición 1,3-dipolar.

Otro ejemplo de esta reactividad distinta de una cicloadición se da en complejo Ru-azida **26**. La reacción de **26** con acetilendicarboxilatos alquílicos, produjo los dímeros **27** en lugar de los correspondientes triazoles monoméricos.⁴¹ En este caso se ha observado que la formación del dímero está directamente relacionada con la naturaleza del ligando cetónico, ya que el complejo **28**, con un ligando diferente, conduce al

⁴¹ Singh, K. S.; Svitlyk, V.; Mozharivskiy, Y. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1020.

esperado triazol **29** de acuerdo a la reactividad habitual de los complejos Ru-azida (Esquema 17).⁴²

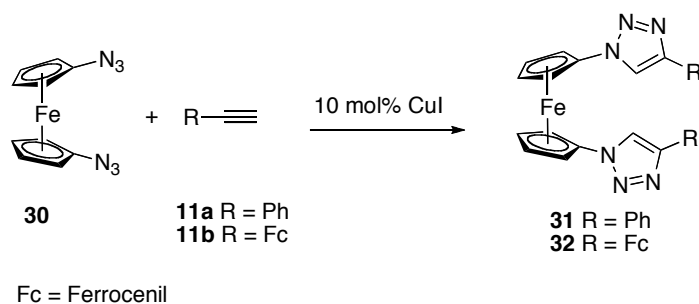


Esquema 17

Cicloadiciones de Tipo 2: Siemeling y Rother⁴³ publicaron en 2009 el primer ejemplo de CuAAC en ferroceno bisazidas. La bisazida metálica **30** reaccionó con distintos alquinos orgánicos y organometálicos **11a,b** formando los triazoles monometálicos **31** y trimetálicos **32**. A pesar de que en algunos casos las reacciones no fueron muy limpias y de que necesitaron altas cargas de catalizador de Cu(I), estos autores fueron capaces de demostrar la posibilidad de utilizar una reacción “click” para la obtención de especies polimetálicas discretas en un solo paso de reacción (Esquema 18).

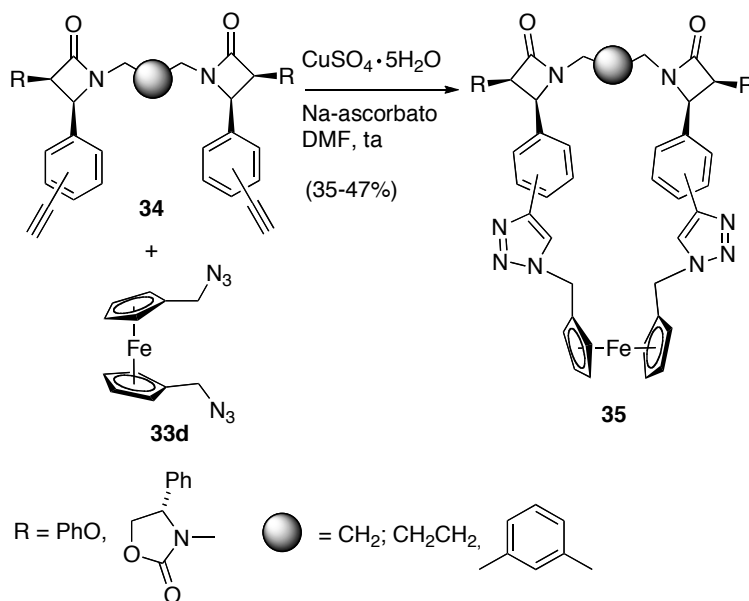
⁴² Singh, K. S.; Thöne, C.; Kollipara, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4222.

⁴³ Siemeling, U.; Rother, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1055.



Esquema 18

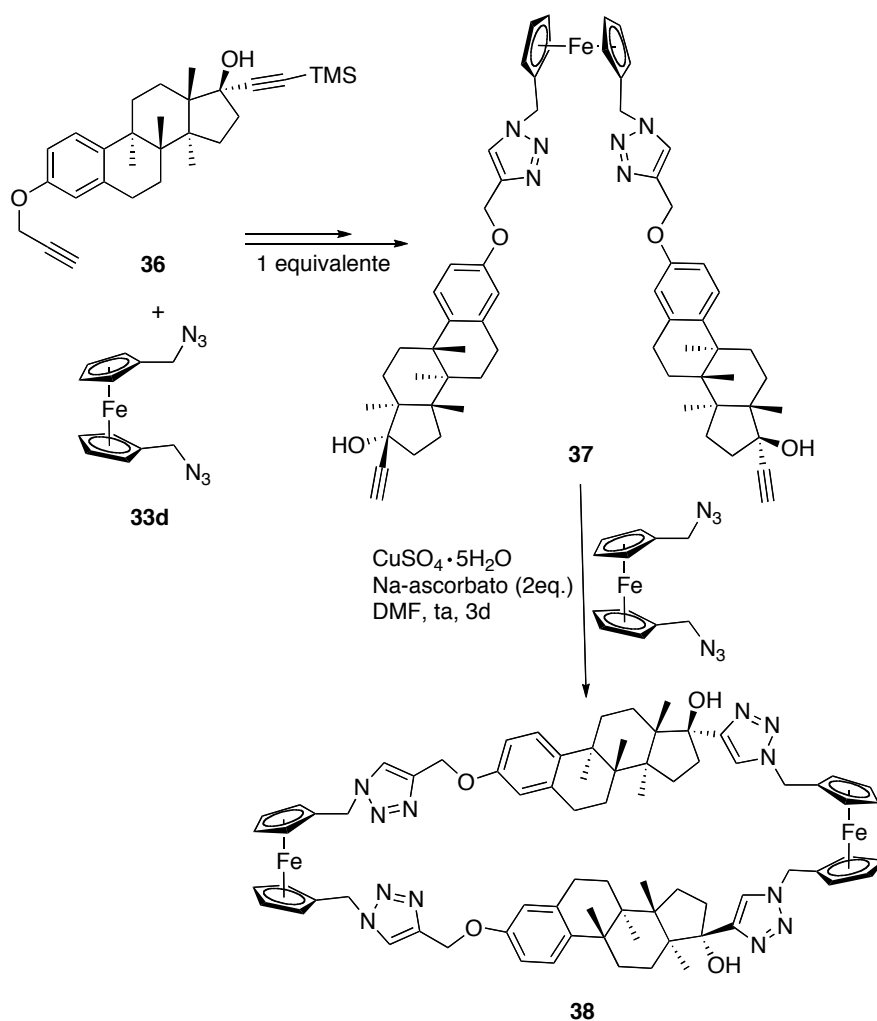
En nuestro grupo de investigación hemos utilizado la ferrocenil bisazida **33d** para preparar, desde las bis- β -lactamas de cadena abierta **34**, los macrociclos **35** consiguiendo de esta manera, incluir una estructura de bis- β -lactama en una especie dimetálica. El proceso se ha llevado a cabo tanto en su versión racémica como quiral (Esquema 19).⁴⁴



Esquema 19

⁴⁴ Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1592.

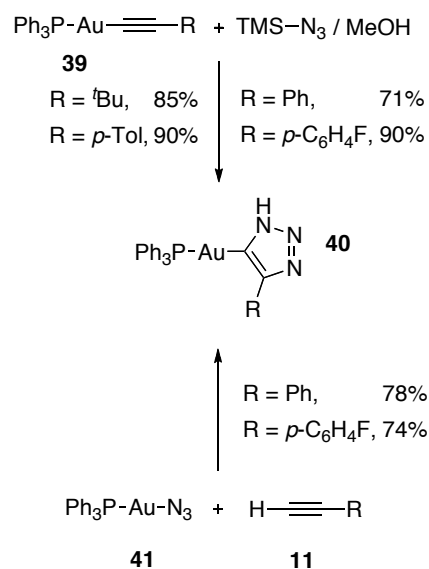
La ferroceno diazida **33d** nos ha permitido la preparación secuencial de los macrociclos basados en estrona **38**⁴⁵ desde el bisalquino **36** a través de los dímeros monometálicos de cadena abierta **37** (Esquema 20). Esta secuencia sintética implica una primera reacción CuAAC para incorporar la estrona protegida **36** a la especie metálica, la desprotección del segundo fragmento alquínico de la estrona, y el cierre final al macrociclo **38** con una segunda CuAAC. Se demuestra así la potencia sintética de la metodología CuAAC y su compatibilidad tanto con la formación de macrociclos de gran tamaño como con la existencia de distintos grupos funcionales y centros asimétricos en los productos de partida.



Esquema 20

⁴⁵ (a) Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798. (b) Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555.

Cicloadiciones de Tipo 3: Tan sólo se conocen unos pocos ejemplos de reacción CuAAC en los que se haga reaccionar una azida orgánica con un complejo metálico que soporta un ligando η^1 -alquino. La mayoría de los publicados hasta ahora utilizan un reactivo η^1 -alquino-[M] estequiométrico, equivalente al intermedio η^1 -alquino-[Cu] que se propone en el mecanismo de la CuAAC. Uno de estos escasos ejemplos lo constituye la reacción de los acetiluros de oro **39** con TMSN_3 , que proporciona los triazoles derivados de oro **40**. Se conoce asimismo la aproximación inversa desde las azidas de oro **41** y los fenilacetilenos **11**, que proporciona los mismos triazoles **40** con rendimientos excelentes (Esquema 21).⁴⁶

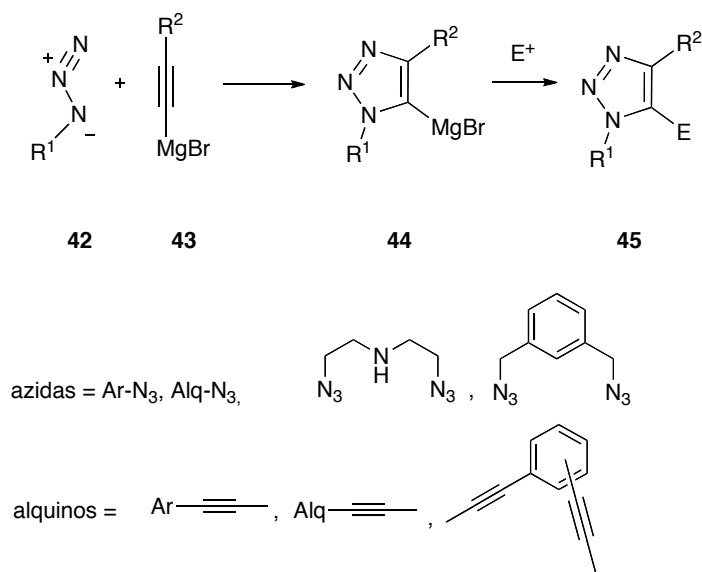


Esquema 21

La reacción exotérmica, no catalizada, entre las azidas **42** y acetiluros de litio o magnesio **43** produce, de manera regioselectiva, el intermedio 5-metalotriazólico 1,4-disustituido **44** (Esquema 22). Este intermedio puede reaccionar con diferentes electrófilos para proporcionar los triazoles trisustituidos **45**.⁴⁷

⁴⁶ Partyka, D. V.; Updegraff III, J. B.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Organometallics* **2007**, *26*, 183.

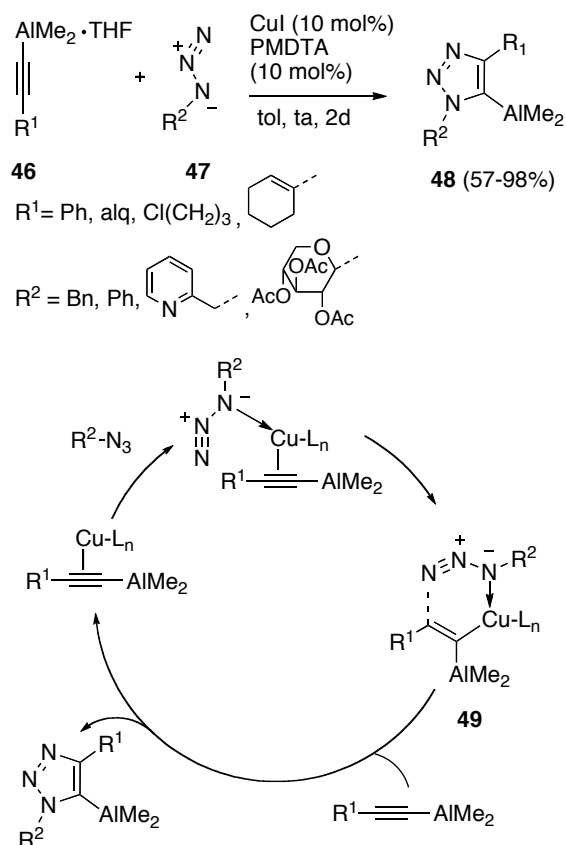
⁴⁷ Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.



Esquema 22

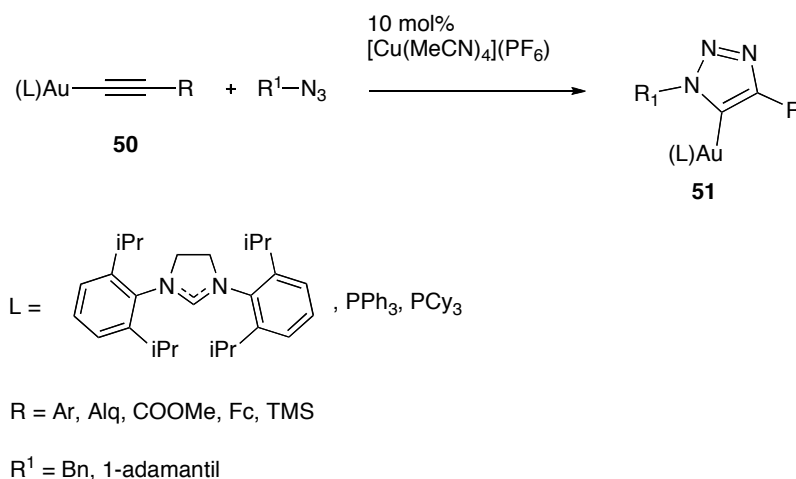
También se ha descrito la reacción del alquinilaluminio **46** con las azidas **47** en presencia de Cu(I) y [Me₂N(CH₂)₂]₂NMe (PMDTA) que conduce, de manera prácticamente cuantitativa, al triazol **48**. Esta reacción se ha generalizado para distintas azidas y alquinildimetilalanos y, aunque no se conoce el mecanismo detallado, se propone un intermedio bimetálico **49** para explicar la selectividad observada (Esquema 23).⁴⁸

⁴⁸ Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2607.

**Esquema 23**

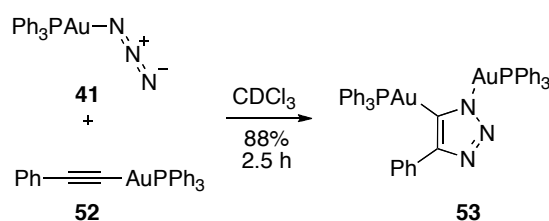
Un último ejemplo para esta aproximación lo constituye la reacción de los alquil carbenos *N*-heterocíclicos de Au(I) **50** que son capaces de reaccionar con azidas en presencia de un 10% de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4](\text{PF}_6)$ como catalizador y que nuevamente permiten obtener los correspondientes triazoles de Au(I) **51**. Cuando los alquinos son bimetalicos Au-Fe (**50**, R= Fc), se forman los triazolatos bimetalicos. No obstante, aún no se ha descrito la utilización de azidas metálicas, lo que en estos procesos permitiría la obtención de especies trimetalicas (Esquema 24).⁴⁹

⁴⁹ Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff III, J. B.; Deligonul, N.; Gray, T. G. *Organometallics* **2009**, *28*, 6171.



Esquema 24

Finalmente, se ha descrito la denominada “versión inorgánica” de una reacción click donde se hace reaccionar, en ausencia de catalizador, la azida de oro **41** con el Au-acetileno **52**, siendo el producto de reacción el triazol **53** (Esquema 25).⁵⁰



Esquema 25

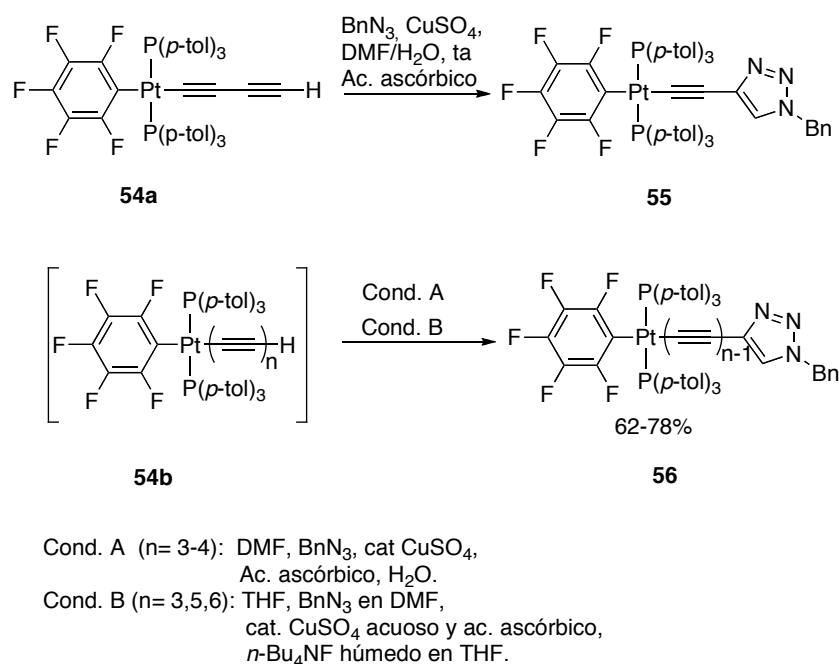
Cicloadiciones de Tipo 4: Aunque la cuarta aproximación para estas cicloadiciones es la más utilizada, por ejemplo, en procesos de inmovilización de estructuras bi- y polimetálicas, y preparación de materiales poliméricos o dendrímeros,³⁷ ésta permanece

⁵⁰ del Castillo, T. J.; Sarkar, S.; Abboud, K. A.; Veige, A. S. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8140.

³⁷ Revisiones generales seleccionadas para distintos campos de la química: Ácidos nucleicos: (a) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1258. (b) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schizani, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (c) Líquidos iónicos: Li, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7842. (d) Dendrímeros: Astruc, D.; Liang, L. Y.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 630. (e) Farmacología: Lallana, E.; Fernández-Trillo, F.; Sousa-Herves, A.; Riguera, R.; Fernández-Megia, E. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 902. Ciencia de Materiales y polímeros: (f) Kempe, K.; Krieg, A.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 176. (g) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. Geles (h): Yigit, S.; Sanyal, R.; Sanyal, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2648. (i) Nanotubos: Clave, G.; Campidelli, S. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1887. Cromatografía: (j) Chu, C. H.; Liu, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2177. Sensores químicos: (k) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848. Radioquímica: (l) Glaser, M.; Robins, E. G. *J. Lab. Comp Radiopharm.* **2009**, *52*, 407. Bioconjugación: (m) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Bioth. Radiopharm.* **2009**, *24*, 289.

prácticamente inexplorada en cuanto a la preparación de especies discretas mono- y polimetálicas.

Gladysz aplicó el protocolo CuAAC en la funcionalización de complejos de platino como **54a-b** que tienen cadenas poliínicas y proporcionan, de una manera sencilla, los correspondientes triazoles **55** y **56** con muy buenos rendimientos. Estos complejos con cadenas poliínicas terminales suelen ser muy inestables por lo que la aplicación de la metodología CuAAC supone una manera sencilla de atraparlos y evitar su fácil descomposición. Viendo como actúan los triazoles como grupos estabilizadores de este tipo de cadenas poliínicas, se puede vislumbrar su uso potencial para la obtención de cadenas mucho más largas (Esquema 26).⁵¹



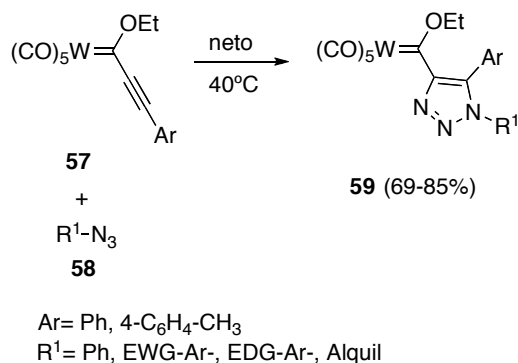
Esquema 26

Es también interesante el ejemplo de cicloadición de un triple enlace no terminal, en los alcoxialquil complejos de Fischer **57**, con las azidas **58** y que fue descrito⁵² simultáneamente al desarrollo de esta Tesis Doctoral. En este caso, y dada la fuerte

⁵¹ Gauthier, S.; Weisbach, N.; Bhuvanesh, N.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 5597.

⁵² Chakraborty, A.; Dey, S.; Sawoo, S.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 6619.

desactivación del triple enlace, el proceso se puede realizar sin catalizador, la selectividad es completa, y aunque el mecanismo propuesto es concertado, no puede ser descartado un proceso por pasos (Esquema 27).⁵³



Esquema 27

A la vista de todas las aproximaciones y ejemplos comentados, se puede concluir que si bien la denominada “click chemistry” ha demostrado ampliamente su utilidad para construir estructuras modulares en la Química Orgánica clásica, su utilización en la preparación de especies multimetálicas discretas y sus posibles aplicaciones es un campo lleno de oportunidades.

⁵³ Ejemplos recientes de nuestros laboratorios: (a) Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892. (b) Rivero, A. R.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648-6652.

II.2. Discusión de resultados.

Uno de los objetivos generales de nuestro grupo de investigación persigue la síntesis de complejos carbénicos polimetálicos. Teniendo en cuenta la demostrada eficacia de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre en el ensamblaje de estructuras organometálicas, y la potencia sintética que puede desarrollarse mediante esta estrategia, nos proponemos la obtención de estructuras polimetálicas por reacción de alquilalquil complejos de Fischer y distintas azidas orgánicas. El desarrollo del método permitiría obtener nuevos di- tri- y hasta tetra-carbenocomplejos de Fischer con distintos metales y fragmentos triazólicos.

El uso de carbenos de Fischer di- y polimetálicos⁵⁴ como sustratos de partida para las reacciones CuAAC, estaría limitado, ya que su reacción con bis- o poliazidas conduciría a la polimerización de los complejos carbénicos. La situación inversa, es decir, el uso de un monoalquilalquil carbeno del grupo 6 (Fischer) y di- o poliazidas debería formar estructuras polimetálicas, en principio útiles en la síntesis de moléculas orgánicas complejas, ya que el centro metálico no debería afectarse por la reacción de cicloadición.

Se sabe asimismo que la reactividad de los complejos de Fischer del grupo 6 con 1,3-dipolos, depende de la naturaleza de ambos reactivos, y que habitualmente se producen mezclas de compuestos.^{2p,55} Sin embargo, cuando se utiliza cobre como catalizador del proceso, éste transcurre a través de un mecanismo diferente, obteniéndose los productos con total regioselectividad.

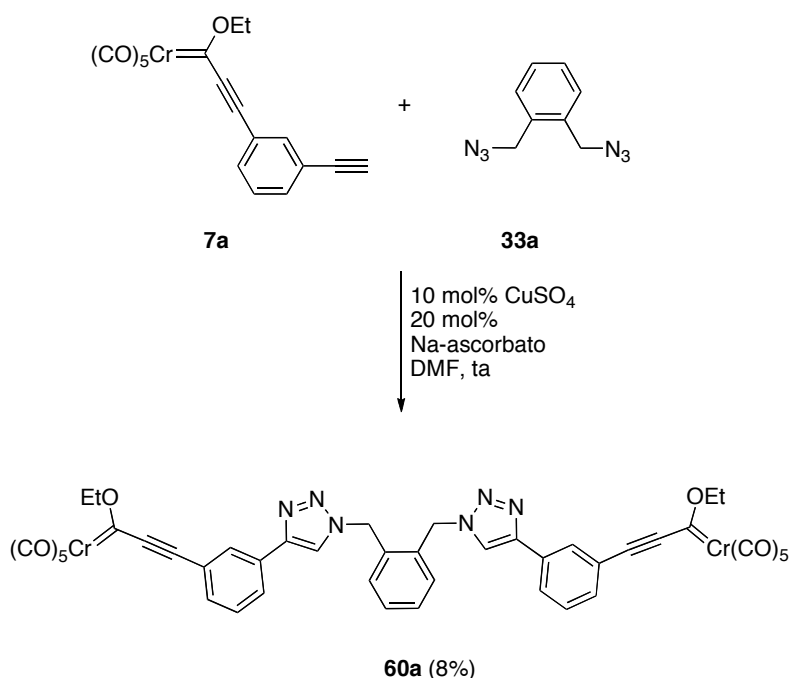
⁵⁴ Bezuidenhout, D. I.; Lotz, S.; Liles, D. C.; van der Westhuizen, B. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 479.

^{2p} Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2259.

⁵⁵ Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 551.

II.2.1. Reacción de CuAAC sobre alcoxycarbenos de Cr(0).

En las condiciones de reacción previamente utilizadas por nuestro grupo,^{45b} se hicieron reacciones de las diazidas **33** con los alcoxialquinilcarbenos **7**. Así, sobre una disolución de **7a** y la azida **33a** en DMF desoxigenada se añadió un 10% mol. de CuSO₄·5H₂O en presencia de un 20% mol. de ascorbato sódico. Después de dos horas se observó la desaparición completa del producto de partida. Sin embargo, el análisis del crudo de reacción por RMN reveló que el complejo bis-carbeno **60a** esperado, se formó con un rendimiento muy bajo (<10%) (Esquema 28).



Esquema 28

Para optimizar las condiciones de reacción, se realizaron pruebas en distintos disolventes, como THF, MeCN o Et₂O, manteniendo el sistema CuSO₄·5H₂O/ascorbato como fuente de Cu(I), pero de nuevo se obtuvieron bajos rendimientos. Las diferentes mezclas de CuI y bases (Et₃N, 2,6-lutidina, DIPEA y K₂CO₃) se ensayaron en diferentes

^{45b} Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555.

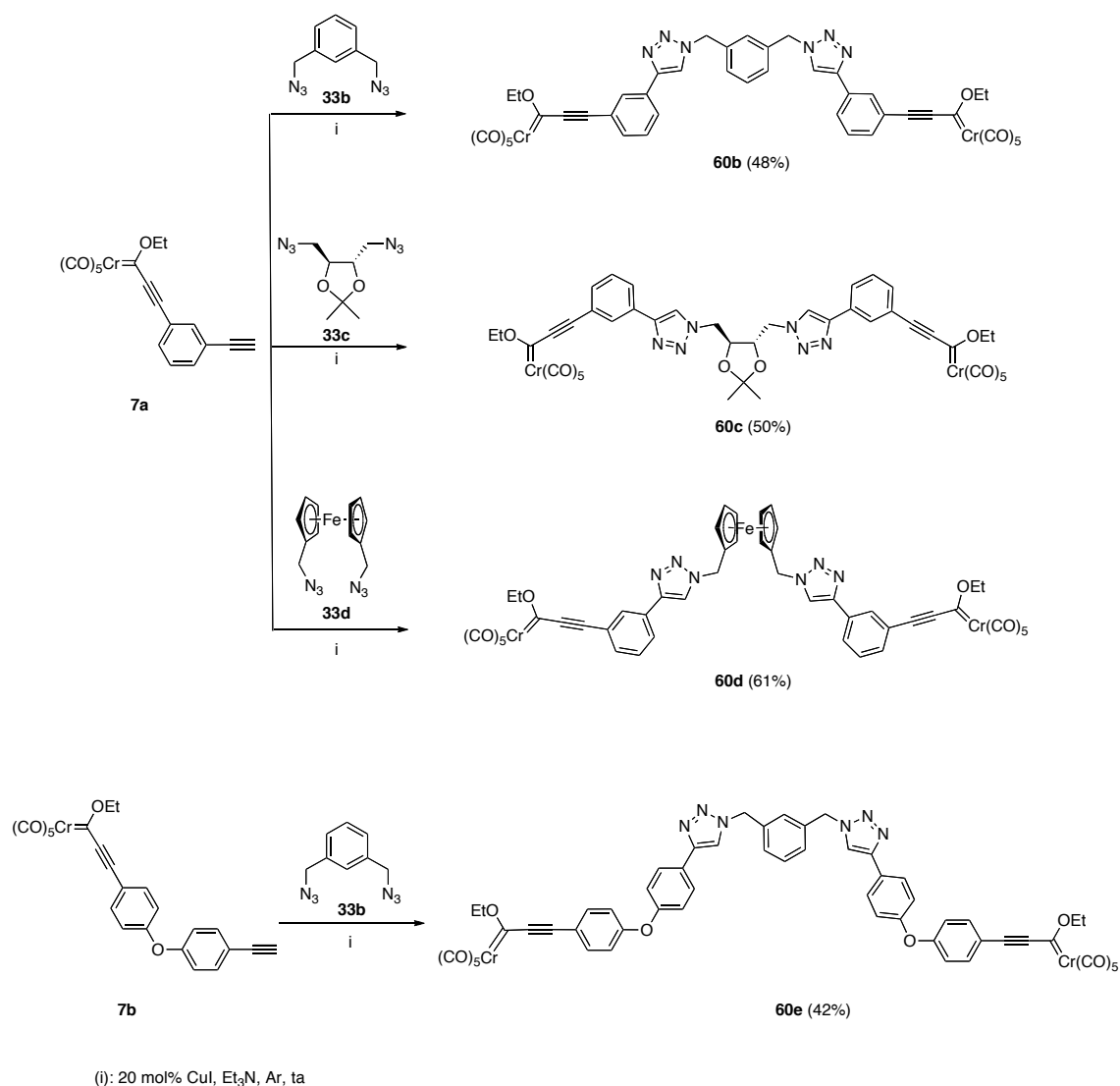
disolventes (CHCl₃, MeCN, THF, Et₂O, CH₂Cl₂). Los resultados obtenidos para la síntesis del complejo **60a** en las distintas condiciones ensayadas se indican en la Tabla 1. Las mejores condiciones de reacción son Et₃N como base, en CHCl₃ anhidro y con una carga catalítica 20% molar de CuI con respecto al complejo carbénico **7**, lo que permitió obtener el complejo **60a** con un 34% de rendimiento. El uso de CuCl, como fuente de Cu(I) sólo produjo trazas de este complejo bis-carbénico.

Tabla 1

Cat.	Base	Disolvente	60a (%)	t (h)
CuSO ₄ ·5H ₂ O (10%)		DMF	<10	2
Ascorbato sódico (20%)		THF	<10	24
		MeCN	<10	24
CuCl	2,6-lutidina	MeCN	<10	12
	2,6-lutidina	CHCl ₃	32	12
	Et ₃ N	CHCl ₃	34	12
		MeCN	28	24
		THF	29	12
CuI	Et ₃ N	CHCl ₃	34	12
	DIPEA	CHCl ₃	22	24
	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	n.r.	>5 días

Ensayos de optimización de la reacción de **7a** y **33a**

Las condiciones de reacción óptimas para la formación de **60a** se utilizaron para preparar una serie de alcoxicomplejos bis-carbénicos de Cr(0) con distintos espaciadores. Así, se hizo reaccionar el complejo carbénico de Cr(0) **7a** con la bis-azida **33b**, la azida quiral **33c** y la bis-azida derivada de ferroceno **33d**, obteniéndose los correspondientes bis-carbenos **60b-60d** (Esquema 29). Estos compuestos se aislaron por cromatografía en columna como derivados estables y con unos rendimientos que van del 48% al 61%.



Esquema 29

A continuación se estudió la reactividad del complejo **7b** con la bis-azida **33b**. En las condiciones antes descritas se obtuvo el complejo bis-carbeno de Cr(0) **60e** con un rendimiento del 42% (Esquema 29). Los resultados obtenidos confirman la viabilidad de la propuesta de una reacción CuAAC para preparar complejos bis-carbénicos bimetálicos. Las condiciones de reacción (CuI/Et₃N) son compatibles con el fragmento metal-carbeno del complejo de partida, el proceso ocurre con total regioselectividad y permite la obtención de una serie de nuevas estructuras modificando el alquil carbeno de partida y/o la bis-azida utilizada como espaciador.

Estos resultados demuestran la eficacia de la reacción de los complejos alcoxycarbeneo de cromo(0) **7** con sustituyentes ariletinil con bisazidas **33** para la obtención de los correspondientes carbenos de Cr(0) bimetalicos o, en el caso de la azida derivada de ferroceno, trimetalicos.

Los rendimientos, aunque no son altos (40-60%), se encuentran entre los más elevados previamente descritos para la síntesis de bis-carbenos metálicos,^{2m} y demuestran la compatibilidad de complejos carbeneo de Cr(0) de tipo Fischer con catalizadores de Cu(I) (tanto generados *in situ* desde Cu(II) como preformados) en las reacciones de CuAAC. Esto es notable dada la conocida habilidad de diversos metales de transición a la transmetalación con el centro metálico de Cr(0).²⁸

II.2.2. Reacciones de CuAAC sobre aminocarbenos de Cr(0) y W(0).

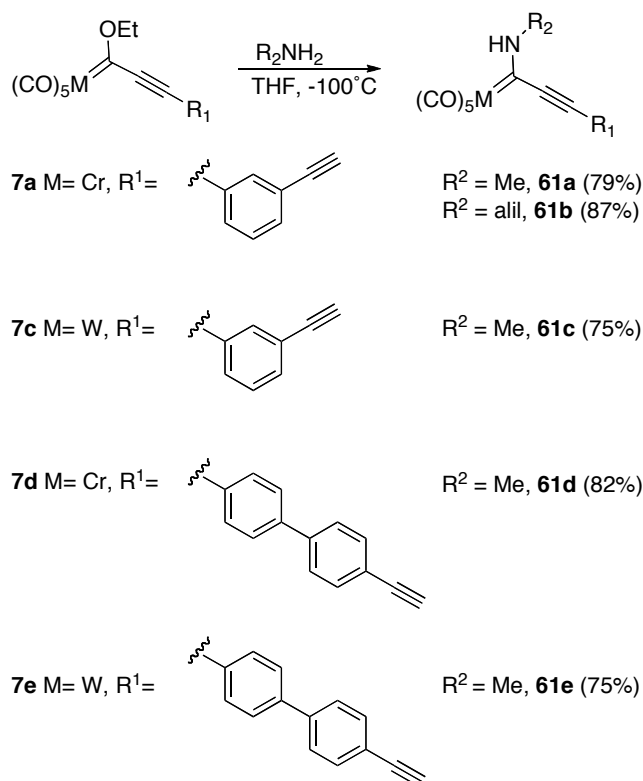
Los rendimientos moderados obtenidos en las reacciones descritas en el Esquema 29 podrían deberse a la inestabilidad inherente de los complejos alcoxycarbeneo de cromo(0) y/o a transmetalación parcial con el Cu(I), lo que generaría nuevos complejos de tipo carbénico no aislables. Estos dos problemas se minimizan cuando se utilizan como complejos de partida, aminocarbenos de tipo Fischer. Los complejos aminocarbénicos son bastante más estables que sus homólogos oxigenados y tienen menor tendencia a experimentar procesos de transmetalación.

La utilización de aminoalquilcomplejos como productos de partida se estudió a continuación. Se sintetizaron entonces los complejos aminocarbeneo de cromo(0) y wolframio(0) **61a-e** por aminólisis de los correspondientes alcoxycomplejos. La reacción de los alcoxycomplejos **7** con metil- o alilamina a -100 °C para evitar la

^{2m} Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591.

²⁸ Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

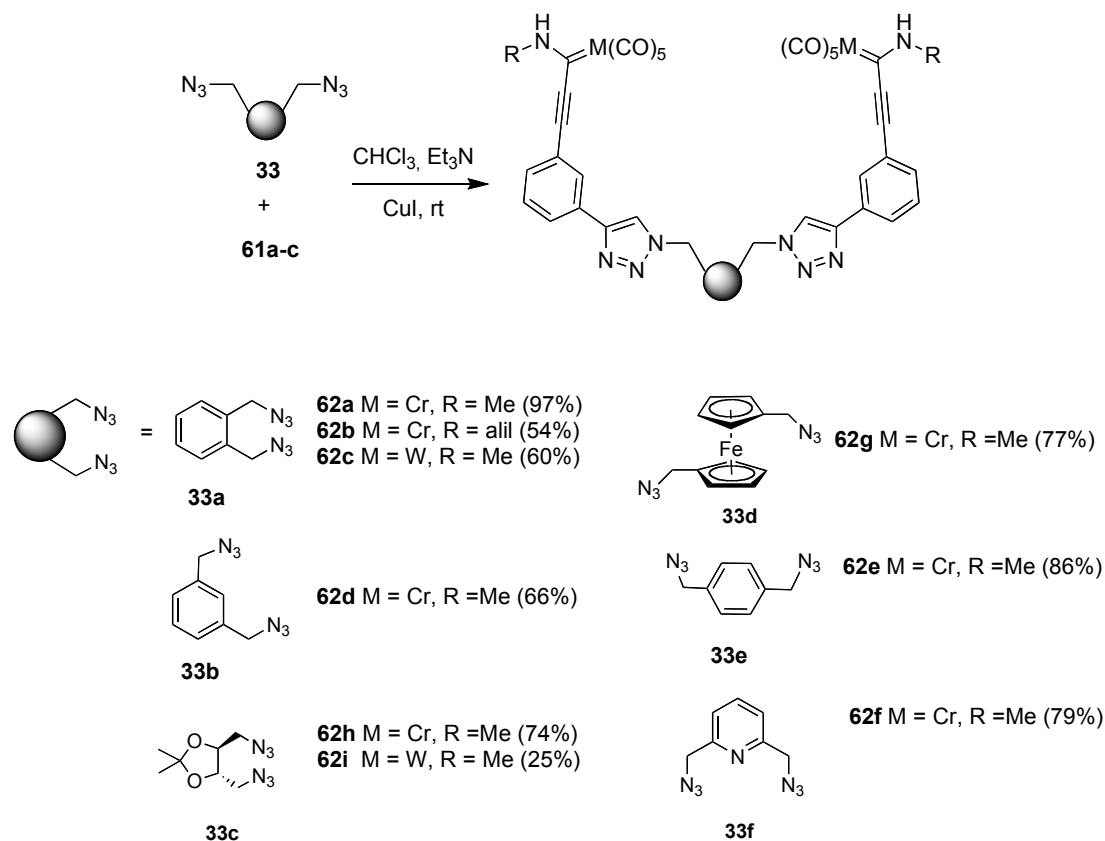
adición conjugada competitiva,⁵⁶ formó los metil- o alilaminocomplejos **61** respectivamente. Los complejos **61** se obtuvieron con excelentes rendimientos y como un único isómero en todos los casos (Esquema 30).



Esquema 30

Los complejos **61a-c** se hicieron reaccionar con las azidas **33a,b,e** que poseen un patrón de sustitución en el anillo aromático *o*-, *m*- y *p*- respectivamente, con la 2,6-bis(azidometil)piridina **33f** y con la bisazida derivada de ferroceno **33d**. En prácticamente todos los casos se obtuvieron los correspondientes complejos bimetalícos **62a-i** con rendimientos buenos o excelentes (Esquema 31).

⁵⁶ (a) Fischer, E. O.; Kreissl, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, C45. (b) Fischer, E. O.; Kalder, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *131*, 57. (c) Duetsch, M.; Stein, F.; Lackmann, R.; Pohl, E.; Herbst-Irmer, R.; de Mejiere, A. *Chem. Ber.* **1992**, *7*, 125, 2051. (d) Aumann, R.; Hinterding, P. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2765. (e) Moretó, J. M.; Ricart, S.; Dötz, K. H.; Molins, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 62. (f) Duetsch, M.; Stein, F.; Funke, F.; Pohl, E.; Herbst-Irmer, R.; de Mejiere A. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2535.

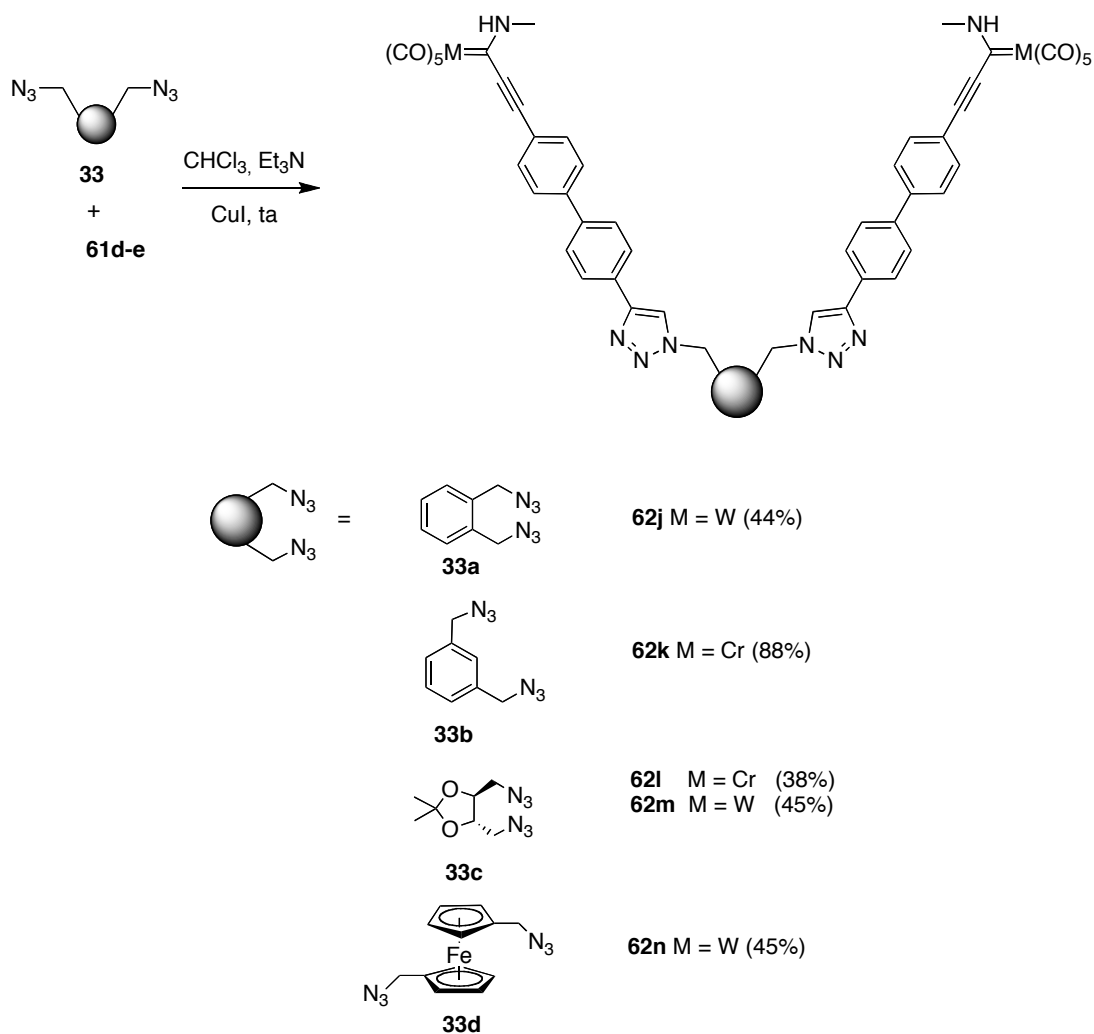


Esquema 31

Los buenos rendimientos obtenidos en la reacción entre los complejos **61** y las azidas **33** corroboran la hipótesis inicial sobre la inestabilidad de los complejos alcoxycarbene de cromo(0) en las condiciones de ciclación, como la probable causa de los rendimientos moderados obtenidos con estos sustratos. Los datos espectroscópicos de los complejos **62** son coherentes con la simetría impuesta por el espaciador. Sin embargo, las señales de ^{13}C RMN correspondientes al carbono carbénico y al $\text{CH}_3\text{NH-}$ de **62a-i** están desdobladas debido a la isomería *E/Z* a través del enlace $\text{C}(\text{carbénico})\text{-N}$. Como ejemplo, cuando se registra el espectro ^1H RMN del complejo **62e** recientemente sintetizado, éste presenta un solo doblete ($\delta = 3.54$ ppm, $J = 4.8$ Hz) asignado al metilo del grupo $\text{CH}_3\text{NH-}$. La irradiación de la señal correspondiente al protón amínico a 10.89 ppm provoca el desacoplamiento del mencionado doblete, lo que confirma la existencia de un único isómero *Z* en los dos fragmentos carbénicos. Cuando este

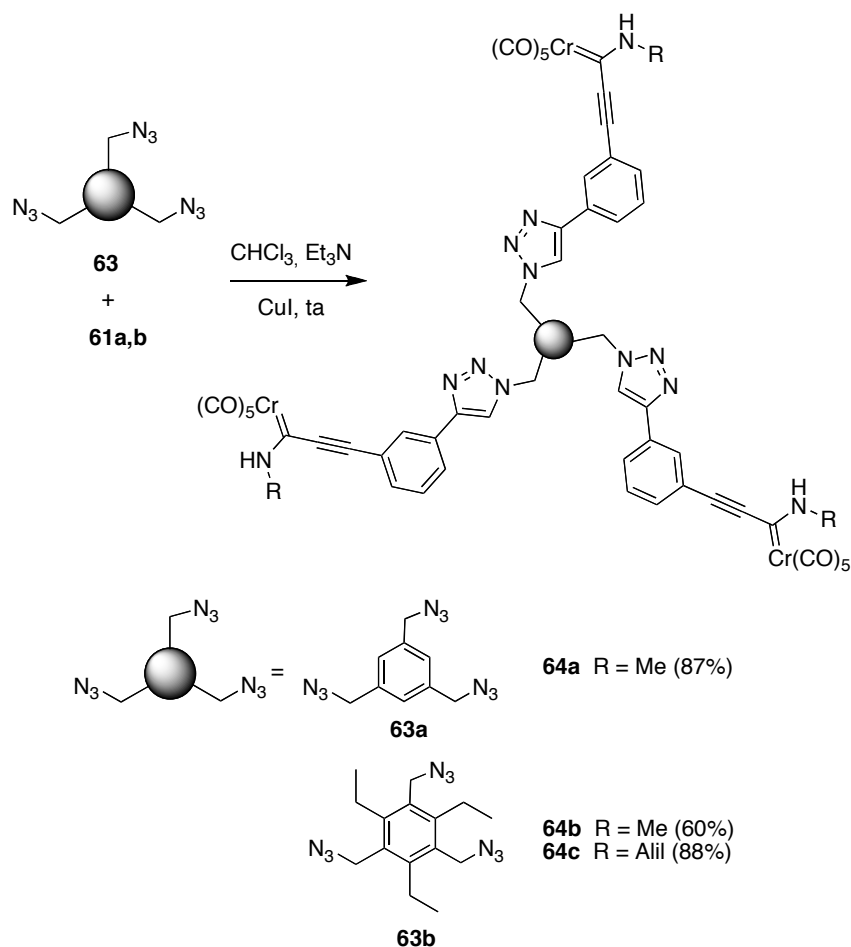
complejo se mantiene varias horas en disolución, se observa la aparición de un nuevo doblete debido a la isomerización parcial del isómero *Z* a su isómero *E* junto a la aparición de producto de descomposición. El nuevo doblete a 4.77 ppm puede asignarse al isómero *E* y justifica la duplicidad de señales observado en ^{13}C RMN para ambas señales, el CH_3NH (39.8, 39.7 ppm) y el carbono carbénico (249.3, 249.0 ppm).

Los complejos **61d-e** tienen un espaciador de tipo bifenilo entre el triple enlace terminal y el fragmento carbénico. Estos complejos se hicieron reaccionar con las azidas **33a-d** formando los correspondientes complejos bis-carbénicos **62j-n** (Esquema 32). Los complejos **62j-n** se obtienen con rendimientos inferiores a los anteriormente preparados **62a-i**, con la excepción del complejo **62k** que se obtiene con un rendimiento del 88%. En cualquier caso, los rendimientos de los productos puros son superiores al 45%. Es destacable que esta reacción permite la preparación de estructuras extendidas con un fragmento carbénico metálico en cada extremo.



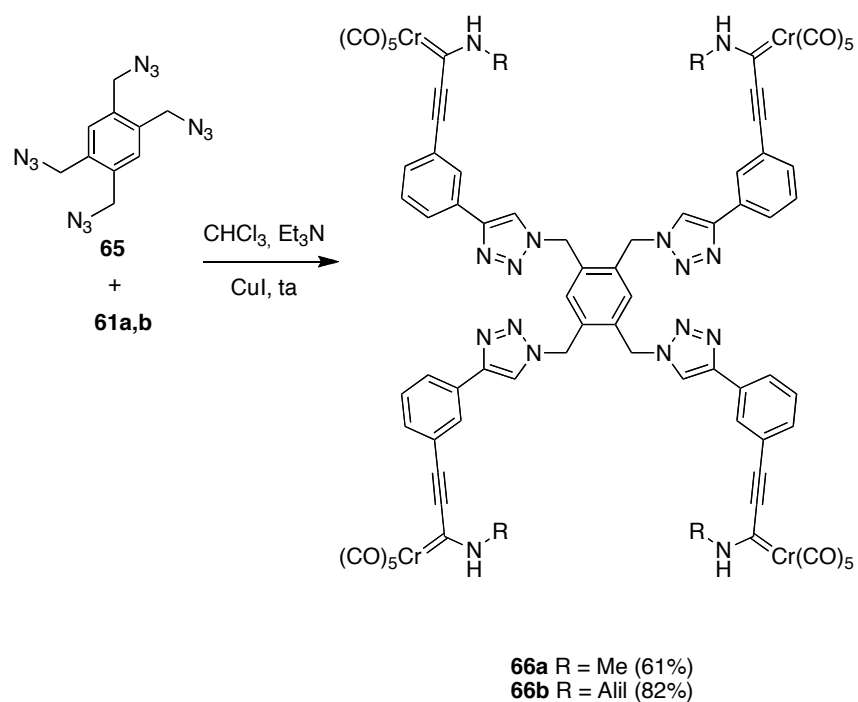
Esquema 32

Con el fin de obtener estructuras aún más funcionalizadas, las triazidas **63**, que poseen un eje de simetría C_3 , se hicieron reaccionar con los complejos **61a,b** lo que permitió obtener los complejos trimetálicos **64** con excelentes rendimientos. Los compuestos **64** se obtienen como isómeros únicos en relación al enlace C(carbeno)-N (^1H RMN). De nuevo los datos espectroscópicos de los compuestos **64** son similares (excepto por las señales atribuibles al espaciador azida) a los monocarbenos **61** debido al elevado nivel de simetría aportado por el espaciador (Esquema 33).



Esquema 33

Finalmente, la tetra-azida **65** se hizo reaccionar con los complejos **61a,b**. De nuevo, las reacciones transcurrieron con excelentes rendimientos, obteniéndose los derivados tetracarbénicos **66a,b** como isómeros únicos. Los datos espectroscópicos de los complejos **62**, **64**, y **66** tienen un patrón sencillo debido al alto nivel de simetría impuesto por el espaciador. Como se observó previamente en los complejos **62**, el carbono del grupo CH_3NH y el carbono carbénico de los complejos **64b** y **66a,b** están desdoblados debido a la isomería *E/Z* del enlace C–N. Esta isomerización se produjo después de varias horas en disolución (Esquema 34).



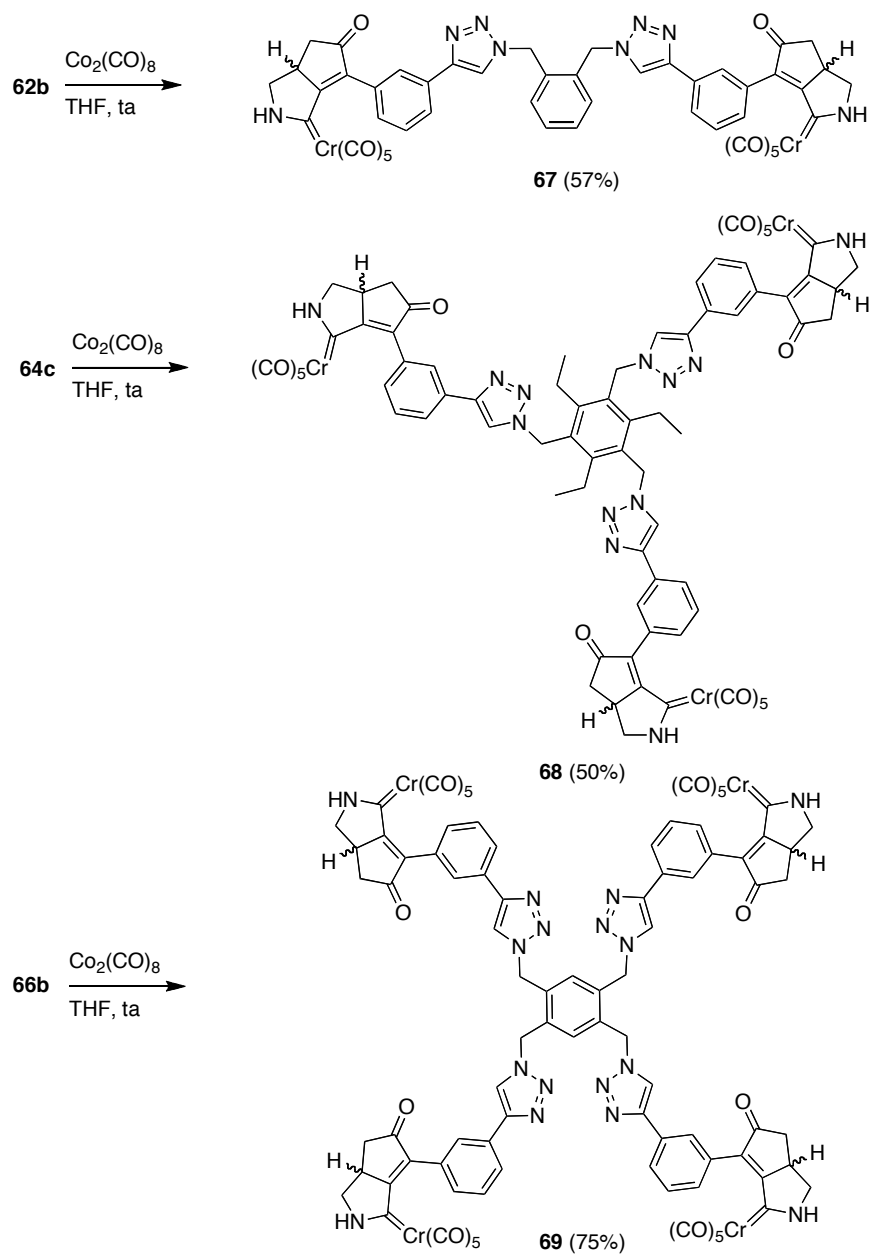
Esquema 34

Los resultados recogidos en los Esquemas 31-34 muestran como, utilizando una aproximación sintética sencilla, se pueden obtener estructuras polimetálicas altamente simétricas con rendimientos de buenos a excelentes. Tanto los espaciadores como los sustratos metal-carbeno son fácilmente accesibles, las reacciones no requieren condiciones especiales y los compuestos **62**, **64** y **66** son estables a 0°C durante meses. Estas propiedades hacen que estas estructuras puedan ser buenos sustratos para posteriores aplicaciones prácticas.

Como una aplicación preliminar de estos polycarbenos metálicos se estudió la modificación periférica del fragmento metal-carbeno utilizando la reacción de Pauson-Khand⁵⁷ con el objetivo de obtener complejos modificados manteniendo el fragmento metálico intacto. De esta forma se podrían realizar modificaciones posteriores en el

⁵⁷ (a) Jordi, L.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Moretó, J. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2808. (b) Polo, R.; Moretó, J. M.; Schick, U.; Ricart, S. *Organometallics* **1998**, *17*, 2135. Revisiones sobre la reacción de Pauson-Khand: (c) Gibson, S. E.; Mainolfi, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022. (d) N. E. Schore *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. (e) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911. (f) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32. (g) Shibata, T. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 2328.

fragmento metálico de los productos obtenidos.⁵⁸ Los complejos **62b**, **64c** y **66b** se trataron con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en THF a temperatura ambiente. Después de 1.5 horas se observó la formación de un nuevo complejo y la total desaparición de los compuestos de partida. Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en gel de sílice, y los complejos **67-69** se obtuvieron con buenos rendimientos (Esquema 35)



Esquema 35

⁵⁸ Ramírez-López, P.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3538.

Es destacable que, por ejemplo, en la síntesis del complejo **69** se han formado en un solo paso de reacción, doce nuevos enlaces C–C, con cuatro procesos de inserción CO simultáneos. El aducto final de Pauson-Khand periféricamente modificado se obtiene con un rendimiento del 75% en producto puro. Obviamente, los complejos **67-69** se obtienen como mezclas inseparables de diasterómeros aunque al igual que en los casos anteriores, tanto sus espectros de ^1H como de ^{13}C RMN son sencillos, debido a su elevado grado de simetría. Por ejemplo, en el complejo **69** (un sólido naranja) sólo dos señales son asignables al carbono carbénico (255.3 y 255.0 ppm), otras dos para los grupos CO del fragmento $\text{Cr}(\text{CO})_5$ (223.0 *trans*-CO y 216.9 *cis*-CO) y una única correspondiente a la cetona α,β -insaturada (178.7 ppm). Estos datos espectroscópicos reflejan el elevado grado de simetría y descartan la posibilidad de la existencia de mezcla de aductos derivados de la reacción de Pauson-Khand en, por ejemplo, tres de los cuatro fragmentos metálicos. Estos argumentos son también válidos para los compuestos **67** y **68**.

Las reacciones descritas en el Esquema 35 demuestran que las reacciones CuAAC son válidas para construir estructuras polimetálicas susceptibles de posteriores modificaciones. Los complejos **67-69** mantienen el fragmento metálico lo que hace posibles nuevas modificaciones como se ha demostrado por ejemplo mediante una reacción de Pauson-Khand.

II.2.3. Estudio electroquímico de las nuevas estructuras polimetálicas.

Además del potencial de estos nuevos complejos en la síntesis orgánica y dado el interés especial que tiene el estudio de las propiedades electrónicas de compuestos multimetálicos,^{59,60} la presencia de varios centros metálicos en los compuestos **60**, **62**, **64**, **66** y **67-69** unida a la posibilidad de variación en los espaciadores o la subsecuente modificación periférica de los compuestos preformados sin pérdida del fragmento metálico, hace de esta nueva serie de complejos carbénicos, sustratos adecuados para el estudio de su comportamiento en cuanto a procesos de transferencia monoeléctrica SET (single electron transfer), tanto en medios convencionales como no convencionales.

Por lo tanto, se estudió el comportamiento electroquímico de los complejos **60a-e**. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 8 y en la Tabla 2. Todos los bis-carbenos **60** presentan una onda de oxidación irreversible en el rango de $E_{p,a} = 1.07-1.14$ V y dos ondas de reducción irreversibles entre $E_{p,c} = -0.81$ y -0.89 V y $E_{p,c} = -1.06$ y -1.35 V, atribuibles a los fragmentos metálicos. Como era de esperar, los valores de $E_{p,a}$ son menores que los del correspondiente complejo mononuclear **7a**⁶¹ lo que podría explicarse por la presencia de los fragmentos triazólicos ricos en electrones conjugados con el anillo aromático. El complejo derivado de ferroceno **60d**, presenta dos ondas de oxidación a $E_{p,a} = 0.77$ V y a $E_{p,a} = 1.07$ V, siendo la primera asignable al fragmento de

⁵⁹ El interés en las estructuras polimetálicas, polímeros y su funcionalización ha crecido en los últimos años. Ver, además de otras referencias: (a) Holliday, B. J.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022. (b) Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4979. (c) Northrop, B. H.; Yang, H-B.; Stang, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5896. (d) Wong, W. Y.; Ho, C. L. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2627.

⁶⁰ Los complejos carbénicos del grupo 6 son sustratos excepcionales para el estudio de reacciones SET en medios convencionales y no convencionales: Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Martínez-Álvarez, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 736.

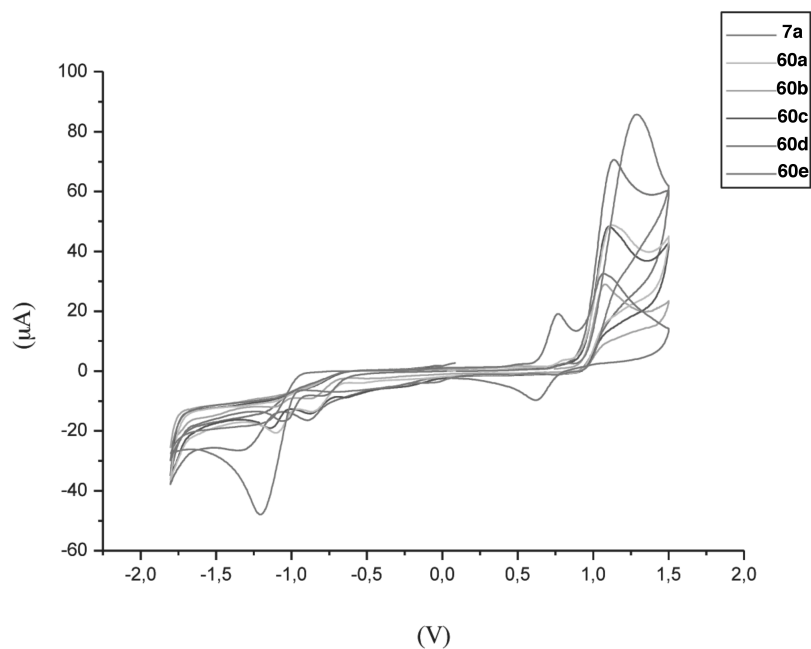
⁶¹ (a) Lloyd, M. K.; McCleverty, J. A.; Orchard, D. G.; Connor, J. A.; Hall, M. B.; Hillier, I. H.; Jones, E. M.; McEwen, G. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 1743. (b) Casey, C. P.; Albin, L. D.; Saeman, M. C.; Evans, D. H. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *155*, C37. (c) Jayapraksh, K. N.; Ray, P. C.; Matsuoka, I.; Bhadbhade, M. M.; Puranik, V. G.; Das, P. K.; Nishihara, H.; Sarkar, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 3851. (d) Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Martínez-Álvarez, R.; Ramírez-López, P.; Kayali, N.; González, A. *J. Mass Spectrom.* **2003**, *38*, 151.

ferroceno.^{61c} Es interesante resaltar que, mientras los complejos **60** tienen una única onda de oxidación, se pueden apreciar dos ondas de reducción, lo que apunta a la formación secuencial de una especie dianiónica. Este comportamiento es comparable al de otros complejos carbénicos tetrametálicos descritos previamente por nosotros.⁶²

Tabla 2

Complejo	Ox.		Red.	
	$E_{p,a}(V)$	$E_{p,c}(V)$	$E_{p,c}(1)(V)$	$E_{p,c}(2)(V)$
60a	+1.12		-0.87	-1.10
60b	+1.07		-0.89	-1.13
60c	+1.10		-0.88	-1.14
60d	+1.07	+0.62	-0.81	-1.06
	+0.77			
60e	+1.14		-0.89	-1.35
7a	+1.29		-1.20	

En CH_2Cl_2 con Ag/AgCl 3M como referencia.

**Figura 8**

^{61c} Jayapraksh, K. N.; Ray, P. C.; Matsuoka, I.; Bhadbhade, M. M.; Puranik, V. G.; Das, P. K.; Nishihara, H.; Sarkar, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 3851.

⁶² Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1237.

La baja solubilidad de una buena parte de los complejos **62**, **64** y **66** en los disolventes usuales para realizar las voltamperometrías, permitió únicamente estudiar los complejos *N*-alil sustituidos (**61b**, **62b**, **64c**, **66b**) y los derivados de la reacción Pauson-Khand (**67-69**). La Tabla 3 y la Figura 9 recogen los datos electroquímicos más destacables correspondientes a dichos complejos.

Tabla 3

Complejo	Ox.		Red.
	$E_{p,a}$ (V)	$E_{p,a(1)}$	$E_{p,c}$ (V)
61b	+1.12		+0.72
62b	+1.14		+0.71
64c	+0.99		+0.76
66b	+1.1		+0.77
67	+0.96	+1.38	-
68	+0.93	+1.28	-
69	+0.93	+1.28	-

En CH₂Cl₂ con Ag/AgCl 3M como referencia

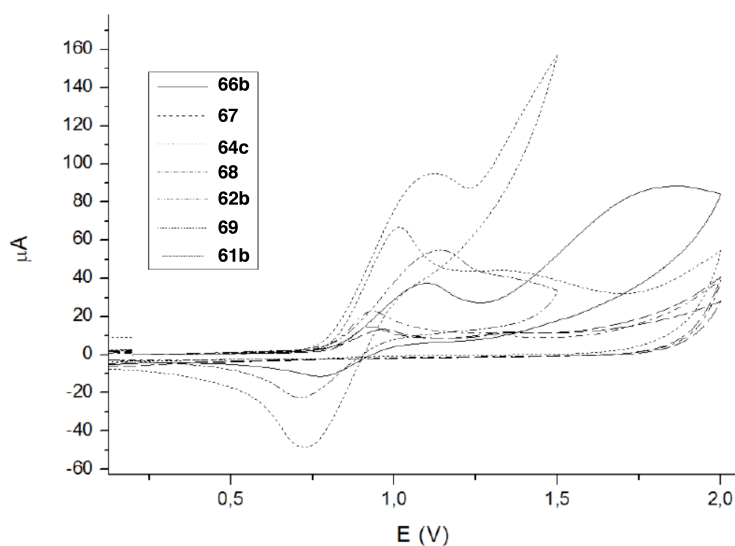
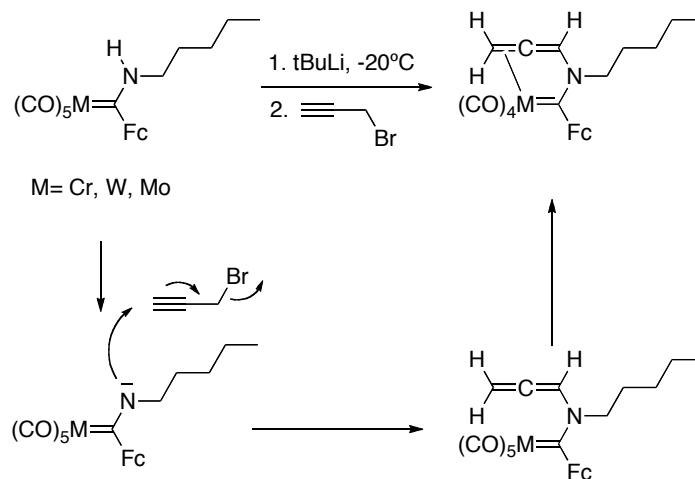


Figura 9

Los complejos **61b**, **62b**, **64c** y **66b** presentan una onda de oxidación quasi-reversible en el rango de $E_{p,a} = 0.99 - 1.14$ V y una onda de quasi-reducción en el rango $E_{p,c} = 0.71 - 0.77$ V.⁶³ Se debe destacar la presencia de una onda reversible en **61b** a $E_{p,a} = 1.12$ y $E_{p,c} = 0.72$ V respectivamente. Este es un hecho llamativo si lo comparamos con sus alcoxycarbenos análogos de Cr(0), que presentan una onda de oxidación irreversible en el rango de $E_{p,a} = 1.07 - 1.14$ V y dos ondas de reducción irreversibles a $E_{p,c} = (-0.81) - (-0.89)$ V y $E_{p,c} = (-1.06) - (-1.35)$ V atribuible a la captura secuencial de un electrón por los fragmentos metálicos. La reversibilidad de la oxidación de los compuestos descritos (Tabla 3 y Figura 9) apunta al fragmento alilamino como responsable de este diferente comportamiento. Es conocido que la isomerización de alquilaminocarbena complejos de Cr(0) a alenilaminocarbena complejos de Cr(0) transcurre con facilidad (Esquema 36).⁶⁴ Este hecho puede explicar la sencilla y reversible oxidación de los alilaminocarbena complejos de la Tabla 3.



Esquema 36

Esta hipótesis está respaldada por la oxidación irreversible sufrida por los complejos **67-69** que no poseen el fragmento alilamino, los cuales muestran dos ondas de oxidación

⁶³ Lage, M. L.; Mancheño, M. J.; Martínez-Álvarez, R.; Gómez-Gallego, M.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 2762, y las referencias ahí citadas.

⁶⁴ López-Cortés, J. G.; Samano-Galindo, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3664.

irreversibles entre $E_{p,a} = 0.93 - 0.96$ y $1.28 - 1.38$ V. Excepto por este comportamiento diferente dependiente de la estructura, se observan pocas diferencias entre los complejos mono-, di- y polinucleares. Este resultado, unido al hecho de como se comportan estos compuestos en la reacción de Pauson-Khand, demuestran que cada centro metálico se comporta de manera independiente.

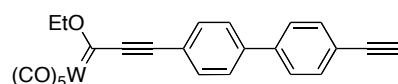
II.3. Conclusiones.

- Se ha desarrollado un método para preparar complejos metal-carbeno polimetálicos de Cr(0) y W(0) utilizando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu de una di-, tri-, o tetra-azida a un complejo metal-carbeno de Fischer con un grupo alquino terminal. La metodología desarrollada es versátil, simple y apta para preparar diversas estructuras con un elevado grado de simetría.
- Los compuestos polimetálicos obtenidos son susceptibles de funcionalización periférica del núcleo metálico mediante una reacción de Pauson-Khand en la que se mantienen los fragmentos metálicos. Estos procesos pueden generar hasta cuatro sistemas bicíclicos [3,3,0] en la periferia de la molécula en una reacción que implica la formación de doce nuevos enlaces C-C, y la inserción simultánea de cuatro grupos CO.
- La electroquímica de los complejos de Fischer preparados en este proyecto demuestra que cada núcleo metálico se comporta como era previsible de manera independiente. Los complejos policarbénicos con un sustituyente alilamino experimentan un proceso de oxidación reversible probablemente debido al sustituyente alilo. Este comportamiento es nuevo en la química de complejos metal-carbeno de tipo Fischer.

II.4. Parte Experimental.

Los compuestos **7a-c**,^{30a} **33a-f**, **63a,b** y **65**^{45b} se sintetizaron siguiendo los métodos previamente descritos.

II.4.1. Síntesis del complejo **7e**.



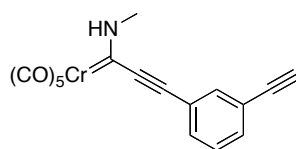
Seguendo el método descrito para su análogo de Cr, a partir de 1.60 g (7.90 mmol) de 4,4'-dietinilbifenilo, 5.4 mL (8.70 mmol) de BuLi (1.6 M en hexano), 2.78 g (7.90 mmol) de W(CO)₆, 3.00 g (15.80 mmol) de sal de Merwein (Et₃OBF₄) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano), se obtienen 1.10 g (1.89 mmol) (24%) de **7e** como un sólido rojo oscuro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78–7.65 (m, 4H), 7.64 (s, 4H), 4.72 (q, 2H, *J*= 7.1 Hz), 3.19 (s, 1H), 1.64 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃) δ 285.3, 205.8, 197.5, 143.3, 140.0, 133.5, 132.8, 127.6, 127.0, 122.2, 120.3, 98.2, 83.2, 78.6, 76.0, 14.8. IR (película) ν 2151, 2064, 1916, 1202, 822 cm.⁻¹ HRMS ESI calculado para (C₂₄H₁₄O₆W) *m/z*: 641.0443 [M+CH₃COO]⁻; encontrado 641.0435 [M+CH₃COO]⁻.

II.4.2. Método general para la preparación de los carbenos de Fischer **61**.

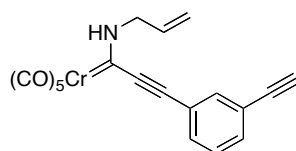
Una disolución del complejo de partida **7** (1.00 mmol) en THF anhidro (4 mL) se enfría a –100°C y, en una sola porción, se añaden 1.10 mmol de la correspondiente metil- o alilamina. La reacción se agita hasta la desaparición completa de los compuestos de partida. Tras la evaporación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano/AcOEt), se obtienen los complejos **61** puros.

^{30a} López-Alberca, M. P.; Mancheño, M. J.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 365.

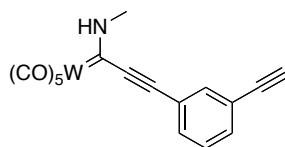
^{45b} Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555.

Síntesis del complejo 61a.

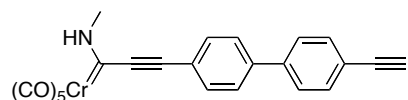
Siguiendo el método general, a partir de 1.00 g (2.67 mmol) de **7a**, 1.4 mL (2.94 mmol) de MeNH₂ (2M en THF) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 8:2), se obtienen 0,74 g (2.06 mmol) (79%) del complejo **61a** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (t, 2H *J*= 6.4 Hz), 7.40 (t, 1H, *J*= 6.4 Hz), 3.46 (d, 3H, *J*= 5.0 Hz), 3.16 (s, 1H). ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 257.3, 223.3, 217.1, 135.1, 134.0, 132.3, 130.4, 128.9, 122.9, 122.0, 88.9, 82.2, 78.6, 39.5. IR (película) ν 2173, 2055, 1900, 1523, 660 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₁₇H₉CrNO₅) *m/z*: 357.9813 [M-H]⁻; encontrado 357.9819 [M-H]⁻

Síntesis del complejo 61b.

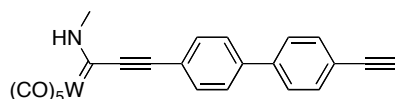
Siguiendo el método general, a partir de 0.70 g (1.78 mmol) de **7a**, 0.14 mL (1.96 mmol) de alilamina (en 15 mL de THF anh.) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano), se obtienen 0.47 g (1.22 mmol) (67%) del complejo **61b** puro, como un sólido rojo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (bs, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.59–7.49, (m, 2H), 7.51–7.39 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz), 6.02–5.80 (m, 1H), 5.43–5.33 (m, 2H), 4.42 (tt, 2H, *J*= 1.5, 5.8 Hz), 3.14 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 257.8, 223.8, 217.5, 135.5, 134.5, 132.7, 131.4, 130.7, 129.3, 123.4, 122.4, 119.9, 89.3, 82.6, 79.0, 55.6. IR (película) ν 2054, 1912, 1522, 735 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₁₉H₁₁CrNO₅) *m/z*: 383.9969 [M-H]⁻; encontrado 383.9982 [M-H]⁻.

Síntesis del complejo 61c.

Siguiendo el método general, a partir de 0.75 g (1.53 mmol) de **7c**, 0.2 mL (1.68 mmol) de MeNH₂ (8M en EtOH) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 8:2) se obtienen 0.53 g (1.08 mmol) (75%) del complejo **61c** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (bs, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.40 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.37 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz), 3.15 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 233.6, 203.4, 198.3, 135.3, 134.1, 132.5, 128.9, 126.6, 123.0, 121.9, 91.4, 82.1, 78.6, 39.2. IR (película) ν 2360, 2174, 2062, 1897 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₁₇H₉NO₅W) *m/z*: 489.9920 [M–H]⁻; encontrado 489.9916 [M–H]⁻.

Síntesis del complejo 61d.

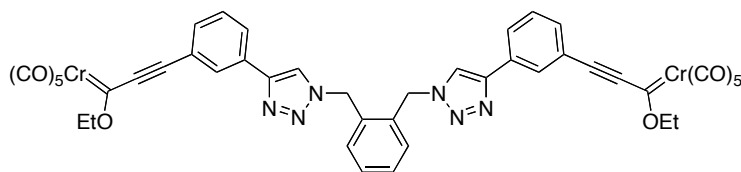
Siguiendo el método general, a partir de 0.55 g (1.22 mmol) de **7d**, 0.17 mL (1.34 mmol) de MeNH₂ (8M en EtOH) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 8:2), se obtienen 0.43 g (0.99 mmol) (82%) del complejo **61d** puro, como un sólido naranja. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (bs, 1H), 7.66–7.59 (m, 8H), 3.48 (d, 3H, *J* = 4.7 Hz), 3.19 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 256.8, 223.3, 217.2, 142.4, 140.1, 132.8, 132.7, 131.9, 127.3, 126.9, 121.9, 120.9, 89.6, 83.2, 78.4, 39.5. IR (película) ν 3393, 2170, 2052, 1975, 1920, 656 cm⁻¹. HRMS ESI calculado Para (C₂₃H₁₃CrNO₅) *m/z*: 434.0126 [M–H]⁻; encontrado 434.0145 [M–H]⁻.

Síntesis del complejo 61e.

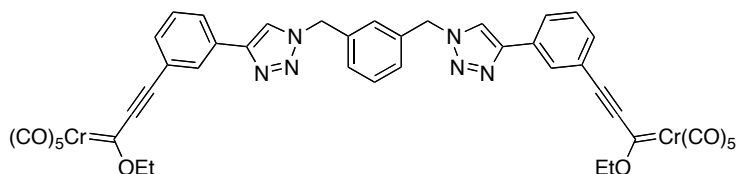
Siguiendo el método general, a partir de 1.00 g (1.72 mmol) de **7e**, 0.26 mL (2.07 mmol) de MeNH₂ (8M en EtOH) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 8:2), se obtienen 0.88 g (1.55 mmol) (90%) del complejo **61e** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (bs, 1H), 7.66–7.59 (m, 8H), 3.38 (d, 3H, *J*= 5.0 Hz), 3.18 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 233.4, 203.4, 198.4, 142.5, 140.1, 132.9, 132.7, 128.2, 127.3, 127.0, 122.0, 120.7, 92.1, 83.2, 78.4, 39.2. IR (película) ν 2168, 2061, 1898, 857 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₂₃H₁₃NO₅W) *m/z*: 680.0163 [M+CF₃COO]⁻; encontrado 680.0165 [M+CF₃COO]⁻.

II.4.3. Método general para la preparación de los complejos de Fischer polimetálicos 60.

A una disolución del complejo **7** (1.00 mmol) en CHCl₃ desgasificado y anhidro (75 mL) y bajo Ar, se añade la correspondiente azida **33** (0.50 mmol) y Et₃N (1.00 mmol). La mezcla resultante se trata, bajo Ar, con CuI (20 mol%) y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición completa de los reactivos (ccf). Se añade agua (20 mL) y CH₂Cl₂ y se agita durante 30 minutos más. Se separan las fases, y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra a través de celita y se evapora el disolvente para obtener, tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 1:2), los complejos **60** puros.

Síntesis del complejo 60a.

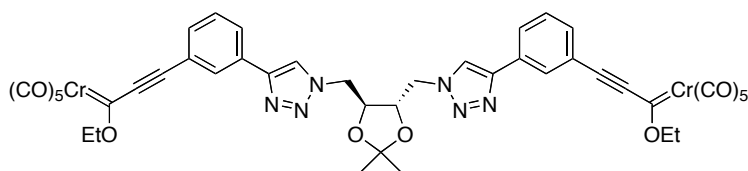
Siguiendo el método general, 0.5 g (1.33 mmol) de **7a** en CHCl_3 (250 mL) se tratan con 0.13 g (0.67 mmol) de **33a**, 0.19 mL (1.33 mmol) de Et_3N y 0.05 g (0.26 mmol) de CuI durante 12 horas. Tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.21 g (0.23 mmol) (34%) del complejo **60a** puro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.43 (m, 14H), 5.72 (s, 4H), 4.75 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.58 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 314.0, 226.1, 216.7, 147.1, 133.0, 131.4, 130.5, 129.8, 129.4, 128.9, 122.0, 120.5, 92.0, 76.4, 52.0, 15.3. IR (película) ν 2153, 2059, 1932, 1039 cm^{-1} . Anal. calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{Cr}_2\text{N}_6\text{O}_{12}$: C, 56.42; H, 3.01. Encontrado: C, 56.18; H, 2.86.

Síntesis del complejo 60b.

Siguiendo el método general, 0.1 g (0.27 mmol) de **7a** en CHCl_3 (20 mL) se tratan con 0.03 g (0.13 mmol) de **33b**, 0.04 mL (0.27 mmol) de Et_3N y 0.005 g (0.026 mmol) de CuI durante 12 horas. Tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.06 g (0.06 mmol) (48%) del complejo **60b** puro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04–7.24 (m, 14H), 5.61 (s, 4H), 4.77 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.60 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 314.2, 226.0, 216.0, 147.3, 136.2, 132.9, 131.6, 130.6, 129.9, 129.6, 129.0, 128.8, 127.7, 122.1, 120.5, 92.1, 76.5, 54.3, 15.4. IR (película) ν 2154, 2060,

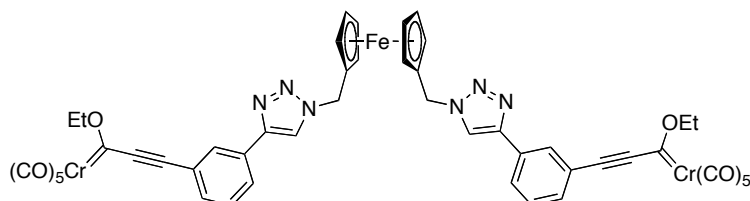
1932, 1039 cm^{-1} . Anal. Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{Cr}_2\text{N}_6\text{O}_{12}$: C, 56.42; H, 3.01. Encontrado: C, 56.61; H, 3.12.

Síntesis del complejo 60c.



Siguiendo el método general, 0.1 g (0.27 mmol) de **7a** en CHCl_3 (20 mL) se tratan con 0.03 g (0.13 mmol) de **33c**, 0.04 mL (0.27 mmol) de Et_3N y 0.005 g (0.026 mmol) de CuI durante 72 horas. Tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.06 g (0.06 mmol) (50%) del complejo **60c** puro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98–6.92 (m, 10H), 4.78 (q, 4H, $J=7.2$ Hz), 4.34 (bs, 4H), 4.03 (bs, 2H) 1.61 (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.27 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 314.2, 226.1, 216.6, 146.9, 132.8, 131.6, 129.9, 129.7, 129.0, 122.4, 122.2, 111.0, 92.1, 76.5, 75.6, 50.5, 27.2, 15.4. IR (película) ν 2153, 2059, 1935, 1208, 1039 cm^{-1} . Anal. Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{Cr}_2\text{N}_6\text{O}_{14}$: C, 53.76; H, 3.36. Encontrado: C, 53.55; H, 3.31.

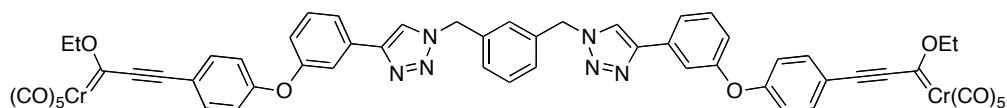
Síntesis del complejo 60d.



Siguiendo el método general, 0.15 g (0.40 mmol) de **7a** en CHCl_3 (20 mL) se tratan con 0.05 g (0.18 mmol) de **33d**, 0.05 mL (0.40 mmol) de Et_3N y 0.008 g (0.04 mmol) de CuI durante 48 horas. Tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.12 g (0.11 mmol) (61%) del complejo **60d** puro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98–7.41 (m, 10H), 5.36 (bs, 4H), 4.78 (q, 4H, $J=7.0$ Hz), 4.28–4.31 (m, 8H) 1.59 (t, 6H, $J=$

7.0 Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 313.7, 225.7, 216.2, 146.3, 132.4, 131.4, 1, 129.5, 129.1, 128.6, 121.6, 119.6, 91.6, 82.2, 76.1, 70.1, 69.6, 49.8, 14.9. IR (película) ν 2154, 1992, 1935, 1707, 1039 cm^{-1} . Anal. Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{32}\text{Cr}_2\text{FeN}_6\text{O}_{12}$: C, 55.19; H, 3.09. Encontrado: C, 54.97; H, 2.81.

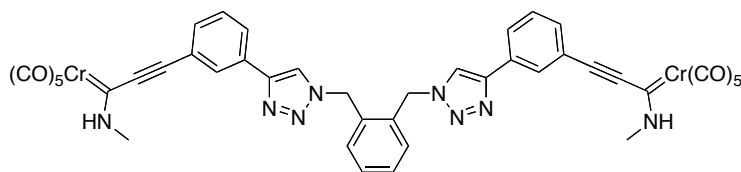
Síntesis del complejo **60e**.



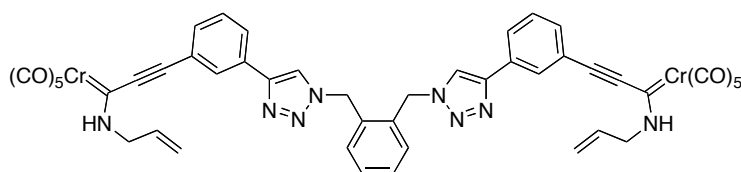
Siguiendo el método general, 0.12 g (0.26 mmol) de **7b** en CHCl_3 (20 mL) se tratan con 0.03 g (0.13 mmol) de **33b**, 0.04 mL (0.26 mmol) de Et_3N y 0.005 g (0.026 mmol) de CuI durante 12 horas. Tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.06 g (0.05 mmol) (42%) del complejo **60e** puro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.02 (m, 22H), 5.30 (s, 4H), 4.73 (q, 4H, $J=6.8$ Hz), 1.58 (t, 6H, $J=6.8$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 312.8, 226.0, 216.0, 161.0, 155.8, 148.0, 136.2, 135.4, 130.4, 128.7, 127.9, 127.7, 120.9, 119.8, 118.6, 118.4, 115.5, 92.8, 76.1, 52.2, 15.4. IR (película) ν 2153, 2058, 1936, 2149 1595 cm^{-1} . Anal. Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{36}\text{Cr}_2\text{N}_6\text{O}_{14}$: C, 60.00; H, 3.24. Encontrado: C, 60.21; H, 3.23.

II.4.4. Método general para la preparación de los complejos de Fischer polimetálicos **62**, **64** y **66**.

Se disuelve en CHCl_3 (75 mL) el complejo de partida **61** (1.00-4.00 mmol), y a temperatura ambiente se añade 1.00 mmol de la correspondiente azida **33**, **63** ó **65**, 1.00-4.00 mmol de Et_3N y un 20% mol. de CuI . La reacción se agita durante 4 días hasta la desaparición completa de los productos de partida (ccf), se evapora el disolvente a vacío y se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/ AcOEt 1:2).

Síntesis del complejo 62a.

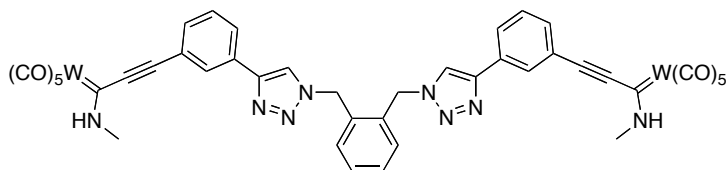
Siguiendo el método general, a partir de 0.74 g (2.04 mmol) de **61a**, 0.02 g (0.13 mmol) de **33a**, 0.22 g (0.3 mL, 2.04 mmol) de Et₃N y 0.04 g (0.21 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.90 g (0.99 mmol) (97%) del complejo **62a** puro, como un sólido amarillo. ¹H RMN (700 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.88 (bs, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.98 (dt, 2H, *J*= 1.6, 7.3 Hz), 7.61–7.53 (m, 4H), 7.50–7.40 (m, 4H). 5.98 (s, 4H), 3.59 (d, 6H, *J*= 4.9 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 248.8, 248.5, 223.8, 217.5, 146.1, 134.3, 132.0, 131.3, 130.2, 129.5, 129.3, 128.6, 128.3, 127.6, 122.3, 121.5, 89.1, 50.8, 39.3, 39.1. IR (película) ν 2173, 2055, 1900, 1532, 660 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₄₂H₂₆Cr₂N₈O₁₀) *m/z*: 905.0512 [M-H]⁻; encontrado 905.0511 [M-H]⁻.

Síntesis del complejo 62b.

Siguiendo el método general, a partir de 0.05 g (0.14 mmol) de **61b**, 0.01 g (0.07 mmol) de **33a**, 0.02 g (0.02 mL, 0.14 mmol) de Et₃N y 0.003 g (0.01 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.03 g (0.04 mmol) (54%) del complejo **62b** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (700 MHz, acetona-*d*₆) δ 11.06 (bs, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.98 (dt, 2H, *J*= 1.6, 7.3 Hz), 7.62–7.52 (m, 4H), 7.50–7.37 (m, 4H), 6.10–6.01 (m, 2H), 5.99 (s, 4H), 5.38–5.22 (m, 4H), 4.62–4.56

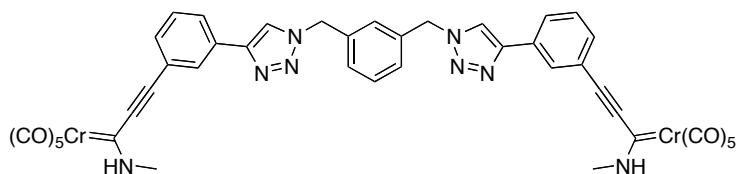
(m, 4H) ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 250.3, 250.0, 223.8, 217.4, 146.0, 134.3, 132.4, 131.9, 131.3, 130.1, 129.5, 129.3, 128.8, 128.2, 127.6, 122.3, 121.5, 117.3, 89.0, 55.3, 55.1, 50.8. IR (película) ν 2053, 1912, 1522, 662 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$ m/z : 959.0970 $[\text{M}+\text{H}]^+$; para 959.0992 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del complejo 62c.



Siguiendo el método general, a partir de 0.10 g (0.20 mmol) de **61c**, 0.02 g (0.13 mmol) de **33a**, 0.02 g (0.03 mL, 0.20 mmol) de Et_3N y 0.004 g (0.02 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.07 g (0.06 mmol) (60%) del complejo **62c** puro, como un sólido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.91 (bs, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.98 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.62–7.54 (m, 4H), 7.47–7.41 (m, 4H), 5.99 (s, 4H), 3.47 (d, 6H, $J=4.9$ Hz). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 226.3, 203.8, 198.5, 146.0, 134.2, 132.0, 131.5, 130.2, 129.5, 129.3, 128.5, 127.7, 125.2, 122.1, 121.5, 91.3, 50.8, 38.9. IR (película) ν 2172, 2061, 1904 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{42}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{W}_2)$ m/z : 1171.0873 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1171.0867 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

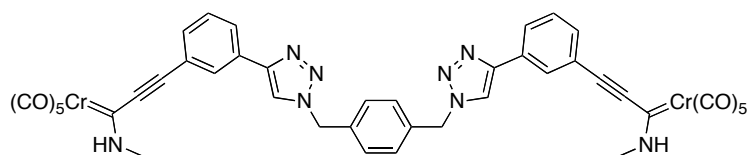
Síntesis del complejo 62d.



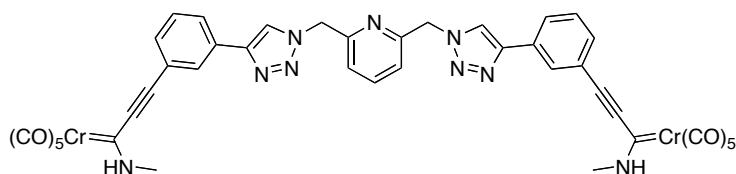
Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.55 mmol) de **61a**, 0.05 g (0.28 mmol) de **33b**, 0.06 g (0.08 mL, 0.55 mmol) de Et_3N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras

purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.16 g (0.18 mmol) (66%) del complejo **62d** puro, como un sólido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 11.05 (bs, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.01 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.63–7.56 (m, 4H), 7.51–7.38 (m, 4H), 5.74 (s, 4H), 3.55 (d, 6H, $J=4.7$ Hz). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 249.3, 249.0, 224.3, 218.0, 146.7, 137.4, 132.7, 131.8, 130.1, 130.0, 129.1, 128.8, 128.5, 128.1, 122.9, 121.9, 89.7, 53.8, 39.8, 39.7. IR (película) ν 2054, 1977, 1908, 1708, 1540, 663 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{42}\text{H}_{26}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$) m/z : 905.0512 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$; encontrado 905.0504 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

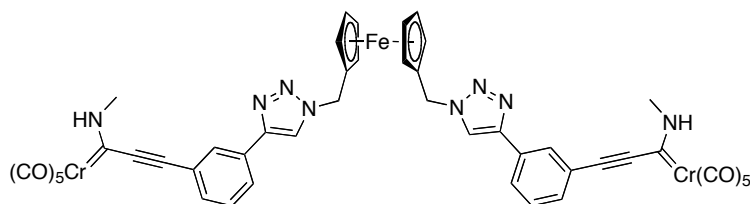
Síntesis del complejo **62e**.



Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.55 mmol) de **61a**, 0.05 g (0.28 mmol) de **33e**, 0.06 g (0.08 mL, 0.55 mmol) de Et_3N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.25 g (0.23 mmol) (86%) del complejo **62e** puro, como un sólido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.87 (bs, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.14 (bs, 2H), 8.07–8.00 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 4H), 7.46 (bs, 4H) 5.74 (s, 4H), 3.54 (d, 6H, $J=4.8$ Hz). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 249.3, 249.0, 224.3, 218.0, 146.7, 136.8, 132.7, 131.8, 130.1, 129.15, 128.8, 128.2, 122.9, 121.9, 89.6, 53.7, 39.8, 39.7. IR (película) ν 2054, 1916, 1540, 772, 664 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{42}\text{H}_{26}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$) m/z : 907.0657 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; encontrado 907.0629 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis del complejo 62f.

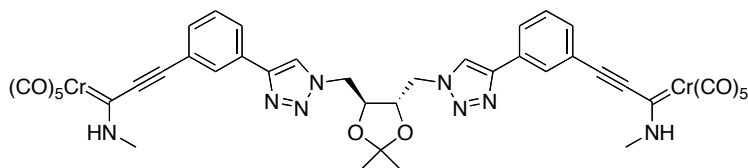
Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.55 mmol) de **61a**, 0.05 g (0.28 mmol) de **33f**, 0.06 g (0.08 mL, 0.55 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.20 g (0.22 mmol) (79%) del complejo **62f** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (700 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.87 (bs, 2H), 8.51 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.01 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.90 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.63–7.53 (m, 4H), 7.38 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 5.83 (s, 4H), 3.55 (d, 6H, *J* = 4.0 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 249.3, 249.0, 224.3, 218.0, 155.8, 146.5, 139.2, 132.6, 131.8, 130.1, 129.2, 128.8, 128.2, 122.9, 122.6, 122.2, 89.7, 55.3, 39.8, 39.7. IR (película) ν 2173, 2056, 1979, 1538, 689 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₄₁H₂₅Cr₂N₉O₁₀) *m/z*: 908.0609 [M+H]⁺; encontrado 908.0630 [M+H]⁺.

Síntesis del complejo 62g.

Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.55 mmol) de **61a**, 0.08 g (0.28 mmol) de **33d**, 0.06 g (0.08 mL, 0.55 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.22 g (0.22 mmol) (77%) del complejo **62g** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (700 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.89 (bs, 2H), 8.43 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.07–7.99 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 4H), 5.50 (s, 4H), 4.49 (t, 4H, *J* = 1.8 Hz), 4.31 (t, 4H, *J* = 1.8 Hz), 3.53 (d, 6H, *J* = 4.8 Hz). ¹³C

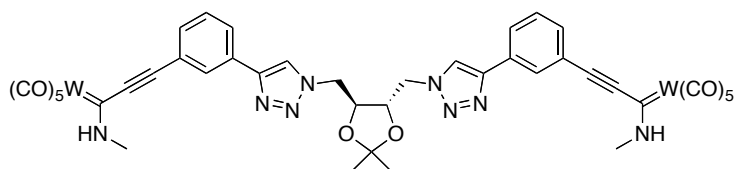
RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 248.7, 248.5, 223.7, 217.4, 145.7, 132.2, 131.2, 129.5, 128.6, 128.2, 127.6, 122.3, 120.7, 89.1, 83.1, 69.8, 69.6, 49.3, 39.2, 39.1. IR (película) ν 2171, 2053, 1976, 1920, 1029, 798, 665 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{Cr}_2\text{FeN}_8\text{O}_{10}$) m/z : 1048.9944 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$; encontrado 1048.9941 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

Síntesis del complejo 62h.



Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.41 mmol) de **61a**, 0.04 g (0.19 mmol) de **33c**, 0.04 g (0.06 mL, 0.41 mmol) de Et_3N y 0.008 g (0.04 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.13 g (0.14 mmol) (74%) del complejo **62h** puro, como un sólido amarillo. ^1H NMR (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.90 (bs, 2H), 8.50 (bs, 2H), 8.17 (bs, 2H), 8.06 (bs, 2H), 7.61 (bs, 4H), 4.91 (bs, 2H, $J=11.0$ Hz), 4.80 (bd, 2H, $J=11.0$ Hz), 4.43 (bs, 2H), 3.56 (bs, 6H), 1.31 (bs, 6H). ^{13}C NMR (176 MHz, acetona- d_6) δ 248.7, 248.4, 223.7, 217.5, 145.8, 132.1, 131.2, 129.6, 128.6, 128.3, 127.6, 122.6, 122.3, 110.4, 89.1, 76.5, 50.9, 39.3, 39.1, 26.4. IR (película) ν 2173, 2055, 1977, 1911, 664 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{12}$) m/z : 929.0723 $[\text{M}-\text{H}]^-$; encontrado 929.0726 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

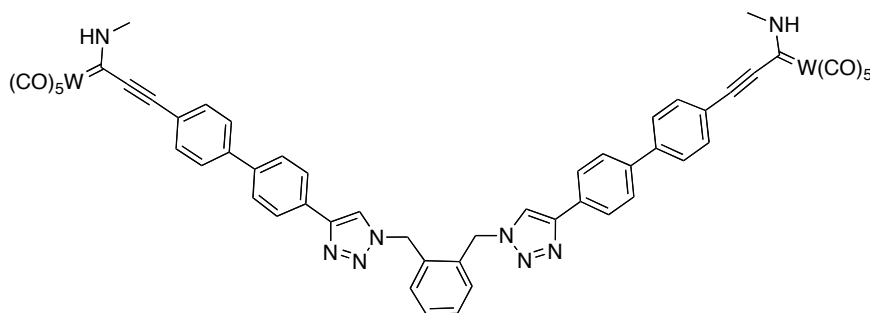
Síntesis del complejo 62i.



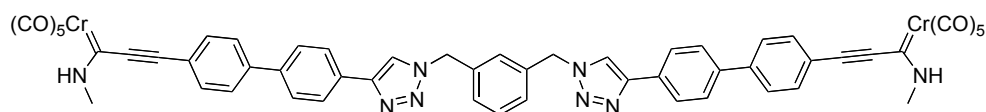
Siguiendo el método general, a partir de 0.10 g (0.20 mmol) de **61b**, 0.02 g (0.13 mmol) de **33c**, 0.02 g (0.03 mL, 0.20 mmol) de Et_3N y 0.004 g (0.02 mmol) de CuI y tras

purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.03 g (0.02 mmol) (25%) del complejo **62i** puro, como un sólido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.92 (bs, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.10–8.04 (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 4H), 4.94–4.88 (m, 2H), 4.84–4.78 (m, 2H), 4.45–4.41 (m, 2H), 3.49 (d, 6H, $J=4.8$ Hz), 1.31 (s, 6H). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 226.3, 226.1, 203.7, 198.5, 145.7, 132.1, 131.4, 129.6, 128.5, 127.7, 125.2, 122.6, 122.2, 110.4, 91.3, 76.5, 50.9, 38.9, 38.7, 26.4. IR (película) ν 2173, 2061, 1910, 1224 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{W}_2$) m/z : 1195.1084 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1195.1070 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

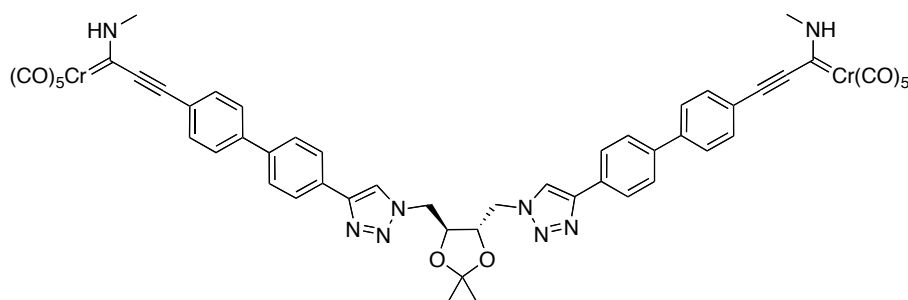
Síntesis del complejo **62j**.



Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.26 mmol) de **61e**, 0.02 g (0.13 mmol) de **33a**, 0.03 g (0.04 mL, 0.26 mmol) de Et_3N y 0.005 g (0.02 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.07 g (0.06 mmol) (44%) del complejo **62j** puro, como un sólido amarillo. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.88 (bs, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.01–7.97 (m, 4H), 7.89–7.85 (m, 4H), 7.81–7.78 (m, 4H), 7.76–7.74 (m, 4H), 7.47 (bs, 4H), 6.00 (s, 4H), 3.35 (d, 6H, $J=5.0$ Hz). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 226.1, 203.7, 198.5, 146.8, 142.6, 138.7, 134.3, 132.8, 131.1, 130.4, 129.3, 127.3, 127.1, 126.0, 125.8, 121.0, 120.4, 92.0, 50.7, 38.8. IR (película) ν 2167, 2061, 1973, 1901, 823 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{54}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{W}_2$) m/z : 1323.1501 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1323.1488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del complejo 62k.

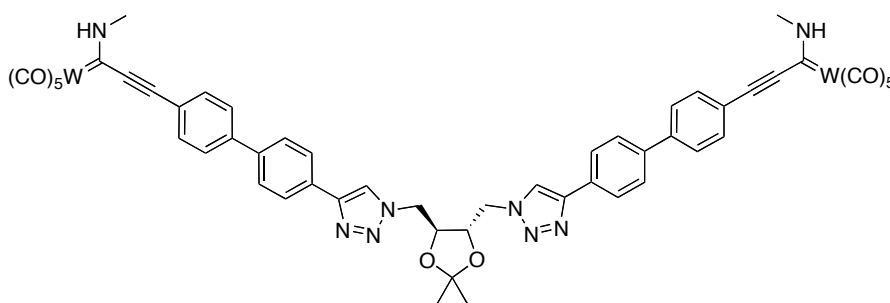
Siguiendo el método general, a partir de 0.07 g (0.16 mmol) de **61d**, 0.02 g (0.08 mmol) de **33b**, 0.04 g (0.05 mL, 0.34 mmol) de Et₃N y 0.007 g (0.03 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.08 g (0.07 mmol) (88%) del complejo **62k** puro, como un sólido amarillo. ¹H RMN (700 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.88 (bs, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.12–7.94 (m, 4H), 7.94–7.64 (m, 12H), 7.53–7.38 (m, 4H), 5.76 (s, 4H), 3.55 (d, 6H, *J* = 4.1 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 248.4, 223.8, 217.5, 146.8, 142.6, 138.7, 136.9, 132.8, 131.2, 129.5, 129.1, 128.0, 127.6, 127.4, 126.0, 121.0, 120.6, 89.8, 53.2, 39.1, 39.0. IR (película) ν 2166, 2054, 1977, 1910, 663 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₅₄H₃₄Cr₂N₈O₁₀) *m/z*: 1097.0843 [M+K]⁺; encontrado 1097.0947 [M+K]⁺.

Síntesis del complejo 62l.

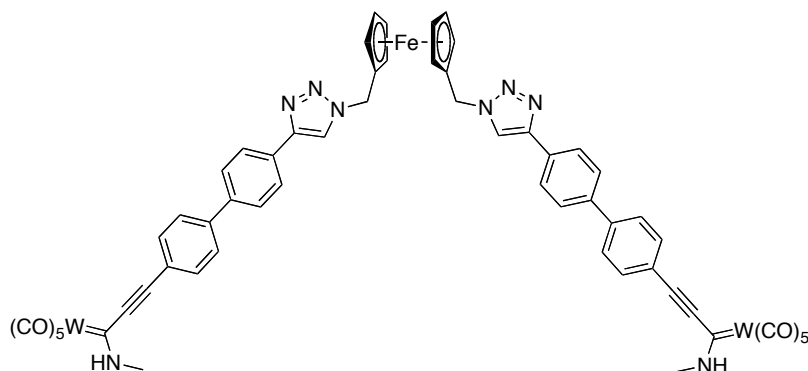
Siguiendo el método general, a partir de 0.10 g (0.23 mmol) de **61d**, 0.02 g (0.11 mmol) de **33c**, 0.03 g (0.04 mL, 0.26 mmol) de Et₃N y 0.004 g (0.02 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.04 g (0.04 mmol) (38%) del complejo **62l** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.84 (bs, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.06 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz), 7.90 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz), 7.85 (d,

4H, $J= 7.6$ Hz), 7.75 (d, 4H, $J= 7.6$ Hz), 4.91 (d, 2H, $J= 13.8$ Hz), 4.81 (d, 2H, $J= 13.8$ Hz), 4.45 (bs, 2H), 3.55 (d, 6H, $J= 4.7$ Hz), 1.27 (s, 6H). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 248.4, 223.8, 217.5, 146.5, 142.6, 138.8, 132.6, 131.2, 129.1, 127.4, 127.2, 126.0, 122.2, 120.6, 110.4, 89.8, 76.6, 50.9, 39.1, 26.4. IR (película) ν 2166, 2054, 1914, 664 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{53}\text{H}_{38}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{12})$ m/z : 1083.1495 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1083.1483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

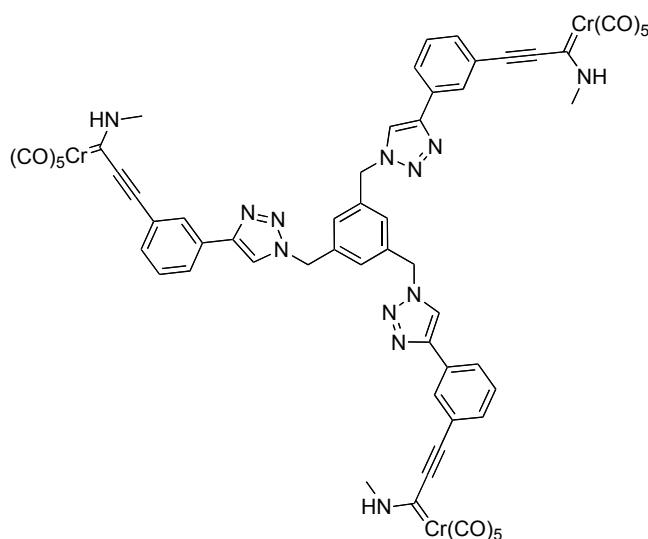
Síntesis del complejo **62m**.



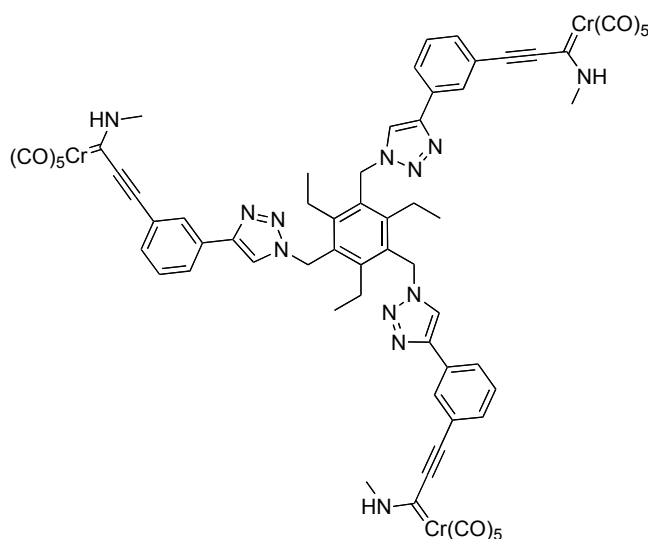
Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.26 mmol) de **61e**, 0.03 g (0.13 mmol) de **33c**, 0.03 g (0.04 mL, 0.26 mmol) de Et_3N y 0.005 g (0.02 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.08 g (0.06 mmol) (45%) del complejo **62m** puro, como un sólido naranja. ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 10.88 (bs, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.07–8.04 (m, 4H), 7.92–7.87 (m, 4H), 7.86–7.84 (m, 4H), 7.78–7.75 (m, 4H), 4.95–4.88 (m, 2H), 4.84–4.78 (m, 2H), 4.47–4.43 (m, 2H), 3.55 (d, 6H, $J= 5.0$ Hz), 1.34 (s, 6H). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 226.1, 203.7, 198.5, 146.5, 142.7, 138.8, 132.8, 131.2, 127.4, 127.2, 126.0, 125.8, 122.2, 120.4, 110.4, 92.0, 76.6, 50.9, 38.7, 26.4. IR (película) ν 2167, 2061, 1974, 1904, 822 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{53}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{W}_2)$ m/z : 1347.1712 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1347.1711 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del complejo **62n**.

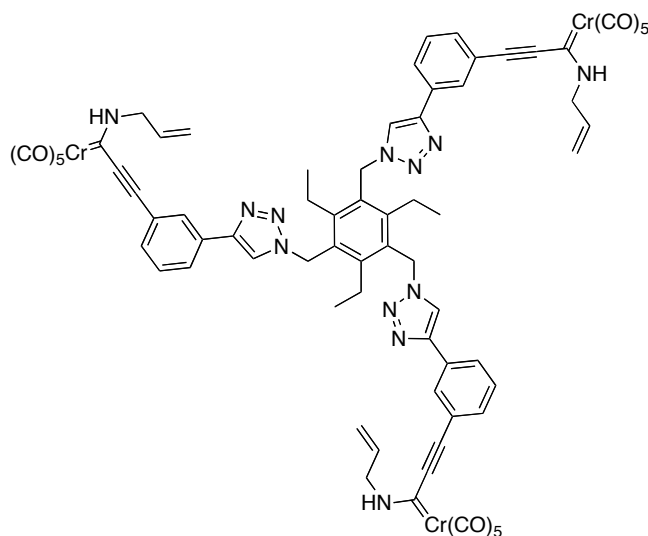
Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.26 mmol) de **61e**, 0.04 g (0.13 mmol) de **33d**, 0.03 g (0.04 mL, 0.26 mmol) de Et₃N y 0.005 g (0.02 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.08 g (0.06 mmol) (45%) del complejo **62n** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.87 (bs, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.06–7.99 (m, 4H), 7.91–7.79 (m, 8H), 7.77–7.71 (m, 4H), 5.48 (s, 4H), 4.50 (t, 4H, *J*= 1.8 Hz), 4.32 (t, 4H, *J*= 1.8 Hz), 3.47 (d, 6H, *J*= 4.9 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 226.6, 204.3, 199.1, 147.0, 143.3, 139.3, 133.4, 131.9, 127.9, 127.7, 126.6, 126.3, 121.1, 121.0, 92.6, 83.9, 70.3, 70.1, 49.8, 39.4. IR (película) ν 2167, 2062, 1898, 823 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₅₈H₃₈FeN₈O₁₀W₂) *m/z*: 1431.1168 [M+H]⁺; encontrado 1431.1258 [M+H]⁺.

Síntesis del complejo 64a.

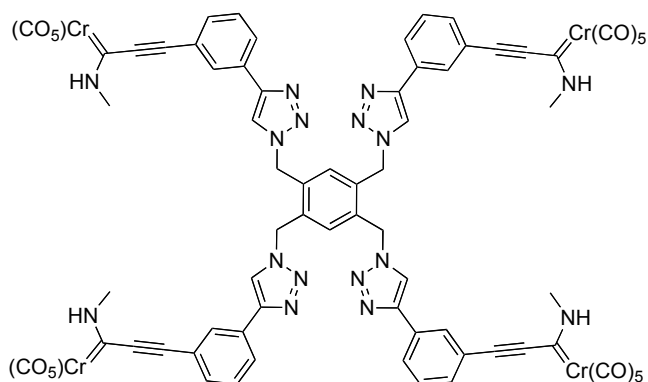
Siguiendo el método general, a partir de 0.30 g (0.83 mmol) de **61a**, 0.07 g (0.27 mmol) de **63a**, 0.07 g (0.10 mL, 0.83 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.08 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.31 g (0.23 mmol) (87%) del complejo **64a** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (500 MHz, acetona-*d*₆) δ 10.87 (bs, 3H), 8.48 (s, 3H), 8.11 (s, 3H), 7.96 (d, 3H, *J*= 7.9 Hz), 7.63–7.55 (m, 6H), 7.43 (s, 3H), 5.74 (s, 6H), 3.53 (d, 9H, *J*= 4.9 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 248.7, 223.7, 217.4, 146.1, 137.6, 132.0, 131.3, 129.5, 128.5, 128.2, 127.5, 127.4, 122.3, 121.4, 89.1, 53.0, 39.2. IR (película) ν 2171, 2054, 1978, 1909, 1537, 664 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₆₀H₃₆Cr₃N₁₂O₁₅) *m/z*: 1321.0718 [M+H]⁺; encontrado 1321.0702 [M+H]⁺.

Síntesis del complejo **64b**.

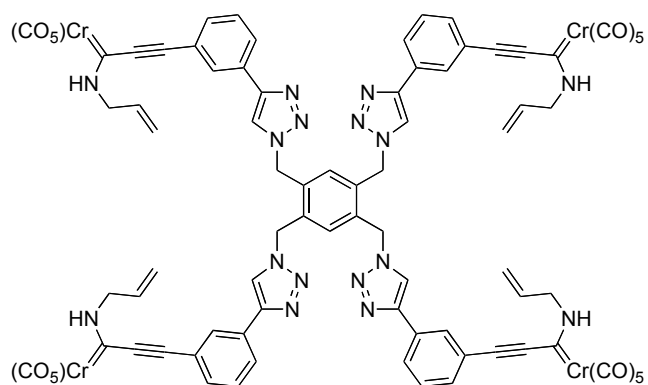
Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.55 mmol) de **61a**, 0.06 g (0.18 mmol) de **63b**, 0.06 g (0.08 mL, 0.55 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.15 g (0.11 mmol) (60%) del complejo **64b** puro, como un sólido naranja. ¹H NMR (500 MHz, acetona-*d*₆) (señales anchas) δ 10.90 (s, 3H), 8.31 (s, 3H), 8.15 (s, 3H), 7.95 (s, 3H), 7.62–7.51 (m, 6H), 5.90 (s, 6H), 3.52 (s, 9H), 3.06 (s, 6H), 1.06 (s, 9H). ¹³C NMR (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 248.7, 248.5, 223.7, 217.4, 146.5, 145.7, 132.0, 131.2, 130.2, 129.5, 128.6, 128.1, 127.6, 122.3, 121.0, 89.1, 48.0, 39.2, 39.1, 23.4, 14.7. IR (película) ν 2054, 1977, 1918, 1079, 665 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₆₆H₄₈Cr₃N₁₂O₁₅) *m/z*: 1315.1678 [M+Na–4(CO)]⁺; encontrado 1315.1733 [M+Na–4(CO)]⁺.

Síntesis del complejo 64c.

Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.52 mmol) de **61b**, 0.05 g (0.17 mmol) de **63b**, 0.05 g (0.07 mL, 0.52 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.22 g (0.15 mmol) (88%) del complejo **64c** puro, como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (bs, 3H), 7.98 (s, 3H), 7.86–7.79 (m, 3H), 7.62 (s, 3H), 7.58–7.37 (m, 6H), 6.03–5.81 (m, 3H), 5.75 (s, 6H), 5.42–5.30 (m, 6H), 4.42 (bs, 6H), 3.03 (m, 6H), 1.19 (t, 9H, *J* = 7.5 Hz). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 257.2, 223.3, 217.1, 146.7, 146.6, 132.0, 131.3, 131.0, 130.9, 129.6, 129.3, 128.8, 127.9, 122.3, 119.6, 119.5, 89.0, 55.2, 48.2, 23.8, 15.5. IR (película) ν 2171, 2054, 1979, 1921, 665 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₇₂H₅₄Cr₃N₁₂O₁₅) *m/z*: 1505.1944 [M+Na]⁺; encontrado 1505.1908 [M+Na]⁺.

Síntesis del complejo 66a.

Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.41 mmol) of **61a**, 0.03 g (0.10 mmol) de **65**, 0.04 g (0.06 mL, 0.41 mmol) de Et₃N y 0.008 g (0.04 mmol) de CuI, y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.11 g (0.06 mmol) (61%) del complejo **66a** puro, como un sólido naranja. ¹H NMR (700 MHz, acetona-*d*₆) (señales anchas) δ 10.84 (s, 4H), 8.34 (s, 4H), 7.99 (s, 4H), 7.81 (s, 4H), 7.51 (s, 4H), 7.45 (s, 4H), 7.32 (s, 2H), 5.92 (s, 8H), 3.48 (s, 12H). ¹³C NMR (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 248.8, 248.5, 223.8, 217.5, 146.1, 135.2, 131.8, 131.4, 129.4, 128.6, 128.2, 127.6, 122.3, 121.6, 89.1, 50.3, 39.3, 39.1. IR (película) ν 2171, 2054, 1910, 1537, 664 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₇₈H₄₆Cr₄N₁₆O₂₀) *m/z*: 1757.0593 [M+Na]⁺; encontrado 1757.0605 [M+Na]⁺.

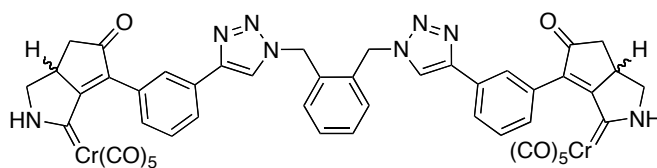
Síntesis del complejo 66b.

Siguiendo el método general, a partir de 0.20 g (0.52 mmol) de **61b**, 0.04 g (0.13 mmol) de **65**, 0.05 g (0.07 mL, 0.52 mmol) de Et₃N y 0.01 g (0.05 mmol) de CuI, y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.20 g (0.11 mmol) (82%) del complejo **66b** como un sólido naranja. El producto se obtiene como una mezcla inseparable de isómeros. ¹H RMN (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 11.07 (s, 4H), 8.48–8.28 (m, 4H), 8.09–7.77 (m, 8H), 7.60–7.31 (m, 10H), 6.20–5.81 (m, 12H), 5.43–5.17 (m, 8H), 4.65–4.49 (m, 8H). ¹³C RMN (176 MHz, acetona-*d*₆) δ 250.2, 250.0, 223.8, 217.4, 146.1, 135.3, 132.6, 132.3, 131.8, 131.3, 129.4, 128.9, 128.2, 127.6, 122.2, 121.6, 117.4, 89.1, 55.3, 55.1, 50.3. IR (película) ν 2054, 1923, 1220, 772 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₈₆H₅₄Cr₄N₁₆O₂₀) *m/z*: 1861.1218 [M+Na]⁺; encontrado 1861.1253 [M+Na]⁺.

II.4.5. Método general para la reacción de Pauson-Khand de los complejos de Fischer polimetálicos **62b**, **64c** y **66b**.

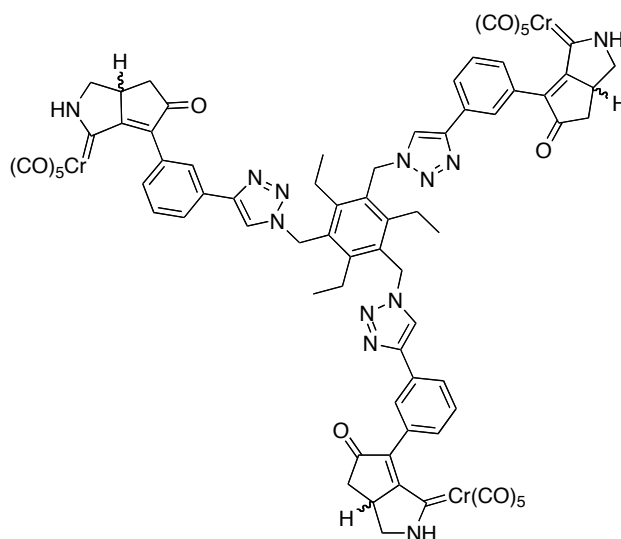
Sobre una solución de 1.0 mmol del complejo de partida en THF anh. (25 mL), se añade vía canula una disolución de 1.10 mmol de Co₂(CO)₈ en THF anh. (27 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 1.5 horas hasta la desaparición de los productos de partida (ccf). Se evapora el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice (desde hexano/AcOEt 1:1 hasta AcOEt).

Síntesis del complejo **67**.



Siguiendo el método general, a partir de 0.02 g (0.025 mmol) de **62b** y 0.02 g (0.06 mmol) de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.01 g (0.01 mmol) (57%) del complejo **67** como una mezcla inseparable de isómeros (sólido naranja). ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 11.28 (bs, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.85 (s, 2H), 7.48 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 5.96 (s, 4H), 4.31–4.24 (m, 2H), 3.80–3.69 (m, 4H), 2.89–2.80 (m, 2H), 2.72–2.67 (m, 2H). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 255.2, 254.9, 222.9, 216.9, 178.7, 178.6, 147.2, 143.1, 143.0, 134.4, 132.1, 131.0, 129.8, 129.6, 129.1, 128.3, 126.9, 125.6, 121.0, 59.2, 59.0, 50.5, 42.6, 38.9. IR (película) ν 2054, 1915, 1706, 663 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{48}\text{H}_{30}\text{Cr}_2\text{N}_8\text{O}_{12})$ m/z : 1015.0866 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 1015.0824 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

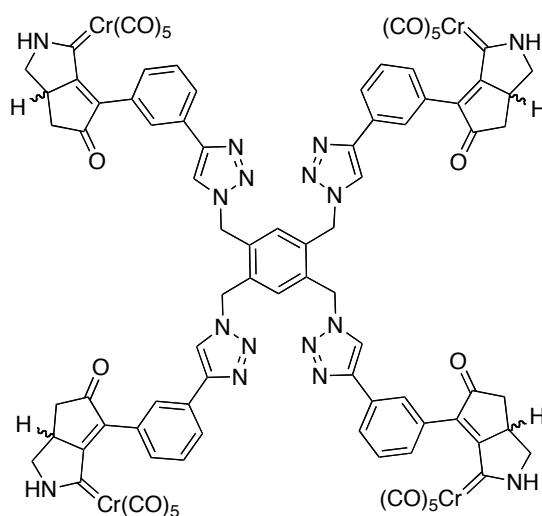
Síntesis del complejo **68**.



Siguiendo el método general, a partir de 0.15 g (0.10 mmol) de **64c** y 0.11 g (0.33 mmol) de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.07 (0.05 mmol) (50%) del complejo **68** como una mezcla inseparable de isómeros (sólido naranja). ^1H RMN (700 MHz, acetona- d_6) δ 11.29 (bs, 3H), 8.18 (s, 3H), 7.92–7.87(m, 3H), 7.84 (bs, 3H), 7.45 (t, 3H, $J=7.7$ Hz), 7.27 (d, 3H, $J=7.7$ Hz), 5.85 (s,

6H), 4.30–4.21 (m, 3H), 3.79–3.65 (m, 6H), 3.06 (q, 6H, $J=7.2$ Hz), 2.91–2.80 (m, 3H), 2.71–2.60 (m, 3H), 0.98 (t, 9H, $J=7.2$ Hz). ^{13}C RMN (176 MHz, acetona- d_6) δ 256.0, 255.7, 223.8, 217.7, 179.5, 147.5, 147.3, 143.9, 132.9, 131.9, 131.1, 130.6, 129.1, 127.7, 127.7, 126.5, 121.3, 60.1, 59.9, 48.7, 43.5, 39.8, 24.3, 15.5. IR (película) ν 2048, 1919, 1709, 663 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{75}\text{H}_{54}\text{Cr}_3\text{N}_{12}\text{O}_{18}$) m/z : 1533.1893 $[\text{M}+\text{Na}-2(\text{CO})]^+$; encontrado 1533.1978 $[\text{M}+\text{Na}-2(\text{CO})]^+$.

Síntesis del complejo **69**.



Siguiendo el método general, a partir de 0.11 g (0.06 mmol) de **66b** y 0.11 g (0.33 mmol) de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ y tras purificación por cromatografía en gel de sílice se obtienen 0.11 g (0.05 mmol) (75%) del complejo **69** como una mezcla inseparable de isómeros (sólido naranja). ^1H NMR (700 MHz, acetona- d_6) δ 11.26 (bs, 4H), 8.51–8.29 (m, 5H), 8.12–7.79 (m, 8H), 7.62–7.40 (m, 6H), 7.28 (t, 3H, $J=6.9$ Hz), 6.07–5.82 (m, 8H), 4.26 (t, 4H, $J=8.4$ Hz), 3.88–3.62 (m, 8H), 2.91–2.80 (m, 4H), 2.71–2.61 (m, 4H). ^{13}C NMR (176 MHz, acetona- d_6) δ 255.3, 255.0, 223.0, 216.9, 178.7, 147.1, 146.6, 143.0, 142.9, 135.5, 135.6, 132.0, 131.8, 131.6, 131.0, 130.9, 130.8, 130.0, 129.9, 129.7, 129.1, 128.3, 127.4, 126.9, 125.7, 125.1, 121.5, 121.1, 121.0, 59.3, 59.1, 50.2, 42.7, 38.9. IR

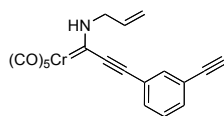
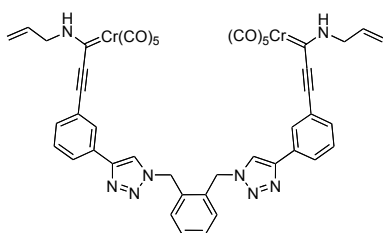
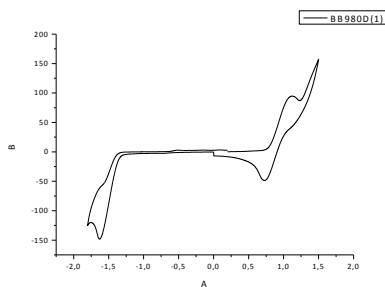
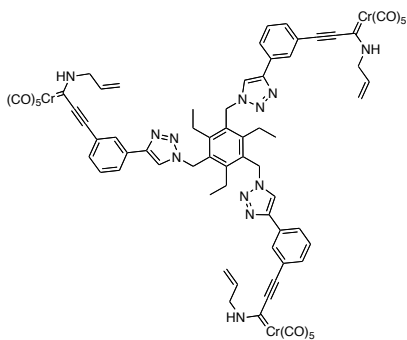
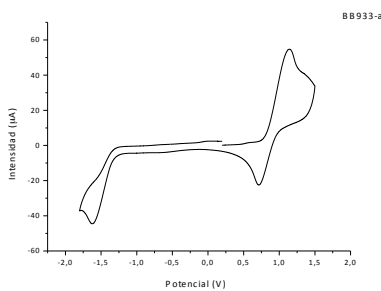
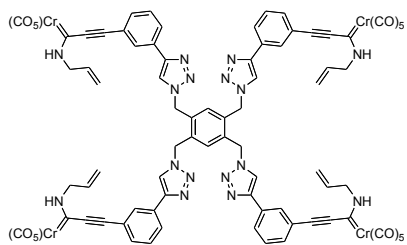
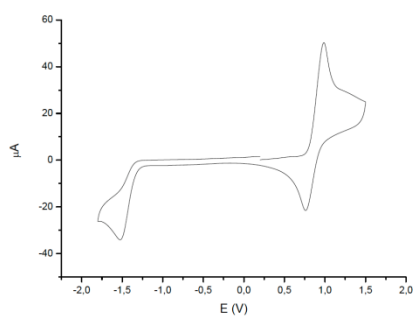
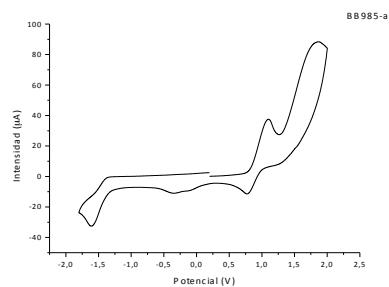
(película) ν 2089, 1920, 1708, 664 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{90}\text{H}_{54}\text{Cr}_4\text{N}_{16}\text{O}_{24})$
 m/z : 998.0451 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$; encontrado 998.0443 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$.

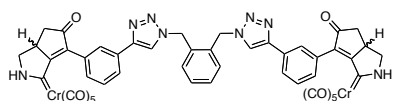
II.4.6. Datos de las voltamperometrías cíclicas.

Tabla 4

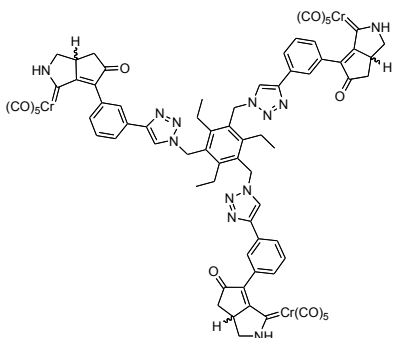
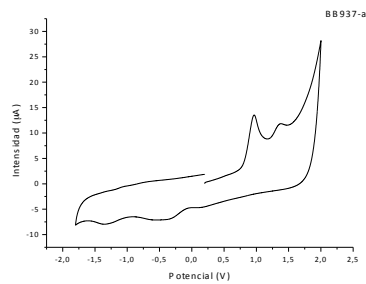
Complejo	Oxidación		Reducción		
	$E_{p,a}$ (V)	$E_{p,a}$ (1) (V)	$E_{p,c}$ (V)	$E_{p,c}$ (1) (V)	$E_{p,c}$ (2) (V)
19a	1.33				
19b	1.14	1.48		-1.46	
19c	1.12		0.72	-1.63	
19d	0.94	1.42		-1.62	
19e	1.05	1.44		-1.42	
21a	0.93	1.21		-1.57	
21b	1.01	1.44		-1.52	
21c	1.14		0.71	-1.62	
21d	0.92	1.31			
21e	0.89	1.39			
21f	0.99	1.21		-1.62	
21g	0.89	1.30	1.02	0.72	-1.48
21h	0.97	1.21		-1.57	
21i	1.02	1.45		-1.60	
21j	0.98	1.44		-1.74	
21k	0.92	1.14			
21l	0.92	1.14			
21m	0.99			-1.49	
21n	0.94	1.44	0.81		
23c	0.99		0.76	-1.58	
25b	1.1		0.77	-1.61	
26	0.96	1.38		-0.53	-1.35
27	0.93	1.28		-0.96	
28	0.93	1.28		-1.01	-1.65

En CH_2Cl_2 con Ag/AgCl 3M como referencia.

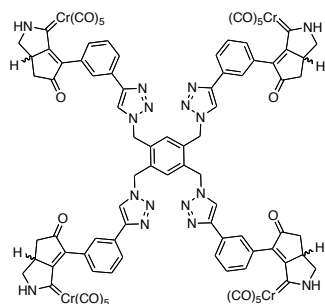
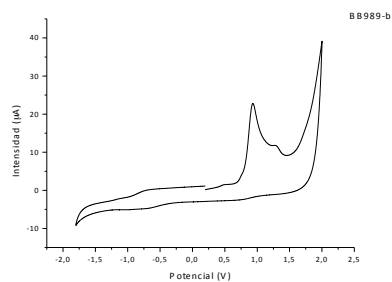
II.4.7. Voltamperometrías cíclicas de los complejos 61b, 62b, 64c, 66b, 67, 68 y 69.**61b****62b****64c****66b**



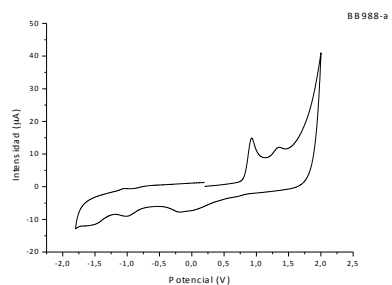
67



68



69



Capítulo III. Reacciones multicomponente sobre carbenos de Fischer: Síntesis de complejos piranilidénicos.

III.1. Introducción y antecedentes.

III.1.1. Síntesis de complejos de tipo piranilidénico.

La particular reactividad de los complejos de tipo Fischer, hace que un complejo de este tipo, ya sea de Cr(0) o de W(0), pueda estar implicado en multitud de procesos, incluyendo aquellos en los que se producen varias transformaciones en un único paso de reacción. Esta versatilidad sintética tan característica ha provocado que su utilización en síntesis^{1,2l,2m,2p,23a,23c,28,65} sea cada vez más común, tanto en procesos inter- como intramoleculares, y que se hayan descrito complejos con una amplia variedad estructural.

La síntesis de estos compuestos se basa aún en los métodos inicialmente descritos por Fischer y Maasböl hace más de 50 años¹ y que se han desarrollado en el Capítulo I de esta memoria. Es menos común encontrar estrategias de síntesis alternativas, sobre todo aquellas basadas en procesos de tipo multicomponente.⁶⁶

De los distintos subgrupos conocidos, los complejos carbénicos α,β -insaturados, en los que la insaturación está directamente unida al carbono carbénico, tienen un lugar

¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580.

^{2l} de Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964.

^{2m} Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591.

^{2p} Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259.

^{23a} Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539.

^{23c} Barluenga, J.; Flórez, J.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 5.

²⁸ Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

⁶⁵ (a) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 2886. (b) Dötz, K. H.; Jäkel, C.; Haase, W.-C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617/618*, 119. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4597. (d) Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257. (e) Aumann, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 17. (f) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition-Metal Catalysis en Topics in Organometallic Chemistry*; Glorius, F., Ed.; Springer: Berlin, 2006. (g) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253.

⁶⁶ (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Barluenga, S.; Fernández, M.; Martín, A.; García-Granda, S.; Piñera-Nicolás, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280. (b) Bao, J. M.; Wulff, W. D.; Dragisich, V.; Wenglowky, S.; Ball, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7616. (c) Merlic, C. A.; Xu, D. Q.; Gladstone, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 538. (d) Merlic, C. A.; Roberts, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7379.

especial debido a su buen comportamiento en procesos de tipo Michael, cicloadiciones o procesos de transmetalación, siendo fundamentales para la particular reactividad de estos complejos, el fuerte comportamiento electroatractor del fragmento metálico y la deficiencia electrónica de la posición β del carbeno.^{21,2p,23a,23c,28,65,67} Los complejos piranilidénicos son un tipo especial de estos complejos de Fischer insaturados y aunque no han recibido tanta atención, probablemente debido a sus limitaciones sintéticas, en los últimos años se han producido notables progresos tanto el desarrollo de nuevos métodos de obtención como en su utilización, fundamentalmente en procesos de cicloadición.

Se conocen distintas estrategias sintéticas para acceder a este tipo de complejos de Fischer. En los años 70 del siglo pasado, Rees investigó la diferente reactividad entre la ciclopropenil cetona y los ciclopropeniliden complejos de tipo Fischer **70** y encontró que éstos últimos son capaces de reaccionar con iluros derivados de piridina **71** para obtener complejos de tipo piranilidénico **72**. Basándose en la teoría de Hoffman,⁶⁸ Rees postula que estos compuestos adoptan una configuración con 6 electrones π deslocalizados en el anillo de pirano (Esquema 37).⁶⁹

²¹ de Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964.

^{2p} Barluenga J.; Santamaría J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259.

^{23a} Barluenga J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539.

^{23c} Barluenga J.; Flórez J.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 5.

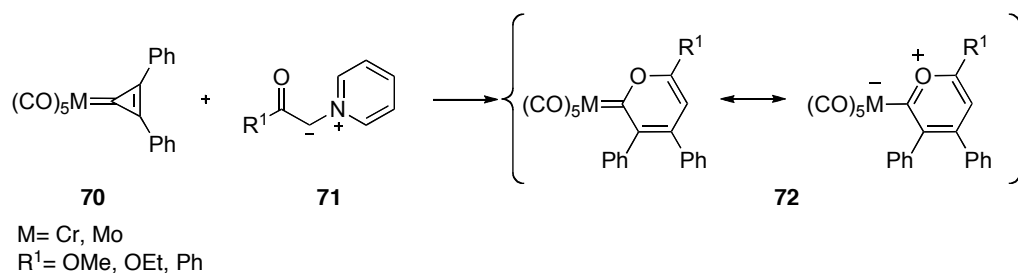
²⁸ Gómez-Gallego, M.; Mancheño M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

⁶⁵ (a) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 2886. (b) Dötz, K. H.; Jäkel, C.; Haase, W.-C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617/618*, 119. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4597. (d) Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257. (e) Aumann, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 17. (f) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition-Metal Catalysis en Topics in Organometallic Chemistry*; Glorius, F., Ed.; Springer: Berlin, 2006. (g) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253.

⁶⁷ (a) Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15016. (b) Zhang, S.; Zhang, L.; Xu, Q.; Sun, J.; Chen, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 191. (c) Zhang, L.; Sun, J.; Zhu, H.; Tsumori, N.; Xu, Q.; Chen, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 2630. (d) Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.

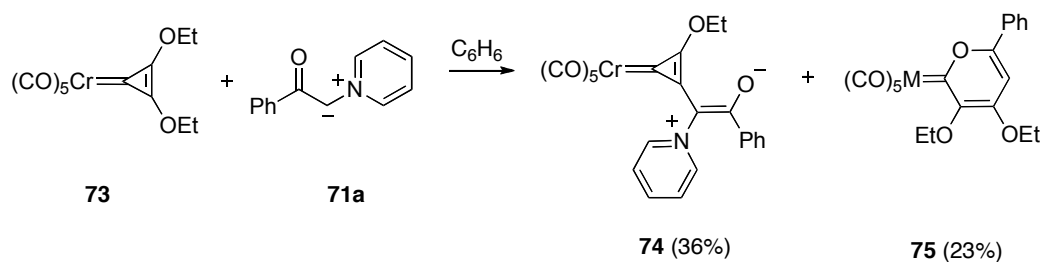
⁶⁸ Gleiter, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5457.

⁶⁹ Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 420.



Esquema 37

Hegedus⁷⁰ describió la reacción entre el 2,3-dialcoxiciclopropeniliden carbeno complejo **73** y el iluro de piridina **71a**. A diferencia de Rees, Hegedus obtuvo una mezcla del producto de sustitución **74** y el complejo piranilidénico **75**. La predominancia del compuesto **74** se justifica por ser el sustituyente alcoxilo mejor grupo saliente que el resto fenilo utilizado por Rees (Esquema 38).

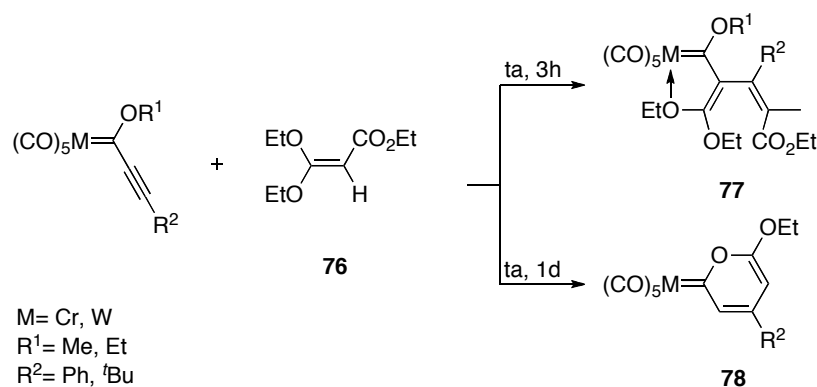


Esquema 38

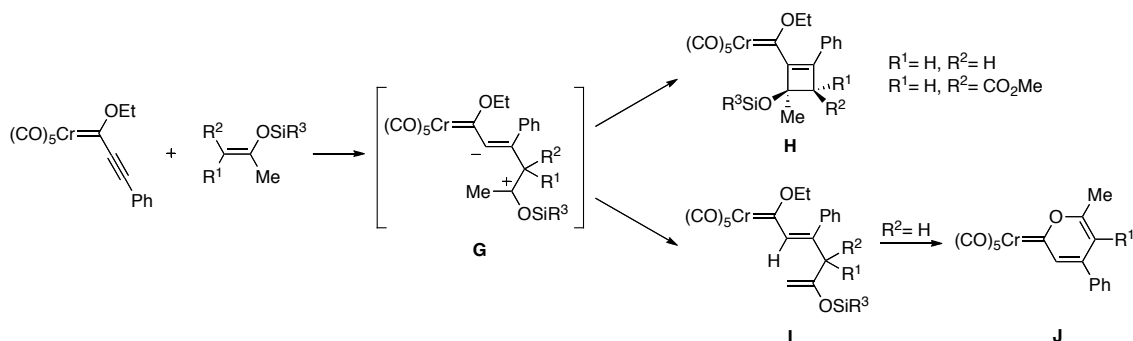
La reacción de 3,3-dietoxiacrilato de etilo **76** y un alquinilalcoxicarbeno complejo metálico es un método bastante eficaz para la preparación de 6-etoxi-2H-piranilidencarbenos. Se postula que la reacción transcurre inicialmente a través de una cicloadición [2+2] que proporcionaría un intermedio ciclobuténico cuya apertura al intermedio **77** y posterior evolución proporciona el complejo **78** (Esquema 39).⁷¹

⁷⁰ Juneau, K. N.; Hegedus, L. S.; Roepke, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4762.

⁷¹ (a) Camps, F.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1560. (b) Camps, F.; Jordi, L.; Moretó, J. M.; Ricart, S. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *436*, 189.

**Esquema 39**

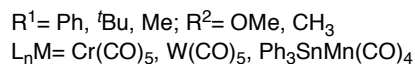
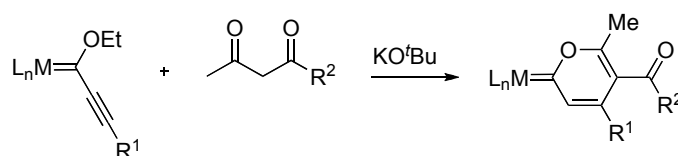
De manera análoga, la reacción de un complejo alquínilcromocarbena con sililenoéteres, también forma complejos piranilidénicos, aunque los rendimientos en este caso no pasan de moderados. El mecanismo propuesto implica la formación de un 1,4-zwitterion **G** intermedio que puede evolucionar de dos formas distintas. Por un lado puede sufrir un cierre de anillo al complejo ciclobuténico **H** o bien, a través de una migración de hidrógeno formar el complejo piranilidénico **J** (Esquema 40).⁷²

**Esquema 40**

La condensación de compuestos β-dicarbonílicos con alquínilalcoxicomplejos de Fischer en presencia de cantidades catalíticas de *tert*-butóxido potásico o hidruro sódico forma piranilidenos metálicos con muy buenos rendimientos (Esquema 41).⁷³

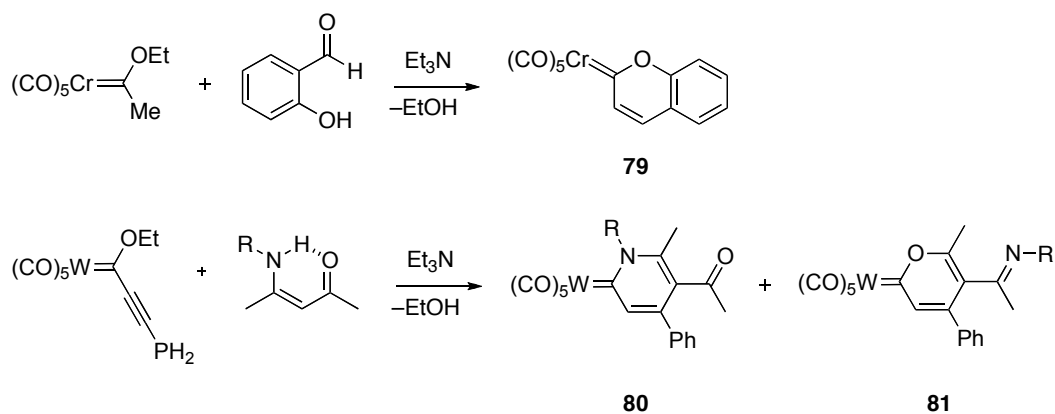
⁷² (a) Jordi, L.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *444*, C28. (b) Jordi, L.; Camps, F.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Moretó, J. M.; Mejías, M.; Molins, E. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 53.

⁷³ Wang, S. L. B.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550.



Esquema 41

El grupo de Aumann ha realizado importantes aportaciones a los métodos de preparación de estos complejos.^{20a,74} Así, la reacción entre un complejo sencillo e hidroxibenzaldehído en presencia de Et₃N produce el complejo **79** con un 82% de rendimiento. Cuando se utilizan como sustratos de partida 4-amino-3-pentenonas se obtiene no sólo el complejo piranilidénico **81** sino también su análogo nitrogenado **80** debido a la competencia entre el nitrógeno y el oxígeno por el ataque al carbono carbénico antes de que se produzca la ciclación (Esquema 42).^{74a,b}

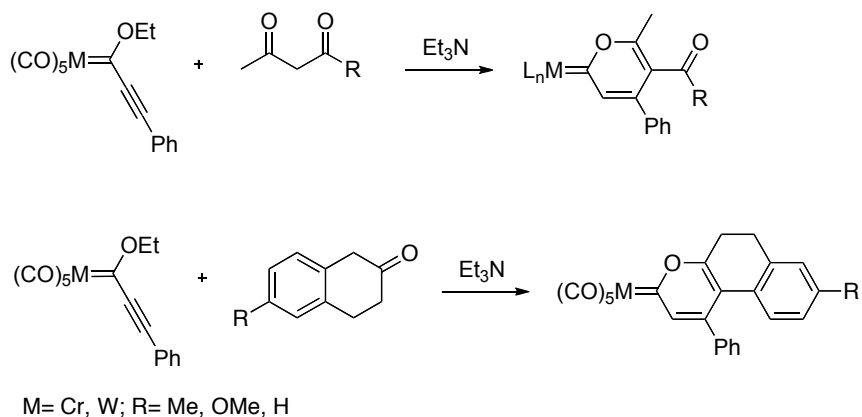


Esquema 42

^{20a} Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537.

⁷⁴ (a) Aumann, R.; Roths, K.; Läge, M.; Krebs, B. *Synlett* **1993**, 667. (b) Aumann, R.; Kößmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Synlett* **1994**, 1041. (c) Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10853. (d) Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 5018. (e) Aumann, R.; Roths, K.; Jasper, B.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1257. (f) Yu, Z.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Roths, K.; Hecht, J. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 187. (g) Aumann, R.; Kößmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4935. (h) Wu, H.-P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 910.

Aumann demostró asimismo la posibilidad de utilizar dionas o compuestos carbonílicos cíclicos como nucleófilos frente a alquinilalcoxicarbenos de Fischer en presencia de bases, obteniendo complejos piranilidénicos aún más elaborados que los descritos hasta entonces (Esquema 43).^{74c,74h}



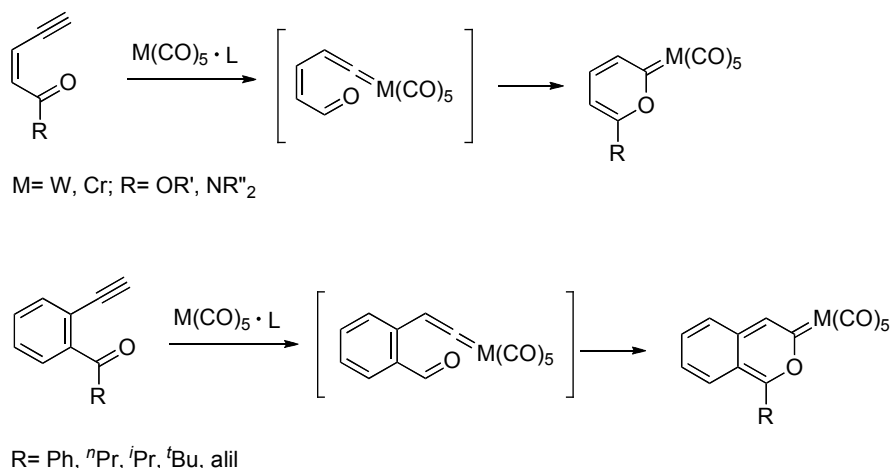
Esquema 43

La ciclación [1+5] entre compuestos carbonílicos β-etinil-α,β-insaturados y especies del tipo $M(CO)_5 \cdot L$ ($M = Cr, W$; $L = THF, NEt_3$) genera también complejos piranilidenocarbénicos. El mayor atractivo que ofrece este método es que no utiliza como productos de partida complejos de Fischer preformados sino las mencionadas especies $M(CO)_5 \cdot L$ que son fácilmente asequibles desde los correspondientes hexacarbonil metales comerciales (Esquema 44).⁷⁵

^{74c} Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10853.

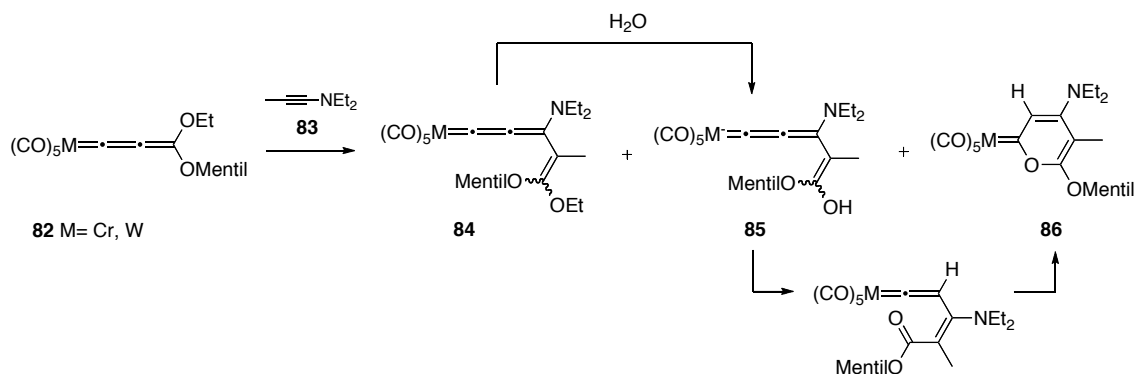
^{74h} Wu, H-P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 910.

⁷⁵ (a) Iwasawa, N.; Shido, M.; Maeyama, K.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10226. (b) Kusama, H.; Shiozawa, F.; Shido, M.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **2002**, 124. (c) Kusama, H.; Sawada, T.; Okita, A.; Shiozawa, F.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1077. (d) Ohe, K.; Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Uemura, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 5525. (e) Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 228.



Esquema 44

La inserción de *N,N*-dietilaminopropino **83** en el enlace doble $C_{\alpha}=C_{\beta}$ del complejo alenilidénico **82** produce los correspondientes complejos alquenilalenilideno **84** y **85** y una pequeña cantidad del complejo piranilidénico **86** que proviene de la ciclación de **84** o **85** catalizada por ácido (Esquema 45).⁷⁶

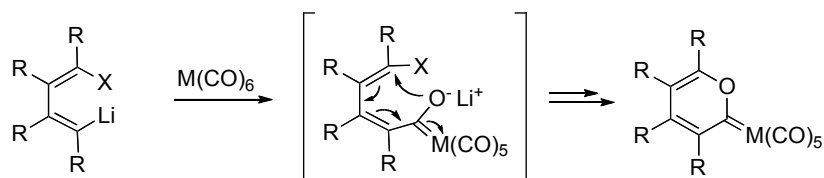


Esquema 45

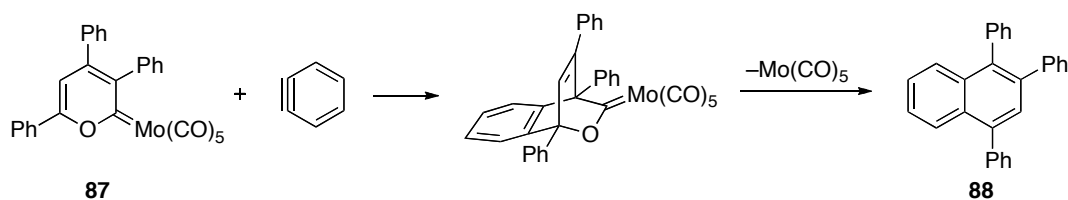
Finalmente, la reacción de 1-litio-4-halo-1,3 dienos con metal hexacarbonilos del grupo 6 forma complejos piranilidénicos completamente sustituidos por grupos alquilo (Esquema 46).⁷⁷

⁷⁶ Szesni, N.; Weibert, B.; Fischer, H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 617.

⁷⁷ (a) Ubayama, H.; Xi, Z.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1998**, 517. (b) Wang, Q.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, 27, 3627. (c) Wang, Q.; Liu, L.; Lin, C.; Sun, H.; Zhang, W-X.; Xi, Z. *Dalton Trans.* **2009**, 10433.

**Esquema 46****III.1.2. Reactividad de los complejos piranilidénicos.**

A pesar de la elevada funcionalización y las especiales características de estos complejos, el estudio de su reactividad se se ha restringido a procesos de tipo Diels-Alder, reacciones de sustitución y adición nucleófila y reacciones de desmetalación. Desde su descubrimiento, la característica estructural de poseer un fragmento metálico y un sistema diénico conjugado, hizo de estos complejos candidatos ideales para estudios de tipo Diels-Alder. Así, la reacción del complejo **87** con benzino, forma el 1,2,4-trifenilnaftaleno **88**. El proceso supone la extrusión de molibdeno hexacarbonilo que se detectó en la mezcla de reacción (Esquema 47).⁷⁸

**Esquema 47**

Los procesos de tipo Diels-Alder se han extendido a diferentes complejos y dienófilos (Esquema 48).^{73,75d,74c,74g,74h}

⁷⁸ Gilchrist, T. L.; Livingston, R.; Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2535.

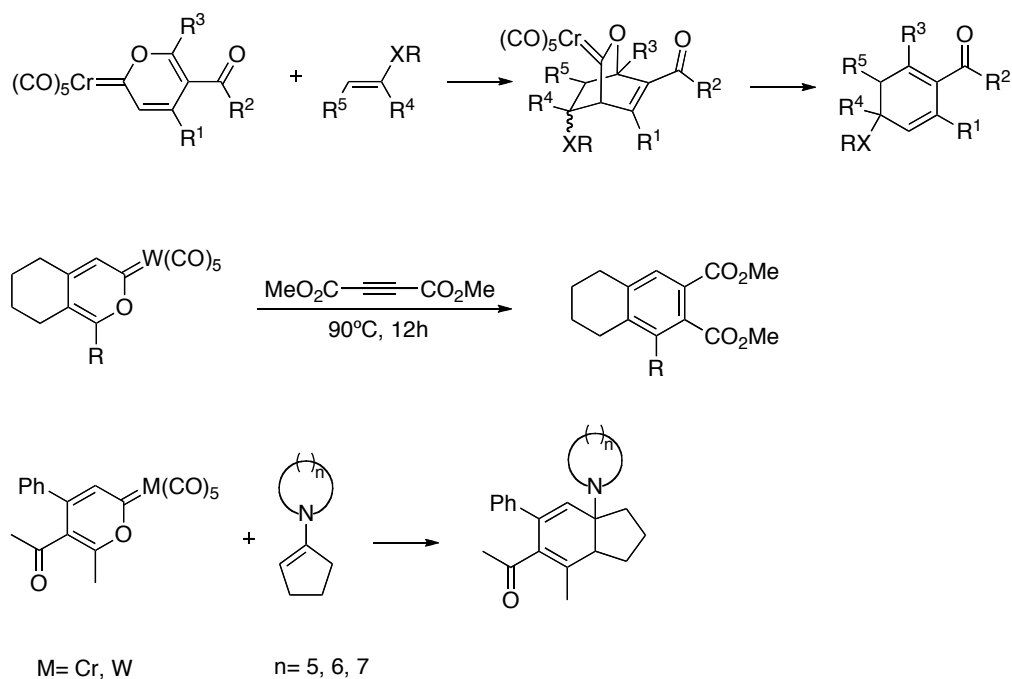
⁷³ Wang, S. L. B.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550.

^{75d} Ohe, K.; Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Uemura, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 5525.

^{74c} Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10853.

^{74g} Aumann, R.; Kößmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4935.

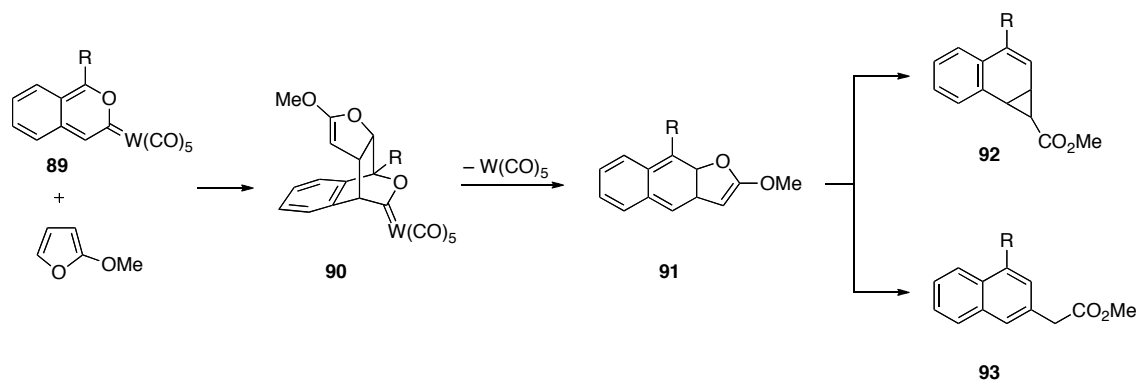
^{74h} Wu, H. P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 910.



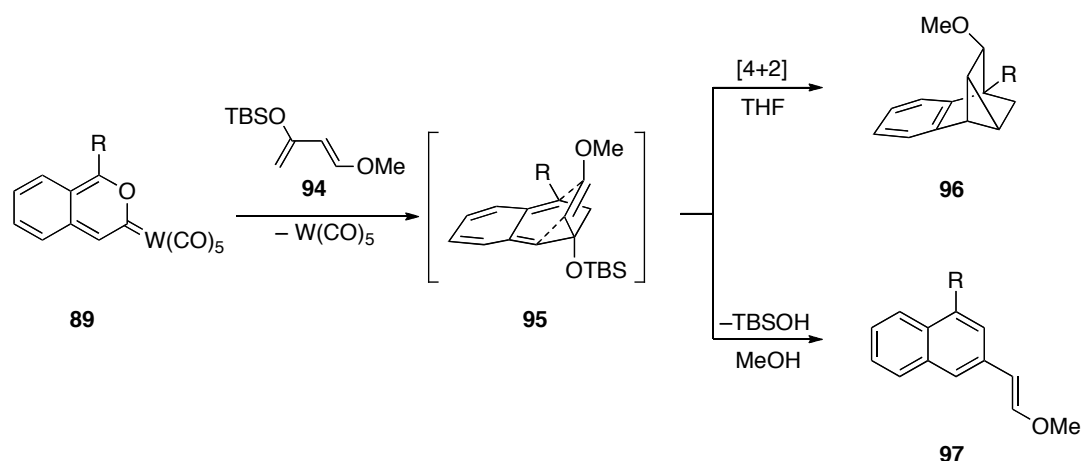
Esquema 48

Adicionalmente se ha descrito la reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa entre complejos benzopiránidénicos derivados de wolframio y dienos ricos en electrones. La preparación del derivado de naftaleno **93** puede explicarse por reacción de Diels-Alder entre el complejo piránidénico **89** y el doble enlace menos sustituido del 2-metoxifurano. El intermedio **90** así formado extruiría wolframio hexacarbonilo y el producto **91** que puede ser capturado por un nucleófilo en un proceso intramolecular y evolucionar al derivado de benzonorcaradieno **92** o bien sufrir una protonación del fragmento de vinileter y formar así el producto **93** (Esquema 49).^{75b}

^{75b} Kusama, H.; Shiozawa, F.; Shido, M.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **2002**, 124.

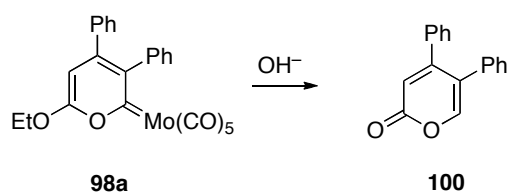
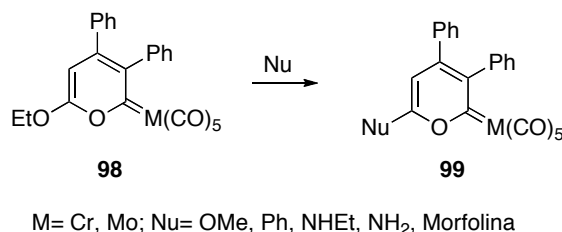
**Esquema 49**

Otro resultado curioso en cuanto a este tipo de reactividad es el obtenido en la reacción de este mismo complejo **89** con el dieno **94**. Cuando esta reacción se efectúa en THF, el único producto obtenido es el policiclo **96** mientras que en un disolvente prótico como el metanol, se observa la formación del vinil naftaleno **97**. La explicación mecanística propuesta implica un intermedio común **95** que en el caso del disolvente aprótico experimenta una segunda cicloadición para evolucionar hacia **96** mientras que la protonación seguiría un camino similar al descrito para **93** pero que en este caso produciría **97** (Esquema 50).

**Esquema 50**

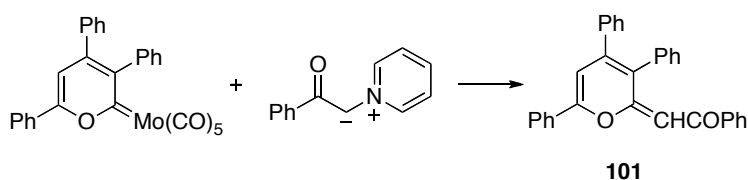
La reactividad frente a nucleófilos constituye el segundo grupo de reacciones estudiadas en los complejos piranilidénicos. Se conoce, por ejemplo, la sustitución del grupo

etoxilo de la posición 6 en los complejos **98** con distintos nucleófilos como aminas o metanol y también en ejemplos como el del complejo **98a**, que se puede transformar en la 2-pirona **100** por tratamiento con NaOH acuosa (Esquema 51).^{69,78}



Esquema 51

Frente a iluros derivados de piridina, y teniendo en la posición 6 del anillo un sustituyente aromático, la adición del nucleófilo se produce en el carbeno carbénico y el producto de reacción en este caso es la olefina **101** (Esquema 52).



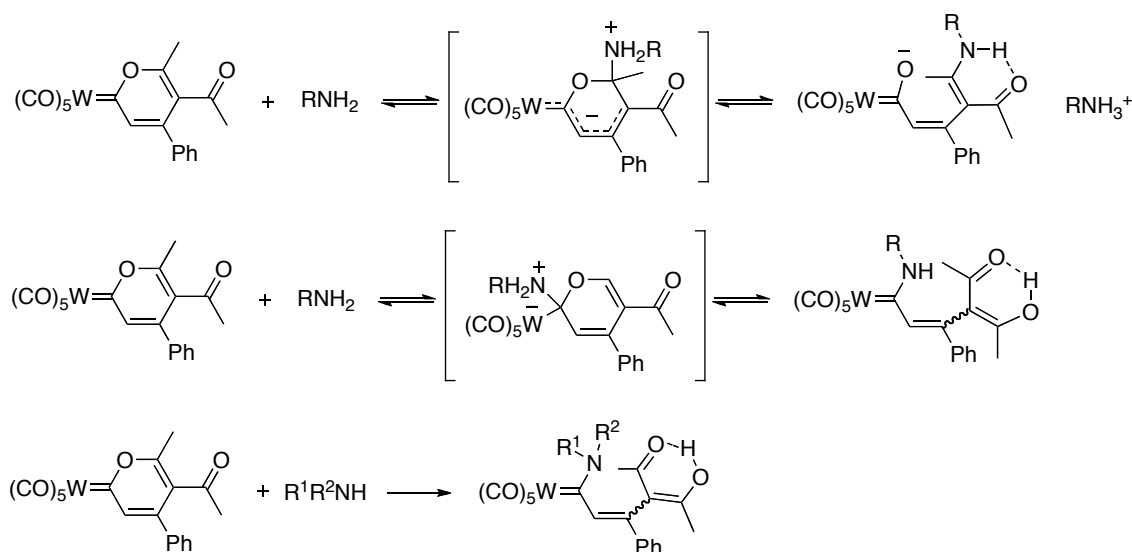
Esquema 52

Aumann realizó un estudio sistemático sobre la apertura del anillo de piranilideno con aminas primarias y secundarias. Dependiendo de las distintas condiciones de reacción, se obtuvieron 6-amino-1-metal-1,3,5-heptatrienos por adición del nucleófilo en la

⁶⁹ Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 420.

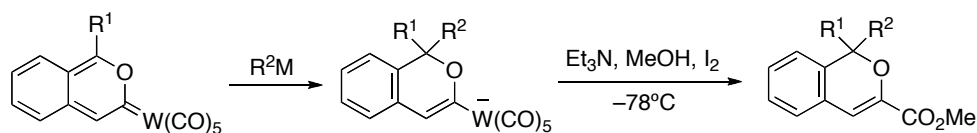
⁷⁸ Gilchrist, T. L.; Livingston, R.; Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2535.

posición 6 del anillo o aminocarbenos por adición a la posición 2 como componentes mayoritarios (Esquema 53).^{74e}



Esquema 53

Más recientemente, Iwasawa ha descrito la síntesis de distintos isocromenos por adición de reactivos organometálicos, carbaniones, cianuros, etc. a la posición 6 del anillo de pirano en complejos benzopiránidénicos derivados de wolframio seguida de oxidación con yodo de los intermedios de adición (Esquema 54).^{75a,75c}



R¹ = Ph, ^{*i*}Pr
 R²M = EtMgCl, vinylMgCl, Ph₂CuLi
 PhCCMgCl, NaCH(CO₂Me)₂
 NaCN, NaOMe, LiN(Cbz)Me,
 DIBAL-H, L-Selectride

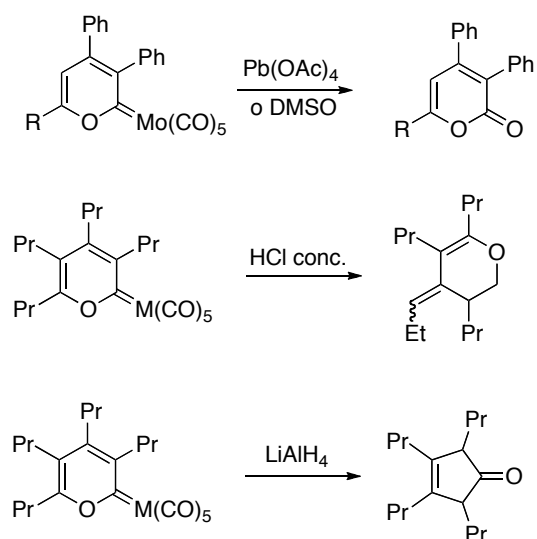
Esquema 54

^{74e} Aumann, R.; Roths, K.; Jasper, B.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1257.

^{75a} Iwasawa, N.; Shido, M.; Maeyama, K.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10226

^{75c} Kusama, H.; Sawada, T.; Okita, A.; Shiozawa, F.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1077.

La eliminación del fragmento metálico de los complejos piranilidenilmetalicos obtenidos a partir de moléculas sencillas permite obtener el fragmento orgánico de los mismos. En el Esquema 55 se recogen algunos ejemplos significativos de esta metodología.^{71a,71b,77b,78,79}



Esquema 55

^{71a} Camps, F.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1560.

^{71b} Camps, F.; Jordi, L.; Moretó, J. M.; Ricart, S. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 436, 189.

^{77b} Wang, Q.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, 27, 3627.

⁷⁸ Gilchrist, T. L.; Livingston, R.; Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2535.

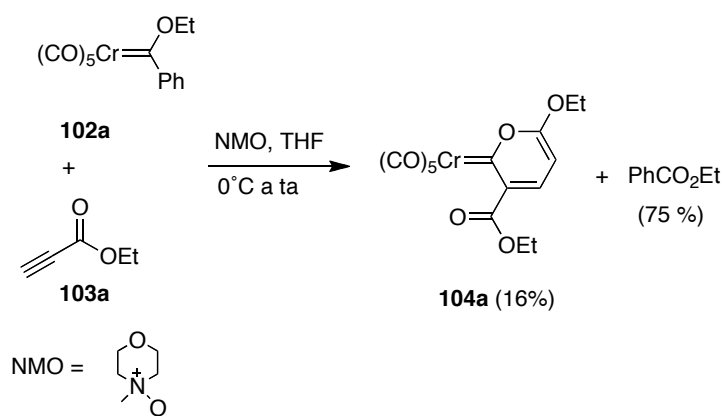
⁷⁹ (a) Zheng, Z. Y.; Chen, J.; Luo, N.; Yu, Z. K.; Han, X. W. *Organometallics* **2006**, 25, 5301. (b) Zheng, Z. Y.; Chen, J.; Yu, Z. K.; Han, X. W. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679.

III.2. Discusión de Resultados.

Dentro de nuestro proyecto de investigación dirigido a descubrir nuevas formas de reactividad en complejos metálicos, diseñamos una aproximación multicomponente para la obtención de nuevos complejos de tipo piranilideno altamente funcionalizados.

La propuesta original implica la reacción entre un complejo de tipo Fischer sencillo de Cr(0) o W(0) con *N*-óxido de metilmorfolina (capaz de generar una vacante de coordinación en el complejo) y un alquino conjugado. En caso de resultar viable, supondría uno de los primeros ejemplos de obtención de un carbeno de Fischer a través de un proceso multicomponente.

Así, se hizo reaccionar el complejo **102a** con propiolato de etilo **103a** en presencia de *N*-óxido de metilmorfolina (NMO). Después de 12 horas de reacción, se obtuvo un nuevo complejo de color púrpura oscuro, **104a**, con un 16% de rendimiento (referido a la incorporación de dos moléculas de propiolato de etilo **103a**), y benzoato de etilo proveniente de la oxidación del complejo de partida **102a** (75% de rendimiento referido al complejo de partida) (Esquema 56).



Esquema 56

El espectro de ^1H -RMN del nuevo complejo **104a** mostró dos únicas señales en la zona aromática (7.86 ppm (d) CH, 6.23 ppm (d) CH) que al integrar para un solo protón

indicaban la pérdida del grupo fenilo del complejo inicial. Este resultado junto con la presencia de señales distintas para los dos grupos etoxilo en la molécula (4.88 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.61 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)), así como la presencia de señales en el espectro de ^{13}C a 272.3 (carbono carbénico) y 223.5, 217.4 (correspondientes a los ligandos carbonilo), confirmó la formación del nuevo complejo piranilidénico **104a**. La formación de este complejo implica la incorporación de dos moléculas del propiolato **103a** al fragmento $(\text{CO})_5\text{Cr}$, y la pérdida total del ligando carbeno del complejo de partida **102a**. A pesar del bajo rendimiento obtenido, este resultado demostró la posibilidad de utilizar un proceso multicomponente para la síntesis de este tipo de compuestos y que se puede considerar un híbrido de las distintas aproximaciones sintéticas expuestas en la introducción. La estructura de tipo piranilideno se confirmó con un análisis por difracción de Rayos X de un monocristal de **104a** obtenido mediante cristalización en mezcla de hexano/acetato de etilo (Figura 10).

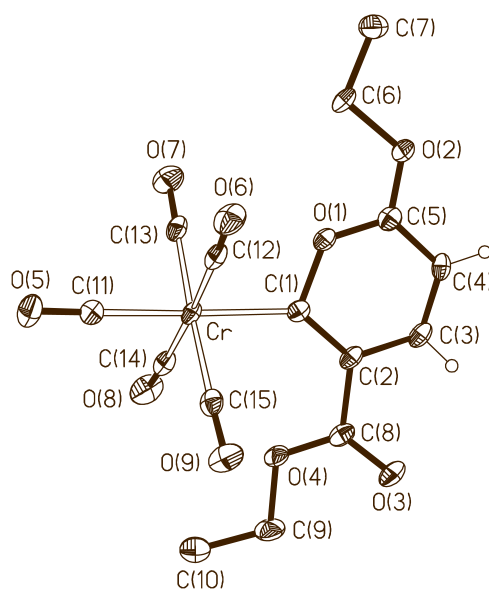


Figura 10. Diagrama ORTEP de **104a**. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos. Longitudes de los enlaces seleccionados (Å): Cr-C(1) = 2.073(3), C(1)-C(2) = 1.398(4), C(1)-O(1) = 1.414(4), C(2)-C(3) = 1.404(5), C(3)-C(4) = 1.351(5), C(4)-C(5) = 1.391(4); C(5)-O(2) = 1.293(4), C(5)-O(1) = 1.310(4), C(6)-O(2) = 1.475(4).

La distancia de enlace Cr-C(1) de 2.073(3) Å es similar a las distancias de enlace Cr-C en otros complejos piranilidénicos de cromo.⁸⁰ La distancia de enlace de C(1)-O(1) de 1.414(4) Å indica la ausencia de enlaces múltiples entre el carbono carbénico y el oxígeno del anillo de pirano, mientras las longitudes de enlace O(1)-C(5) y C(5)-O(2), de 1.310(4) y 1.293(4) Å respectivamente, indica una alta participación de enlaces múltiples en este complejo. Las distancias de enlace C(2)-C(3), C(3)-C(4) y C(4)-C(5) son de 1.404(5), 1.351(5) y 1.391(4) Å respectivamente. Todos estos valores indican que para una adecuada descripción de la situación de los enlaces en este compuesto hay que tener en cuenta las formas resonantes que se muestran en la Figura 11.

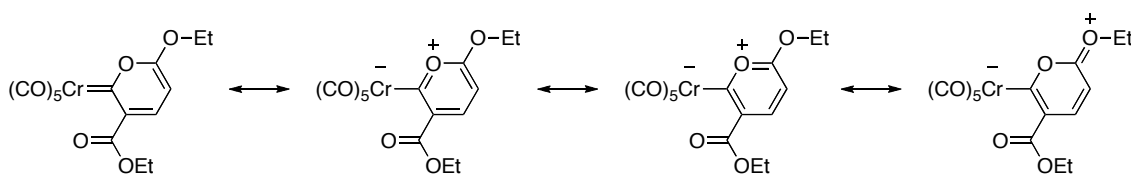


Figura 11

Puesto que el ligando carbeno del complejo de partida no se incorpora en el producto final, se hizo reaccionar el alquínico complejo **102b** y propiolato de etilo en presencia de NMO en las mismas condiciones de reacción, teniendo en cuenta que la presencia de un triple enlace en el complejo de partida podría provocar la incorporación del ligando carbeno en los productos finales.^{39y,81} Sin embargo, la reacción permitió obtener un 45% del complejo **104a** puro, junto a 3-fenilpropiolato de etilo (Esquema 57), y en ningún caso se detectaron productos derivados de la incorporación del ligando carbeno de **102b**. Las condiciones óptimas para esta reacción suponen una relación molar de los

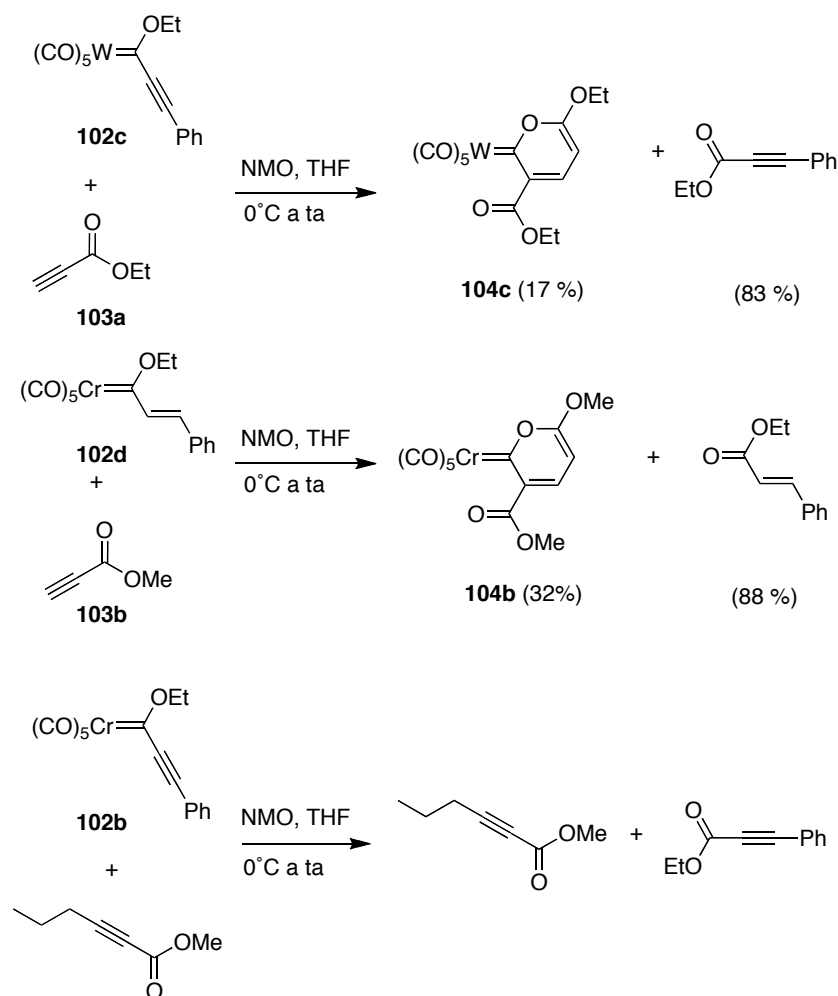
⁸⁰ Heasley, V. L.; Shellhamer, D. F.; Chappell, A. E.; Cox, J. M.; Hill, D. J.; McGovern, S. L.; Eden, C. *C. J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4433.

^{39y} Frühauf, H-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523.

⁸¹ Las reacciones de cicloadición de alquínicromo(0)carbenos y alquinos son escasas. Ver: (a) Barluenga, J.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rocaboy, C.; Aguilar, E.; Andina, F.; Merino, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9115. (b) Wu, H-P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Saarenketo, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 700. (c) Fogel, L.; Hsung, R. P.; Wulff W. D.; Sommer, R. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5580.

La presencia de dos grupos metoxilo (4.44 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)) en el espectro de ^1H RMN, demostró inequívocamente la pérdida total del ligando carbénico del complejo de partida, y la incorporación de dos moléculas del alquino externo y el fragmento $(\text{CO})_5\text{Cr}$ en el producto final.

La independencia del proceso respecto del tipo de ligando carbénico del complejo de partida se demostró con la obtención de **104c** y **104b** desde los complejos de wolframio **102c** y el estirilcomplejo de Cr(0) **102d** respectivamente (Esquema 58). Llevamos a cabo también la reacción del complejo **102b** con 2-hexinoato de metilo como modelo de utilización de distintas fuentes de alquino. En este caso no se detectó la formación de ningún complejo piranilidénico, aislándose únicamente una mezcla de 2-hexinoato de metilo sin reaccionar y fenilpropiolato de etilo (83% de masa recuperada), lo que indica la necesidad de utilizar alquinos terminales para que se produzca este proceso (Esquema 58).

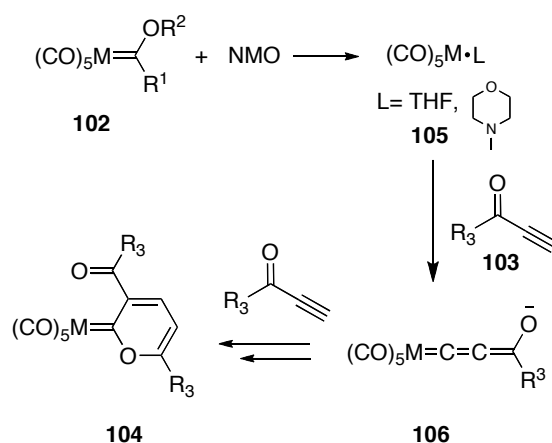


Esquema 58

Los resultados experimentales obtenidos hasta ahora podrían explicarse a través de la pérdida inicial del ligando carbeno del complejo **102** por acción del NMO,^{77b,83} formándose una especie reactiva $(\text{CO})_5\text{Cr}\cdot\text{L}$ **105** en el medio de reacción. El alquino terminal se coordina en este punto a la especie $(\text{CO})_5\text{Cr}\cdot\text{L}$ y se origina una especie intermedia de tipo alenilideno **106**. Este intermedio **106** reaccionaría intermolecularmente con una segunda molécula de alquino **103**, para finalmente dar lugar a los complejos de piranilideno **104** (Esquema 59).

^{77b} Wang, Q.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 3627.

⁸³ Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Zanolli Gerosa, A.; Cariati, F.; Bruni, S.; Moret, M.; Chiesi Villa, A. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 233.



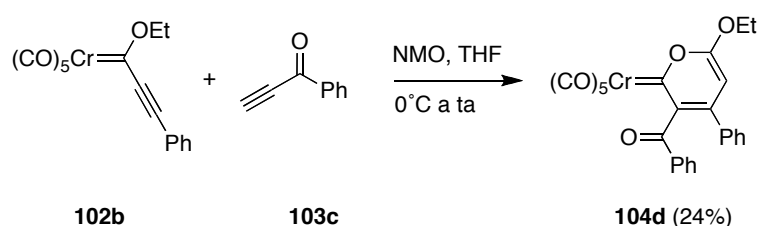
Esquema 59

Para obtener evidencias que puedan demostrar el camino de reacción propuesto en el Esquema 59, generamos la especie activa $(\text{CO})_5\text{M}\cdot\text{L}$ desde $(\text{CO})_6\text{Cr}$ por reacción con *N*-óxidos de amina (NMO, TMANO, *N*-óxido de piridina) o por irradiación en presencia de disolventes coordinantes como THF o Et_2O . Sin embargo, la reacción de estas especies con propiolato de etilo o metilo e incluso con 3-litiopropiolato de etilo preformado no produjo, en ningún caso, los complejos piranilidénicos **104**. Por lo tanto, el camino de reacción descrito en el Esquema 59 no explica los resultados obtenidos, y aunque el *N*-óxido de metilmorfolina debe estar implicado de alguna manera en el mismo, su misión no debe suponer la pérdida inmediata del ligando carbénico, lo que nos obligó a realizar un estudio más amplio para poder elucidar el mecanismo de nuestro proceso.

Como se ha comentado anteriormente, se ha descrito en la bibliografía la autocondensación de propiolatos en presencia de aminas terciarias como DABCO o TMEDA. En principio, podríamos pensar que este mismo proceso podría ocurrir para el propiolato de etilo en presencia de NMO. Se formaría entonces hexa-2-(*E*)-en-4-in-1,6-dioato de dietilo, siendo esta la especie que reaccionaría con $(\text{CO})_5\text{M}\cdot\text{L}$ hasta el

complejo piranilidénico. La reacción de hexa-2-(*E*)-en-4-in-1,6-dioato de dietilo⁸² con $(\text{CO})_5\text{M}\cdot\text{THF}$ condujo a la recuperación del diéster después de 24 h a temperatura ambiente. Puede descartarse, entonces, un proceso en el que ocurra la autocondensación del éster, al menos para las condiciones de reacción utilizadas en nuestro caso.

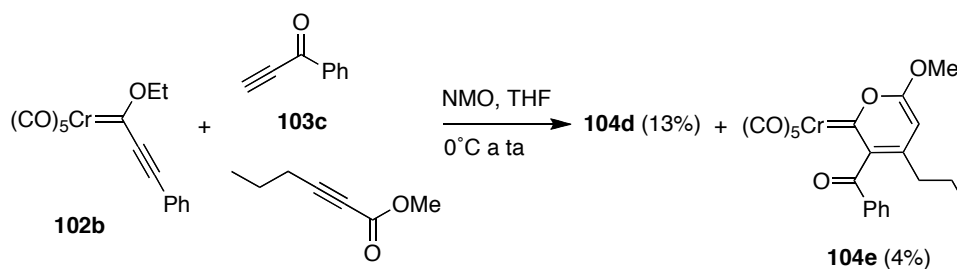
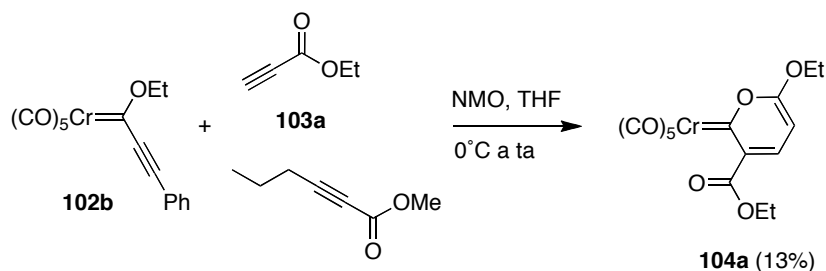
Se procedió a extender la metodología a sustratos del tipo etinilcetona. Así, la reacción de la cetona **103c** con el complejo **102b** produjo, de manera exclusiva, el complejo **104d** con un 24% de rendimiento (Esquema 60).



Esquema 60

El compuesto **104d** incorpora dos fragmentos diferentes, uno de ellos procede de la cetona **103c** y el segundo del 3-fenilpropiolato de etilo procedente del carbeno metálico **102b**. La incorporación de éste último fragmento debe ocurrir después de la extrusión del ligando carbeno de **102b**. Esta hipótesis se demostró haciendo reaccionar una mezcla de NMO y 1-fenilpropinona **103c** con el complejo **102b** en presencia de un exceso de 2-hexinoato de metilo (3.5 eq). En este caso se obtuvo una mezcla del nuevo complejo **104e** (4%) junto con un 13% del complejo **104d** quedando probada la hipótesis de incorporación de la cetona y del éster procedente del complejo metálico en el producto final (Esquema 61). En un experimento adicional, se realizó la reacción utilizando propiolato de etilo en lugar de la cetona **103c** y se detectó la formación exclusiva del complejo **104a** (13%) (Esquema 62).

⁸² (a) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2547. (b) Wenkert, E.; Adams, K. A. H.; Leicht, C. L. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1844. (c) Pollart, K. A. U.S. Patent 3,383,403; Chem. Abstr. **1968**, *69*, P35475k.

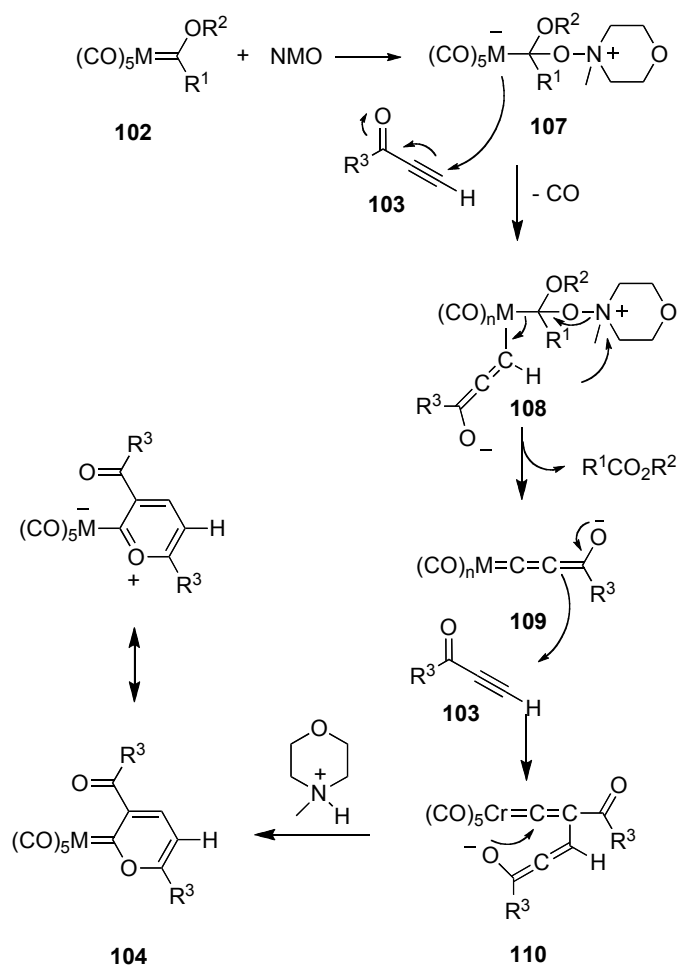
**Esquema 61****Esquema 62**

Los resultados indicados permiten realizar una propuesta mecanística compatible con los resultados experimentales (Esquema 63). El proceso se iniciaría con la adición del NMO al carbono carbénico altamente electrofílico del complejo **102** obteniéndose, en lugar del compuesto $(\text{CO})_5\text{Cr}\cdot\text{L}$, un intermedio **107** que posee un átomo de Cr altamente nucleófilo.⁷⁶ El ataque de este centro nucleófilo al alquino **103** llevaría a un nuevo intermedio **108** desde el cual, y mediante una fragmentación y una transferencia intramolecular de hidrógeno, se produciría la extrusión del éster, *N*-metilmorfolina y la formación del complejo alenilidilénico **109**. Este producto evolucionará al intermedio vinilidénico **110** por adición de Michael a un nuevo alquino (lo que explica que la presencia de alquinos diferentes en la mezcla de reacción provoque la obtención de productos de cruce como el complejo **104e**). El complejo **110** conduce al complejo final **104** por un cierre de anillo y protonación desde la morfolina protonada. La naturaleza aromática de los complejos **104** (representada por la contribución de la forma resonante

⁷⁶ Szesni, N.; Weibert, B.; Fischer, H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 617.

de tipo pirilio a la descripción de la molécula) debe ser la fuerza impulsora de la reacción.

La utilización de otros *N*-óxidos de amina como TMANO o *N*-óxido de piridina no forma complejos piranilidénicos debido a su mayor reactividad que probablemente provoca la ruptura del enlace M–C en el intermedio **107** antes de que se produzca el ataque nucleófilo al alquino externo.



Esquema 63

III.3. Conclusiones.

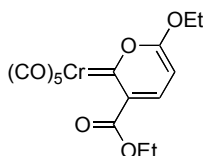
- Se ha descrito un nuevo método para la formación de carbenos piranilidénicos mediante una reacción multicomponente.
- Se ha desarrollado una propuesta mecanística capaz de explicar todas las observaciones experimentales y que comienza con la adición del NMO al carbono carbénico del complejo, lo que provoca una cascada de reacciones nucleofílicas que conducen a los compuestos finales.
- En la reacción se forman cuatro nuevos enlaces en un solo paso de reacción dando lugar a nuevos complejos carbénicos funcionalizados, que no son fácilmente asequibles por otros métodos y la metodología es aplicable a aril-, estiril- y etinilcromo(o) y wolframio(0) carbenos de tipo Fischer.

III.4. Parte experimental.

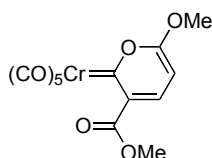
III.4.1. Método general para la preparación de los complejos piranilidénicos **104**.

Sobre una suspensión de NMO (1.8 mmol) en THF anhidro (15 mL), bajo Ar y enfriada a 0°C, se añade 1.00 mmol del correspondiente alquino insaturado **103**. Esta mezcla se trata, manteniendo la temperatura y la atmósfera inerte, con 1.20 mmol del carbeno de Fischer **102** en 5 mL de THF. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición de los productos de partida (ccf). El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

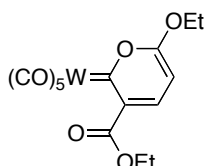
Complejo **104a**.



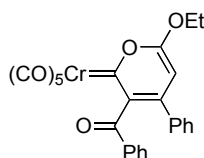
Siguiendo el método general, desde 430 mg (3.67 mmol) de NMO, 200 mg (2.04 mmol) de propiolato de etilo **103a** y 858 mg (2.45 mmol) de complejo **102b** y tras cromatografía en gel de sílice (hexano a Hex/AcOEt 8:2), se obtuvieron 180 mg (0.46 mmol) (45%) de **104a** puro como un sólido violeta oscuro. ¹HRMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.23 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 4.88 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.61 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 272.3, 223.5, 217.4, 173.6, 167.0, 144.7, 138.5, 97.84, 68.4, 62.1, 14.3, 14.0. IR(película) ν 2057, 1908, 1585, 666 cm.⁻¹

Complejo 104b.

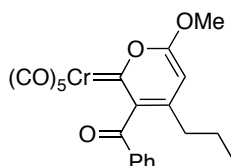
Siguiendo el método general, desde 150 mg (1.28 mmol) de NMO, 60 mg (0.71 mmol) de propiolato de metilo **103b**, 300 mg (0.86 mmol) del complejo **102b** y tras cromatografía en gel de sílice (hexano a Hex/AcOEt 8:2), se obtuvieron 30 mg (0.21 mmol) (59%) de **104b** puro como un sólido violeta oscuro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.89 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.44 (s 3H), 3.96 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 274.1, 223.9, 217.7, 174.4, 167.7, 145.2, 138.9, 97.9, 58.4, 52.8. IR (película) ν 2057, 1908, 1585, 666 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{13}\text{H}_7\text{CrO}_9$) m/z : 358.9501 $[\text{M}-\text{H}]^-$; encontrado 358.9508 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Complejo 104c.

Siguiendo el método general, desde 145 mg (1.24 mmol) de NMO, 68 mg (0.69 mmol) de **103a**, 400 mg (0.83 mmol) de complejo **102c** y tras cromatografía en gel de sílice (hexano a Hex/AcOEt 8:2), se obtuvieron 30 mg (0.06 mmol) (17%) de **104c** puro como un sólido violeta oscuro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.03 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.85 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.60 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 247.5, 203.8, 198.5, 173.2, 166.7, 146.2, 137.5, 128.7, 98.8, 68.6, 62.6, 14.3, 14.0. IR (película) ν 2061, 1914, 1726, 772 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_{11}\text{W}$) m/z : 579.0132 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$; encontrado 579.0144 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$.

Complejo 104d.

Siguiendo el método general, desde 405 mg (3.46 mmol) de NMO, 250 mg (1.90 mmol) de cetona **103c**, 808 mg (2.30 mmol) de complejo **102b** y tras cromatografía en gel de sílice (hexano a Hex//AcOEt 8:2), se obtuvieron 226 mg (24%) de **104d** puro como un sólido rojo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.67-7.24 (m, 10H), 6.24 (s, 1H), 4.89 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.65 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 262.6, 222.9, 217.1, 194.8, 172.9, 153.7, 144.1, 137.4, 135.4, 133.4, 130.3, 129.7, 128.6, 128.3, 128.2, 98.7, 67.7, 14.5. IR (película) ν 2053, 1913, 1586, 657 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{CrO}_8$) m/z : 466.9859 $[\text{M}-\text{Et}]^-$; encontrado 466.9852 $[\text{M}-\text{Et}]^-$.

Síntesis del complejo 104e.

A una suspensión de 234 mg (2.10 mmol) de NMO en THF anhidro (5 mL), y bajo Ar, se le añaden 150 mg (1.15 mmol) de cetona **103c**. La mezcla se trata a 0°C , bajo Ar, con una disolución de 483 mg (1.38 mmol) del complejo **102b** y 580 mg (4.60 mmol) de 2-hexinoato de metilo en 5 mL de THF. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición de los productos de partida (15 h). Después de la evaporación del disolvente y de purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano a Hex/AcOEt 1:1), se obtienen 20 mg (4%) de **104e** puro (sólido naranja oscuro) y 72 mg (13%) de **104d** puro como un sólido naranja. **104e**: ^1H RMN (CDCl_3 , 700 MHz) δ 8.15-7.70 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.39 (s, 3H), 2.23 (bt, 2H),

1.56-1.47 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 175 MHz) δ 259.4, 222.6, 217.1, 194.2, 173.4, 157.8, 145.8, 137.3, 134.3, 128.9, 128.9, 98.2, 57.4, 35.4, 22.1, 13.8. IR (película) ν 2053, 1913, 1594, 656 cm^{-1} HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{CrO}_8$) m/z : 447.0178 $[\text{M}-\text{H}]^-$; encontrado 447.0175 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

III.4.2. Análisis estructural del complejo 104a.

Los cristales aptos para la difracción de Rayos X se obtuvieron por cristalización en hexano/AcOEt. Los datos de Rayos X se recogieron en un equipo difractómetro Bruker Smart APEX CCD con un foco normal, con una fuente de tubo sellado de 2.4 kW (Mo radiación, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los datos se corrigieron empleando un método multiscan con el programa SADABS.⁸⁴ La estructura se ha resuelto mediante Patterson (átomo de Cr) y técnicas convencionales de Fourier, y refinada por mínimos cuadrados SHELXL97.⁸⁵

⁸⁴ Blessing, R. H. *Acta Cryst.* **1995**, *A51*, 33. SADABS: Area-detector absorption correction; Bruker-AXS, Madison, WI, 1996.

⁸⁵ SHELXTL Package v. 6.10; Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.

Capítulo IV. Síntesis de 3-metallo- β -lactamas por reacción de Kinugasa.

IV.1. Introducción y antecedentes.

Los antibióticos β -lactámicos son esenciales para el tratamiento de infecciones bacterianas desde hace 75 años. No obstante, la aparición de patógenos con enzimas capaces de hidrolizar su anillo de cuatro miembros (metalo- β -lactamasas o mbs) e inactivar el antibiótico, es causa de preocupación mundial y ha provocado una lucha constante entre el hombre y las bacterias.⁸⁶ Especialmente alarmante es la aparición de la conocida como *New Delhi metallo- β -lactamasa 1* (NDM-1) que es completamente resistente a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos conocidos.⁸⁷ Estas β -lactamasas son denominadas de clase B y a día de hoy aún no se conocen inhibidores eficaces para su tratamiento.

Esta es una de las principales razones para que la obtención de nuevas estructuras con el núcleo de β -lactama sea una prioridad de la Química. La búsqueda de 2-azetidionas sintéticas con estructuras desconocidas⁸⁸ se apoya también en el hecho de que estos compuestos han demostrado poseer importantes propiedades biológicas además de su actividad como antibacterianos. Así, se han descrito compuestos β -lactámicos con elevada actividad como inhibidores de serina proteasas de mamíferos,⁸⁹ inhibidores de

⁸⁶ Los siguientes artículos muestran algunos ejemplos ilustrativos de las resistencias a algunos de los antibióticos más utilizados: (a) Neu, H. C. *Science* **1992**, *257*, 1064. (b) Davies, J. *Science* **1994**, *264*, 375. (c) Hook, V. *Chem. Ber.* **1997**, *33*, 34. (d) Patel, G.; Bonomo, R. A. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **2011**, *9*, 555. (e) Niccolai, D.; Tarsi, L.; Thomas, R. J. *Chem. Commun.* **1997**, 2333. (f) Viswanatha, T.; Marrone, L.; Goodfellow, V.; Dmitrienko, G. I. *Methods in Molecular Medicine* **2008**, *142*(*New Antibiotic Targets*), 239.

⁸⁷ (a) Moellering, R. C., Jr. *New Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 2377. (b) Yong, D.; Toleman, M. A.; Giske, C. G.; Cho, H. S.; Sundman, K.; Lee, K.; Walsh, T.R. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2009**, *53*, 5046.

⁸⁸ (a) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743. Revisiones sobre la síntesis y biología de β -lactamas: (b) Dürckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180. (c) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G. I., Ed.; VCH: New York, 1992. (d) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740. (e) Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265. (f) Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541.

⁸⁹ (a) Wilmouth, R.C.; Kassamally, S.; Westwood, N. J.; Sheppard, R. J.; Claridge, T. D.; Alpin, R. T.;

la absorción de colesterol⁹⁰ o del citomegalovirus humano (HCMV),⁹¹ y como neuroprotectores.⁹² Desde un punto de vista estrictamente químico-sintético, la ingente utilización de las β -lactamas en la preparación de otros productos ha convertido a estas moléculas en potentes intermedios sintéticos, precursores de multitud de compuestos como por ejemplo α - y β -aminoácidos, alcaloides, heterociclos de distinto tamaño, taxoides y muchos otros productos de interés biológico y farmacéutico.⁹³

Dada la importancia de la síntesis de β -lactamas, se conocen multitud de métodos que permiten su obtención. Los más utilizados son la cicloadición cetena-imina o reacción de Staudinger⁹⁴ y su variante organometálica, que consiste en la reacción entre cetenas generadas fotoquímicamente desde complejos de Fischer e iminas,^{3a,95} la condensación

Wright, P. A.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J. *Biochemistry* **1999**, *38*, 7989. Revisiones: (b) Mascaretti, O. A.; Boschetti, C. E.; Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Roveri, O. A. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *1*, 441. (c) Edwards, P. D.; Bernstein, P. R. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127.

⁹⁰ (a) Vaishnav, P.; Demain, A. L. *Biotech. Adv.* **2011**, *29*, 223. (b) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 302. (c) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973. (d) Clader, J. W.; Burnett, D. A.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Dugar, S.; Vaccaro, W.; Sher, R.; Browne, M. E.; Zhao, H.; Burrier, R. E.; Salisbury, B.; Davis, H. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3684 y las referencias allí incluidas.

⁹¹ (a) Bonneau, P. R.; Hasani, F.; Plouffe, C.; Malenfant, E.; LaPlante, S. R.; Guse, I.; Ogilvie, W. W.; Plante, R.; Davidson, W. C.; Hopkins, J. L.; Morelock, M. M.; Cordingley, M. G.; Déziel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2965. (b) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wand, W.; Hu, Z.; Bédard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365. (c) Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Cameron, D. R.; Chabot, C.; Guse, I.; Haché, B.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Plante, R.; Déziel, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2882. (d) Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Deziel, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521.

⁹² Dugar, S.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Vizziano, M.; Huie, K.; van Heek, M.; Compton, D. S.; Davis, H. R., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1271.

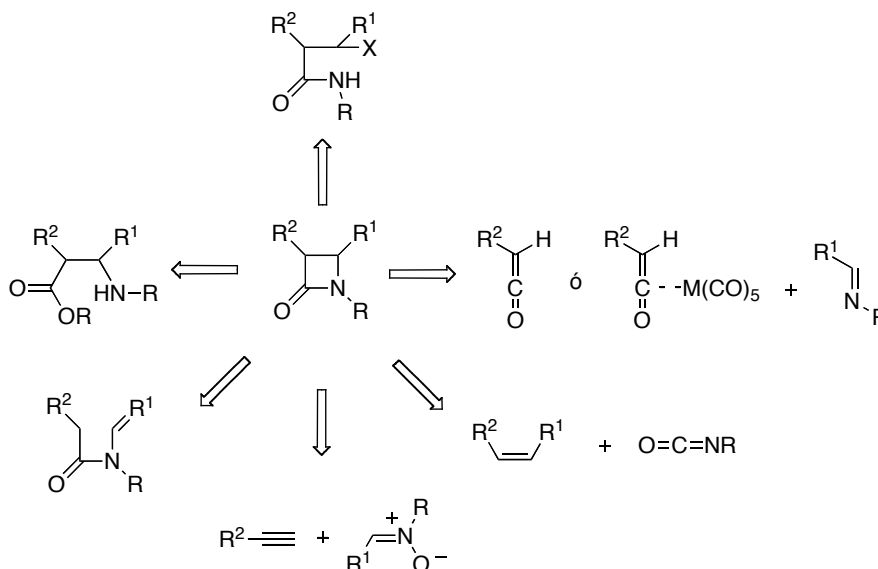
⁹³ (a) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377. (b) Manhas, M. S.; Wagle, D. R.; Chiang, J.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1755. (c) *Enantioselective synthesis of β -amino acids*. Juaristi, E, (ed) Wiley-VCH, New York, 1997. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437. (e) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383. (f) Brieva, R.; Crich, J. Z.; Sih, C. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1068. (g) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985. (h) Palomo, C.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Aizpurúa, J. M.; Mielgo, A.; Aurrekotxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6429. (i) Mandal, B.; Ghosh, P.; Basu, B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *22*, 261.

⁹⁴ (a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J. III; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831. (b) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626. (c) Testero, S. A.; Mata, E. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4783. (d) Méndez, L.; Testero, S. A.; Mata, E. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 189. (e) Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51. Está aceptado que la reacción de Staudinger transcurre a través de un proceso por pasos a través de un intermedio zwitteriónico y no vía una reacción pericíclica concertada. (f) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060.

^{3a} Hegedus, L. S.; de Weck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122.

⁹⁵ (a) McGuire, M. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5538. (b) Hafner, A.; Hegedus, L. S.;

de enolatos de ésteres con iminas o reacción de Gilman-Speeter,⁹⁶ la cicloadición entre isocianatos y olefinas⁹⁷ y la cicloadición [3+2] catalizada por cobre de un alquino y una nitrona, conocida como reacción de Kinugasa (Esquema 64).⁹⁸



Esquema 64

de Weck, G.; Hawkins, B.; Dötz, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8413. (c) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680. (d) Hegedus, L. S.; Schultze, L. M.; Toro, J.; Yijun, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5833. (e) Fernández, I.; Sierra, M. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 65.

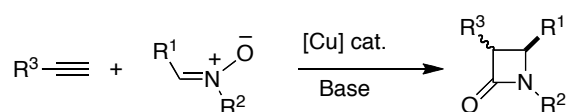
⁹⁶ Revisiones: (a) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Brown, M. J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225. (c) Gilman, H.; Speeter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255. (d) Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060. (e) Tomioka, K.; Fujieda, H.; Hayashi, S.; Hussein, M. A.; Kambara, T.; Nomura, Y.; (f) Kanai, M.; Koga, K. *Chem. Commun.* **1999**, 715. (g) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.

⁹⁷ (a) Grai, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 661, 111. (b) Hoffmann, H.; Diehr, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1875. (c) Friedrich, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2981. (d) Clauss, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 722, 110. (e) Moriconi, E. J.; Kelly, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *88*, 3657. (f) Buynak, J. D.; Rao, M. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1571. (g) Cossío, F. P.; Roa, G.; Lecea, B.; Ugalde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12306.

⁹⁸ (a) Mandal, B.; Basu, B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 85. (b) Pal, R.; Ghosh, S. C.; Chandra, K.; Basak, A. *Synlett.* **2007**, 2321. (c) Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2198.

IV.1.1. La reacción de Kinugasa.

La reacción de Kinugasa consiste, como hemos mencionado, en la cicloadición [3+2] de una nitrona y alquino catalizada por especies de Cu(I) y, normalmente, en presencia de una base orgánica, para obtener una β -lactama (Esquema 65).⁹⁹ El método ofrece como principales ventajas la utilización de condiciones suaves de reacción, la disponibilidad de un amplio número tanto de alquinos como nitronas y, situando ambas funcionalidades en la misma molécula, es posible la reacción intramolecular.

**Esquema 65**

El primer ejemplo de esta reacción lo describió Kinugasa⁹⁹ en 1972 al hacer reaccionar fenilacetiluro de Cu(I) con nitronas a temperatura ambiente, en piridina anhidra y con tiempos cortos de reacción (30-60 min), para obtener exclusivamente β -lactamas *cis* con buenos rendimientos (51-60%). La utilización del acetiluro de Cu(I) fue fundamental ya que la reacción entre alquinos y nitronas normalmente produce pirrolidindionas e isoxazolinas.¹⁰⁰

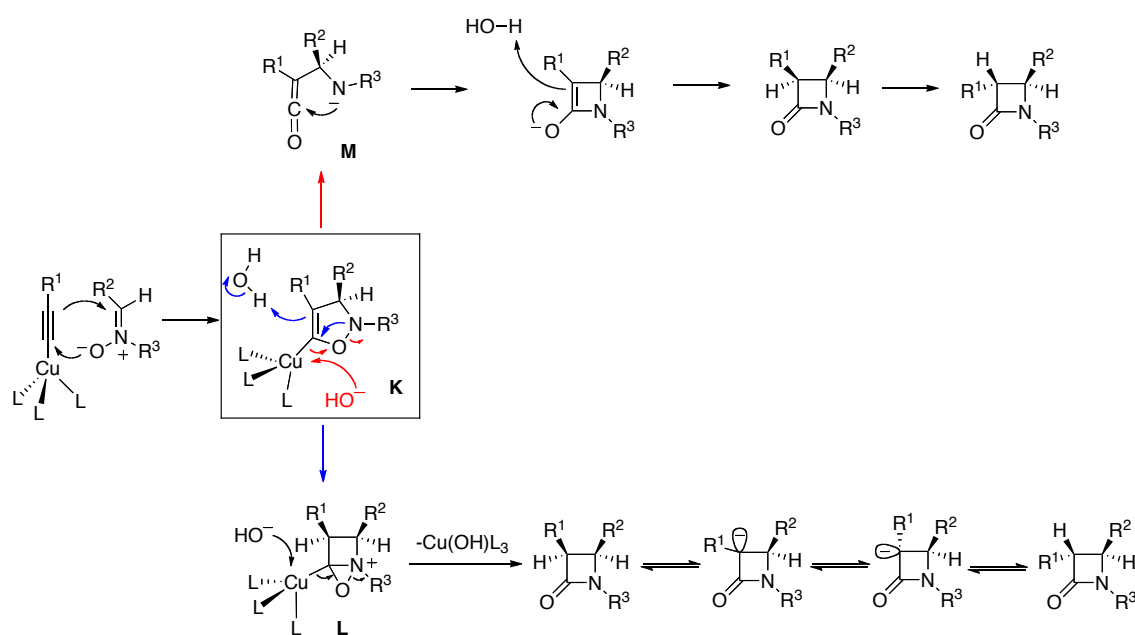
En 1976 Ding e Irwing publican un amplio estudio sobre el alcance y limitaciones del proceso en el que concluían que en las condiciones experimentales usuales⁹⁹ se obtenían mezclas de isómeros *cis/trans* en distintas proporciones y propusieron el primer mecanismo para esta reacción. Este mecanismo, aún vigente, postula la formación inicial de un acetiluro de Cu(I) cuya cicloadición 1,3-dipolar con la nitrona produce un intermedio de tipo oxazolidina **K** que evoluciona, a través de un sistema bicíclico

⁹⁹ (a) Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466. (b) Mames, A.; Stecko, S.; Mikozejczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580.

¹⁰⁰ Ahn, C.; Kennington, J. W.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282.

fusionado **L**, a un enolato de cobre cuya protonación proporciona el sistema β -lactámico. Un camino alternativo propone la formación de una cetena intermedia **M** que después de ciclación intramolecular y protonación conduce al mismo núcleo de 2-azetidionona.

El resultado estereoquímico de la reacción de Kinugasa dependerá de la cicloadición inicial, que es común para ambos, y que fija la configuración del carbono C4 del anillo, influyendo ésta en la estereoquímica del C3. En cuanto a la diastereoselección del proceso, está también aceptado que la *cis*- β -lactama, que es normalmente el isómero mayoritario, se forma primero y que, en las condiciones básicas de la reacción, se puede epimerizar al isómero *trans* en mayor o menor medida en función de los sustituyentes que soporte la posición C3 de la 2-azetidionona (Esquema 66).¹⁰¹

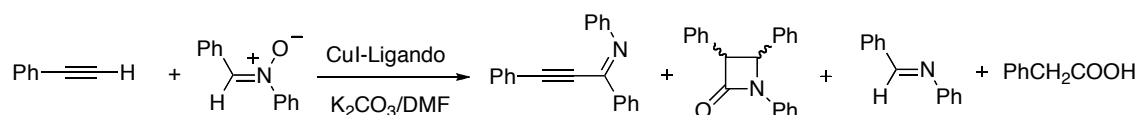


Esquema 66

Desde estos primeros ejemplos de reacción de Kinugasa, se han publicado muchas variaciones y mejoras en el proceso. En 1993 y 1995 Miura consigue modificar las

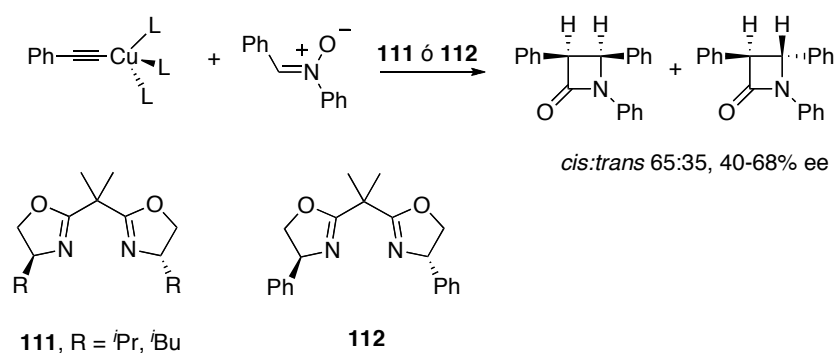
¹⁰¹ Ding, L. K.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.

condiciones iniciales de Kinugasa haciendo reaccionar fenilacetileno y diarilnitronas en presencia de K_2CO_3 , distintos ligandos externos y cantidades catalíticas de CuI. Los rendimientos obtenidos por Miura dependen del tipo de ligando utilizado, obteniéndose los mejores resultados con piridina o 1,10-fenantrolina (Esquema 67).¹⁰²



Esquema 67

Paralelamente, estos autores describen el primer ejemplo de una reacción de Kinugasa intermolecular asimétrica utilizando ligandos de tipo bisoxazolona como **111** y **112** (Esquema 68).



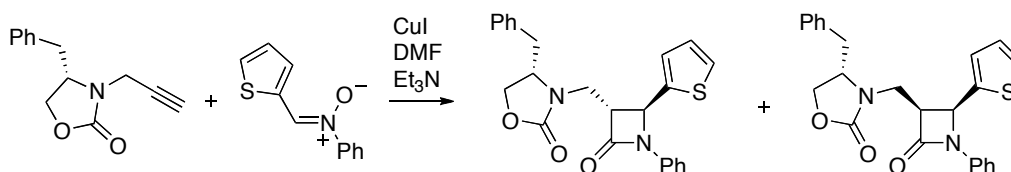
Esquema 68

Normalmente tanto la selectividad *cis/trans* como los rendimientos y los excesos enantioméricos dependen del ligando externo y las proporciones de ligando/CuI.

La variante de la reacción de Kinugasa utilizando alquinos con sustituyentes quirales proporciona 2-azetidionas quirales con variables ee's y selectividades *cis/trans*. Así, el alquino unido a la oxazolidinona de Evans conduce a estereoselectividades próximas al

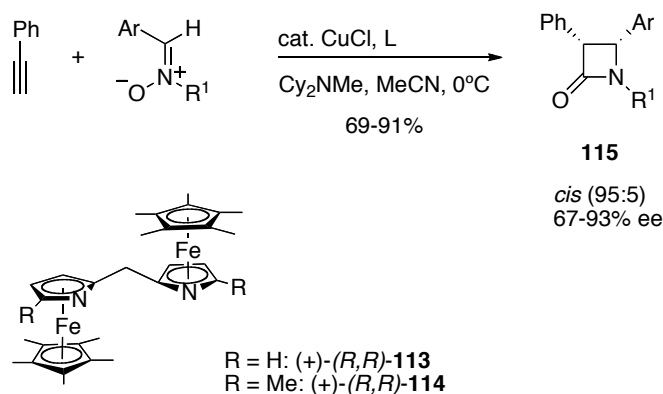
¹⁰² (a) Okuro, K.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1107. (b) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4999.

95%, aunque la diastereoselectividad sigue siendo baja, obteniendo siempre mezclas *cis/trans* en la β -lactama final (Esquema 69).¹⁰³



Esquema 69

Fu describió el primer ejemplo de una reacción de Kinugasa completamente diastereo- y enantioselectiva utilizando ligandos quirales. El control de la reacción se consigue utilizando una base estéricamente muy impedida (Cy_2NMe) y los ligandos bisazaferrocénicos con quiralidad planar **113** (Esquema 70).¹⁰⁴ Con el ligando **114** se obtuvieron las β -lactamas **115** con una excelente diastereoselectividad *cis* (95:5) y buenos excesos enantioméricos (67-93%).



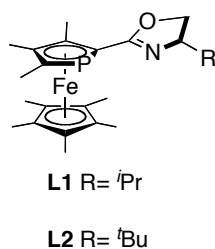
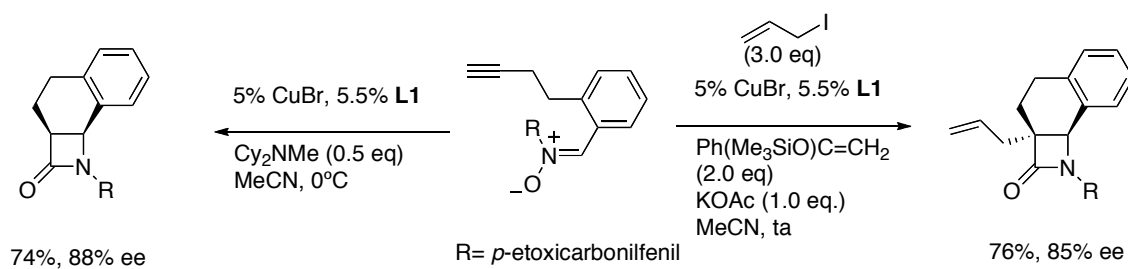
Esquema 70

Esta aproximación se ha extendido a una reacción de Kinugasa asimétrica intramolecular (Esquema 71).¹⁰⁵

¹⁰³ Basak, A.; Ghosh, S. C.; Bhowmick, T.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499.

¹⁰⁴ Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.

¹⁰⁵ (a) Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4216; (b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082; (c) *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699.



Esquema 71

En la última década se han utilizado multitud de nuevos ligandos quirales¹⁰⁶ y la reacción de Kinugasa se ha utilizado para la síntesis de una gran variedad de estructuras β -lactámicas¹⁰⁷ por lo que en la actualidad se considera un método robusto y bien establecido para la obtención de este tipo de sistemas.

IV.1.2. Metalo- β -lactamas.

Por otro lado, se conocen aún pocas moléculas en las que se encuentre presente el anillo de β -lactama y una entidad organometálica.¹⁰⁸ La mayoría de estos compuestos son

¹⁰⁶ (a) Ye, M.-C.; Zhou, J.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2554. (b) Coyne, A. G.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 199. (c) Evans, D. A.; Kleinbeck, F.; Rueping, M. *Asymm. Synth.* **2008**, 77.

¹⁰⁷ (a) Basak, A.; Pal, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2015. (b) Basak, A.; Ghosh, S. C.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4050. (c) Pal, R.; Basak, A. *Chem. Commun.* **2006**, 2992. (d) Basak, A.; Chandra, K.; Pal, R.; Ghosh, S. C. *Synlett* **2007**, *10*, 1585. (e) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402. (f) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094.

¹⁰⁸ (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953. (b) Hevia, E.; Pérez, J.; Riera, V.; Miguel, D.; Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L.; García-Granada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3706. (c) Paul, T. R.; Halligan, N. G.; Blaszczyk, L. C.; Parr, T. R. Jr.; Beveridge, T. J. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 4689. (d) Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2486. (e) Dauth, A.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7782. (f) Dreesen, L.; Silien, C.; Volcke, C.; Sartenaer, Y.; Thiry, P. A.; Peremans, A.; Grugier, J.; Marchand-Brynaert, J.; Brans, A.; Grubisic, S.; Joris, B. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1071. (g) Kumar, D.; Syamal, A.; Kumar, A.; Dass, D.; Gupta, A. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 7345. (h) Zaworotko, M. J.; Hammud, H. H.; Abbas, I.; Kravtsov, V. C.; Masoud, M. S. *J. Coord. Chem.* **2006**, *59*, 65. (i) Anaconda, J. R.; Figueroa, E. M. *J. Coord. Chem.*

complejos de coordinación de agentes antibacterianos conocidos y el resto son fundamentalmente derivados metalocénicos que contienen el anillo de 2-azetidiona.¹⁰⁹

La colocación del ferroceno como marcador redox es la principal razón por la que se han desarrollado este tipo de compuestos aunque son también potentes inhibidores de β -lactamasas.

Nuestro grupo de investigación desarrolla una línea de investigación basada en la síntesis de este tipo de compuestos y hasta la fecha hemos descrito la síntesis de ferrocenil-2-azetidionas **116**,¹¹⁰ diversos derivados de cefalosporina y penicilina como **117** y **118** que tienen en su estructura un fragmento de complejo carbénico de Fischer¹¹¹ y el primer ejemplo de una 6-rutenopenicilina **119** (Esquema 72).¹¹² También hemos descrito la obtención de bis- β -lactamas macrocíclicas con el fragmento metálico formando parte del macrociclo.¹¹³

1999, 48, 181. (j) El-Gamel, N. E. A. *J. Coord. Chem.* **2010**, 63, 534. (k) Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *J. Enzyme Inh. Med. Chem.* **2004**, 19, 79. (l) Mohamed, G. G.; Hosny, W. M.; Abd El-Rahim, M. A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2002**, 32, 1501. (m) Kupka, T. *Spectrochimica Acta Part A* **1997**, 53, 2649.

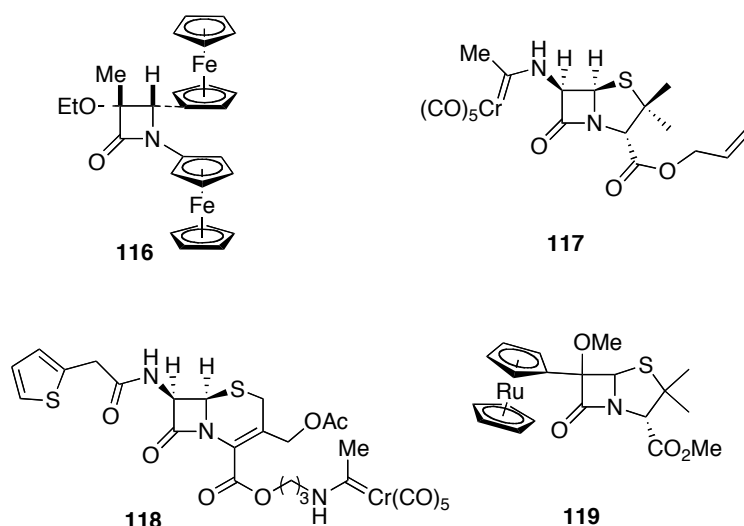
¹⁰⁹ (a) Kumar, K.; Singh, P.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 5778. (b) Balogh, J.; Skoda-Foeldes, R.; Vazdar, K.; Habus, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 703, 51. (c) Balogh, J.; Kegl, T.; Parkanyi, L.; Kollar, L.; Ungvary, F.; Skoda-Foeldes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1394. (d) Radolovic, K.; Molcanov, K.; Habus, I. *J. Mol. Struct.* **2010**, 966, 8. (e) Kovac, V.; Radolovic, K.; Habus, I.; Siebler, D.; Heinze, K.; Rapic, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 389. (f) Poljak, T.; Molcanov, K.; Visnjevac, A.; Habus, I.; Kovac, V.; Rapic, V. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 60. (g) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Dessole, G.; Fochi, M.; Ricci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3326. (h) Bonini, B. F.; Femoni, C.; Comes-Franchini, M.; Foschi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Synlett* **2001**, 1092. (i) Ghatak, A.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2769. (j) Fu, N-Y.; Liu, M-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 499.

¹¹⁰ (a) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; Gómez-Gallego, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8920. (b) Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Allen, C. P.; Mancheño, M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 8399.

¹¹¹ Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2998.

¹¹² Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 593.

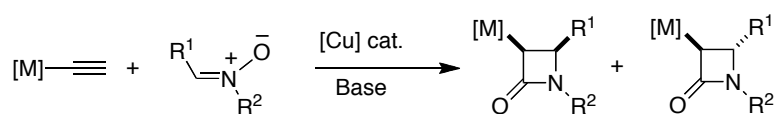
¹¹³ Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6940.



Esquema 72

IV.2. Discusión de resultados.

En este contexto, nos propusimos como objetivo desarrollar un nuevo método para preparar sistemas β -lactámicos con sustituyentes metálicos en su estructura utilizando la reacción de Kinugasa. De esta forma, la reacción entre un complejo organometálico que incluya el resto alquino y una nitrona nos permitirá la obtención de un nuevo tipo de β -lactamas que sitúan el fragmento organometálico en la posición 3 del anillo de azetidionona (Esquema 73).



Esquema 73

Los estudios preliminares se llevaron a cabo utilizando el etinilferroceno **120a** y nos permitieron poner a punto el método. Así, la reacción de **120a** con difenilnitrona **121a** (Esquema 74) se hizo en presencia de distintas bases (Et_3N , Cy_2NMe), fuentes de cobre (CuCl , CuI , 2-tienilcarboxilato de Cu), aditivos (indaBOX **123**, Phen **124**, Diox **125**) y también distintas temperaturas (Figura 12).

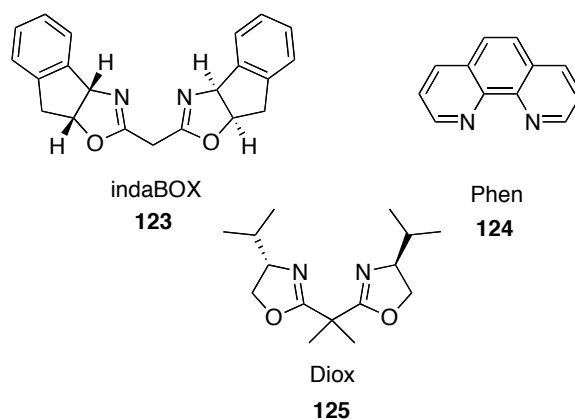
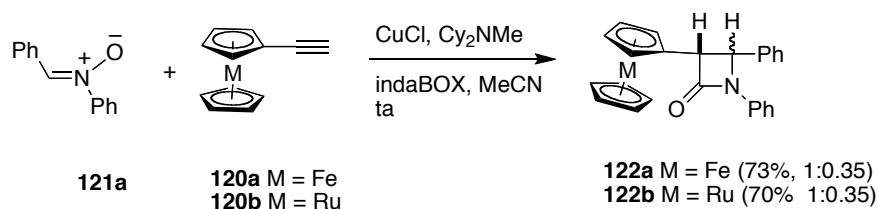


Figura 12

Aunque en todas las condiciones utilizadas se observó la formación de la 3-ferrocenil-2-azetidionona **122a**, la combinación 2,5% CuCl, 50% Cy₂NMe, 2.75% indaBOX (cantidades referidas a la nitrona de partida) fue la que mejores resultados produjo. La β-lactama **122a** se obtuvo así con un 72% de rendimiento en producto puro aislado como una mezcla *cis/trans* en proporción 1:0,35. Estas mismas condiciones se utilizaron para sintetizar la 3-rutenocil-2-azetidionona **122b** con un 70% de rendimiento y como una mezcla *cis:trans* 1:0.35 desde el etinilrutenoceno **120b** (Esquema 74).



Esquema 74

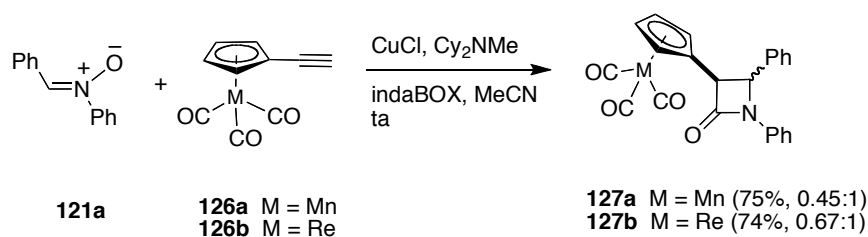
Hay que mencionar que el indaBOX ha sido descrito como ligando para la reacción de Kinugasa catalizada por Cu(II)¹¹⁴ y el papel del Cu(II)-indaBOX es actuar como un ácido de Lewis a través de un mecanismo muy distinto a los dos propuestos para la reacción de Kinugasa catalizada por Cu(I), y que implica un acetiluro de Cu(II).

¹¹⁴ Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

Nuestros resultados apuntan a una reducción *in situ* de Cu(II) seguido de una reacción convencional a través del acetiluro de Cu(I).

El análisis del exceso enantiomérico de los compuestos **122** se realizó por ^1H RMN en presencia de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ con muestras puras de los compuestos mencionados o bien con mezclas *cis/trans* cuando su separación no fue posible. No obstante, los ee obtenidos fueron en ambos casos menores del 15%. El protocolo para la determinación del exceso enantiomérico de los productos sintetizados en este capítulo es el siguiente: Una muestra de 5 mg de β -lactama pura obtenida en presencia de indaBOX se analiza por ^1H RMN en presencia de cantidades crecientes del complejo $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (1 mg cada vez hasta un máximo de 5 mg) y los espectros registrados se analizan en comparación con los obtenidos por el mismo procedimiento para una muestra de β -lactama sintetizada en presencia del ligando aquiral 1,10-fenantrolina. Los valores indicados para el ee se obtienen por integración de señales bien resueltas de los hidrógenos en las posiciones C3 o C4 del anillo de 2-azetidiona para cada enantiómero.

Abordamos entonces la reacción de los complejos alquínicos semisandwich **126a** y **126b** con la nitrona **121a** en condiciones análogas a las descritas para la obtención de las β -lactmas **127**. Se obtuvieron las correspondientes β -lactamas con fragmentos derivados de complejos semisandwich Mn **127a** y Re **127b** en la posición 3 del anillo con rendimientos del 75% y 74% y como mezclas *cis/trans* 0,45:1 y 0,67:1 respectivamente (Esquema 75). De nuevo, ambos diastereómeros del compuesto **127b** se obtuvieron con excesos enantioméricos menores del 15%. Los excesos enantioméricos del compuesto de Mn **127a** no pudieron determinarse al no observar desdoblamiento de las señales en los espectros de ^1H RMN en presencia de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

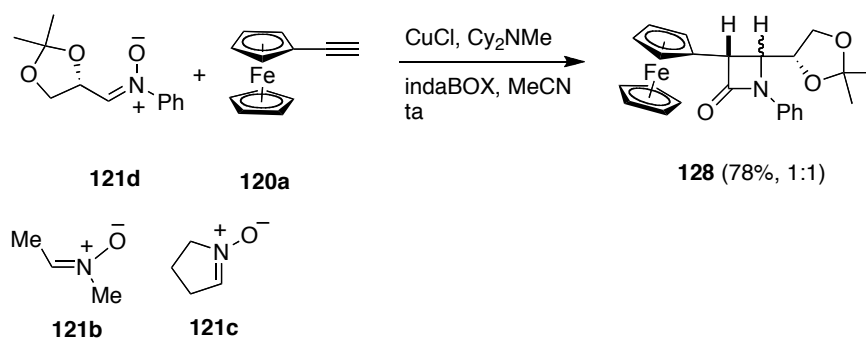


Esquema 75

Hay que destacar la compatibilidad de los complejos alquínicos semisandwich derivados de Mn **126a** y Re **126b** que son bastante sensibles a las condiciones básicas y a la presencia de catalizadores de cobre en las que se lleva a cabo la reacción de Kinugasa.

La utilización de nitronas menos estables como **121b** (metil sustituida) o la nitrona cíclica **121c**, no produjo las β -lactamas sino mezclas complejas de productos cuando se hicieron reaccionar con los complejos **120** y **126**. En estas mezclas complejas sólo pudieron identificarse, entre otros, productos de acoplamiento alquino-alquino aunque en ningún caso se pudieron aislar.

En la reacción entre la nitrona quirral **121d** y etinilferroceno **120a** se formó la correspondiente 3-ferrocenil-2-azetidiona con un 78% de rendimiento y como una mezcla *cis/trans* 1:1. Cada diastereómero del compuesto **128** se obtuvo como un único enantiómero de acuerdo a una enantioselección total determinada por la nitrona quirral que utilizamos en este ejemplo (Esquema 76).



Esquema 76

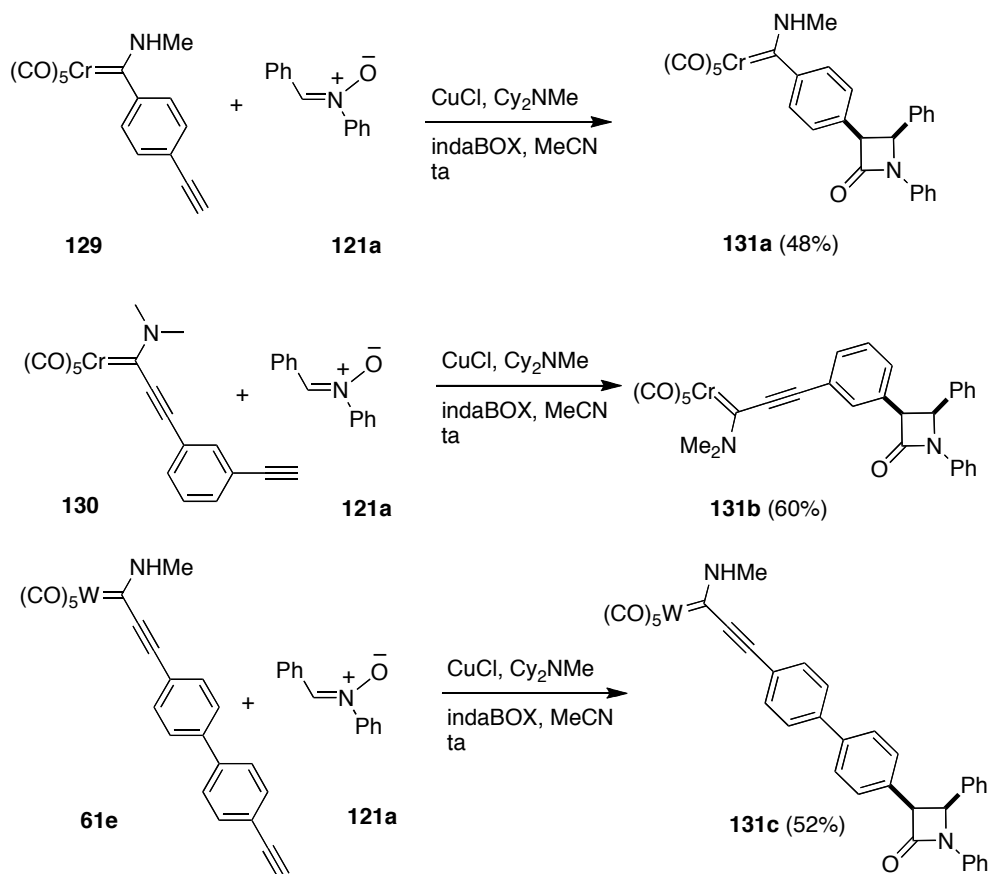
Los alquinos **129**, **130** y **61e** tienen el fragmento alquino separado por un resto arilo o alquilarilo del fragmento metálico, que en este caso es un complejo metalcarbénico de tipo Fischer. Estos complejos carbénicos también se sometieron a distintas condiciones de la reacción de Kinugasa y de nuevo, las condiciones de reacción más favorables supusieron el empleo de 2,5% de CuCl, 50% de Cy₂NMe y 2,75% de indaBOX en una mezcla 1,5:1 de complejo alquínico y nitrona. Las β-lactamas **131** se obtuvieron con buenos rendimientos (48-60%) y con diastereoselección total formándose exclusivamente el isómero *cis*. Estos resultados son destacables dada la sensibilidad de los complejos de cromo tanto a la oxidación^{66a,115} como a la transmetalación (Esquema 77).^{28,116}

^{66a} Barluenga, J.; Aznar, F.; Barluenga, S.; Fernández, M.; Martín, A.; García-Granda, S.; Pinera-Nicolás, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280.

¹¹⁵ De todos los métodos conocidos para la oxidación de estos complejos ver, por ejemplo: (a) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Flórez, J.; Barluenga, J.; García-Granda, S.; Llorca, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554. (b) Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E. Lucy M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3801. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Hellier, P.; Capella, L.; Persoons, A.; Houbrechts, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *583*, 111. (d) Neidlein, R.; Gurtler, S. *Synthesis* **1995**, 325. (e) Casey, C.P.; Burkhardt, T. J.; Bunnell, C. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *99*, 2127.

²⁸ Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

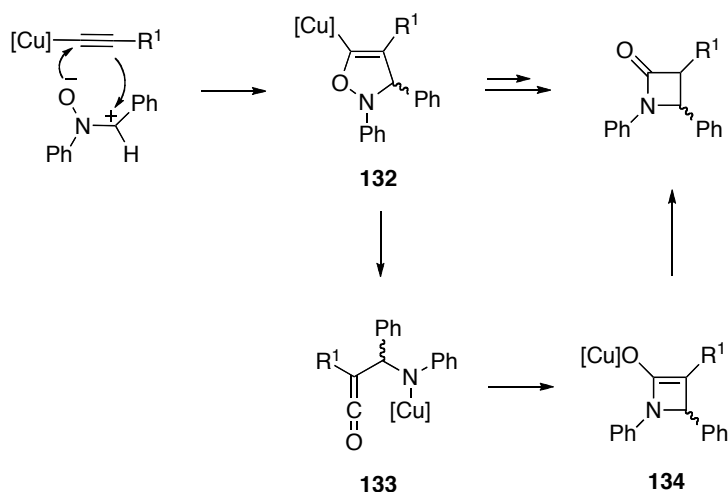
¹¹⁶ Ver por ejemplo: Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; López, L. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11222. y las referencias allí citadas.



Esquema 77

Es también remarcable la completa selectividad *cis* observada en la obtención de las β -lactamas **131**. Aparentemente, situar el fragmento metálico directamente unido al alquino en el carbono que será el C3 del anillo de 2-azetidionona, hace que disminuya la selectividad *cis/trans*, mientras que en los complejos de cromo donde el alquino se sitúa más alejado del centro metálico, la selectividad *cis* es total. Además, los compuestos **131** se obtuvieron con una baja pero apreciable enantioselectividad (35% para **131a**, 24% para **131b** y 21% para **131c**). Ambos factores, la selectividad *cis* completa y el aumento de la enantioselectividad cuando el centro metálico se sitúa alejado del centro reactivo apuntan a un papel fundamental del fragmento metálico en la selectividad de la reacción. La baja selectividad *cis/trans* obtenida en la síntesis de los compuestos **122** y **127** es la habitual en la reacción de Kinugasa. Normalmente esta selectividad queda

definida durante la protonación del intermedio vinil-Cu **132**, de acuerdo a la propuesta original de Ding e Irwing¹⁰¹ o en la protonación del enolato de cobre **134** que se forma cuando colapsa la aminocetena **133**. Estos dos caminos de reacción tienen como intermedio común **132** que se forma por adición de la nitrona al acetiluro de cobre.^{105b,117} Está también establecido¹⁰¹ que el isómero termodinámico *trans* podría formarse por la desprotonación del producto cinético *cis* por la base presente en el medio de reacción que forma un intermedio aniónico en la posición C3 del anillo de lactama (Esquema 78).



Para descartar que la relación *cis/trans* obtenida en nuestro caso se deba a la formación del isómero termodinámico *trans* por epimerización de la posición C3 del anillo de 2-azetidiona debida a la base presente en el medio, una muestra pura de *cis*-**122a** se trató con exceso de Cy₂NMe en condiciones idénticas a las de su síntesis y después de 24h de reacción no observamos esta epimerización. Por lo tanto, al menos en nuestras condiciones de reacción, el origen de la selectividad *cis/trans* debe ser diferente a la epimerización de los productos finales. De hecho, la diastereoselección puede reflejar

¹⁰¹ Ding, L. K.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2382.

^{105b} Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082.

¹¹⁷ Ye, M.-C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.

las diferencias en la protonación de los posibles intermedios **132** ó **134**. Tampoco puede atribuirse al ligando indaBOX ya que este está presente en todas las reacciones. Finalmente, la utilización de la nitrona quiral **121d** soluciona el problema de la baja enantioselectividad de los otros casos, aunque no la baja selectividad *cis/trans* en la reacción del etinilferroceno **120a** para formar **128**. Este comportamiento es bien conocido para nitronas quirales en procesos de Kinugasa.

Finalmente, a modo de comparativa con nuestros resultados, la reacción previamente descrita entre la nitrona **121a** y fenilacetileno catalizada por CuCl (20%) y en presencia de indaBOX y Cy₂NMe proporciona la correspondiente 2-azetidinona con un 58% de rendimiento como una mezcla *cis/trans* 95:5 y con un ee del 53% para el isómero *cis*.¹¹⁴

Atendiendo a todas las pruebas, el elevado volumen estérico de los fragmentos Cp₂M o CpM(CO)₃ debe ser el responsable de nuestros resultados. Así, la protonación de los posibles intermedios **132** o **134** por la cara opuesta al anillo de fenilo situaría los dos sustituyentes en C3 y C4 (Ph- y fragmento metálico) en una disposición *cis*, siendo este el camino preferido para sustituyentes poco voluminosos. Sin embargo, la fuerte interacción estérica que se produciría entre el fenilo y los fragmentos metálicos en nuestro caso favorecerá la protonación competitiva que conduce al isómero *trans*. En el caso de los complejos **129**, **130** y **61e**, los sustituyentes metálicos tienen una demanda estérica menor debido a que se encuentran separados del alquino al menos por un anillo aromático, y por ello se obtienen exclusivamente los isómeros *cis*.

¹¹⁴ Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

IV.3. Conclusiones.

- Se ha desarrollado un método eficaz para la obtención de metalo- β -lactamas con fragmentos metálicos de tipo ferroceno, complejos semisandwich y carbenos de Fischer en la posición C3 del anillo de 2-azetidinona mediante la reacción de Kinugasa. El método es compatible con sustratos metálicos sensibles a la oxidación y a la transmetalación.
- La selectividad *cis/trans* obtenida es baja para los sustratos con el alquino directamente unido al anillo de Cp de los distintos complejos. Sin embargo, cuando el fragmento metálico está más alejado del alquino por un fragmento de arilalquino, la selectividad *cis* es completa. La enantioselectividad del proceso es baja, aumentando ligeramente cuando se separa el fragmento metálico del alquino reactivo.
- Se ha propuesto un modelo para explicar la selectividad *cis/trans* basado en la interacción entre el sustituyente emergente de la posición C3 y el sustituyente del carbono de la nitrona.

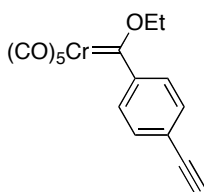
IV.4. Parte Experimental.

Las nitronas¹¹⁸, los alquinilmetalocenos¹¹⁹ y los complejos semisandwich¹²⁰ fueron sintetizados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

IV.4.1. Síntesis de los complejos de Fischer.

La síntesis del complejo **61e** se ha descrito en la parte experimental del capítulo II de esta memoria. La síntesis del complejo **130** se llevó a cabo de manera análoga a **61e** y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Síntesis del complejo **135**.



Sobre una disolución de Et₂O (14 mL) a -78 °C de (4-Bromofeniletinil)trimetilsilano (3.0 g, 11.85 mmol) se añaden, gota a gota, 8.14 mL (13.03 mmol) de BuLi (1.6 M en hexano). La disolución se agita durante 45 min a esta temperatura y se canula bajo Ar sobre una disolución de Cr(CO)₆ (2.6 g, 11.85 mmol) en 110 mL de Et₂O a temperatura ambiente. La reacción se calienta a reflujo durante 3 h, se evapora el disolvente y el sólido resultante se disuelve en agua desgasificada (30 mL). El complejo *ate* así obtenido se disuelve en agua y se trata con 4.5 g (23.7 mmol) de Et₃OBF₄. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se extrae con Et₂O (3 x 50 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice (hex) para obtener el complejo **135** puro (1.77 g, 5.06 mmol, 43%), como un sólido rojo. ¹H RMN

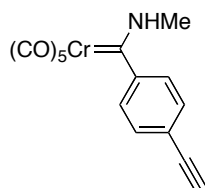
¹¹⁸ Organic Syntheses, 1973, Coll. Vol. 5, p 1124; 1966, Vol. 46, p 127.

¹¹⁹ Rausch, M. D.; Siegel, A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1974.

¹²⁰ Sterzo, C. L.; Stille, J. K.; *Organometallics* **1990**, *9*, 687.

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 7.23 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 4.98 (q, 2H, *J*= 7.1 Hz), 3.20 (s, 1H), 1.69 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 347.7, 224.4, 216.4, 153.6, 132.3, 123.3, 124.3, 83.2, 79.8, 77.7, 15.6. IR (película) ν 2059, 1926 cm⁻¹.

Síntesis del complejo **129**.



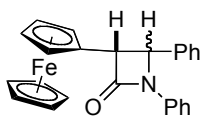
A una disolución del complejo **135** (350 mg, 1.00 mmol) en Et₂O anh. (4 mL) a -100 °C, se le añaden 0.55 mL (1.1 mmol) de MeNH₂ (2M en THF) en una sola porción. La reacción se agita hasta la total desaparición de los productos de partida (ccf), se sube a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. Tras cromatografía en gel de sílice (hex/AcOEt 8:2) se obtiene el complejo **129** puro (325 mg, 0.96 mmol, 96%), como un sólido amarillo, y como una mezcla de isómeros 4:1 (*Mayoritario + minoritario*). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (bs, 1H, *M*), 8.72 (bs, 1H, *m*), 7.56 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, *M*), 7.51 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, *m*), 6.94 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, *m*), 6.78 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, *M*), 3.78 (d, 3H, *J*= 4.6 Hz, *m*), 3.10 (s, 1H, *M*), 2.98 (d, 3H + 1H, *J*= 4.5 Hz, *M* + *m*). ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃) δ 283.4 (*M*), 281.3 (*m*), 223.5 (*m*), 222.9 (*M*), 217.0 (*m*), 216.9 (*M*), 154.6 (*m*), 149.3 (*M*), 132.7 (*M*), 132.3 (*m*), 121.0 (*m*), 120.7 (*M*, *m*), 119.1 (*M*), 83.0 (*M*, *m*), 78.1 (*m*), 77.7 (*M*), 40.1 (*m*), 37.9 (*M*). IR (película) ν 2054, 1908 cm⁻¹.

IV.4.2. Síntesis de 3-metalo- β -lactamas por reacción de Kinugasa.

Método general para la reacción de Kinugasa.

En un tubo de Schlenk se disuelve, en 0.01 mL de CH₃CN, 2.5 % mmol de CuCl y 2.75 % mmol del ligando IndaBOX¹¹⁴ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade la Cy₂NMe (0.50 mmol) y la mezcla resultante se añade vía cánula a otro tubo de Schlenk con una disolución 0.2 M de la correspondiente nitrona (1.00 mmol) en CH₃CN. Esta disolución se lleva a 0 °C y se le añade gota a gota una disolución 0.3 M del alquino (1.5 mmol) en CH₃CN. La disolución se sube a temperatura ambiente lentamente hasta la desaparición completa de los productos de partida (ccf). Se evapora el disolvente, se analiza el crudo por ¹H RMN para calcular la relación *cis:trans* de la β -lactama, y se purifica.

β -Lactama 122a.

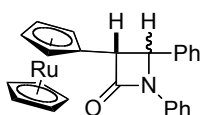


Siguiendo el método general, desde 80 mg (0.40 mmol) de **121a** y 126 mg (0.60 mmol) de etinilferroceno **120a** y tras 3 días de reacción a ta, se obtiene el crudo de **122a** con una relación *cis/trans* 1:0.35. El crudo se disgrega con MeCN para obtener *cis*-**122a** pura (84 mg, 0.2 mmol, 50%) como un sólido amarillo. Tras evaporación del MeCN y cromatografía en gel de sílice (hexano) del residuo, se obtiene *trans*-**122a** puro (37 mg, 0.09 mmol, 23%), como un aceite amarillo pálido. *cis*-**122a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.35 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.19–7.01 (m, 6H), 5.25 (d, 1H, *J*= 6.1 Hz), 4.75 (d, 1H, *J*= 6.1 Hz), 4.26 (s, 5H), 4.01–3.98 (m, 1H), 3.92–3.87 (m, 2H), 3.80–3.76 (m, 1H). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 165.6, 137.9, 134.7, 129.0, 128.0, 127.7,

¹¹⁴ Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.

126.9, 123.8, 117.1, 78.2, 69.1, 68.3, 68.2, 68.0, 67.6, 60.2, 57.0. IR (película) ν 1753 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FeNO})$ m/z : 408.1046 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 408.1059 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **trans-122a**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.32 (m, 7H), 7.29 (s, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.08–7.02 (m, 1H), 4.89 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 4.31–4.26 (m, 1H), 4.22–4.18 (m, 3H), 4.19 (s, 5H), 3.98 (d, 1H, $J=2.5$ Hz). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 165.3, 137.7, 137.6, 129.2, 129.1, 128.5, 125.9, 123.8, 116.9, 81.6, 68.8, 68.3, 68.1, 67.4, 66.7, 63.0, 60.2. IR (película) ν 1752 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FeNO})$ m/z : 408.1046 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 408.1043 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

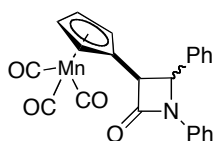
β -Lactama **122b**.



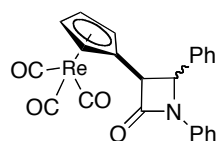
Siguiendo el método general, desde 79 mg (0.40 mmol) de **121a** y 153 mg (0.60 mmol) de etinilrutenoceno **120b** y tras 3 días de reacción a ta, se obtiene el crudo de **122b** con una relación *cis/trans* 1:0.35. El crudo se disgrega con MeCN para obtener **cis-122b** pura (65 mg, 0.14 mmol, 35%) como aceite amarillo pálido. Tras evaporación del MeCN y cromatografía en gel de sílice (hexano) del residuo, se obtiene una mezcla inseparable de *cis*- y **trans-122b** (62 mg, 0.14 mmol, 23%). **cis-122b**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.33 (m, 2H), 7.33–7.19 (m, 5H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.07 (tt, 1H, $J=1.2$ Hz, $J=7.3$ Hz), 5.27 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.63 (s, 5H), 4.54 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.36–4.32 (m, 1H), 4.30–4.27 (m, 1H), 4.27–4.24 (m, 1H), 4.24–4.20 (m, 1H). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 165.3, 137.9, 134.7, 129.0, 128.2, 127.8, 126.9, 123.8, 117.1, 80.9, 71.2, 70.8, 70.4, 70.2, 69.8, 60.6, 56.9. IR (película) ν 1754 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para $(\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NORu})$ m/z : 454.0745 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 454.0763 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **trans-122b** (señales representativas de la mezcla *cis/trans*): ^1H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 4.77 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 3.87 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 165.1, 85.6, 63.4, 59.0. IR (película) 1752 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₂₅H₂₁NORu) (mezcla de isómeros) *m/z*: 454.0745 [M+H]⁺; encontrado 454.0759 [M+H]⁺.

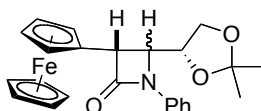
β-Lactama **127a**.



Siguiendo el método general, desde 79 mg (0.40 mmol) de **121a** y 137 mg (0.60 mmol) de **126a** y tras 3 días de reacción a ta, se obtiene el crudo de **127a** con una relación *cis/trans* 0.45:1. El crudo se disgrega con hexano para obtener una mezcla de *cis-127a* y *trans-127a* (126 mg, 0.30 mmol, 75%). Tras cromatografía en gel de sílice (benceno) se consiguieron muestras analíticas de cada isómero para su caracterización. *cis-127a* (sólido blanco): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (señales anchas) 7.64–6.95 (m, 10H), 5.36 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 224.4, 163.1, 137.3, 134.0, 129.1, 128.7, 128.3, 126.9, 124.2, 117.1, 94.3, 83.9, 82.7, 82.5, 80.4, 60.0, 54.3. IR (película) ν 2019, 1928, 1752 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₂₃H₁₆MnNO₄) *m/z*: 426.0533 [M+H]⁺; encontrado 426.0512 [M+H]⁺; *trans-127a* (sólido marrón): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (señales anchas) 7.58–7.27 (m, 9H), 7.15–6.98 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 1H). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 224.2, 163.4, 137.1, 136.5, 129.4, 129.1, 129.0, 125.9, 124.3, 117.2, 96.0, 84.0, 83.2, 81.8, 81.6, 63.3, 58.2. IR (película) ν 2019, 1928, 1752 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₂₃H₁₆MnNO₄) *m/z*: 426.0533 [M+H]⁺; encontrado 426.0507 [M+H]⁺.

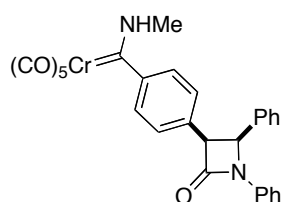
β -Lactama 127b.

Siguiendo el método general, desde 38 mg (0.19 mmol) de **121a** y 100 mg (0.60 mmol) de **126b** y tras 3 días de reacción a ta, se obtiene el crudo de **127b** con una relación *cis/trans* 0.67:1. El crudo se disgrega con hexano para obtener una mezcla de *cis-127b* y *trans-127b* (79 mg, 0.14 mmol, 74%). Tras cromatografía en gel de sílice (benceno) se consiguieron muestras analíticas de cada isómero para su caracterización. *cis-127b* (sólido amarillento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.24 (m, 7H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.14–7.06 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 5.30–5.25 (m, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 4.87–4.83 (m, 1H), 4.67 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 162.9, 137.2, 133.8, 129.1, 128.8, 128.6, 127.0, 124.3, 117.2, 97.6, 84.9, 84.2, 84.0, 83.3, 60.4, 54.3. IR (película) ν 2019, 1917, 1748 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Re}$) m/z : 558.0710 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 558.0715 $[\text{M}+\text{H}]^+$; *trans-127b* (sólido blanco): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.35 (m, 5H), 7.33–7.22 (m, 4H), 7.13–7.04 (m, 1H), 5.64 (q, 1H, $J = 1.9$ Hz), 5.48 (q, 1H, $J = 1.9$ Hz), 5.35 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 163.3, 137.0, 136.3, 129.4, 129.1, 126.0, 124.4, 117.2, 99.9, 85.2, 84.5, 83.8, 83.6, 64.5, 57.8. IR (película) ν 2019, 1918, 1752 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Re}$, *cis+trans*) m/z : 558.0710 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 558.0696 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

 β -Lactama 128.

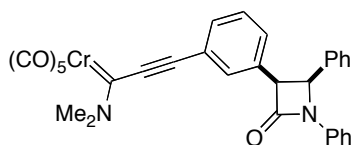
Siguiendo el método general, desde 177 mg (0.8 mmol) de **121d** y 84 mg (0.40 mmol) de **120a** y tras 5 días de reacción a ta, se obtiene el crudo de **128** con una relación *cis/trans* 1:1. El crudo se disgrega con hexano para obtener una mezcla de *cis-128* y *trans-128* (134 mg, 78%). Tras cromatografía en gel de sílice (benceno) se consiguieron muestras analíticas de cada isómero para su caracterización. ***cis-128*** (sólido amarillo): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.76 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 2H), 7.12 (tt, 1H, $J=$ 1.1 Hz, $J=$ 7.5 Hz), 4.40 (d, 1H, $J=$ 5.9 Hz), 4.34 (s, 5H), 4.27–4.17 (m, 3H), 4.15 (d, 1H, $J=$ 5.9 Hz), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H, $J=$ 6.7 Hz, $J=$ 8.6 Hz), 3.29 (dd, 1H, $J=$ 6.7 Hz, $J=$ 8.6 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 138.4, 128.7, 124.1, 118.1, 109.7, 78.0, 77.8, 77.3, 69.5, 69.3, 69.0, 68.6, 67.9, 66.5, 60.8, 51.8, 26.6, 25.0. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.8$ ($c=$ 0.25, CHCl_3). IR (película) ν 1755 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3$) m/z : 432.1257 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 432.1258 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ***trans-128*** (sólido anaranjado): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.62 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 2H), 7.13 (tt, 1H, $J=$ 1.1 Hz, $J=$ 7.42), 4.55 (q, 1H, $J=$ 6.1 Hz), 4.33–4.30 (m, 1H), 4.23–4.15 (m, 8H), 4.14 (t, 1H, $J=$ 2.6 Hz), 4.11–4.06 (m, 1H), 3.93–3.85 (m, 1H), 3.85 (d, 1H, $J=$ 2.6 Hz), 1.53 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 137.7, 129.2, 124.3, 117.6, 110.6, 81.8, 68.9, 68.4, 67.9, 67.8, 66.6, 65.6, 61.8, 50.8, 26.8, 25.0. IR (película) ν 1752 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89.6^\circ$ ($c =$ 0.25, CHCl_3). HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeNO}_3$) m/z : 432.1257 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado 432.1262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

β -Lactama **131a**.



Siguiendo el método general, desde 26 mg (0.13 mmol) de **121a** y 67 mg (0.20 mmol) de **129** y 24h de reacción a ta, se obtiene un crudo que contiene exclusivamente el isómero *cis*-**131a**. Tras cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 4:1) se obtiene *cis*-**131a** pura (33 mg, 0.06 mmol, 48%), como un sólido naranja. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (sa, 1H), 7.44 (d, 2H, $J= 7.9$ Hz), 7.31 (t, 2H, $J= 7.5$ Hz), 7.15–7.02 (m, 8H), 6.52 (d, 2H, $J= 7.9$ Hz), 5.49 (d, 1H, $J= 6.0$ Hz), 5.03 (d, 1H, $J= 6.0$ Hz), 2.72 (d, 3H, $J= 4.9$ Hz) ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ 283.8, 223.1, 216.9, 165.2, 148.1, 137.6, 134.2, 131.1, 129.4, 129.2, 128.3, 127.9, 127.0, 124.3, 118.8, 117.3, 60.2, 60.0, 37.5. IR (película) ν 2054, 1913, 1747 cm^{-1} . HRMS ESI calculado para ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{CrN}_3\text{O}_6$) m/z : 550.1065 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; encontrado 550.1074 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

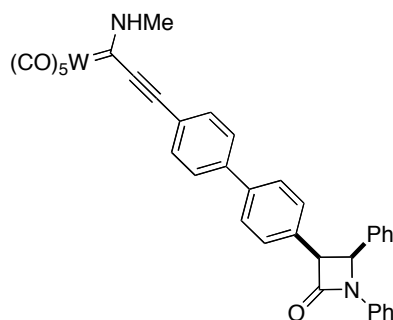
β -Lactama **131b**.



Siguiendo el método general, desde 40 mg (0.20 mmol) de **121a** y 108 mg (0.30 mmol) de **130** y 24h de reacción a ta, se obtiene un crudo que contiene exclusivamente el isómero *cis*-**131b**. Tras cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 4:1) se obtiene *cis*-**131b** pura (68 mg, 0.12 mmol, 60%), como un sólido naranja. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, 2H, $J= 7.9$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J= 7.9$ Hz), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.57–7.10 (m, 6H), 7.10–7.03 (m, 2H), 5.51 (d, 1H, $J= 6.0$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J= 6.0$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 248.7, 224.0, 217.2, 164.8, 137.5, 133.8, 132.9, 131.6, 130.5, 130.1, 129.1, 129.0, 128.4, 128.1, 126.9, 124.2, 121.8, 117.2, 90.5, 60.0, 59.6, 49.4, 47.8. IR (película) ν 2054, 1928, 1752 cm^{-1} . HRMS

ESI calculado para (C₃₁H₂₂CrN₂O₆) m/z : 571.0956 [M+H]⁺; encontrado 571.0931 [M+H]⁺.

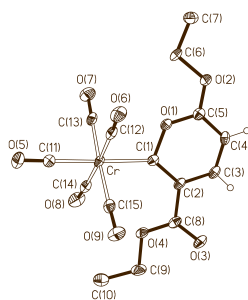
β-Lactama **131c**.



Siguiendo el método general, desde 26 mg (0.13 mmol) de **121a** y 113 mg (0.20 mmol) de **61e** y 24h de reacción a ta, se obtiene un crudo que contiene exclusivamente el isómero *cis*-**131c**. Tras cromatografía en gel de sílice (hexano a hexano/AcOEt 4:1) se obtiene *cis*-**15c** pura (52 mg, 0.07 mmol, 52%), como un sólido naranja. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (sa, 1H), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 4H), 7.21–7.07 (m, 8H), 5.53 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.07 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 3.34 (d, 3H, J = 5.0 Hz). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 232.9, 203.5, 198.4, 165.4, 142.8, 138.4, 137.6, 134.2, 132.7, 132.2, 129.5, 129.1, 128.4, 128.0, 127.1, 127.0, 126.7, 124.2, 120.2, 117.2, 92.0, 60.3, 59.9, 39.1. IR (película) ν 2059, 1913, 1742 cm⁻¹. HRMS ESI calculado para (C₃₆H₂₄N₂O₆W) m/z : 765.1222 [M+H]⁺; encontrado 765.1193 [M+H]⁺.

Anexo I. Métodos experimentales generales.

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar usando técnicas estándar de Schlenk y disolventes anhidrados en un aparato Pure Solvent PS-MD-5. Todos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa. El acetonitrilo y la Cy_2NMe fueron destilados sobre CaH_2 y desgasificados antes de su uso. El $CuCl$ comercial fue disuelto en HCl concentrado y precipitado con agua, separado por filtración, lavado con Et_2O y secado a vacío. El CuI se secó a reflujo en un Soxhlet con $EtOH$ durante 48 h y se almacenó bajo Ar. Los espectros de RMN se registraron en un aparato Bruker DPX300, AV500 y AVIII 700 (300.13, 500.13, 700.17 MHz), a temperatura ambiente utilizando como disolvente deuterado acetona- d_6 o $CDCl_3$. Los desplazamientos químicos se dan en ppm relativos a la acetona- d_6 (2.09 ppm) o $CDCl_3$ (7.27 ppm) en el caso de los espectros de 1H RMN y acetona- d_6 (205.87 ppm) o $CDCl_3$ (77.00 ppm) para los experimentos de ^{13}C . Debido a la baja solubilidad de alguno de los compuestos en los disolventes deuterados, se le añade una pequeña cantidad de $AcOEt$ a las muestras de RMN, para asegurarse la total disolución del compuesto. Los espectros de IR se registraron en un aparato Bruker TENSOR 27 (7500-370 cm^{-1}) con una resolución de 1 cm^{-1} . Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron a temperatura ambiente en una disolución 0.1 M de tetrabutilamonio en CH_2Cl_2 . Como electrodo de trabajo se ha utilizado un Metrohm 6.084.010 “glassy carbon electrode” (GCE). Como electrodo de referencia se ha utilizado un BAS MF 2063 $Ag/AgCl$ 3 M y un cable de Pt como electrodo auxiliar. Todas las medidas de voltamperometría se han realizado utilizando un potencióstato PGSTAT 12 de Autolab. El software electroquímico utilizado fue General Purpose Electrochemical System (GPES) (EcoChemie B.V.). Las masas exactas fueron registradas en un aparato QTOF 6520: HP-1200 (Agilent Technologies) o en FTMS Bruker APEX Q IV.

Anexo 2. Datos cristalográficos para el compuesto 104a.

Datos cristalográficos de 104a: $C_{15}H_{12}CrO_9$, M_w 388.25, naranja oscuro, prisma (0.08 x 0.08 x 0.08), triclínico, grupo espacial P-1, a : 9.486(3) Å, b : 9.511(3) Å, c : 10.054(3) Å, α : 100.853(6) $^\circ$, β : 113.551(5) $^\circ$, γ : 94.245(6) $^\circ$, V = 805.4(4) Å³, Z = 2, D_{calc} : 1.601 g/cm³, $F(000)$: 396, T = 100(2) K, μ 0.758 mm⁻¹. 7391 reflexiones medidas (2θ : 4-57 $^\circ$, w scans 0.3 $^\circ$), 3840 unique (R_{int} = 0.0923); min./max. transm. factores 0.764/0.955. Factores corregidos finales R^1 = 0.0561 (2518 reflexiones observadas, $I > 2s(I)$) y wR^2 = 0.1286; datos/restricciones/parámetros 3840/0/235; GoF = 0.929.

Distancias de enlace (Å) y ángulos ($^\circ$) con desviaciones estimadas (estre paréntesis) del compuesto **104a**.

Cr-C1	2.073(4)	C6-O2	1.475(6)
Cr-C11	1.873(5)	C7-H7A	0.980(4)
Cr-C12	1.882(4)	C7-H7B	0.979(5)
Cr-C13	1.886(3)	C7-H7C	0.980(4)
Cr-C14	1.897(4)	C8-O3	1.209(6)
Cr-C15	1.895(3)	C8-O4	1.317(5)
C1-C2	1.398(6)	C9-H9A	0.990(4)
C1-O1	1.414(4)	C9-H9B	0.990(4)
C2-C3	1.403(6)	C9-C10	1.482(7)
C2-C8	1.492(5)	C9-O4	1.453(4)
C3-H3	0.94(5)	C10-H10A	0.981(5)
C3-C4	1.351(5)	C10-H10B	0.980(4)
C4-H4	0.88(4)	C10-H10C	0.980(4)
C4-C5	1.391(6)	C11-O5	1.137(6)
C5-O1	1.310(5)	C12-O6	1.143(5)
C5-O2	1.293(4)	C13-O7	1.142(4)
C6-H6A	0.990(4)	C14-O8	1.138(5)
C6-H6B	0.990(4)	C15-O9	1.137(4)
C6-C7	1.489(4)		

C1-Cr-C11	177.0(2)	H6B-C6-C7	110.5(3)
C1-Cr-C12	89.3(2)	H6B-C6-O2	110.5(3)
C1-Cr-C13	89.3(2)	C7-C6-O2	106.0(3)
C1-Cr-C14	93.3(2)	C6-C7-H7A	109.4(3)
C1-Cr-C15	88.2(2)	C6-C7-H7B	109.5(3)
C11-Cr-C12	87.8(2)	C6-C7-H7C	109.5(3)
C11-Cr-C13	90.7(2)	H7A-C7-H7B	109.5(4)
C11-Cr-C14	89.7(2)	H7A-C7-H7C	109.4(4)
C11-Cr-C15	91.8(2)	H7B-C7-H7C	109.5(4)
C12-Cr-C13	90.6(2)	C2-C8-O3	120.8(3)
C12-Cr-C14	177.2(2)	C2-C8-O4	116.1(3)
C12-Cr-C15	88.9(2)	O3-C8-O4	123.1(4)
C13-Cr-C14	88.4(2)	H9A-C9-H9B	108.2(4)
C13-Cr-C15	177.4(2)	H9A-C9-C10	109.8(4)
C14-Cr-C15	92.2(2)	H9A-C9-O4	109.8(3)
Cr-C1-C2	139.3(3)	H9B-C9-C10	109.7(4)
Cr-C1-O1	108.9(2)	H9B-C9-O4	109.8(3)
C2-C1-O1	111.5(3)	C10-C9-O4	109.5(3)
C1-C2-C3	121.7(3)	C9-C10-H10A	109.4(4)
C1-C2-C8	125.2(3)	C9-C10-H10B	109.5(4)
C3-C2-C8	113.1(3)	C9-C10-H10C	109.4(4)
C2-C3-H3	120(2)	H10A-C10-H10B	109.5(4)
C2-C3-C4	123.0(4)	H10A-C10-H10C	109.5(4)
H3-C3-C4	116(2)	H10B-C10-H10C	109.5(4)
C3-C4-H4	124(3)	Cr-C11-O5	178.9(3)
C3-C4-C5	115.8(4)	Cr-C12-O6	177.9(3)
H4-C4-C5	120(3)	Cr-C13-O7	179.6(3)
C4-C5-O1	121.1(3)	Cr-C14-O8	176.6(3)
C4-C5-O2	121.3(4)	Cr-C15-O9	177.5(3)
O1-C5-O2	117.6(3)	C1-O1-C5	126.7(3)
H6A-C6-H6B	108.7(4)	C5-O2-C6	118.5(3)
H6A-C6-C7	110.5(3)	C8-O4-C9	114.8(3)
H6A-C6-O2	110.5(3)		

Anexo 3. Bibliografía completa.

1. Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.
2. La química de los complejos metal-carbeno de tipo Fischer ha sido ampliamente estudiada. Para una visión general de la reactividad de los mismos, véase: (a) Casey, C. P. en *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*; Alper, H., Ed.; Academic Press: New York, 1976; Vol. 1, p 190. (b) Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hofmann, P.; Kreissl, R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*; Verlag Chemie: Weinheim, Deerfield Beach, Basel 1983. (c) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 587. (d) Wulff, W. D. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 5, p 1065. (e) Rudler, H.; Audouin, M.; Chelain, E.; Denise, B.; Goumont, R.; Massoud, A.; Parlier, A.; Pacreau, A.; Rudler, M.; Yefsah, R.; Álvarez, C. F.; Delgado-Reyes, F. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 503. (f) Wulff, W. D. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford. U.K., 1995; Vol. 12, p 470. (g) Doyle, M. P. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford. U.K., 1995; Vol. 12, p 387. (h) Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271. (i) Aumann, R.; Nienaber, H. *Adv. Organomet. Chem.* **1997**, *41*, 163. (j) Hegedus, L. S. en *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; 2^a Ed.; University Science Books: Sausalito, CA, 1999. (k) Zaragoza-Dörwald, F. en *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, 1999. (l) De Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964. (m) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591. (n) Herndon, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206-207*, 237. (o) Dötz, K. H. *Metal Carbenes in Organic Synthesis* en *Topics in Organometallic*

- Chemistry*; Springer: Berlin, 2004; Vol. 13. (p) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259. (q) Herndon, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1889. (r) Sierra, M. A.; Fernández, I.; Cossío, F. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4671. (s) Dötz, K. H.; Stendel, J. Jr. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227.
3. (a) Hegedus, L. S.; DeWeck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122. (b) Revisión de complejos de tipo metal-cetena: Geoffroy, G. L.; Bassner, S. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 1.
4. (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98. (b) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158. Para una revisión véase: (c) Stille, J. R. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, p 577. (d) Schrock R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.
5. (a) Goddard, R. J.; Hoffmann, R.; Jemmis, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7667. (b) Cundari, T. R.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5231.
6. (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036. (b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371. (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (d) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073. (e) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (f) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565. (g) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153. (h) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
7. (a) Knoll, K.; Krouse, S. A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4424. (b) Breslow, D. S. *Prog. Polym. Sci.* **1993**, *18*, 1141. (c) Schrock, R. R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1447. (d) Lynn, D. M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784. (e) Kanai, M.; Mortell, K. H.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9931.
8. (a) Giger, T.; Wigger, M.; Audétat, S.; Benner, S. A. *Synlett* **1988**, 688. (b) Boger, D. L.; Chai, W. Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3955.
9. (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. (b) Fürstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2466. (c) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, *387*, 268.
10. (a) Nakatsuji, H.; Ushio, J.; Han, S.; Yonezawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 426. (b) Jacobsen, H.; Ziegler, T. *Organometallics* **1995**, *14*, 224. (c) Wang, C.-C.; Wang, Y.; Liu, H.-J.; Lin, K.-J.; Chou, L.-K.; Chan, K.-S. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8887. (d) Cases, M.; Frenking, G.; Durán, M.; Solá, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 4182.
11. Collman, J. P.; Finke, R. G.; Cawse, J. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2515.
12. (a) Casey, C. P.; Cyr, C. R.; Boggs, R. A. *Synth. Inorg. Met-Org. Chem.* **1973**, *3*, 249. (b) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2529. (c) Matsuyama, H.; Nakamura, T.; Iyoda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4796.
13. (a) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2931. (b) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 143.

14. Schwindt, M. A.; Lejon, T.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2814.
15. Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 702.
16. Semmelhack, M. F.; Lee, G. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1839.
17. Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; de Lombaert, S.; Imwinkelried, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264.
18. Referencias seleccionadas sobre medidas de la acidez de complejos metal-carbenoide con hidrógenos en posición α : (a) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12526. (b) Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5169. (c) Bernasconi, C. F.; Sun, W.; García-Río, L.; Yan, K.; Kittredge, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5583. (d) Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E.; Ragains, M. L.; Shi, Y.; Wang, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8632. (e) Bernasconi, C. F.; Ali, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3039. (f) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2299.
19. (a) Licandro, E.; Maiorana, S.; Capella, L.; Manzotti, R.; Papagni, A.; Pryce, M.; Graiff, C.; Tiripicchio, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2127. (b) Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 975. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.; Capella, L.; Manzotti, R.; Papagni, A.; Vandoni, B.; Albinati, A.; Chuang, S. H.; Hwu, J.-R. *Organometallics* **2001**, *20*, 485.
20. (a) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537. (b) Wang, H.; Hsung, R. P.; Wulff, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 18491.

21. (a) Anderson, B. A.; Wulff, W. D.; Rahm, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4602. (b) Baldoli, C.; del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Zanotti-Gerosa, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 279. (c) Shi, Y.; Wulff, W. D.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L. *Chem. Commun.* **1996**, 2601.
22. Lattuada, L.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Molinari, H.; Papagni, A. *Organometallics* **1991**, *10*, 807.
23. La química de los complejos carbeno mononucleares del grupo 6 y su aplicación en la síntesis orgánica está perfectamente establecida y ha sido profusamente estudiada. Algunos de los reviews al respecto son: (a) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539. (b) Hegedus, L. S. en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995; Vol. 12, p 549. (c) Barluenga, J.; Flórez, J.; Fañanás, F. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 5.
24. Tomuschat, P.; Kröner, L.; Steckhan, E.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 700.
25. Bao, J.; Wulff, W. D.; Fumo, M. J.; Grant, E. B.; Heller, D. P.; Whitcomb, M. C.; Yeung, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2166.
26. Wang, H.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10573.
27. (a) Dumas, S.; Lastra, E.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3368. (b) Hsiao, Y.; Hegedus, L. S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586.
28. Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 44.

29. Hartbaum, C.; Mauz, E.; Roth, G.; Weissenbach, K.; Fischer, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 2619.
30. (a) López-Alberca, M. P.; Mancheño, M. J.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 365. (b) López-Alberca, M. P.; Mancheño, M. J.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A.; Hemmert, C.; Gornizka H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 842.
31. Hay A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
32. (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
33. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
34. (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
35. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
36. Revisiones generales: (a) Xing, Y.; Wang N.-X. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 938. (b) Becer, C. R.; Hoogenboom, R.; Schubert U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900. (c) Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López O. *Synthesis* **2007**, 1589.
37. Revisiones generales seleccionadas para distintos campos de la química: Ácidos nucleicos: (a) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1258. (b) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schizani, R. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207. (c) Líquidos iónicos: Li, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7842. (d) Dendrímeros: Astruc, D.; Liang, L. Y.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 630. (e)

- Farmacología: Lallana, E.; Fernández-Trillo, F.; Sousa-Herves, A.; Riguera, R.; Fernández-Megía, E. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 902. Ciencia de Materiales y polímeros: (f) Kempe, K.; Krieg, A.; Becer, C. R.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 176. (g) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. Geles (h): Yigit, S.; Sanyal, R.; Sanyal, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2648. (i) Nanotubos: Clave, G.; Campidelli, S. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1887. Cromatografía: (j) Chu, C. H.; Liu, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2177. Sensores químicos: (k) Lau, Y. H.; Rutledge, P. J.; Watkinson, M.; Todd, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2848. Radioquímica: (l) Glaser, M.; Robins, E. G. *J. Lab. Comp Radiopharm.* **2009**, *52*, 407. Bioconjugación: (m) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Bioth. Radiopharm.* **2009**, *24*, 289.
- 38.** Casarrubios, L.; de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, en prensa.
- 39.** Azidas de Sn: (a) Sisido, K.; Nabika, K.; Isida, T.; Kozima, S. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *33*, 337. (b) Kozima, S.; Itano, T.; Mihara, N.; Sisido, K.; Isida, T. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 117. Azidas de Ni: (c) Sato, F.; Etoh, M.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *70*, 101. (d) Paul, P.; Nag, K. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2969. Azidas de Pb: (e) Gorth, H.; Henry, M. C. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 117. Azidas de Co: (f) Fehlhammer, W. P.; Kemmerich, T.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 468. (g) Kemmerich, T.; Nelson, J. H.; Takach, N. E.; Boehme, H.; Jablonski, B.; Beck, W. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1226. (h) Hall, J. H.; López de la Vega, R.; Purcell, W. L. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *102*, 157. (i) Hsieh, B.-T.; Nelson, J. H.; Beck, W.; Kemmerich, T. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *133*, 267. Azidas de Fe: (j) Rosan, A.; Rosenblum, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *80*, 103. Azidas de Pd y Pt: (k) Bussetto, L.; Palazzi, A.; Ros, R. *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *13*, 233. (l) Beck, W.; Fehlhammer, W. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 169. (m) Beck,

- W.; Schorpp, K.; Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Bock, H.; Bauder, M. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3317. Azidas de Pd, Cu, Ag, Au, Rh, Ir: (n) Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Pöllmann, P.; Schähl, H. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1976. (o) Beck, W.; Fehlhammer, W. P.; Bock, H.; Bauder, M. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3637. (p) Beck, W.; Burger, K.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1816. Azidas de Rh e Ir: (q) Rigby, W.; Bailey, P. M.; McCleverty, J. A.; Maitlis, P.M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, 371. (r) Kreuzer, P. H.; Weis, J. Ch.; Bock, H.; Erbe, J.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2691. (s) Gaughan, A. P.; Bowman, K. S.; Dori, Z. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 601. (t) Ziolo, R. F.; Thich, J. A.; Dori, Z. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 626. Azidas de Ru: (u) Chen, C.-K.; Tong, H.-C.; Hsu, C.-Y. C.; Lee, C.-Y.; Fong, Y. H.; Chuang, Y.-S.; Lo, Y.-H.; Lin, Y.-C.; Wang, Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 3358. (v) Chang, C.-W.; Lee, G.-H. *Organometallics* **2003**, *22*, 3107. Azidas de Mo: (w) Liu, F.-C.; Lin, Y.-L.; Yang, P.-S.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M. *Organometallics* **2010**, *29*, 4282. Para revisiones en la química de azidas coordinadas, incluyendo cicloadición 1,3-dipolar, ver: (x) Dori, Z.; Ziolo, R. F. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 247. (y) Frühauf, H. W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523.
40. Lo, Y.-H.; Wang, T.-H.; Lee, Ch.-Y.; Feng, Y.-H. *Organometallics* **2012**, *31*, 6887.
41. Singh, K. S.; Svitlyk, V.; Mozharivskij, Y. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1020.
42. Singh, K. S.; Thöne, C.; Kollipara, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4222.
43. Siemeling, U.; Rother, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1055.
44. Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1592.

45. (a) Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798. (b) Ramírez-López, P.; de la Torre, M. C.; Montenegro, H. E.; Asenjo, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3555.
46. Partyka, D. V.; Updegraff III, J. B.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Organometallics* **2007**, *26*, 183.
47. Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.
48. Zhou, Y.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2607.
49. Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff III, J. B.; Deligonul, N.; Gray, T. G. *Organometallics* **2009**, *28*, 6171.
50. del Castillo, T. J.; Sarkar, S.; Abboud, K. A.; Veige, A. S. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8140.
51. Gauthier, S.; Weisbach, N.; Bhuvanesh, N.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 5597.
52. Chakraborty, A.; Dey, S.; Sawoo, S.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 6619.
53. Ejemplos recientes de nuestros laboratorios: (a) Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892. (b) Rivero, A. R.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648.
54. Bezuidenhout, D. I.; Lotz, S.; Liles, D. C.; van der Westhuizen, B. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 479.

55. Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 551.
56. (a) Fischer, E. O.; Kreissl, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, C45. (b) Fischer, E. O.; Kalder, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *131*, 57. (c) Duetsch, M.; Stein, F.; Lackmann, R.; Pohl, E.; Herbst-Irmer, R.; de Mejiere, A. *Chem. Ber.* **1992**, *7*, 125, 2051. (d) Aumann, R.; Hinterding, P. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2765. (e) Moretó, J. M.; Ricart, S.; Dötz, K. H.; Molins, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 62. (f) Duetsch, M.; Stein, F.; Funke, F.; Pohl, E.; Herbst-Irmer, R.; de Mejiere A. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2535.
57. (a) Jordi, L.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Moretó, J. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2808. (b) Polo, R.; Moretó, J. M.; Schick, U.; Ricart, S. *Organometallics* **1998**, *17*, 2135. Revisiones sobre la reacción de Pauson-Khand: (c) Gibson, S. E.; Mainolfi, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022. (d) N. E. Schore *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. (e) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911. (f) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32. (g) Shibata, T. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 2328.
58. Ramírez-López, P.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3538.
59. El interés en las estructuras polimetálicas, polímeros y su funcionalización ha crecido en los últimos años. Ver, además de otras referencias: (a) Holliday, B. J.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022. (b) Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4979. (c) Northrop, B. H.; Yang, H.-B.; Stang, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5896. (d) Wong, W. Y.; Ho, C. L. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2627.

60. Los complejos carbénicos del grupo 6 son sustratos excepcionales para el estudio de reacciones SET en medios convencionales y no convencionales: Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Martínez-Álvarez, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 736.
61. (a) Lloyd, M. K.; McCleverty, J. A.; Orchard, D. G.; Connor, J. A.; Hall, M. B.; Hillier, I. H.; Jones, E. M.; McEwen, G. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 1743. (b) Casey, C. P.; Albin, L. D.; Saeman, M. C.; Evans, D. H. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *155*, C37. (c) Jayapraksh, K. N.; Ray, P. C.; Matsuoka, I.; Bhadbhade, M. M.; Puranik, V. G.; Das, P. K.; Nishihara, H.; Sarkar, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 3851. (d) Sierra, M. A.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Martínez-Álvarez, R.; Ramírez- López, P.; Kayali, N.; González, A. *J. Mass Spectrom.* **2003**, *38*, 151.
62. Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1237.
63. Lage, M. L.; Mancheño, M. J.; Martínez-Álvarez, R.; Gómez-Gallego, M.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 2762, y las referencias ahí citadas.
64. López-Cortés, J. G.; Samano-Galindo, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Rudler, H.; Parlier, A.; Álvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3664.
65. (a) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 2886. (b) Dötz, K. H.; Jäkel, C.; Haase, W.-C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617/618*, 119. (c) Barluenga, J.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4597. (d) Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257. (e) Aumann, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 17. (f) *N-Heterocyclic Carbenes in*

- Transition-Metal Catalysis en Topics in Organometallic Chemistry*; Glorius, F., Ed.; Springer: Berlin, 2006. (g) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253.
66. (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Barluenga, S.; Fernández, M.; Martín, A.; García-Granda, S.; Piñera-Nicolás, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280. (b) Bao, J. M.; Wulff, W. D.; Dragisich, V.; Wenglowky, S.; Ball, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7616. (c) Merlic, C. A.; Xu, D. Q.; Gladstone, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 538. (d) Merlic, C. A.; Roberts, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7379.
67. (a) Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15016. (b) Zhang, S.; Zhang, L.; Xu, Q.; Sun, J.; Chen, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 191. (c) Zhang, L.; Sun, J.; Zhu, H.; Tsumori, N.; Xu, Q.; Chen, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 2630. (d) Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.
68. Gleiter, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5457.
69. Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 420.
70. Juneau, K. N.; Hegedus, L. S.; Roepke, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4762.
71. (a) Camps, F.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1560. (b) Camps, F.; Jordi, L.; Moretó, J. M.; Ricart, S. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *436*, 189.
72. (a) Jordi, L.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *444*, C28. (b) Jordi, L.; Camps, F.; Ricart, S.; Viñas, J. M.; Moretó, J. M.; Mejías, M.; Molins, E. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 53.
73. Wang, S. L. B.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4550.

74. (a) Aumann, R.; Roths, K.; Läge, M.; Krebs, B. *Synlett* **1993**, 667. (b) Aumann, R.; Kößmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Synlett* **1994**, 1041. (c) Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10853. (d) Aumann, R.; Meyer, A. G.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 5018. (e) Aumann, R.; Roths, K.; Jasper, B.; Fröhlich, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1257. (f) Yu, Z.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Roths, K.; Hecht, J. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 187. (g) Aumann, R.; Kößmeier, M.; Roths, K.; Fröhlich, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4935. (h) Wu, H-P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 910.
75. (a) Iwasawa, N.; Shido, M.; Maeyama, K.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10226. (b) Kusama, H.; Shiozawa, F.; Shido, M.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **2002**, 124. (c) Kusama, H.; Sawada, T.; Okita, A.; Shiozawa, F.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1077. (d) Ohe, K.; Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Uemura, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 5525. (e) Miki, K.; Yokoi, T.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 228.
76. Szesni, N.; Weibert, B.; Fischer, H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 617.
77. (a) Ubayama, H.; Xi, Z.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1998**, 517. (b) Wang, Q.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 3627. (c) Wang, Q.; Liu, L.; Lin, C.; Sun, H.; Zhang, W-X.; Xi, Z. *Dalton Trans.* **2009**, 10433.
78. Gilchrist, T. L.; Livingston, R.; Rees, C. W.; von Angerer, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2535.
79. (a) Zheng, Z. Y.; Chen, J.; Luo, N.; Yu, Z. K.; Han, X. W. *Organometallics* **2006**, *25*, 5301. (b) Zheng, Z. Y.; Chen, J.; Yu, Z. K.; Han, X. W. *J. Organomet. Chem.*

2006, 691, 3679.

80. Heasley, V. L.; Shellhamer, D. F.; Chappell, A. E.; Cox, J. M.; Hill, D. J.; McGovern, S. L.; Eden, C. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4433.
81. Las reacciones de cicloadición de alquínilcromo(0)carbenos y alquinos son escasas. Ver: (a) Barluenga, J.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rocaboy, C.; Aguilar, E.; Andina, F.; Merino, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9115. (b) Wu, H-P.; Aumann, R.; Fröhlich, R.; Saarenketo, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 700. (c) Fogel, L.; Hsung, R. P.; Wulff W. D.; Sommer, R. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5580.
82. (a) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2547. (b) Wenkert, E.; Adams, K. A. H.; Leicht, C. L. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 1844. (c) Pollart, K. A. U.S. Patent 3,383,403. *Chem. Abstr.* **1968**, 69, P35475k.
83. Licandro, E.; Maiorama, S.; Papagni, A.; Zanotti Gerosa, A.; Cariati, F.; Bruni, S.; Moret, M.; Chiesi Villa, A. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 220, 233.
84. Blessing, R. H. *Acta Cryst.* **1995**, A51, 33. SADABS: Area-detector absorption correction; Bruker-AXS, Madison, WI, 1996.
85. SHELXTL Package v. 6.10; Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112.
86. Los siguientes artículos muestran algunos ejemplos ilustrativos de las resistencias a algunos de los antibióticos mas utilizados: (a) Neu, H. C. *Science* **1992**, 257, 1064. (b) Davies, J. *Science* **1994**, 264, 375. (c) Hook, V. *Chem. Ber.* **1997**, 33, 34. (d) Patel, G.; Bonomo, R. A. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **2011**, 9,

555. (e) Niccolai, D.; Tarsi, L.; Thomas, R. J. *Chem. Commun.* **1997**, 2333. (f) Viswanatha, T.; Marrone, L.; Goodfellow, V.; Dmitrienko, G. I. *Methods in Molecular Medicine* **2008**, *142*(New Antibiotic Targets), 239.
87. (a) Moellering, R. C., Jr. *New Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 2377. (b) Yong, D.; Toleman, M. A.; Giske, C. G.; Cho, H. S.; Sundman, K.; Lee, K.; Walsh, T.R. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2009**, *53*, 5046.
88. (a) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743. Revisiones sobre la síntesis y biología de β -lactamas: (b) Dürckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180. (c) *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G. I., Ed.; VCH: New York, 1992. (d) Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740. (e) Galletti, P.; Giacomini, D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265. (f) Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Pathak, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541.
89. (a) Wilmouth, R.C.; Kassamally, S.; Westwood, N. J.; Sheppard, R. J.; Claridge, T. D.; Alpin, R. T.; Wright, P. A.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J. *Biochemistry* **1999**, *38*, 7989. Revisiones: (b) Mascaretti, O. A.; Boschetti, C. E.; Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Roveri, O. A. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *1*, 441. (c) Edwards, P. D.; Bernstein, P. R. *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127.
90. (a) Vaishnav, P.; Demain, A. L. *Biotech. Adv.* **2011**, *29*, 223. (b) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 302. (c) Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973. (d) Clader, J. W.; Burnett, D. A.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Dugar, S.; Vaccaro, W.; Sher, R.; Browne, M. E.; Zhao, H.;

- Burrier, R. E.; Salisbury, B.; Davis, H. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3684 y las referencias allí incluidas.
- 91.** (a) Bonneau, P. R.; Hasani, F.; Plouffe, C.; Malenfant, E.; LaPlante, S. R.; Guse, I.; Ogilvie, W. W.; Plante, R.; Davidson, W. C.; Hopkins, J. L.; Morelock, M. M.; Cordingley, M. G.; Déziel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2965. (b) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wand, W.; Hu, Z.; Bédard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 365. (c) Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Cameron, D. R.; Chabot, C.; Guse, I.; Haché, B.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Plante, R.; Déziel, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2882. (d) Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Deziel, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521.
- 92.** Dugar, S.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Vizziano, M.; Huie, K.; van Heek, M.; Compton, D. S.; Davis, H. R., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1271.
- 93.** (a) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377. (b) Manhas, M. S.; Wagle, D. R.; Chiang, J.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1755. (c) *Enantioselective synthesis of β -amino acids*. Juaristi, E, (ed) Wiley-VCH, New York, 1997. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437. (e) Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383. (f) Brieva, R.; Crich, J. Z.; Sih, C. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1068. (g) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985. (h) Palomo, C.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Aizpurúa, J. M.; Mielgo, A.; Aurrekotxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6429. (i) Mandal, B.; Ghosh, P.; Basu, B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *22*, 261.
- 94.** (a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J. III; Lectka, T.

- J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831. (b) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626. (c) Testero, S. A.; Mata, E. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4783. (d) Méndez, L.; Testero, S. A.; Mata, E. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 189. (e) Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51. Está aceptado que la reacción de Staudinger transcurre a través de un proceso por pasos a través de un intermedio zwitteriónico y no vía una reacción pericíclica concertada. (f) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060.
- 95.** (a) McGuire, M. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5538. (b) Hafner, A.; Hegedus, L. S.; de Weck, G.; Hawkins, B.; Dötz, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8413. (c) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680. (d) Hegedus, L. S.; Schultze, L. M.; Toro, J.; Yijun, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5833. (e) Fernández, I.; Sierra, M. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 65.
- 96.** Revisiones: (a) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Brown, M. J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225. (c) Gilman, H.; Speeter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255. (d) Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060. (e) Tomioka, K.; Fujieda, H.; Hayashi, S.; Hussein, M. A.; Kambara, T.; Nomura, Y.; (f) Kanai, M.; Koga, K. *Chem. Commun.* **1999**, 715. (g) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.
- 97.** (a) Grai, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661*, 111. (b) Hoffmann, H.; Diehr, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1875. (c) Friedrich, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2981. (d) Clauss, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *722*, 110. (e) Moriconi, E. J.; Kelly, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *88*, 3657. (f) Buynak, J. D.; Rao, M. N. *J.*

- Org. Chem.* **1986**, *51*, 1571. (g) Cossío, F. P.; Roa, G.; Lecea, B.; Ugalde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12306.
- 98.** (a) Mandal, B.; Basu, B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 85. (b) Pal, R.; Ghosh, S. C.; Chandra, K.; Basak, A. *Synlett.* **2007**, 2321. (c) Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2198.
- 99.** (a) Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466. (b) Mames, A.; Stecko, S.; Mikozejczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580.
- 100.** Ahn, C.; Kennington, J. W.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282.
- 101.** Ding, L. K.; Irwin, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 2382.
- 102.** (a) Okuro, K.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1107. (b) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999.
- 103.** Basak, A.; Ghosh, S. C.; Bhowmick, T.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499.
- 104.** Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.
- 105.** (a) Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4216; (b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082; (c) *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699.
- 106.** (a) Ye, M.-C.; Zhou, J.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2554. (b) Coyne, A. G.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 199. (c) Evans, D. A.; Kleinbeck, F.; Rueping, M. *Asymm. Synth.* **2008**, 77.

- 107.** (a) Basak, A.; Pal, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2015. (b) Basak, A.; Ghosh, S. C.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4050. (c) Pal, R.; Basak, A. *Chem. Commun.* **2006**, 2992. (d) Basak, A.; Chandra, K.; Pal, R.; Ghosh, S. C. *Synlett* **2007**, *10*, 1585. (e) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7402. (f) Stecko, S.; Mames, A.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3094.
- 108.** (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953. (b) Hevia, E.; Pérez, J.; Riera, V.; Miguel, D.; Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L.; García-Granada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3706. (c) Paul, T. R.; Halligan, N. G.; Blaszcak, L. C.; Parr, T. R. Jr.; Beveridge, T. J. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 4689. (d) Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2486. (e) Dauth, A.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7782. (f) Dreesen, L.; Silien, C.; Volcke, C.; Sartenaer, Y.; Thiry, P. A.; Peremans, A.; Grugier, J.; Marchand-Brynaert, J.; Brans, A.; Grubisic, S.; Joris, B. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1071. (g) Kumar, D.; Syamal, A.; Kumar, A.; Dass, D.; Gupta, A. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 7345. (h) Zaworotko, M. J.; Hammud, H. H.; Abbas, I.; Kravtsov, V. C.; Masoud, M. S. *J. Coord. Chem.* **2006**, *59*, 65. (i) Anacona, J. R.; Figueroa, E. M. *J. Coord. Chem.* **1999**, *48*, 181. (j) El-Gamel, N. E. A. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 534. (k) Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *J. Enzyme Inh. Med. Chem.* **2004**, *19*, 79. (l) Mohamed, G. G.; Hosny, W. M.; Abd El-Rahim, M. A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2002**, *32*, 1501. (m) Kupka, T. *Spectrochimica Acta Part A* **1997**, *53*, 2649.
- 109.** (a) Kumar, K.; Singh, P.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5778. (b) Balogh, J.; Skoda-Foeldes, R.; Vazdar, K.; Habus, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *703*, 51. (c) Balogh, J.; Kegl, T.; Parkanyi, L.; Kollar, L.;

- Ungvary, F.; Skoda-Foeldes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1394. (d) Radolovic, K.; Molcanov, K.; Habus, I. *J. Mol. Struct.* **2010**, *966*, 8. (e) Kovac, V.; Radolovic, K.; Habus, I.; Siebler, D.; Heinze, K.; Ropic, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 389. (f) Poljak, T.; Molcanov, K.; Visnjevac, A.; Habus, I.; Kovac, V.; Ropic, V. *J. Mol. Struct.* **2005**, *751*, 60. (g) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Dessole, G.; Fochi, M.; Ricci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3326. (h) Bonini, B. F.; Femoni, C.; Comes-Franchini, M.; Foschi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Synlett* **2001**, 1092. (i) Ghatak, A.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2769. (j) Fu, N-Y.; Liu, M-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 499.
- 110.** (a) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; Gómez-Gallego, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8920. (b) Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Allen, C. P.; Mancheño, M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 8399.
- 111.** Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2998.
- 112.** Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 593.
- 113.** Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6940.
- 114.** Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969.
- 115.** De todos los métodos conocidos para la oxidación de estos complejos ver, por ejemplo: (a) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Flórez, J.; Barluenga, J.;

- García- Granda, S.; Llorca, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6554. (b) Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E. Lucy M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3801. (c) Licandro, E.; Maiorana, S.; Papagni, A.; Hellier, P.; Capella, L.; Persoons, A.; Houbrechts, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *583*, 111. (d) Neidlein, R.; Gurtler, S. *Synthesis* **1995**, 325. (e) Casey, C.P.; Burkhardt, T. J.; Bunnell, C. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *99*, 2127.
- 116.** Ver por ejemplo: Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; López, L. A.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11222. y las referencias allí citadas.
- 117.** Ye, M.-C.; Zhou, J.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576.
- 118.** Organic Syntheses, 1973, Coll. Vol. 5, p 1124; 1966, Vol. 46, p 127.
- 119.** Rausch, M. D.; Siegel, A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1974.
- 120.** Sterzo, C. L., Stille, J. K.; *Organometallics* **1990**, *9*, 687.

Anexo 4. Resumen en inglés.

1. Introduction.

Transition metal complexes are nowadays fundamental tools in organic synthesis due to their ability to discriminate among similar reactive groups within a molecule. Complex molecules can be obtained in cascade processes by careful selection of the metal and ligands.

A good example of these organometallic complexes are the Fischer complexes. These metal-carbenes are widely used in organic synthesis due to their versatility in processes like the Dötz beannulation or the well known reactivity of photochemically generated ketenes coordinated to chromium which are now well established methodologies.

Fischer carbene complexes have in their structure a group 6-8 metal in a low oxidation state bonded to the carbenoid carbon and stabilized by a series of electron withdrawing ligands (mainly CO). Carbenoid carbon is electrophile and is the preferred reaction site for nucleophiles. (Figure I).

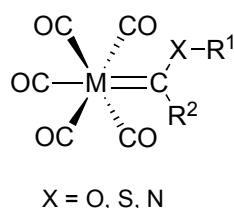


Figure I

1.1. General Objectives.

The general objective of this thesis is the study of cycloaddition reactions catalyzed by transition metals in substrates having metallic fragments in their structure. Careful selection of the catalysts and reaction conditions will be essential as this metallic fragment is normally sensible to transmetallation reactions. Our main objective will be

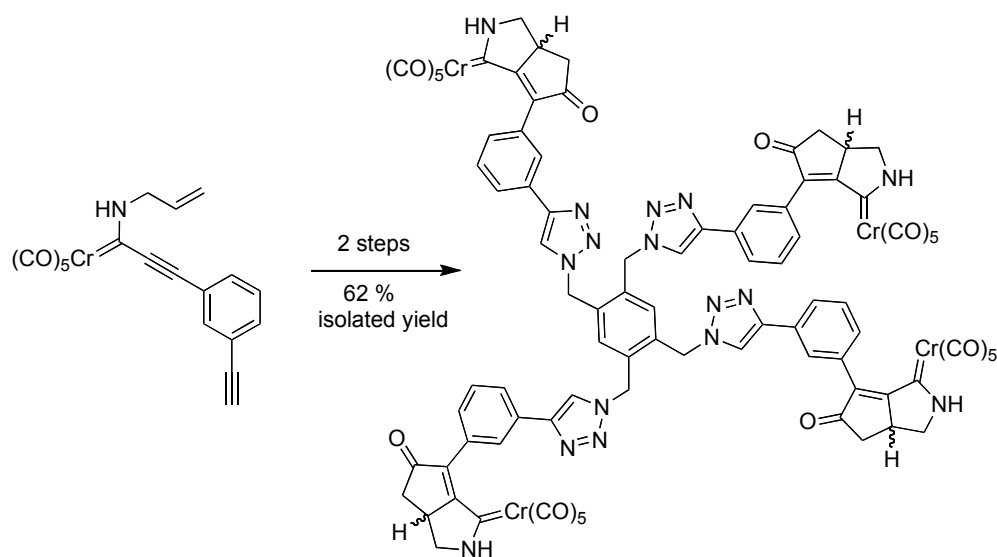
the development of catalysts and reaction conditions to prepare new functionalized organometallic entities.

1. Study of the Cu(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition between organic and organometallic mono- and polyazides and organometallic alkynes. New di- and polymetallic structures will be pursued which implies the development of reaction conditions that maintain the metal fragments of the starting materials unaltered.
2. Peripheral functionalization of the di- tri- and tetrametallic complexes thus obtained.
3. Synthesis of pyranilidene Fischer complexes through a multicomponent cyclization.
4. Synthesis of new metalla- β -lactams by Cu(I) catalyzed cycloaddition of metallic alkynes and nitrones (Kinugasa reaction). Metallic fragments as sandwich half-sandwich and alkynyl Fischer carbene complexes will be used. This will be a new way to obtain metalla- β -lactams.

2. Chapter II. Synthesis and functionalization of polymetallic Fischer complexes.

Alkynylamino and alkynylalcoxy Cr(0) and W(0) Fischer carbenes react with diverse di- tri- and tetrazides in a CuAAC to produce in good to excellent yields polymetallic chromium(0) and tungsten(0) (Fischer) carbene complexes. The developed methodology is versatile, simple and susceptible of preparing diverse structures with high level of symmetry. Moreover, the resulting polymetallic carbene complexes are suitable partners to the peripheral functionalization of the metal-nuclei maintaining the metal fragment. This fact has been demonstrated by effecting simultaneous P-K reaction that in some cases allowed to generate four bicyclic [5,5] rings in the periphery of a

tetrametallic molecule in a process involving the formation of twelve new C–C bonds, with four CO simultaneous insertion processes (Scheme I).



Scheme I

The electrochemistry of the polymetallic Fischer carbenes prepared through this work show a completely independent behavior of each nuclei, with the anomalous observation of the reversible oxidation of the allyl substituents, which has not been seen before in this class of chemistry.

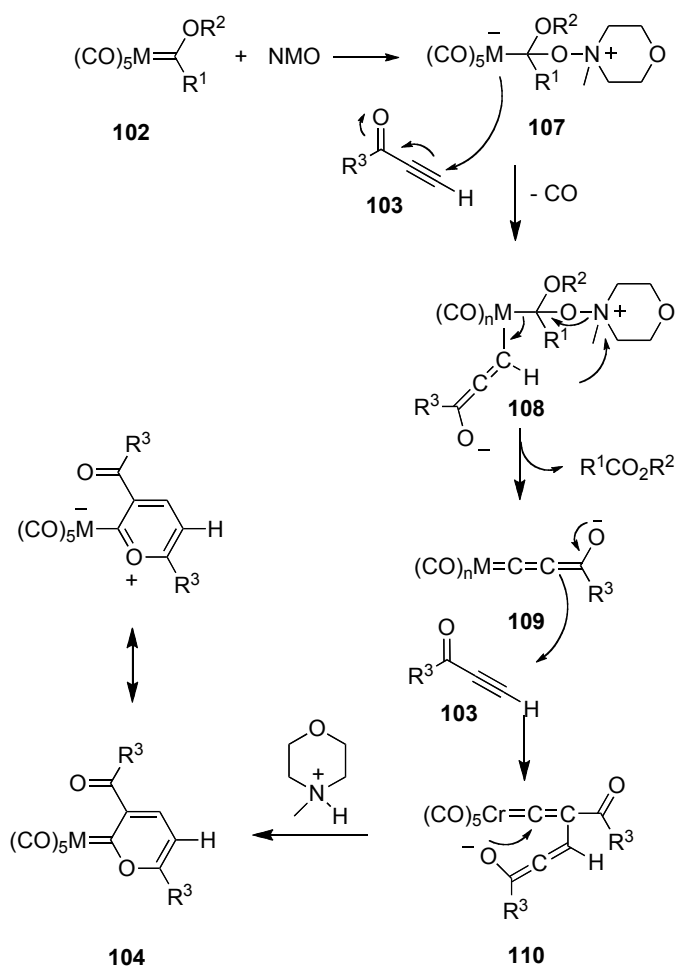
3. Chapter III. Multicomponent Synthesis of Pyran-2-ylidene Chromium(0) and Tungsten(0) Fischer Carbene Complexes.

Fischer-type carbene complexes are among the most important organometallic compounds, and these have experienced a considerable surge in recent times because of their widespread application in synthetic organic chemistry since the first carbene complex was reported by Fischer and coworkers in 1964. During the course of the development of Fischer-type carbene complexes, unsaturated Fischer carbene complexes, in which unsaturated substituents are attached to the carbene carbon center, occupy an important status owing to their good reactivity in Michael-type reactions,

cycloaddition reactions, transmetalation reactions. The strong electron-withdrawing property of the pentacarbonyl metal moiety and the electron-deficient property of the β -position carbon resulting from electron-transfer from the carbene center play a cooperative effect on the versatile reactivity of unsaturated Fischer carbene complexes.

2-Pyranylidene metal carbene complexes bearing a pyran ring carbene ligand are a special kind of unsaturated Fischer carbene complex, that has received much less attention probably because of their limitation of the synthetic methodology. Recently, some important progress has been made by the chemical community.

In this chapter, a new reaction between chromium(0) and tungsten(0) carbene complexes and alkynyl esters or ketones in the presence of NMO to yield pyran-2-ylidene complexes has been explored. The synthesis of several new complexes together with a reasonable mechanistic proposal for the synthetic route have been achieved (Scheme II).

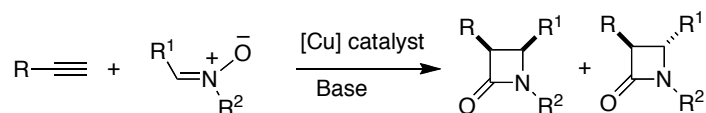
**Scheme II**

The addition of the NMO to the carbene carbon of the starting carbene complex promotes a nucleophilic cascade of reactions leading to the final products. While the final yields are only acceptable, the sequential reported procedure forms four bonds in a single step, leading to new carbene complexes that are not easily available by other means. The reaction is applicable to aryl-, styryl-, and ethynylchromium- (0) and tungsten(0) Fischer carbene complexes.

4. Chapter IV. Synthesis of 3-Metalla-Substituted β -Lactams through a Kinugasa Reaction.

Among the plethora of approaches reported to access to the 2-azetidinone ring, the Kinugasa reaction has been only scarcely used to access to this ring system essential

feature of biologically active compounds. Kinugasa reaction involves the reaction of one terminal alkyne, one nitron, a Cu-catalyst and usually a base (Scheme III). The *cis-trans* selectivity of this otherwise efficient reaction depends, in principle, on the epimerization of the labile C3 hydrogen by the base present in the reaction media. Diastereo- and enantioselective Kinugasa reactions have been reported.



Scheme III

On the other hand, molecules having simultaneously an organometallic moiety and a β -lactam nucleus are scarce. Most of these compounds are coordination complexes of well-known antibacterian agents, and the remaining are mainly metallocene-derived 2-azetidinones. Our interest in the synthesis of novel classes of metalla- β -lactams has resulted to date in the preparation of ferrocenyl-2-azetidinones, diverse cephalosporin and penicillin derivatives having pendant chromium(0)carbene moieties, and the first example of a 6-rutenocenylnenicillin (Figure II).

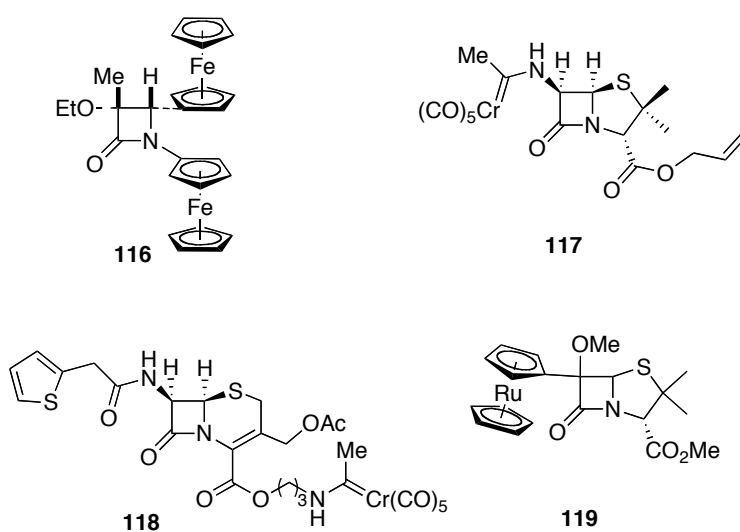
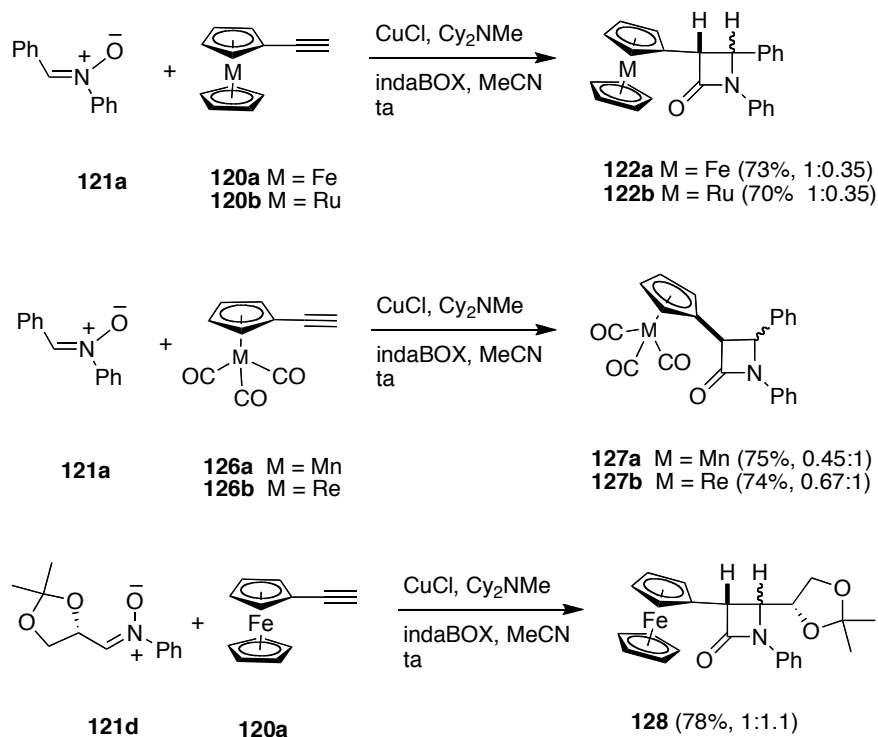


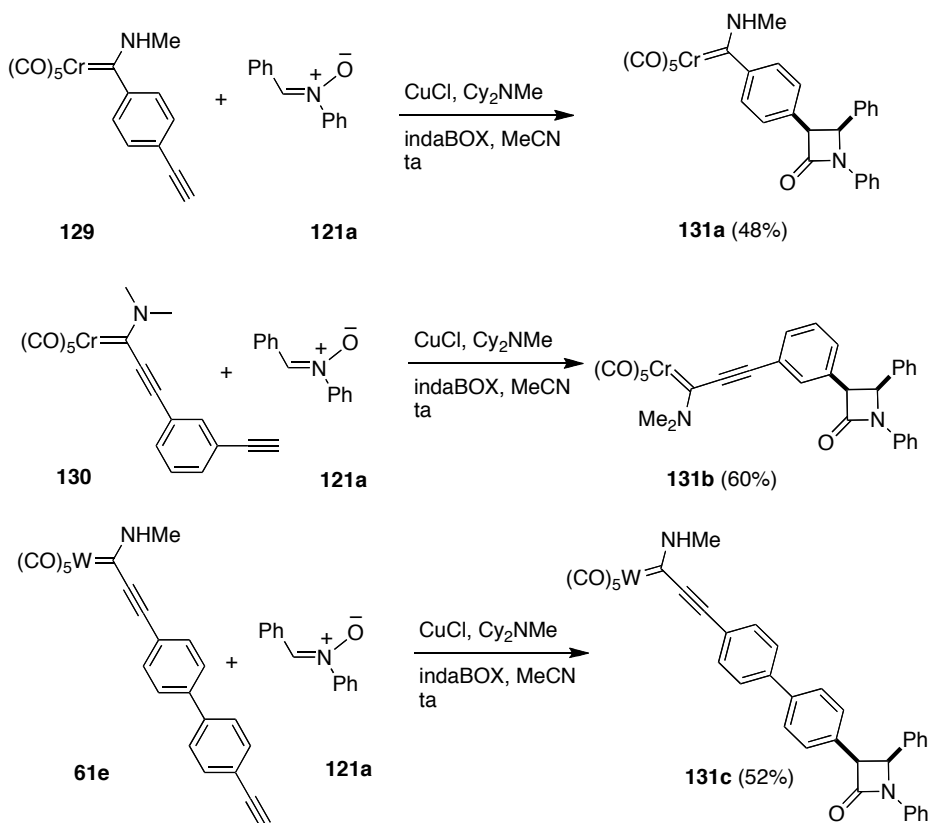
Figure II

Macrocyclic bis- β -lactams having the metal moiety embedded in the macrocycle have also been reported from our laboratories. Within this context, we devised an alternative entry to the nucleus of 2-azetidinone through the Kinugasa reaction by using a metal complex bearing the alkyne moiety and the corresponding nitrones. This will lead to a new type of compounds having the metal complex moiety attached to the position 3 of the four membered ring. Reported herein is the successful achievement of this endeavor.

Ethynylferrocene **12a** was used as the substrate to tune up the reaction conditions. Thus, the reactions of compound **5a** with diphenylnitron **6a** in our best experimental conditions (MeCN, room temperature, 2.5% CuCl/ 50% Cy₂NMe/ 2.75% indaBOX) allowed the obtention of **122a**. These conditions were applied to the obtention of the ruthena- β -lactama **122b**, the halfsandwich derived lactams **127** and the chromium substituted 2-azetidinones **131**. A chiral version using the enantiomerically pure nitron **121d** was also achieved (Schemes IV, V).



Scheme IV



Scheme V

In summary, a method to efficiently prepare β -lactams having metal-fragments at the C3 of the four membered ring has been developed. The approach uses a Kinugasa reaction between terminal alkynes substituted by the metal fragment, including sandwich, half-sandwich and arene-tethered metal-carbene (Fischer) complexes. The method is compatible with sensitive to oxidation and transmetallation metal-fragments. The *cis-trans*-selectivity of the formation of the β -lactam ring is low for complexes having the alkyne moiety joined directly to the Cp-ring, while is complete when the metal-moiety is separated from the reactive alkyne by an arylalkynyl fragment. The enantioselectivity of the processes is low increasing slightly when the metal fragment is separated from the reactive alkyne. Finally, a model to rationalize the *cis-trans*-selectivity based on the interaction between the substituent in the emerging C3 and the substituent in the nitron carbon is proposed.

