

Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez
Martín”



Complejos de Cu y Au con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP): aplicaciones catalíticas en reacciones de transferencia selectiva de grupos de carbeno

Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:

Juan Diego Pizarro Javier

Fecha de lectura: 22 de octubre de 2021

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro J. Pérez Romero

Manuel Romero Fructos-Vázquez

Huelva, 2021





**Complejos de Cu y Au con ligandos
alcoxidiaminofosfinas (ADAP): aplicaciones
catalíticas en reacciones de transferencia selectiva
de grupos carbeno.**

*Programa de Doctorado: Ciencia y Tecnología Industrial y
Ambiental*

**Juan Diego Pizarro Javier
Tesis Doctoral 2021**

***Complejos de Cu y Au con ligandos
alcoxidiaminofosfinas (ADAP): aplicaciones
catalíticas en reacciones de transferencia selectiva
de grupos carbeno.***

por

Juan Diego Pizarro Javier

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctor en Ciencias Químicas

Huelva,

Fdo: Juan Diego Pizarro Javier

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez
Romero

Fdo: Dr. Manuel Romero
Fructos-Vázquez

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	5

CAPÍTULO I

Complejos de cobre y oro con ligandos alcoxidiaminofosfinas.

I- Introducción	13
1- Ligandos fosfinas y fosfitos.....	15
1.1- Efectos electrónicos de los ligandos fosfinas y fosfitos.....	15
1.2- Efectos estérico de los ligandos fosfinas y fosfitos.....	17
2- Ligandos derivados de los fosfitos.....	20
2.1-Ligandos diamidofosfitos.....	20
2.1.1-Ligandos diazafosfilidinas derivados de diamizofosfitos.....	22
2.2- Complejos metálicos del grupo 11 con ligandos diamidofosfitos.....	27
II- Objetivos	33
III-Resultados y Discusión	35
3.1- Síntesis de los ligandos alcoxidiaminofosfinas.....	37
3.2- Síntesis de los complejos de Cu(I).....	41
3.3- Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Cu(I)	47

3.3.1- Reacciones de transferencia de carbenos.....	47
3.3.2- Cicloadición de alquinos a azidas catalizadas por Cu.....	52
3.3.3- Transferencia de nitrenos a alquinos.....	53
3.4- Síntesis de los complejos de Au(I)	53
3.4.1- Estudios de difracción de rayos X de los complejos de Au(I)	59
3.5- Estimación del impedimento estérico de los ligandos ADAP en los complejos de Au (I): cálculo del % V_{Bur}	63
3.6- Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Au(I)	65
3.6.1- Reacciones de transferencia de carbeno a <i>n</i> -Hexano.....	65
3.6.2- Reacciones de transferencia de carbeno a olefinas alifáticas.....	66
3.6.3- Reacciones de transferencia de carbeno a estireno.....	66
<i>Valoración del apartado</i>	72
IV- Métodos Experimentales	74
4-Métodos Generales.....	76
4.1- Procedimiento general para la síntesis del 2-bromo-1,3-bis(2,2-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno.....	77
4.1.1- Síntesis del bis (2,6-diisopropilfenil)diazobutadieno.....	77
4.1.2- Síntesis del 2-bromo-1,3-bis(2,2-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno 1	77
4.2- Procedimiento general para la síntesis de los ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP).....	78

4.3- Caracterización de los ligandos alcoxidiaminofosfinas.....	80
4.4- Procedimiento general para la síntesis de los complejos de Cu(I).....	88
4.5- % V_{Bur} y mapa estérico del complejo 3a-Br	89
4.6- Caracterización de los complejos de Cu(I).....	90
4.7- Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Cu(I)	101
4.7.1- Reacciones de transferencia de carbenos a dobles enlaces.....	101
4.7.2- Reacciones de transferencia de carbenos a enlaces N-H..	104
4.7.3- Reacciones de transferencia de carbenos a alcanos.....	111
4.7.4- Reacciones de transferencia de carbenos a arenos.....	112
4.7.5- Cicloadición de alquinos a azidas catalizadas por Cu.....	112
4.7.6- Transferencia de nitrenos a alquinos.....	113
4.8- Procedimiento general para la síntesis de los complejos metálicos de Au (I).....	113
4.9- Caracterización de los complejos de Au(I)	114
4.10- Cálculo de los mapas topográficos y % V_{Bur} de los complejos de Au(I).....	137
4.11- Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Au(I) en reacciones de transferencia de carbenos.....	142
4.11.1- <i>n</i> -Hexano.....	142
4.11.2- Olefinas alifáticas.....	143
4.11.3- Estireno.....	145

CAPÍTULO II

Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles.

I- Introducción	151
2- Funcionalización del indol empleando diazocompuestos	151
2.1- Reacción de inserción en la posición C3 del indol	151
2.1.1- Reacción de inserción en la posición C3 del indol catalizadas por cobre (I)	157
II- Objetivos	163
III-Resultados y Discusión	165
3- Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles por inserción de carbenos	167
3.1- 1-Metilindol como sustrato	167
3.2- Indol como sustrato	169
3.2.1- Efecto del ligando ADAP en la funcionalización del indol	171
3.3- Efecto de los sustituyentes en el indol	174
3.4- Experimentos de deuteración selectiva	176
3.5- Consideraciones mecánicas	177
Valoración del apartado	183
IV- Métodos Experimentales	185
4. -Materiales e Instrumentación	187

4.1- Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de indoles con diazocompuestos.....	188
4.1.1- Funcionalización del 1-metilindoles.....	188
4.1.2- Funcionalización de indoles libres.....	189
4.2- Estudios mecanísticos para la reacción de funcionalización del indol.....	191
4.3- Caracterización de los productos aislados de las reacciones catalíticas de funcionalización de indoles.....	193
4.4- Espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los productos aislados.....	197

CAPÍTULO III

Activación selectiva de enlaces C-H de arenos monosustituído.

I- Introducción	207
1- Reacciones de transferencia de carbenos a enlaces $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$	209
Objetivos	217
III- Resultados y Discusión	221
3. Estudios preliminares de los complejos de Au(I) para la funcionalización de arenos.....	223
3.1- Benceno como sustrato.....	223
3.2- Tolueno como sustrato.....	223
3.3- Optimización de variables.....	227
3.4- Efecto del ligando dialcoxidiaminofosfito (ADAP).....	228

3.5- Extensión a otros mono-alquil bencenos.....	231
3.6- Uso de derivados del PhEDA con grupos atractores e isobutilbenceno como sustrato.....	234
3.7- Funcionalización de bencenos monosustituidos con grupos OH, OMe y NMe ₂	237
3.8- Funcionalización del 2-metoxinaftaleno.....	238
<i>Valoración de este apartado.....</i>	<i>242</i>
IV- Métodos Experimentales.....	244
4.-Materiales y Métodos.....	246
4.1- Estudios preliminares de los complejos de Au(I) para la funcionalización de arenos.....	248
4.1.1- Benceno como sustrato.....	248
4.1.1- Tolueno como sustrato.....	248
4.2- Uso de derivados del PhEDA con grupos atractores e isobutilbenceno como sustrato.....	249
4.3- Estudio de la influencia del sustituyente en la reacción de transferencia de carbenos a arenos monosustituidos.....	250
4.4- Funcionalización del 2-metoxinaftaleno.....	250
4.5- Caracterización de los productos aislados de las reacciones catalíticas.....	251
4.6- Espectros de RMN de los productos de las reacciones catalíticas.....	257
Conclusiones.....	271
Publicaciones.....	275

Lista de abreviaturas empleadas

Å	Ångström
Ac	Grupo acilo
Ad	Grupo adamantilo
ADAP	Alcoxidiaminofosfina
Ar	Aromático
BAr ^F ₄	Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate
BINOL	(+)-2,2'-Dihidroxi-1,1'-dinaftilo
Bn	Grupo bencilo
Boc	Terc-butiloxicarbonilo
cat	Catalizador
cm	Centímetro
conv	Conversión
d	Días
<i>d</i>	Doblete
DCM	Diclorometano
Dipp	Grupo diisopropilfenilo
<i>dq</i>	Doblete de cuartetos
EDA	Diazoacetato de etilo
Equiv	Equivalentes
Et	Grupo etilo
Et ₂ O	Dietiléter
g	Gramo
GC	Cromatografía de gases
h	Hora
Hept	Heptete
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HMBC	Heterocorrelación múltiple Protón-Carbono
HSQC	Heterocorrelación Protón-Carbono

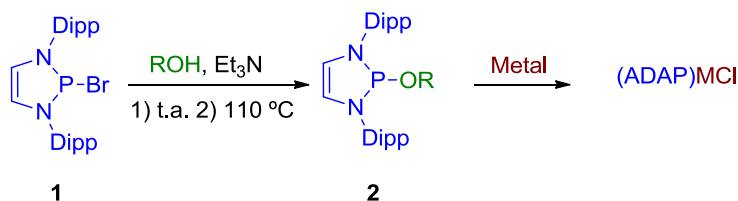
Hz	Hercio
IAd	1,3-Bis(adamantil)imidazol-2-ilideno
ItBu	1,3-Bis(terbutil)imidazol-2-ilideno
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
ⁱ Pr	Grupo isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento medida en Hz
L	Ligando
M	Metal
<i>m</i>	Multiplete
Me	Grupo metilo
MEDA	Diazopropionato de etilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Mes	Grupo mesitilo
Naf	Grupo naftilo
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
OAc	Grupo acetato
OTs	Grupo tosilato
Ph	Grupo fenilo
PhI=NTs	[N-(p-tolilsulfonil)]feniliodinano
PhEDA	2-Fenil-2-diazoacetato de etilo
P(OMe) ₃	Trimetilfosfito
ppm	Partes por millón
R	Radical de tipo orgánico
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
THT	Tetrahidrotiofeno
s	Singlete
sa	Singlete ancho
SIMes	1,3-Bis(mesitil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno
SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno
${}^t\text{Bu}$	Grupo <i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
μL	Microlitros
δ	Desplazamiento químico en ppm
ν	Frecuencia de vibración de infrarrojo
η	Indicador de hapticidad de un ligando
${}^{\circ}\text{C}$	Grado centígrado
${}^{\circ}$	Grado
μ	Indicador de ligando puente
$\% V_{\text{Bur}}$	Porcentaje de volumen de enterramiento

Los estudios que se presentan en esta *Tesis Doctoral* están basados en la síntesis de nuevos complejos de cobre y oro con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP), y el empleo de los mismos como catalizadores en reacciones de transferencia de grupos carbeno a diferentes sustratos orgánicos. Se divide en tres *Capítulos*. El primero de ellos está dedicado a la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre y oro con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP), así como estudios preliminares para evaluar la capacidad catalítica de estos complejos en reacciones de activación C-H, N-H y ciclopropanación de olefinas mediante transferencia de carbenos. En el segundo *Capítulo* se describe el empleo de los mismos complejos de cobre como potenciales catalizadores en la funcionalización quimio-, regio- y enantioselectiva de indoles. Por último, el tercer *Capítulo* se centra en la funcionalización *para*-selectiva de arenos monosustituídos empleando los complejos de oro anteriormente descritos.

Capítulo I. Complejos de cobre y oro con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP).

En este *Capítulo* se ha procedido al diseño, síntesis y caracterización de nuevos ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP), así como la posterior formación de los respectivos complejos de cobre y oro (Esquema I).



Metal = Cu, Au

Esquema I. Síntesis de nuevos complejos ADAP-MCl (M = Cu, Au).

Los estudios de difracción de rayos X muestran la dinuclearidad en estado sólido existente en los complejos de Cu(I), mientras sus análogos de Au(I) presentan estructuras mononucleares (Figura I).

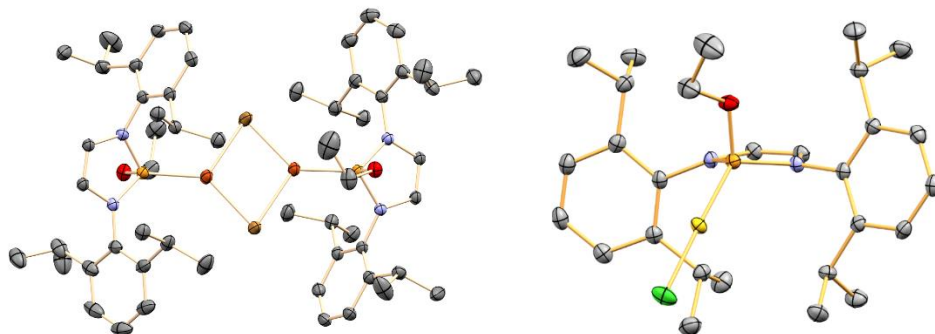


Figura I. a) Estructura cristalina del complejo de Cu(I) **3a**. b) Estructura cristalina del complejo de Au(I) **11a**.

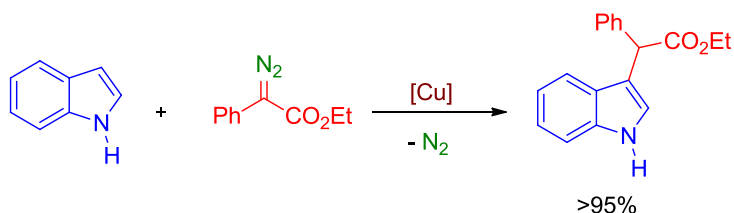
Los complejos de Cu(I) han sido empleados como catalizadores en diferentes reacciones con el fin de comparar la actividad catalítica con los análogos carbenos N-Heterocíclicos, demostrando su elevada reactividad en reacciones de transferencia de carbenos a sustratos insaturados como estireno y 1-hexeno, enlaces N-H de anilinas y carbazol, y enlaces C_{sp3}-H y C_{sp2}-H de alcanos como ciclohexano, hexano y benceno. Otras reacciones estudiadas han sido la cicloadición de alquinos a azidas, y finalmente la transferencia de nitrenos a alquinos.

Con los complejos de Au(I) se ha realizado un estudio de la influencia de la protección estérica del ligando a partir de sus estructuras cristalinas para obtener los valores del %V_{Bur} y los mapas estéricos. El empleo de los mismos en reacciones de transferencia de carbenos a olefinas ha permitido obtener una correlación entre el impedimento estérico alrededor del centro metálico y la quimioselectividad de la reacción.

Estos resultados se han publicado en *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10330 y *Organometallics* **2020**, *39*, 2553.

Capítulo II. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles.

Una de las posibles estrategias para la síntesis de derivados de indoles es la funcionalización del enlace C-H en la posición C3. Esta funcionalización puede efectuarse mediante la inserción de carbenos a partir de diazocompuestos catalizada por complejos de metales de transición, permitiendo la obtención de derivados de productos naturales y agroquímicos. El *Capítulo II* está centrado en el empleo de los complejos de Cu(I) para la funcionalización selectiva de indoles no protegidos (Esquema II). Estos catalizadores han demostrado una quimio- y regioselectividad muy elevada alcanzando rendimientos cuantitativos.

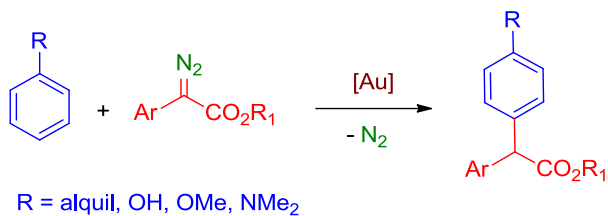


Esquema II. Funcionalización de indoles no protegidos empleando catalizadores ADAP-CuCl.

Además, se han evaluado la capacidad los nuevos catalizadores de cobre para inducir enantioselectividad en los productos, alcanzando valores de excesos enantioméricos del 50%.

Capítulo III: Activación *para*-selectiva de arenos.

La funcionalización de la posición *para*- de arenos monosustituídos presenta un gran interés ya que permite la obtención de α -aril- α -ésteres, los cuales son derivados de ciertos productos farmacológicos tales como los profenos. Este *Capítulo* se centra en el estudio de reacciones de transferencia de carbenos a enlaces C_{sp²}-H empleando catalizadores de Au(I) para la funcionalización selectiva de arenos monosustituídos (Esquema III).

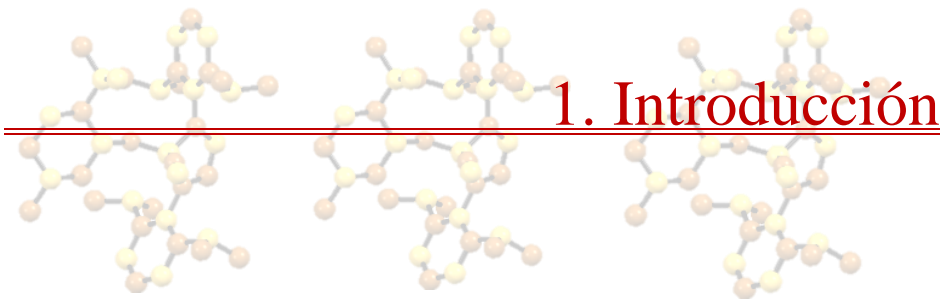


Esquema III. Funcionalización de arenos monosustituídos empleando catalizadores ADAP-AuCl.

Los complejos de Au(I) con ligandos ADAP han permitido la funcionalización exclusiva de la posición *para*- de varios arenos monosustituídos, alcanzando en algunos casos rendimientos cuantitativos. La funcionalización de isobutilbenceno y 2-metoxinaftaleno ha permitido acceder a derivados de compuestos de interés farmacológico tales como Ibuprofeno o Naproxeno, respectivamente.

Capítulo I

Complejos de cobre y oro con
ligandos alcoxidiaminofosfinas.



1. Ligandos fosfinas y fosfitos.

Los compuestos derivados de fósforo(III) constituyen una de las familias de ligandos más empleados en la química de coordinación y organometálica,¹ tanto a nivel académico como industrial. Un claro ejemplo de ello, es el catalizador de Wilkinson, utilizado industrialmente para la reacción de hidrogenación de alquenos (Figura 1a).

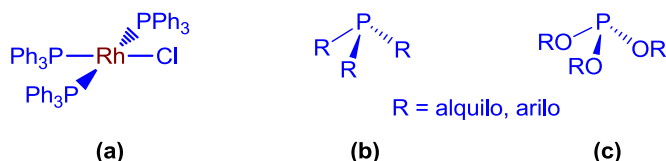


Figura 1. a) Catalizador de Wilkinson. b) Ligando fosfina. c) Ligando fosfito.

Estos ligandos cuentan con un átomo de fósforo unido a tres grupos de naturaleza variada. Si el átomo unido al fósforo es un carbono, el grupo R puede ser un alquilo o arilo (Figura 1b). Existen ligandos en el que el sustituyente se enlaza al fósforo por otro átomo como nitrógeno u oxígeno, entre otros. En el caso particular de que existan tres grupos OR, el compuesto se denomina fosfito (Figura 1c).

1.1. Efectos electrónicos de los ligandos fosfinas y fosfitos.

Existen diferencias notables entre las propiedades electrónicas que presentan los ligandos fosfinas y fosfitos.² Los ligandos fosfinas son buenos donadores σ y

(1) (a) Tolman, C. A. *Isr. J. Chem.* **1976**, *15*, 210. (b) McAuliffe, C. A. *Transition-Metal Complexes of Phosphorous, Arsenic, and Antimony Ligands*; Ed.; Wiley: New York, 1973. (c) McAuliffe, C. A. Levason, W. *Phosphine, Arsine, and Stibine Complexes of Transition Elements*; Elsevier: New York, 1979. (d) Levason, W.; McAuliffe, C. A. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 363. (e) Levason, W.; McAuliffe, C. A. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1972**, *14*, 173. (f) Booth, G. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1972**, *6*, 1. (g) Stelzer, O. *Topics in Phosphorus Chemistry*; Wiley: New York; **1977**, Vol. 9, p 1.

(2) (a) Collman, J. P.; Hegedus, L. G.; Norton J. R.; Finke R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books Mill Valley, California, 1987. (b) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry: From bonding to Catalysis*. University Science Book, Sausalito, 2010.

pobres aceptores π , en una situación de enlace comparable a la que presenta un grupo alilo o una molécula de CO. En cambio, los ligandos fosfitos presentan una baja donación σ y una alta aceptación π , en comparación con las fosfinas. Ello provoca que si bien ambos tipos de ligandos se coordinan con facilidad al centro metálico, las fosfinas pueden estabilizar de mejor manera centros metálicos en alto estado de oxidación, mientras que los fosfitos lo hacen con los de bajo estado de oxidación.

El comportamiento electrónico σ donador/ π aceptor de estos ligandos puede estudiarse mediante técnicas de IR, a partir de los cambios observados en la frecuencia de vibración de un ligando CO presente en la esfera de coordinación del metal que contenga también a dichos ligandos fosforados. Como ya se ha comentado, las fosfinas son ligandos que presentan una elevada donación σ y baja retrodonación π , lo que provoca un aumento en la densidad electrónica sobre el metal y la subsiguiente mayor retrodonación π desde el metal a los orbitales antienlazantes del ligando CO.³ Debido a ello, el orden de enlace CO disminuye, como también lo hace el valor de la frecuencia de vibración del mismo, $\nu(\text{CO})$ (Figura 2a). Por el contrario, los ligandos fosfitos inducen una minoración de densidad electrónica sobre el metal, debido a las mencionadas baja donación σ y alta aceptación π . Ello conduce a una menor retrodonación π del metal al ligando CO y, por ende, a unos valores de la frecuencia de vibración del CO más cercanos a los del CO libre (Figura 2b).

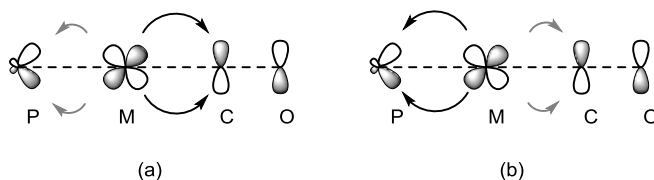


Figura 2. a) Fuerte retrodonación π $M \rightarrow \text{CO}$, baja $\nu(\text{CO})$. b) Débil retrodonación π $M \rightarrow \text{CO}$ alta $\nu(\text{CO})$.

(3) Tolman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953.

En la Tabla 1 se muestran los valores descritos para la frecuencia de vibración del ligando carbonilo (ν_{CO}) en el complejo de $\text{Ni}(\text{PR}_3)(\text{CO})_3$, donde se aprecian las tendencias comentadas.

Tabla 1. Valores de ν_{CO} en complejos $\text{Ni}(\text{PR}_3)(\text{CO})_3$.

R	ν_{CO}	R	ν_{CO}
^t Bu	2056	MeO	2076
ⁿ Bu	2060	PhO	2085
Ph	2069	$(\text{CF}_3)_2\text{CHO}$	2100

1.2. Efecto estérico de los ligandos fosfinas y fosfitos.

En 1977 Tolman describió la cuantificación del efecto estérico de los ligandos fosfinas a partir del modelo de “espacio ocupado” mediante el denominado parámetro del ángulo cónico, θ .⁴ Este ángulo se define como el de un cono que contiene el metal en su vértice y que contiene al ligando (Figura 3). El límite de la superficie cónica viene definido por los radios de Van der Waals de sustituyentes unidos al átomo de fósforo. En el caso de que el sustituyente tenga múltiples disposiciones espaciales se coloca de manera que forme el cono de menor tamaño.

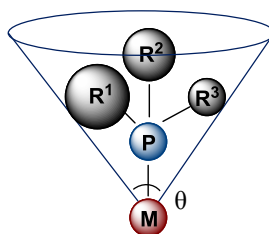


Figura 3. Ángulo cónico propuesto por Tolman para ligandos fosfinas.

(4) Tolman, C. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

La Tabla 2 muestra, a modo de ejemplo, algunos valores del ángulo cónico para diferentes ligandos PR_3 y $P(OR)_3$.

Tabla 2. Valores representativos del ángulo cónico de fosfinas PR_3 y fosfitos $P(OR)_3$.

R	Ángulo Cónico θ	R	Ángulo Cónico θ
H	87	MeO	107
Et	132	PhO	128
2-(CH ₃)C ₆ H ₄	194	2-'BuC ₆ H ₄ O	190

La representación de los valores de la frecuencia de vibración ν_{CO} frente al ángulo cónico proporciona un mapa para la modulación de los parámetros estéricos y electrónicos de los ligandos fosfinas y fosfitos,⁵ poniendo de manifiesto la gran variabilidad existente en esta familia de ligandos respecto a factores estéricos y electrónicos (Figura 4).

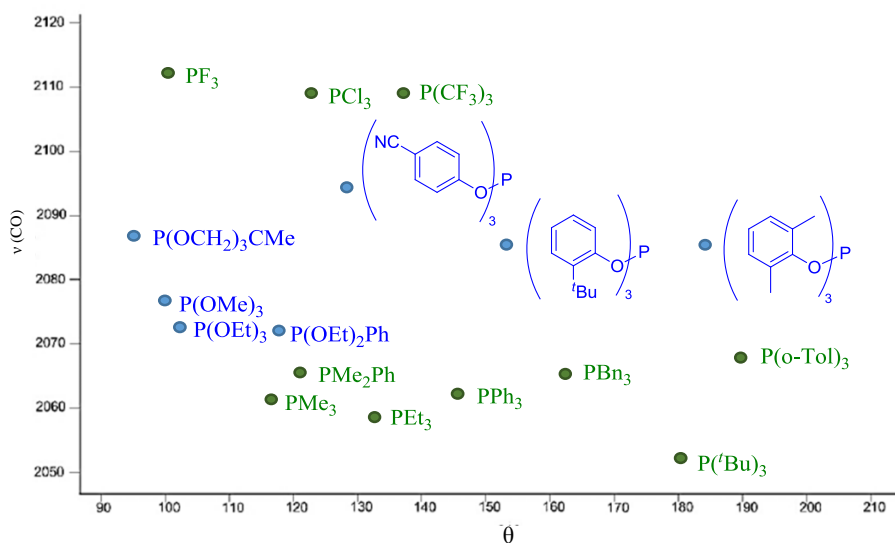


Figura 4. Mapa para la modulación de los parámetros estéricos y electrónicos de ligandos fosfinas y fosfitos.

(5) Alcarazo, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7868.

Un modelo desarrollado posteriormente por Cavallo y colaboradores permite analizar el porcentaje de volumen ocupado por el ligando alrededor del metal.⁶ Este parámetro, denominado volumen ocupado ($\%V_{\text{Bur}}$, del inglés buried volumen) se define como la fracción de volumen de la primera esfera de coordinación del metal que ocupa un ligando L (Figura 5a). Más recientemente se ha desarrollado el empleo de mapas estéricos⁷ para visualizar este parámetro (Figura 5b). Los puntos que definen dicho mapa son una representación de los valores obtenidos con el software *SambVca*,^{6b} y permite un análisis cualitativo directo de la ocupación de los cuadrantes alrededor del metal. A modo de ejemplo, la Figura 5b muestra dicho mapa para un complejo de rutenio que contiene un ligando del tipo carbeno N-heterocíclico. A partir de datos de rayos X, se analiza el fragmento NHC-Ru, abstrayendo el resto de ligandos. Los colores del mapa (de más rojizo a más azulado) señalan, respectivamente, las zonas de mayor y menor congestión estérica alrededor del metal, provocada por el ligando NHC empleado.

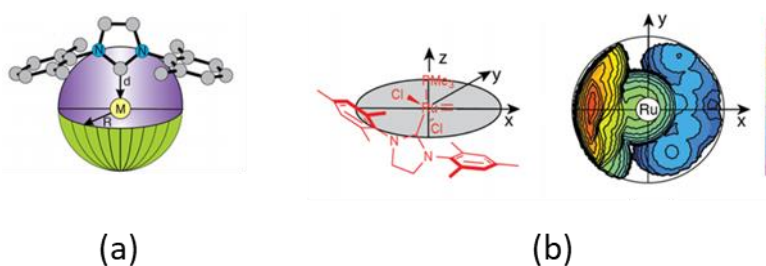


Figura 5. a) Volumen ocupado del ligando en una esfera ($\%V_{\text{Bur}}$). b) Mapa estérico de un sistema catalítico de rutenio.

(6) (a) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322. (b) <https://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca2.1>.

(7) (a) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *13*, 1759. (b) Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 872.

2. Ligandos derivados de los fosfitos.

La sustitución de uno o varios grupos OR en el esqueleto del ligando fosfito da lugar a varias familias de ligandos. Así, los compuestos derivados de sustituir un grupo OR por un grupo alquílico o arílico reciben el nombre de fosfonitos (Figura 6a), mientras que la sustitución de dos grupos OR da lugar a los fosfinitos (Figura 6b). Del mismo modo pueden obtenerse fosforamiditos y diamidofosfitos, respectivamente, mediante la sustitución de uno o dos grupos OR por grupos NR₂ (Figura 6c y 6d). Los ligandos diamidofosfitos se están empleando con mayor frecuencia en los últimos años en catálisis homogénea⁸ y constituyen la base de los ligandos y complejos sintetizados y estudiados en esta *Tesis Doctoral*.

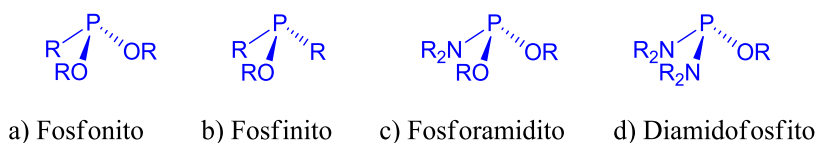


Figura 6. Ligandos de fósforo con sustituyentes mixtos (*R* representa a cualquier sustituyente).

2.1. Ligandos Diamidofosfitos.

La sustitución de los grupos R del esqueleto de diamidofosfito da acceso a una variedad de ligandos, permitiendo modificar sus propiedades estéricas y electrónicas. Algunos ejemplos de complejos basados en estos ligandos empleados en catálisis homogénea son los descritos por los grupos de Vogt y Franciò, quienes utilizaron complejos de Rh y Ni basados en ligandos

(8) (a) Markert, C.; Rösel, P.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3234. (b) Trost, B. M.; Maruniak, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6262. (c) Bravo, M. J.; Ceder, R. M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 2632. (d) Gavrilov, K.; Shiryaev, A.; Zheglov, S.; Gavrilov, V.; Groshkin, N.; Maksimova, M.; Volov, A.; Zamilatskov, I. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 611. (e) Bravo, M. J.; Ceder, R. M.; Grabulosa, A.; Muller, G.; Rocamora, M.; Bayón, J. C.; Peral, D. *Organometallics* **2015**, *34*, 3799.

diamidofosfitos para reacciones de hidroformilación e hidrovilación de estireno (Figura 7).^{9,10}

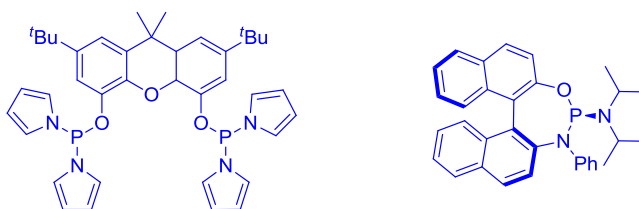


Figura 7. Ligandos diamidofosfitos empleados en procesos catalíticos.

De especial interés debido a su similitud con otros ligandos ampliamente empleados en catálisis homogénea (*vide infra*), son los diamidofosfitos que se encuentran formando parte de un esqueleto cíclico.¹¹ En la Figura 8 se muestran aquellos en los que el átomo de fósforo forma parte de un ciclo de 5 ó 7 miembros, siendo éste tanto saturado como insaturado. Los anillos de 5 miembros se denominan diazafosfolidinas y los de 7 miembros diazafosfepinas.

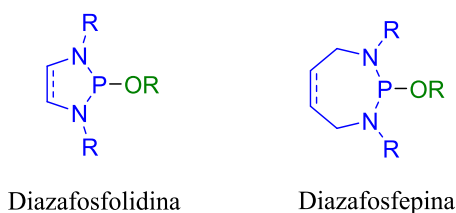


Figura 8. Esqueleto cíclico de los ligandos diamidofosfitos.

El esqueleto de las diazafosfolidinas derivado de los ligandos diamidofosfitos ha sido comparado estructuralmente por algunos autores con los carbenos N-heterocíclicos (NHCs)¹² debido a las similitudes estructurales que presentan.

(9) Boymans, E.; Janssen, M.; Müller, C.; Lutz, M.; Vogt, D. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 137.

(10) Schmitkamp, M.; Leitner, W.; Franciò, G. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 589.

(11) (a) Gudat, D.; Haghverdi, A.; Hupfer, H.; Nieger, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3414. (b) Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 259. (c) Dyer, P. W.; Fawcett, J.; Hanton, M. J.; Kemmitt, R. D. W.; Padda, R.; Singh, N. *Dalton Trans.* **2003**, 29, 104. (d) Gudat, D. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 5896.

(12) Spinney, H.; Yap, G.; Korobkov, I.; DiLabio, G.; Richeson, D. *Organometallics* **2006**, 25, 3541.

Estos carbenos están constituidos por dos átomos de nitrógeno adyacentes a un átomo de carbono carbénico que cuentan con tan solo 6 electrones de valencia. Sin embargo, mientras los ligandos del tipo NHC presentan naturaleza nucleófila y son buenos donadores σ y pobres aceptores π ,¹³ los derivados de los ligandos diamidofosfitos son considerados electrófilos, al presentar baja capacidad donadora σ y alta capacidad aceptora π (Figura 9).¹⁴

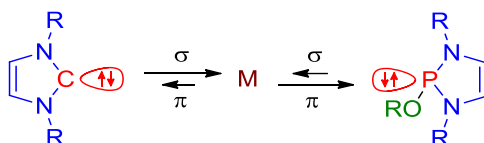


Figura 9. Comparación de las capacidades donadoras yceptoras de ligandos NHC y diazafosfolidinas.

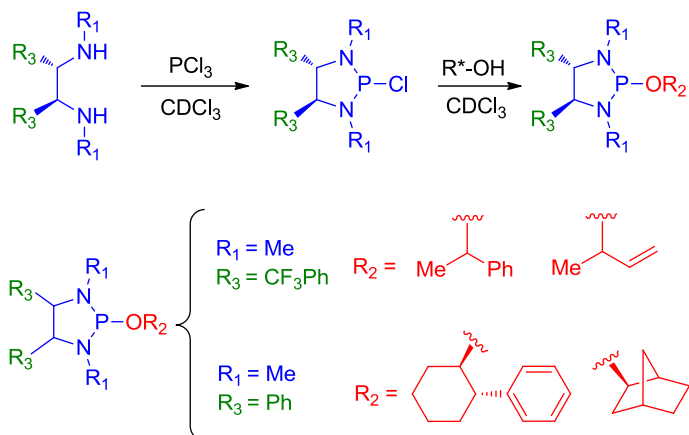
2.1.1. Ligandos diazafosfolidinas derivados de diamidofosfitos.

Uno de los primeros ejemplos de ligandos diazafosfolidinas fue descrito por Alexakis,¹⁵ mediante su generación *in situ* al hacer reaccionar una sal de fosfenio con un alcohol enantioméricamente puro en presencia de PCl_3 . El empleo de alcoholes quirales permitió la obtención de los diastereoisómeros correspondientes (Esquema 1).

(13) (a) Dorta, R.; Stevens, E. D.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10490. (b) Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485. (c) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *521*, 874.

(14) (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290, (b) Hardman, N. J.; Abrams, M. B.; Pribisko, M. A.; Gilbert, T. M.; Martin, R. L.; Kubas, G. J.; Baker, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1955. (c) Abrams, M. B.; Scott, B. L.; Baker, R. T. *Organometallics* **2000**, *19*, 4944. (d) Sakakibara, K.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 959. (e) Breit, B. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1999**, *143*, 143.

(15) Chauvin, A.; Bernardinelli, G.; Alexakis, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1857.



Esquema 1. Síntesis de ligandos diaza fosfolidinas descritos por Alexakis.

Posteriormente, Uozumi describió la síntesis de ligandos diaza fosfolidinas que presentan quiralidad en diferentes partes del esqueleto cíclico. Esta se puede generar bien en el átomo de fósforo, bien en los átomos de carbono de los sustituyentes, o corresponderse con quiralidad axial o planar (Figura 10).¹⁶

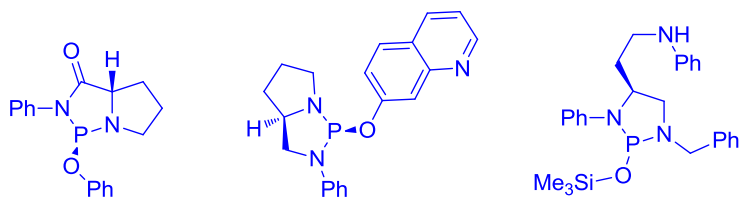
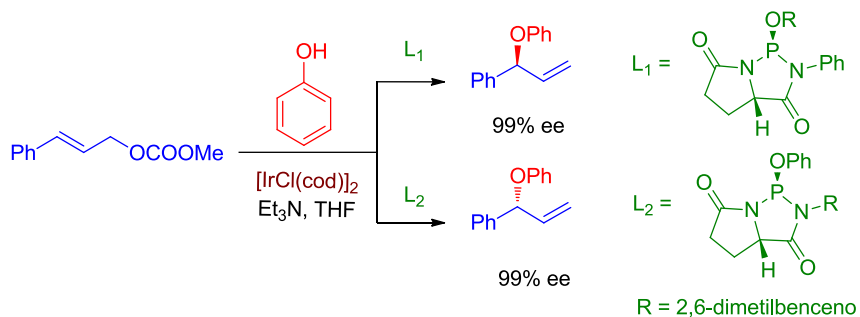


Figura 10. Ligandos diaza fosfolidinas monodentados descritos por Uozumi.

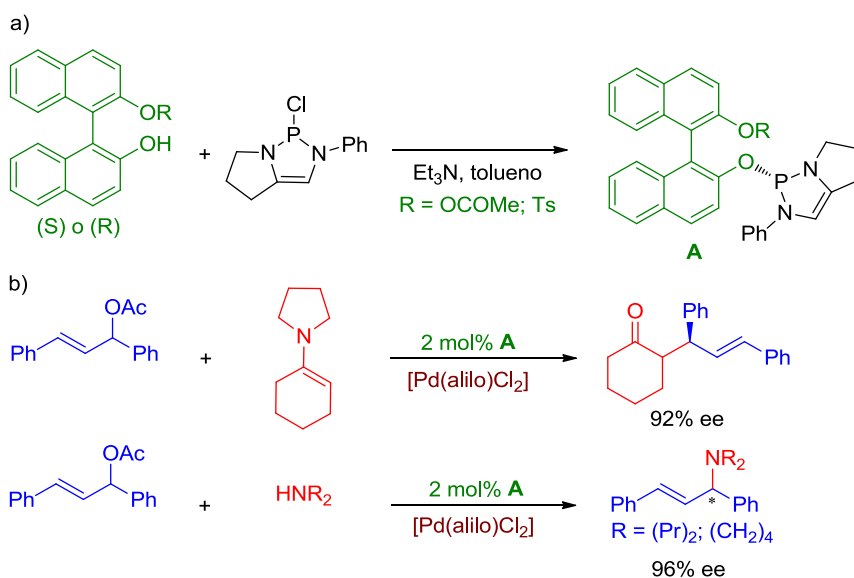
El potencial de estos ligandos en catálisis homogénea se ha verificado en la reacción de esterificación alílica promovida por centros de iridio (Esquema 2), en los que se ha observado la formación exclusiva de un único enantiómero.

(16) Kimura, M.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 707.



Esquema 2. Esterificación alílica asimétrica catalizada por Ir/ligandos diazafosfolidinas quirales.

Posteriormente, el grupo de Davankov describió la utilización de catalizadores de rodio y paladio generados *in situ* utilizando ligandos diazafosfolidinas preparados a partir de derivados del BINOL (Esquema 3).¹⁷



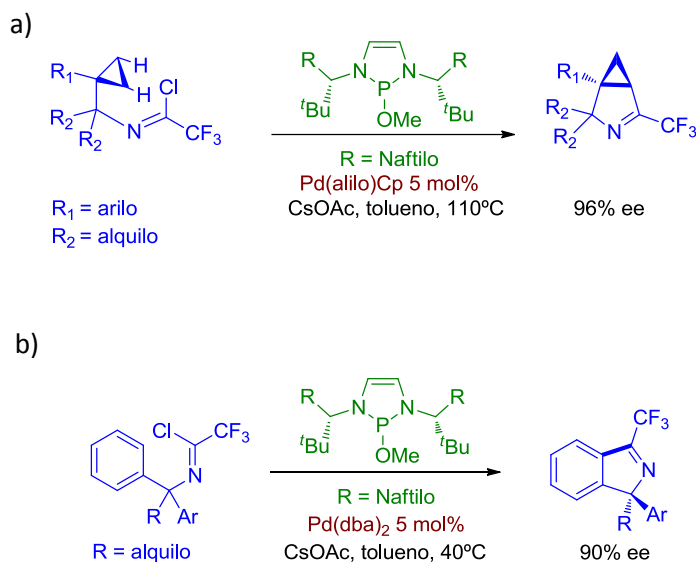
Esquema 3. a) Síntesis de ligandos diazafosfolidinas derivados del BINOL.

b) Reacciones con diazafosfolidinas catalizadas por Rh y Pd.

(17) Gavrilov, K.; Zheglov, S.; Gavrilova, M.; Novikov, I.; Maksimova, M.; Groshkin, N.; Rastorguev, E.; Davankov, V. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1581.

El empleo de estos ligandos en diversas reacciones de sulfonilación, alquilación, adición y aminación generó en todos los casos excelentes rendimientos con excesos enantioméricos óptimos. El Esquema 3 muestra dos ejemplos de reacciones asimétricas de formación de enlaces C-C y C-N.

En 2018, Cramer demostró el potencial catalítico de varios diamidofosfitos quirales utilizando una fuente de paladio para generar *in situ* las especies catalíticamente activas. Estos estudios se centran en las reacciones de funcionalización de enlaces C-H para la obtención de azabiciclos (Esquema 4a)¹⁸ y para la síntesis enantioselectiva de isoindoles con centros cuaternarios (Esquema 4b).¹⁹



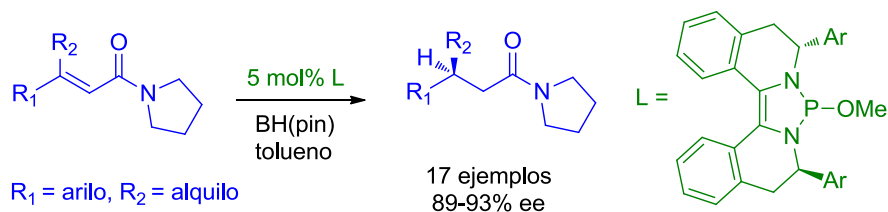
Esquema 4. a) Síntesis enantioselectiva de azabiciclos. b) Síntesis enantioselectiva de isoindoles.

Este mismo grupo de investigación describió el uso de estos ligandos diazafosfolidinas quirales como organocatalizadores en reacciones asimétricas

(18) Pedroni, J.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12398.

(19) Cramer, N.; Grosheva, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13644.

de reducción de carbonilos 1,4- α,β -insaturados a enonas, acetil pirroles y amidas, alcanzando excesos enantioméricos elevados. Los ligandos diazafosfolidinas empleados son derivados de biisoquinolinas, los cuales están constituidos por anillos fusionados a los átomos de nitrógeno y además presentan sustituyentes voluminosos que proporcionan una congestión estérica elevada alrededor del átomo de fósforo (Esquema 5).²⁰



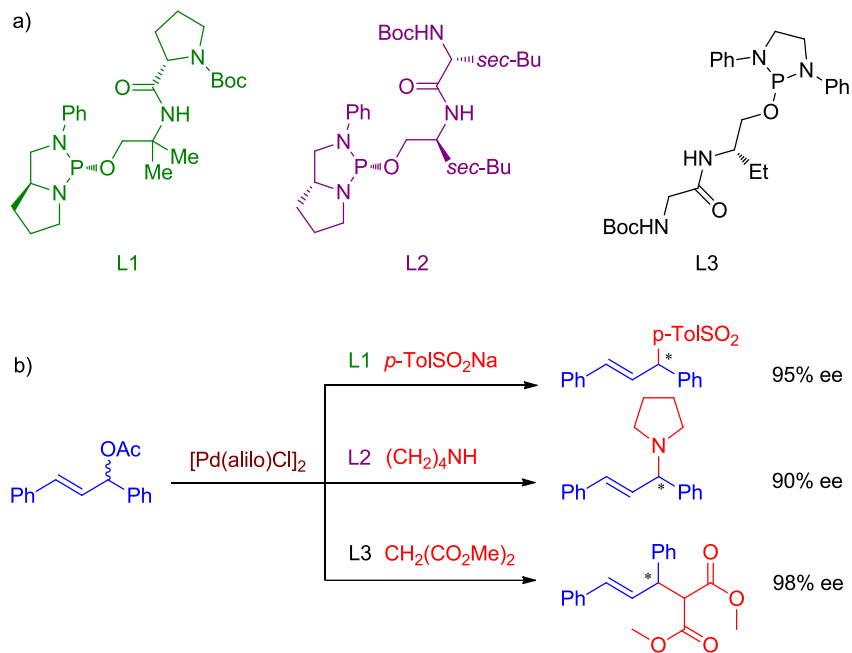
Esquema 5. Reacción de reducción de carbonilos 1,4- α,β -insaturados.

Recientemente, el grupo de Gavrilov ha descrito la síntesis de oxalamidas quirales con grupos diamidofosfitos como ligandos para las reacciones de sulfonilación, aminación de pirrolidinas y alquilación alílicas catalizadas por complejos metálicos de paladio. En todos los casos los excesos enantioméricos alcanzaron valores muy elevados (Esquema 6).^{21,22}

(20) Miaskiewicz, S.; Reed, J. H.; Donets, P. A.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4039.

(21) (a) Gavrilov, K.; Zheglov, S.; Chuchelkin, I.; Maksimova, M.; Firsin, I.; Fitch, A.; Chernyshev, V.; Maximychev, A.; Perepukhov, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1633. (b) Gavrilov, K.; Chuchelkin, I.; Zheglov, S.; Gavrilov, V.; Zimarev, V.; Maksimova, M.; Shiryayev, A. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 1376.

(22) Chuchelkin, V. I.; Gavrilov, K.; Borisova, N.; Perepukhov, A.; Maximychev, A.; Zheglov, S.; Firsin, I.; Zimarev, V.; Mikhel, I.; Tafeenko, V.; Murashova, E.; Chernyshev, V.; Goulioukina, N. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 5625.



Esquema 6. a) Ligandos diamidofosfitos derivados de aminoácidos. b) Empleo de estos ligandos en reacciones de sulfonilación, aminación de pirrolidinas y alquilación alílicas.

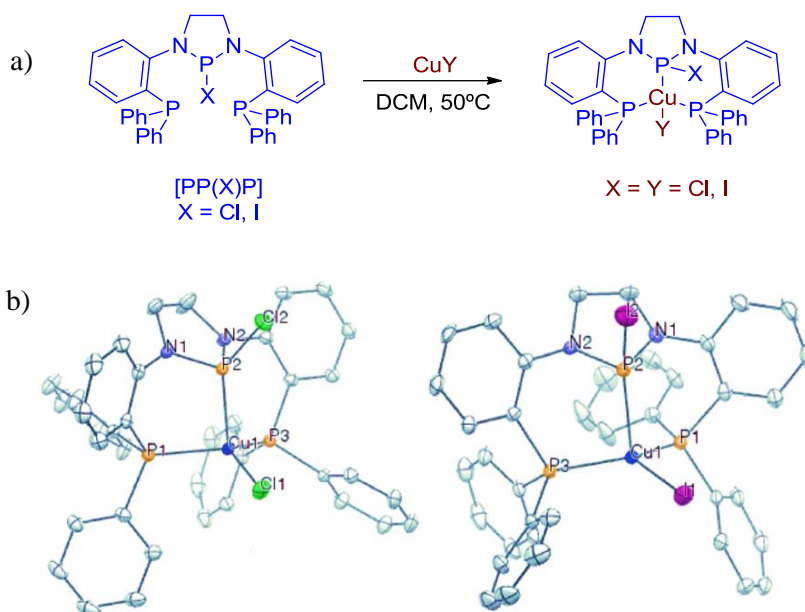
2.2. Complejos metálicos del grupo 11 con ligandos diamidofosfitos.

En 2014 Thomas describió la síntesis de complejos metálicos de cobre con ligandos diaminohalofosfina.²³ Al tratar la fuente de cobre con la fosfina apropiada (Esquema 7a) se produce la coordinación al centro metálico (Esquema 7a). Esta reactividad difiere de la encontrada con metales del grupo 10, que originan una adición oxidante del enlace P-X y la aparición de un ligando fosfenio coordinado.²⁴ Los complejos metálicos de cobre se caracterizaron a partir de técnicas de difracción de rayos X, observándose la existencia de una

(23) Knight, S. E.; Bezpalko, M. W.; Foxman, B. M.; Thomas, C. M. *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, 422, 181.

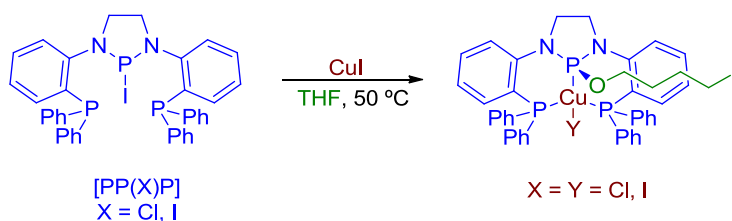
(24) Pan, B.; Xu, Z.; Bezpalko, M. W.; Foxman, B. M.; Thomas, C. M. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 4170.

geometría de pirámide trigonal alrededor del centro metálico, con la halurofosfina heterocíclica ocupando la posición apical (Esquema 7b).



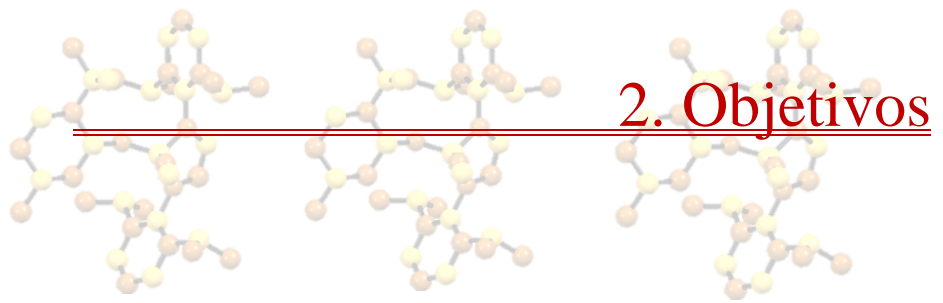
Esquema 7. a) Reacción entre un ligando de tipo fosfina tridentada y la fuente metálica de cobre. b) Estructuras cristalinas de los complejos metálicos de cobre descritos por Thomas.

Sin embargo, al emplear THF como disolvente, Thomas encontró que se formaba un nuevo ligando alcoxidiaminofosfito derivado de la apertura del anillo del mismo, constituyendo el primer ejemplo de un complejo metálico del grupo 11 con un ligando de diamidofosfito (Esquema 8).



Esquema 8. Formación del primer complejo metálico del cobre con un ligando diamidofosfito.

Ante los escasos precedentes de complejos metálicos del grupo 11 con ligandos diamidofosfitos, se decidió iniciar una nueva línea de investigación basada en la síntesis de este tipo de ligandos, su complejación a iones metálicos del grupo 11 y al estudio de sus propiedades catalíticas en reacciones de funcionalización a enlaces C-H.



Objetivos

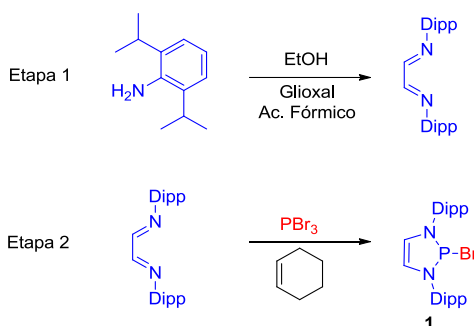
Síntesis de nuevos ligandos diamidofosfitos y de sus complejos metálicos del grupo 11.

Estudio de la actividad catalítica de estos complejos en reacciones de transferencia de carbenos desde diazocompuestos.



3.1. Síntesis de ligandos alcoxidiaminofosfinas.

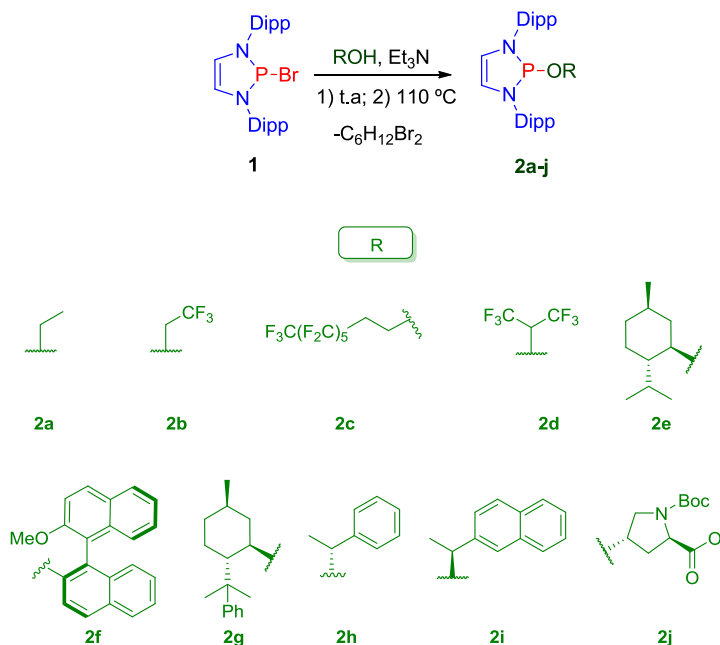
De acuerdo con los objetivos establecidos para este *Capítulo*, en primer lugar se abordó la preparación de una serie de ligandos diamidofosfitos, del tipo alcoxidiaminofosfinas (ADAP). Para ello se sintetizó como material de partida 2-bromo-1,3-bis(2,2-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno (**1**), en dos etapas, siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía (Esquema 9).²⁵



Esquema 9. Síntesis del compuesto 1.

La primera etapa consistió en la formación de la diimina bis(2,6-diisopropilfenil)diazobutadieno, partiendo de la 2,6-diisopropililina y glioxal, y empleando como catalizador ácido fórmico. Esta diimina se hizo reaccionar posteriormente, en el segundo paso de esta síntesis, con tribromuro de fósforo en presencia de ciclohexeno, generando el compuesto **1** con un rendimiento del 80% (Esquema 9). La posterior reacción de **1** con el correspondiente alcohol, en presencia de trietilamina, utilizando como disolvente tolueno a temperatura ambiente durante 12 h, y calentando posteriormente 1 h a 110 °C, condujo a la formación de la serie de ligandos ADAP **2a-2j** (Esquema 10).

(25) Herrmannsdoerfer, D.; Kaaz, M.; Puntigam, O.; Bender, J.; Nieger, M.; Gudat, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 4819.



Esquema 10. Síntesis de los ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) **2a-2j**.

La formación de los ligandos **2** a partir de **1** puede monitorizarse mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, revelando la desaparición de la señal del compuesto **1** a 168.5 ppm y la formación de los ligandos ADAP **2a-2j**, que originan una nueva señal a desplazamientos químicos más bajos, en el rango de 105-123 ppm (Figura 11). En el caso del ligando derivado de la prolina **2j** se observaron dos singletes como consecuencia de la restricción en la inversión del par libre sobre el nitrógeno, originando dos isómeros, de manera similar a lo encontrado en trabajos anteriores.²⁶

Aunque la conversión de **1** en **2a-2j** es completa, estos nuevos ligandos son altamente inestables al aire y a la humedad, por lo que deben manipularse bajo atmósfera inerte y en condiciones estrictamente anhidras. No obstante, a pesar del empleo de tales técnicas, tan solo el ligando **2h** pudo ser aislado y caracterizado mediante RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, utilizando tiempos de adquisición cortos para evitar la descomposición del mismo (véanse los Métodos

(26) Kabbe, H.-J.; Heitzer, H.; Born, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1709.

Experimentales). El resto de ligandos sufrió reacciones de oxidación/hidrólisis en el tiempo requerido para su aislamiento y disolución para registrar los experimentos de RMN.

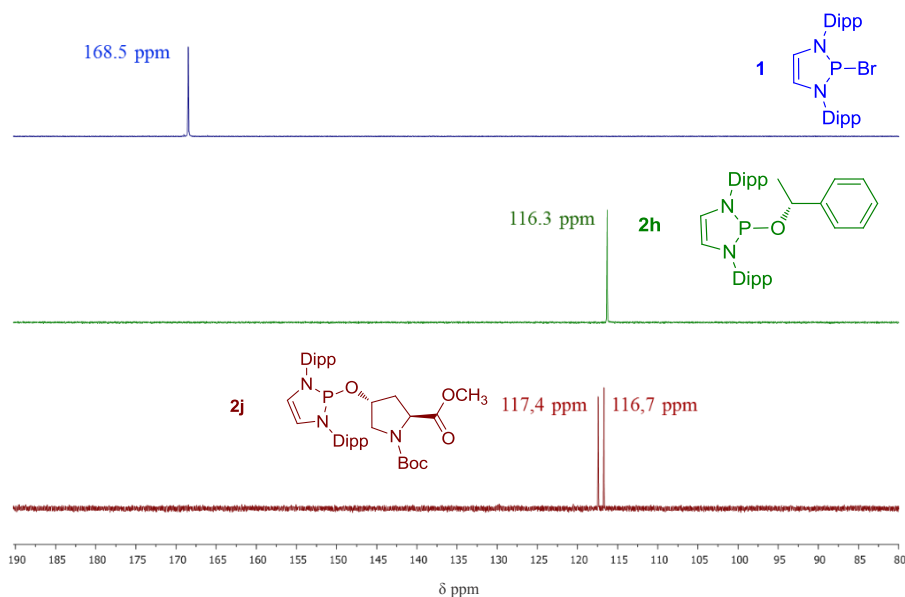


Figura 11. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción de la formación de **2h** y **2j** a partir de **1**.

El espectro de RMN de ^1H del ligando **2h** (Figura 12) está en concordancia con la ausencia de elementos de simetría, a tenor de la presencia de nueve dobletes en el rango de 0.7-1.5 ppm, de los que ocho corresponden a los grupos $-\text{CH}_3$ del heterociclo y el restante al $-\text{CH}_3$ procedente del alcohol. Las cuatro resonancias de los hidrógenos metílicos de los grupos isopropilos aparecen como heptetes entre 3.25 y 4.25 ppm. Una resonancia a 4.80 ppm del grupo $-\text{CH}$ unido al oxígeno y dos señales de los $-\text{CH}$ del esqueleto del anillo unidos al nitrógeno a 5.95 y 6.07 ppm completan las señales alifáticas de **2h**. El espectro se completa con señales aromáticas de los dos anillos de la molécula de **2h**.

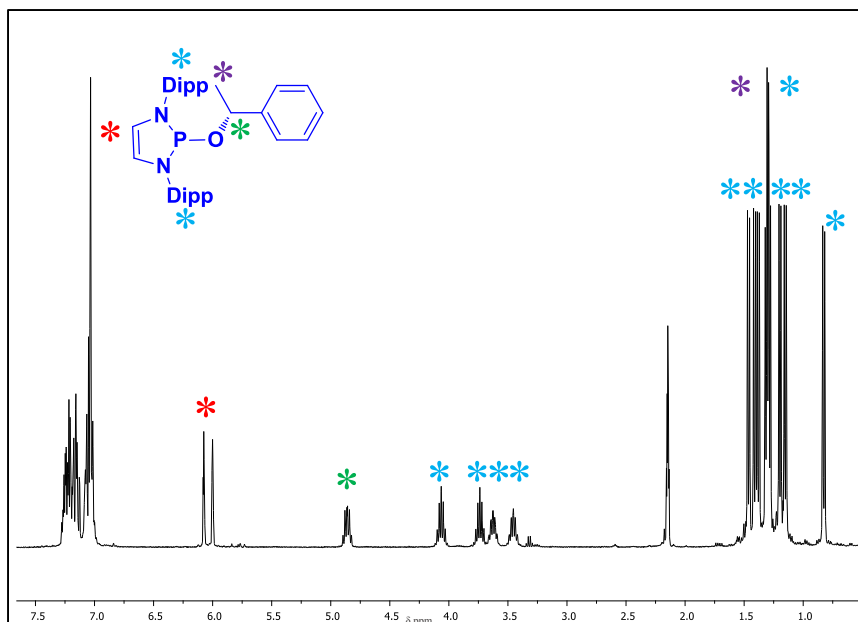


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H del ligando 2h (400 MHz, tol-d_8).

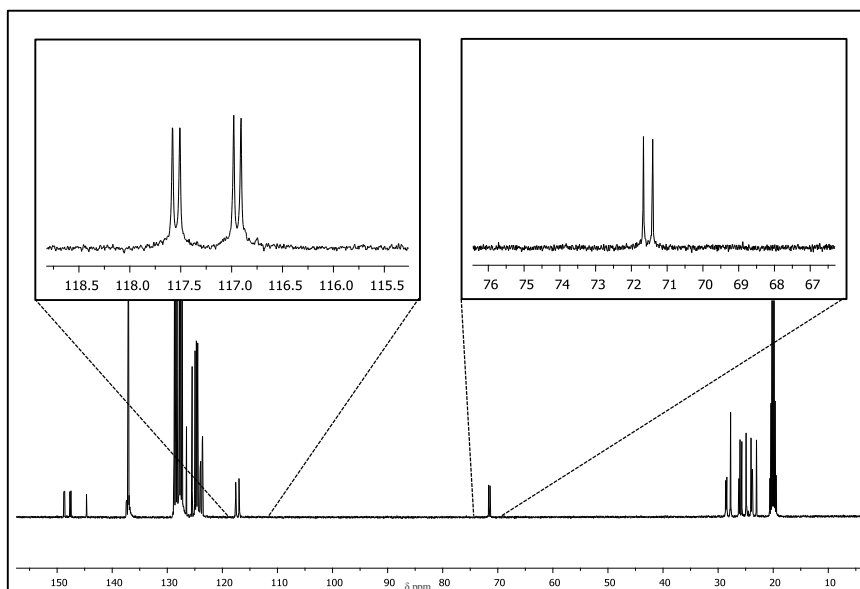


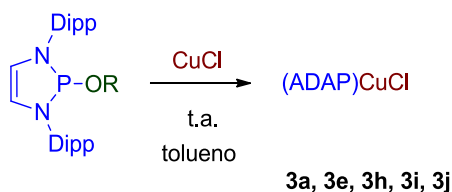
Figura 13. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligando 2h (100 MHz, tol-d_8).

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 13) destacan las resonancias en las que se observa el acoplamiento con el núcleo de fósforo. En primer lugar, el

CH unido al oxígeno y acoplado al fósforo aparece a 71.5 ppm con una constante de acoplamiento $J_{C-P} = 26$ Hz. Asimismo, los CH del esqueleto del anillo unidos al nitrógeno resuenan a 117.0 ppm con una multiplicidad de doblete ($J_{C-P} = 7.2$ Hz).

3.2. Síntesis de los complejos de Cu(I).

El procedimiento anteriormente descrito permitió la generación *in situ* de disoluciones de los ligandos ADAP **2a-2j** en tolueno. La adición de CuCl anhidro sobre aquellas condujo al aislamiento de compuestos de formulación (ADAP)CuCl como sólidos blanquecinos, siguiendo el procedimiento general descrito en la parte *Experimental*, obteniéndose los complejos metálicos **3a**, **3e**, **3h**, **3i** y **3j** con rendimientos que oscilan entre el 80 y el 90% (Esquema 11). Los intentos por aislar los complejos del resto de ligandos resultaron infructuosos.



Esquema 11. Síntesis de complejos de Cu(I) con ligandos ADAP.

Los nuevos complejos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas. Como ejemplo representativo, la Figura 14 muestra el espectro de RMN de ^1H del complejo **3a**, del que se deduce la existencia de dos partes simétricamente equivalentes en el anillo fosfodiamínico. Así, los ocho metilos de los cuatro grupos isopropilos aparecen como cuatro dobletes, en el rango de 0.9-1.6 ppm, junto a un quinto doblete correspondiente al grupo metilo del grupo OR. Los cuatro grupos CH de los isopropilos dan lugar a dos resonancias con multiplicidad de heptetes a 3.36 y 3.67 ppm. El grupo $-\text{CH}_2$ unido al oxígeno resuena a 3.90 ppm, mientras que los dos C-H del anillo lo hacen a 5.70 ppm. Las señales aromáticas aparecen en la región esperada entre 7.06-7.25 ppm.

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **3a** (Figura 15) consiste en un singlete centrado en 96.1 ppm. El complejo **3a** muestra un desplazamiento químico más bajo que el del ligando libre (115.2 ppm), confirmando su coordinación al centro metálico. En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 16) se observan todas las resonancias concordantes con los anteriores espectros. La presencia del fósforo, por ejemplo, origina el desdoblamiento de la señal del CH_2 unido al oxígeno (62.1 ppm, $J_{\text{C-P}} = 13.6$ Hz) y de los CH del esqueleto del anillo (117.7 ppm, $J_{\text{C-P}} = 13.6$ Hz).

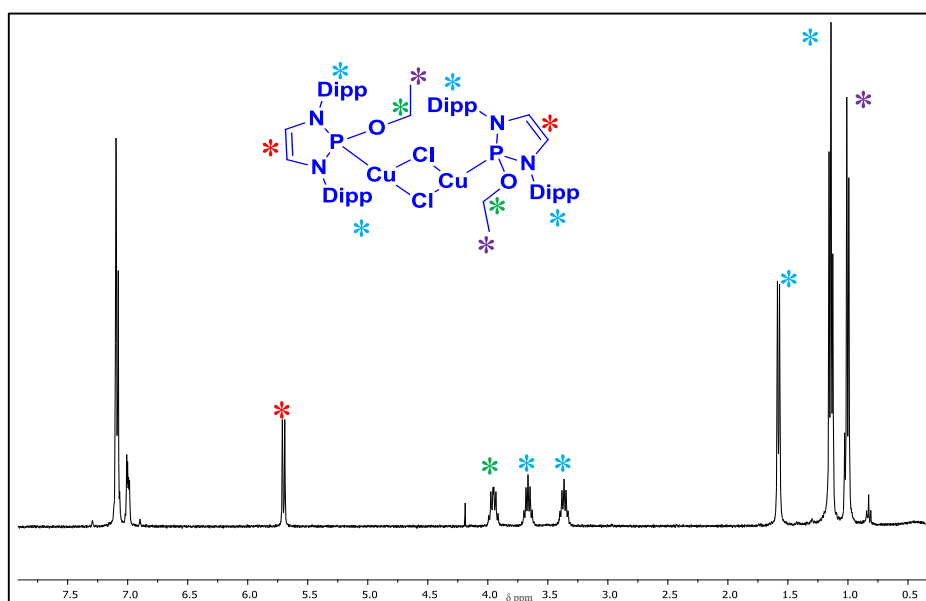


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del complejo **3a** (400 MHz, C_6D_6).

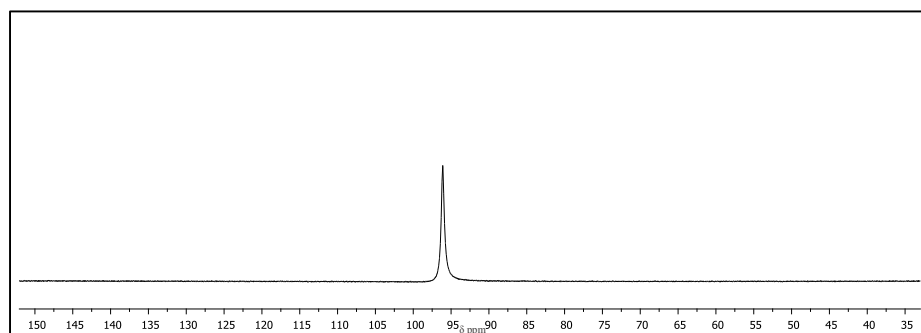


Figura 15. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **3a** (400 MHz, C_6D_6).

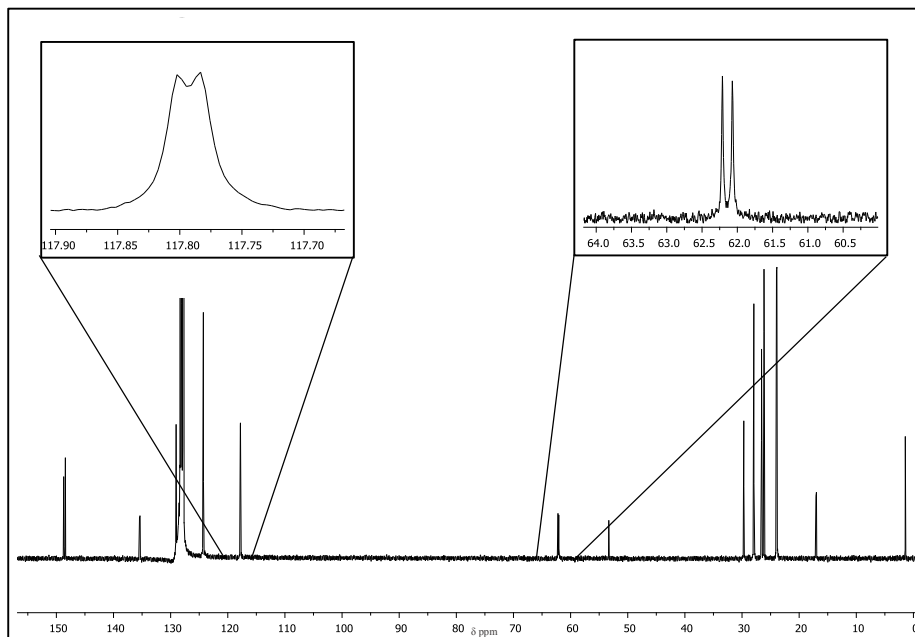


Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **3a** (400 MHz, C_6D_6).

Como se ha mencionado en la *Introducción* de este Capítulo, los ejemplos de complejos de cobre con ligandos diaminofosfinas son muy escasos. Para demostrar de manera inequívoca la estructura de estos nuevos compuestos (ADAP)CuCl se intentó obtener cristales únicos aptos para estudios de difracción de rayos X. Desafortunadamente, dichos intentos no dieron los frutos deseados. Sin embargo, el empleo de CuBr como fuente de cobre supuso un cambio notable en el curso hacia tal objetivo, pues su complejo con el ligando **2a**, denominado **3a-Br**, cristalizó de manera adecuada para poder obtener su estructura molecular, que se muestra en la Figura 17. Se trata de un compuesto dinuclear con dos unidades (ADAP)CuBr unidas por dos bromos que actúan como puentes entre los dos centros metálicos.

La Tabla 3 muestra las principales distancias y ángulos de enlace en las moléculas de **3a-Br**. Las distancias promedio Cu-Br son 2.366 Å y 2.426 Å. La distancia Cu-P es de 2.1601(10) Å, análoga a la descrita de 2.191(2) Å con el

complejo que emplea PCy₃ como ligando.²⁷ La distancia Cu-Cu de 2.9890(6) Å, es superior a la de la suma de los radios de Van der Waals para dos centros de cobre (2.80 Å) por lo que no parece existir interacción metal-metal.

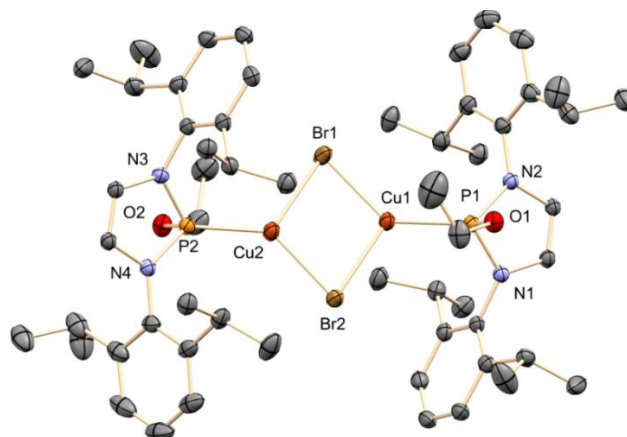


Figura 17. Estructura molecular del complejo **3a-Br**.
Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Tabla 3. Principales distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de **3a-Br**

Cu(2)-Br(1)	2.364(6)	N(3)-P(2)-N(4)	90.20(14)
Cu(2)-Br(2)	2.434(6)	N(1)-P(1)-N(2)	90.42(14)
Cu(1)-Br(1)	2.419(6)	O(2)-P(2)-Cu(2)	110.94(10)
Cu(1)-Br(2)	2.370(6)	O(2)-P(2)-N(3)	106.58(15)
Cu(2)-P(2)	2.160(10)	Cu(2)-Br(1)-Cu(1)	77.345(19)
Cu(1)-P(1)	2.162(10)	Cu(2)-Br(2)-Cu(1)	76.953(19)
P(1)-O(1)	1.619(3)		

(27) Bowmaker, G. A.; Boyd, S. E.; Hanna, J. V.; Hart, R. D.; Healy, P. C.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Dalton Trans.* **2002**, 13, 2722.

A partir de los datos cristalográficos del complejo **3a-Br** pudo obtenerse el valor del % V_{Bur} de este ligando empleando el *software* Sambcav^{6,28} (véase la *Introducción* de este Capítulo). Este programa aplica un protocolo computacional situando el metal en el centro de una esfera de radio R, cuyo volumen representa el espacio alrededor del centro metálico que ocupan los ligandos. La esfera está seccionada en forma de cubo tridimensional situando sobre el centro metálico tres ejes x, y y z (Figura 18a). La distancia de cada uno de los átomos del ligando con el centro de cada unidad cúbica comprueba si estos están a una distancia superior a su radio de Van der Waals. Si no hay ningún átomo a la distancia de dicho radio se asigna como volumen libre. Por el contrario, si los átomos se encuentran a una distancia menor a la de su radio de Van der Waals se asigna como V_{Bur} . El valor del % V_{Bur} se calcula dividiendo el sumatorio del V_{Bur} de cada unidad cúbica entre el volumen de la esfera. Esto ha permitido obtener un valor del 46% para el complejo **3a-Br**. Al comparar este resultado con los conocidos para algunos ligandos NHC unidos al cobre se observa que es inferior al descrito para el IPr (47.6%) y se asemeja más al observado para el SIPr (46.4%).²⁹ (Figura 18).

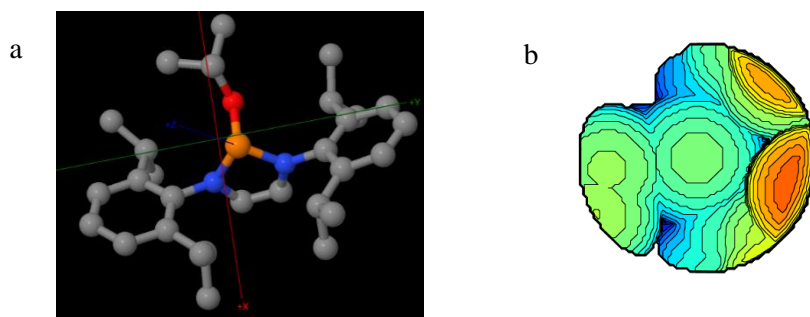


Figura 18. a) Definición de los ejes (x,y,z) en el complejo **3a-Br**. b) Mapa topográfico del complejo **3a-Br**.

(28) (a) Poater, A.; Ragone, F.; Giudice, S.; Costabile, C.; Dorta, R.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 2679. (b) Poater, A.; Ragone, F.; Mariz, R.; Dorta, R. Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *16*, 14348.

(29) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

La determinación de la estructura molecular de **3a-Br** como dinuclear provocó la duda sobre la extensión de dicha estructura al resto de complejos (ADAP)CuCl, ya que los datos espectroscópicos y los análisis elementales no permiten discernir entre estructuras mono- y dinucleares. Para intentar obtener más información sobre la nuclearidad de estos complejos de cobre se diseñaron experimentos de tipo DOSY (Figura 19). Estos experimentos se realizaron con los complejos **3a**, **3h** y **3j**, empleando como patrones dos compuestos cuyos pesos moleculares se aproximan a los esperados para ambas situaciones límite. Dicha Figura 19 muestra que las señales de los complejos **3a** y **3h** se aproximan a las del patrón de peso molecular de 1400 g/mol, lo que permite proponer una estructura dinuclear para ambos. El comportamiento del complejo **3j** es diferente, ya que se observaron las señales del mismo en la región intermedia entre ambos patrones, interpretándose que este complejo presenta, al menos en disolución, un equilibrio entre ambas estructuras.

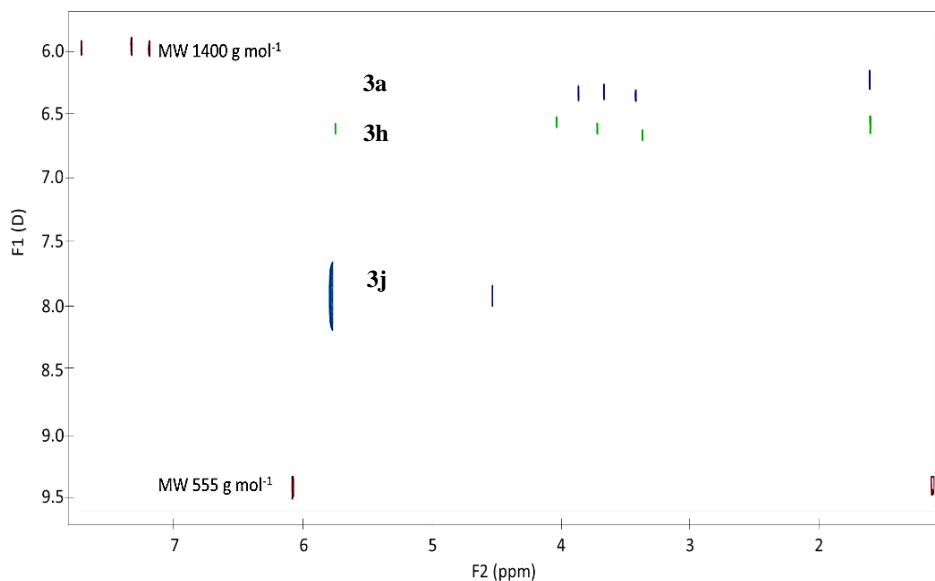


Figura 19. Experimento DOSY realizado para los complejos **3a**, **3h** y **3j**.

3.3. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Cu(I).

En trabajos precedentes realizados en nuestro grupo de investigación se demostró la capacidad catalítica de complejos de cobre con ligandos NHC para diversas transformaciones. La más estudiada ha sido la de transferencia de carbenos a diferentes sustratos tanto saturados como insaturados,³⁰ además de reacciones de cicloadición de alquinos a azidas³¹ y de transferencia de nitrenos a alquinos.³² A continuación se describen los experimentos llevados a cabo con los nuevos ligandos ADAP en dichas reacciones para comparar con los resultados descritos con los catalizadores que contienen ligandos NHC.

3.3.1. Reacciones de transferencia de carbenos.

3.3.1.1. A sustratos insaturados.

Para llevar a cabo este experimento se eligió el estireno como sustrato y el 2-fenil 2-diazoacetato de etilo como diazocompuesto. En una primera aproximación se empleó el complejo **3a** como catalizador y un equivalente de NaBAR₄^F como abstractor de haluro (Esquema 12). El análisis de la reacción reveló la formación de un único isómero del ciclopropano, el isómero *cis*, con rendimiento cuantitativo (>98%). En trabajos anteriores ya se había descrito el uso de IPrCuCl/NaBAR₄^F como catalizador para esta reacción, así como un fosfito de cobre de composición [(Ar-O)₃P]Cu(NCPh)]SbPF₆. Ambos generaban el isómero *cis* del ciclopropano con rendimientos del 86% y 58%, respectivamente (Esquema 12).³³

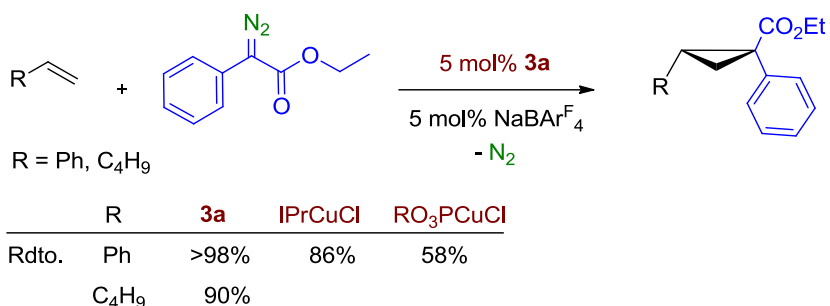
(30) (a) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846. (b) Fructos, M. R.; de Fremont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237. (c) Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, B. P.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855. (d) Fructos, M. R.; Besora, M.; Braga, A. A. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2017**, *36*, 172.

(31) Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528.

(32) Rodríguez, M. R.; Beltrán, A.; Mudarra, A. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842.

(33) Prieto, A.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 1790.

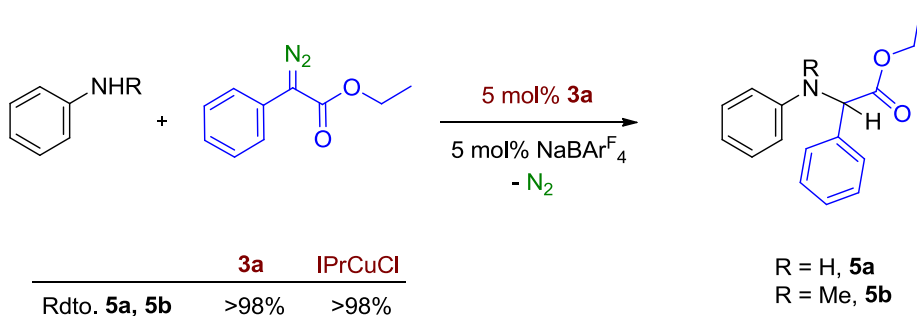
Una vez comprobada la mayor actividad del complejo **3a** se amplió el estudio a una olefina menos activada, como es el caso del 1-hexeno. Nuevamente se observó la formación del isómero *cis* del ciclopropano de forma exclusiva con un rendimiento del 90%.³⁴



Esquema 12. Reacción de ciclopropanación de estireno y 1-hexeno catalizada por **3a**.

3.3.1.2. A enlaces N-H.

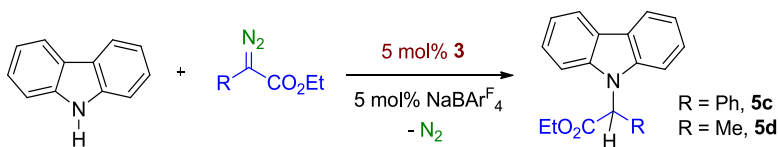
Para abordar el estudio de la reacción de inserción de carbenos en el enlace N-H se emplearon anilinas como sustratos. Los resultados obtenidos son comparables a los ya descritos al utilizar IPrCuCl/NaBARF₄ como catalizador, conduciendo a la formación de los derivados de los aminoácidos **5a-d** en rendimientos cuantitativos (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de inserción en el enlace N-H catalizada por **3a**.

(34) Thompson, J. L.; Davies, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6090.

Debido a que en el número de sistemas catalíticos para la activación enantioselectiva de enlaces N-H a partir de la transferencia de carbenos es bastante reducido,³⁵ se decidió ampliar el estudio para este tipo de inserciones empleando como sustrato modelo el carbazol, ya que su esqueleto aparece en diversos productos de interés para la industria farmacológica como el Carprofeno (agente antiinflamatorio).³⁶ Este estudio se llevó a cabo empleando 2-fenil 2-diazoacetato de etilo (PhEDA) y 2-diazopropionato de etilo (MEDA) como fuentes de carbeno (Esquema 14



Entrada	Catalizador	R'	Rdto. (%)	ee ^c %
1	3a	Ph	99 ^a (87) ^b	-
2	3a	Me	96 ^a (85) ^b	-
3	3e	Ph	99 ^a (89) ^b	6
4	3e	Me	99 ^a (83) ^b	4
5	3h	Ph	99 ^a (92) ^b	7
6	3h	Me	95 ^a (87) ^b	5
7	3i	Ph	99 ^a (87) ^b	2
8	3i	Me	96 ^a (85) ^b	0
9	3j	Ph	99 ^a (91) ^b	5
10	3j	Me	97 ^a (81) ^b	2

^aMediante RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC con columna quiral.

Esquema 14. Reacción de funcionalización del enlace N-H del carbazol catalizada por los complejos **3a**, **3e**, **3h**, **3i** y **3j**.

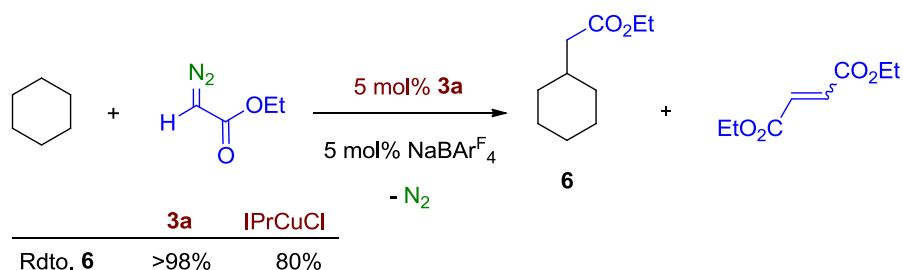
(35) (a) Yang, J.; Ruan, P.; Yang, W.; Feng, X.; Liu, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10305. (b) Zhu, Y.; Liu, X. H.; Dong, S. X.; Zhou, Y. H.; Li, W.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1636. (c) Liu, G.; Li J.; Qiu, L.; Liu, L.; Xu, G. Y.; Ma, B.; Sun, J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5998. (d) Xu, X. F.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9829. (36) Favia, A. D.; Habrant, D.; Scarpelli, R.; Migliore, M.; Albani, C.; Bertozzi, S. M.; De Vivo, M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8807.

3.3.1.3. Enlaces $C_{sp^3}\text{-H}$ y $C_{sp^2}\text{-H}$.

Para concluir el estudio de la transferencia de carbenos se investigó el potencial de estos compuestos como catalizadores en reacciones de funcionalización de enlaces C-H. Este estudio se dividió en dos partes, dependiendo de la naturaleza del enlace C-H estudiado.

a) Estudio de reacciones de inserción en enlaces $C_{sp^3}\text{-H}$.

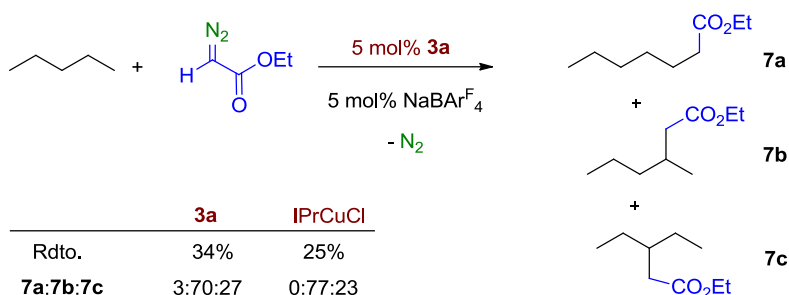
En una primera aproximación se eligió el ciclohexano como sustrato, ya que genera un solo producto de activación y permite evaluar de manera simple la actividad catalítica del sistema. El diazocompuesto se adicionó lentamente disuelto en el hidrocarburo durante 12 h mediante una jeringa programable. Los estudios de RMN realizados sobre el bruto de reacción son concluyentes, permitiendo afirmar que tan sólo tiene lugar la formación del producto de inserción **6**, no observándose los subproductos de acoplamiento de dos moléculas del carbeno (fumarato o maleato de dietilo).³⁷ En este caso el rendimiento de la reacción es superior al observado en al emplear $\text{IPrCuCl}/\text{NaBARF}_4$ como catalizador, donde si se observa la presencia de tales productos de homoacoplamiento (Esquema 15).⁵



Esquema 15. Reacción de funcionalización de ciclohexano y EDA catalizada por **3a**.

(37) Rivilla, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4132.

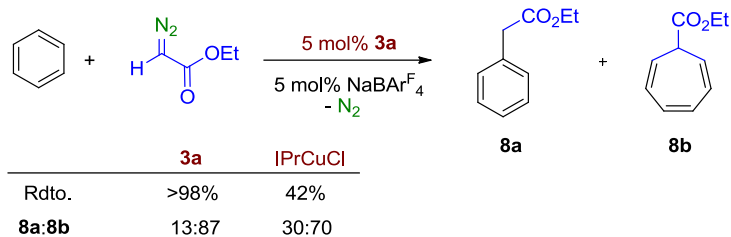
Para evaluar la influencia del sistema catalítico en la regioselectividad de la reacción de inserción en enlaces $C_{sp^3}\text{-H}$, se seleccionó el pentano como sustrato, que contiene tres tipos de enlaces C-H. El estudio de la reacción permitió la detección y cuantificación de los tres productos derivados de la inserción del fragmento carbénico en los enlaces C-H de los carbonos C1, C2 y C3 (Esquema 16). Los rendimientos son bajos y similares al $\text{IPrCuCl}/\text{NaBARF}_4$ como catalizador. No obstante, el catalizador que contiene el ligando ADAP da lugar a una pequeña pero detectable cantidad del producto lineal **7a**, a diferencia del catalizador que contiene NHC, para el que la activación del enlace primario no es posible.³⁰



Esquema 16. Reacción de funcionalización de pentano con EDA catalizada por **3a**.

b) Estudio de reacciones funcionalización de enlaces $C_{sp^2}\text{-H}$.

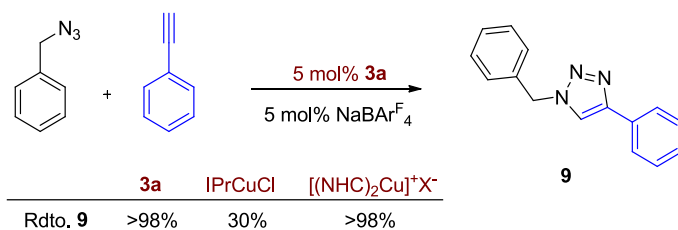
Para el estudio de la activación del enlace $C_{sp^2}\text{-H}$ se eligió el benceno como sustrato modelo. Como se muestra en el Esquema 17, el rendimiento de la reacción en los productos derivados del areno es cuantitativo al usar **3a**/ NaBARF_4 como precursor catalítico, mejorando al sistema descrito de $\text{IPrCuCl}/\text{NaBARF}_4$. En este caso, se obtienen los productos que se muestran en el Esquema 17 siendo mayoritario el derivado de la reacción de Buchner. El sistema basado en ADAP proporciona una mezcla 13:87 de **8a:8b**, mientras que el de IPr condujo a una proporción 30:70 respectivamente.³⁰



Esquema 17. Reacción de activación de benceno con EDA.

3.3.2. Cicloadición de alquinos a azidas catalizadas por Cu.

El estudio comparativo de la capacidad catalítica de los complejos LCuCl (L = ADAP, NHC) se ha extendido a reacciones de cicloadición de alquinos y azidas. Para este estudio se hizo reaccionar la bencil azida con el fenilacetileno en presencia de 5 mol% del complejo **3a** y la cantidad equivalente de NaBARF₄, obteniéndose de forma exclusiva el triazol **9**. Este resultado mejoró considerablemente al obtenido con el IPrCuCl, el cual no superó un 30%³¹ y comparable a los descritos al utilizar biscarbenos de cobre catiónicos [(NHC)₂Cu]⁺X⁻ como catalizadores³⁸ (Esquema 18).

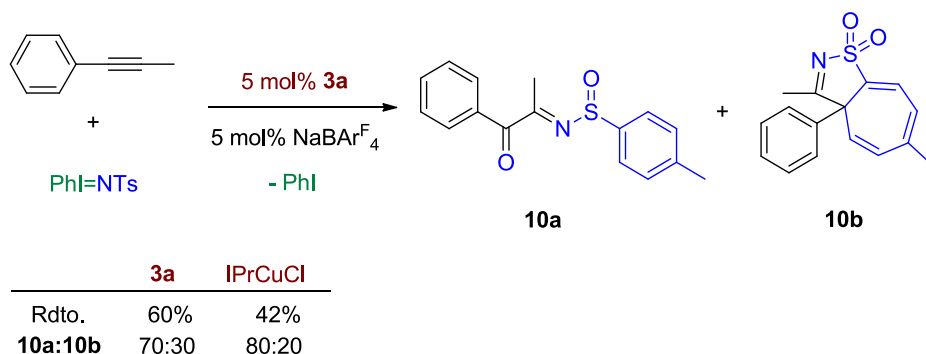


Esquema 18. Reacción de formación del triazol **9** catalizada por **3a**.

(38) (a) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558. (b) Díez-González, S.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595. (c) Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4747. (d) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881. (e) Lal, S.; Rzepa, H. S.; Díez-González, S. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2274.

3.3.3. Transferencia de nitrenos a alquinos.

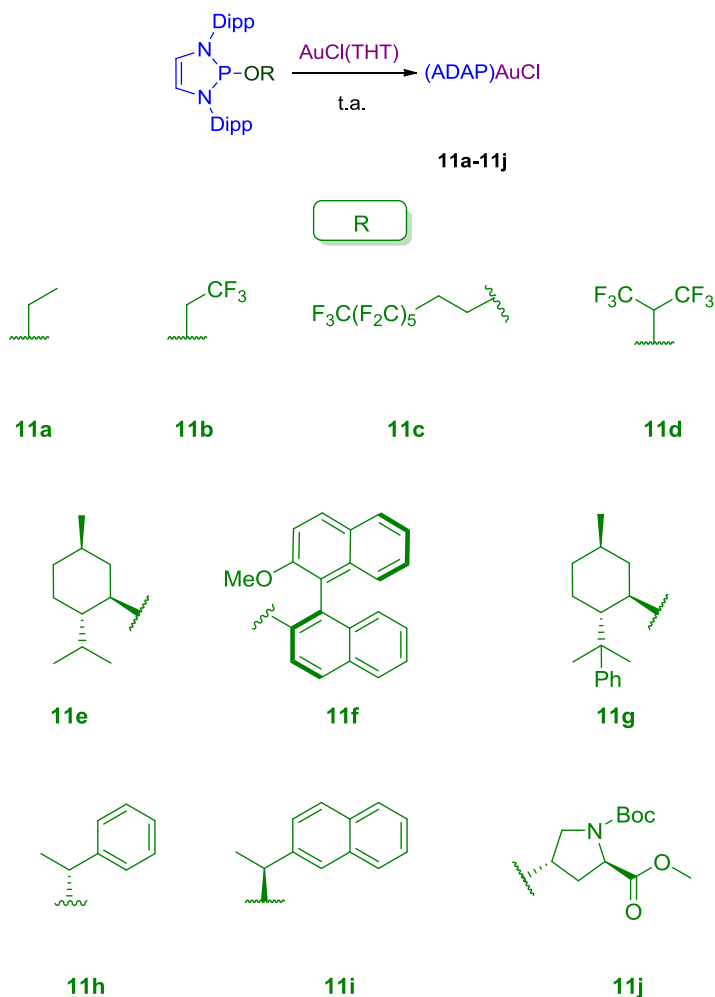
Por último, para finalizar este estudio se decidió explorar la transferencia de nitrenos a alquinos. Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado la reacción de transferencia de nitrenos a alquinos catalizada por complejos metálicos de cobre,³² conduciendo a la formación de sulfenamidas e iso-tiazoles como productos principales. El mejor resultado se obtuvo con un catalizador de cobre con un ligando hidrotspirazolilborato, aunque el IPrCuCl también demostró ser activo para este tipo de transformaciones. Al llevar a cabo la reacción entre el 1-propino y el PhINTs (Esquema 19) en presencia del complejo **3a** y la cantidad equivalente del abstractor de haluro se obtuvo una mezcla de los productos **10a** y **10b** en una relación 70:30 y un rendimiento del 60%. El resultado mejoró el descrito para el IPrCuCl (80:20 y 42% respectivamente).



Esquema 19. Reacción de transferencia de nitrenos a alquinos.

3.4. Síntesis de complejos de Au(I).

Los complejos de oro se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que el mencionado para los análogos de cobre adicionando la fuente de Au(I) sobre la disolución que contiene el ligando ADAP generado *in situ*. De esta forma se obtuvo una serie de diez complejos **11a-11j**, que se aislaron como sólidos de color beige con rendimientos del 75-95% (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de los complejos de Au(I) 11a-11j.

Como ejemplos representativos de los procesos de caracterización de estos compuestos, se presentan a continuación los espectros de RMN multinuclear de los complejos **11c** y **11g**. El espectro de RMN de ^1H de **11c** (Figura 20) muestra, además de las señales aromáticas correspondientes al ligando ADAP, cuatro resonancias en forma de dobletes en el rango de 1.15-1.47 ppm debidas a los CH_3 de los grupos isopropilos. Asimismo, el multiplete centrado a 2.46 ppm es característico del grupo metileno unido a un $-\text{CF}_2$ de la cadena fluorada. Los grupos metilo de los grupos isopropilos son equivalentes dos a dos, apareciendo

como heptetes centrados a 3.34 y 3.50 ppm. El grupo metileno unido al oxígeno aparece como un doblete de tripletes como consecuencia de su acoplamiento con el metileno vecino y con el núcleo de fósforo. Un doblete centrado a 6.15 ppm ($J_{H-P} = 12.9$ Hz) originado por los dos $-CH$ equivalentes del anillo completan dicho espectro. El espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ (Figura 21) presenta un singlete centrado en 107.6 ppm.

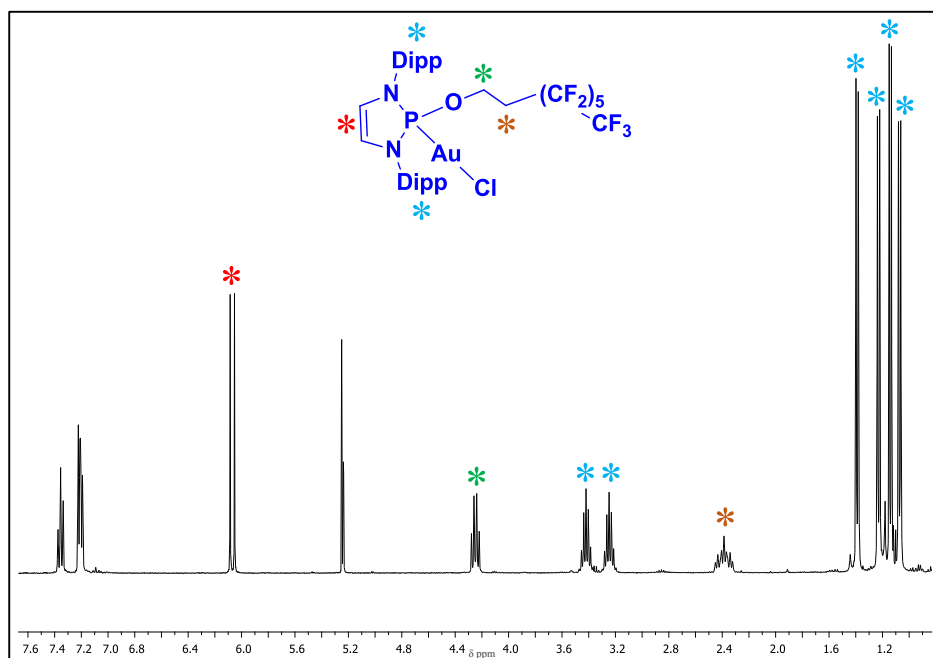


Figura 20. Espectro de RMN de 1H del complejo 11c (400 MHz, CD_2Cl_2).

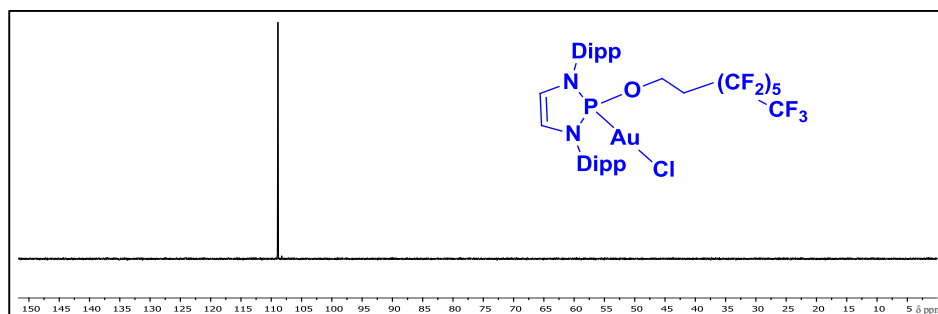


Figura 21. Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ del complejo 11c (162 MHz, CD_2Cl_2).

El segundo complejo cuyos espectros se van a detallar en esta sección es el **11g**. Su espectro de RMN de ^1H , que se muestra en la Figura 24, muestra ocho dobletes ($J = 6.9$ Hz) correspondientes a los $-\text{CH}_3$ de los grupos isopropilo, en el rango de 0.48-1.60 ppm. Dicha observación es indicativa de una ausencia total de elementos de simetría, debido a los centros estereogénicos presentes en el grupo alcoxilo. Ello hace también no equivalentes a los $-\text{CH}$ isopropílicos, que dan lugar a cuatro heptetes ($J = 6.9$ Hz) en la región de 3.30 a 4.40 ppm, y a los dos $-\text{CH}$ del anillo del ligando, que resuenan a 6.13 y 6.31 ppm, con una multiplicidad de doblete de dobletes ($J_{\text{H-P}} = 14.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz). El esqueleto del mentol da lugar a tres dobletes y tres multipletes que corresponden a los metilos y metilenos, en la región entre 0.50-2.00 ppm. Además, el grupo $-\text{CH}$ unido al alcohol aparece como multiplete a 4.66 ppm. Completan el espectro las señales aromáticas en la zona 7.12-7.45 ppm.

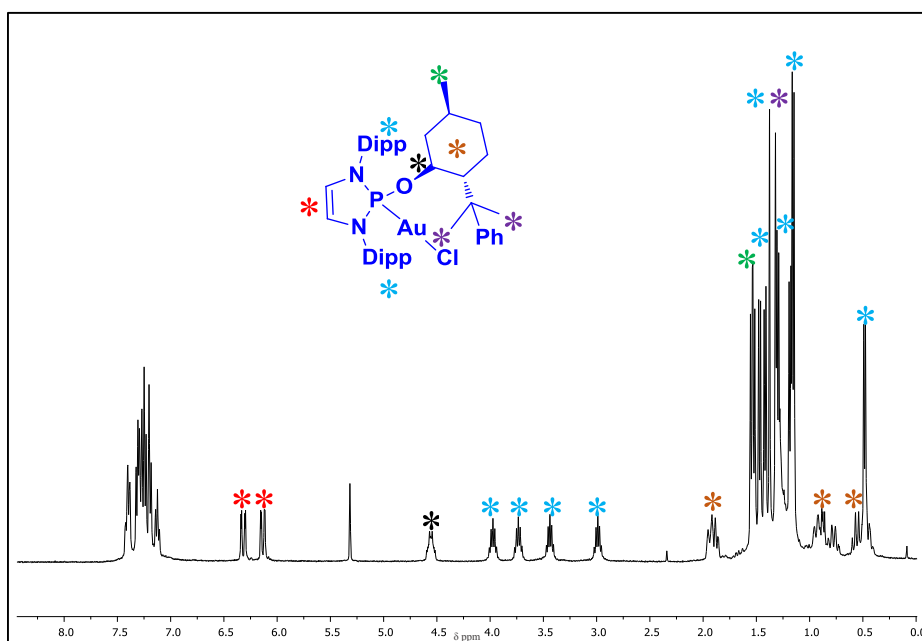


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del complejo **11g** (400 MHz, CD_2Cl_2).

El núcleo de fósforo en el complejo **11g** da lugar a un singlete centrado a 109.4 ppm en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 25).

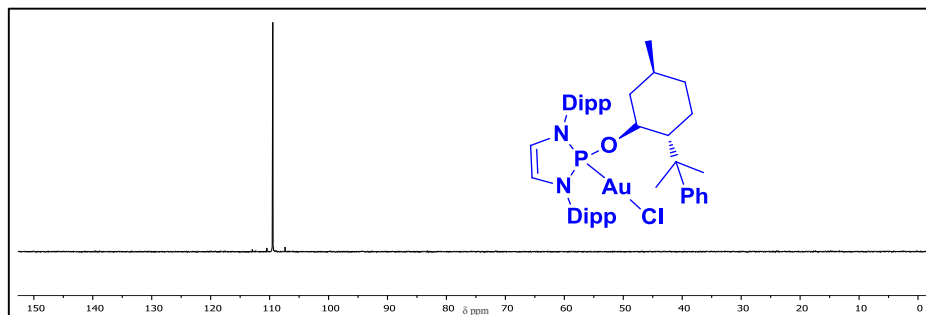


Figura 25. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **11g** (162 MHz, CD_2Cl_2).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se muestra en la Figura 26 y muestra un elevado número de señales consecuencia de la ya mencionada ausencia de simetría molecular. La asignación de todos ellos está disponible en el apartado de *Métodos Experimentales*.

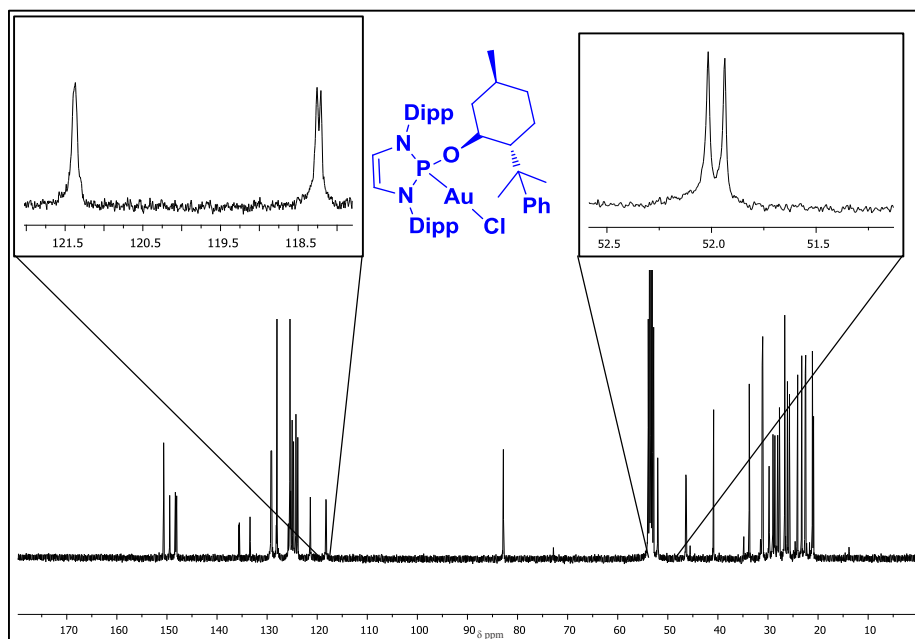


Figura 26. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **11g** (100 MHz, CD_2Cl_2).

Para finalizar este apartado, conviene señalar que la comparación de los desplazamientos químicos de los singletes observados en los espectros de RMN

de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **11a-11j** los sitúa en el intervalo entre 104.3 ppm (**11a**) y 122.8 ppm (**11e**). Esta diferencia de casi 20 ppm apunta a una influencia electrónica ejercida por la única variable estructural en esta familia de ligandos, el sustituyente R en el grupo alcóxido.

3.4.1. Estudios de difracción de rayos X de los complejos de Au(I).

A diferencia de los complejos de cobre, los complejos de oro (ADAP)AuCl pudieron cristalizarse desde mezclas DCM-hexano, dando lugar a material cristalino, incoloro, que en algunos casos fue apto para estudios de difracción de rayos X. De esta forma se obtuvieron las estructuras cristalinas de los complejos **11a-11d** y **11f**, que se muestran en las Figuras 27-31.

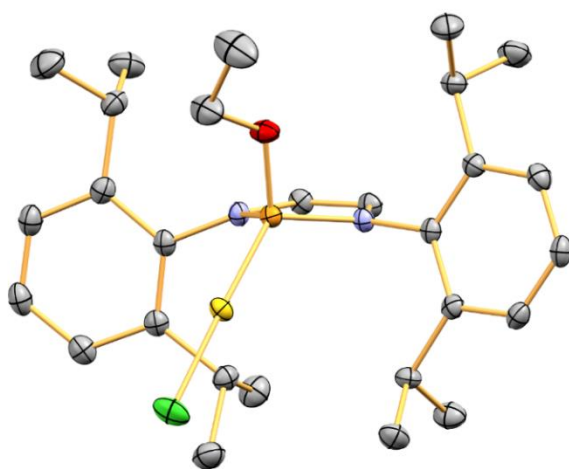


Figura 27. Estructura molecular del complejo **11a**.
Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

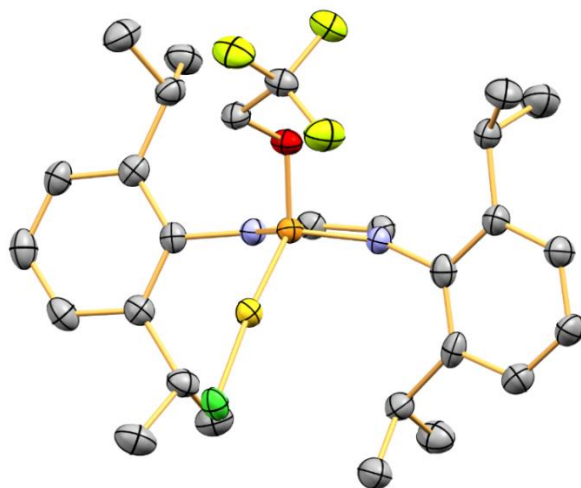


Figura 28. Estructura molecular del complejo **11b**.
Los átomos de hidrógeno Se han omitido para mayor claridad.

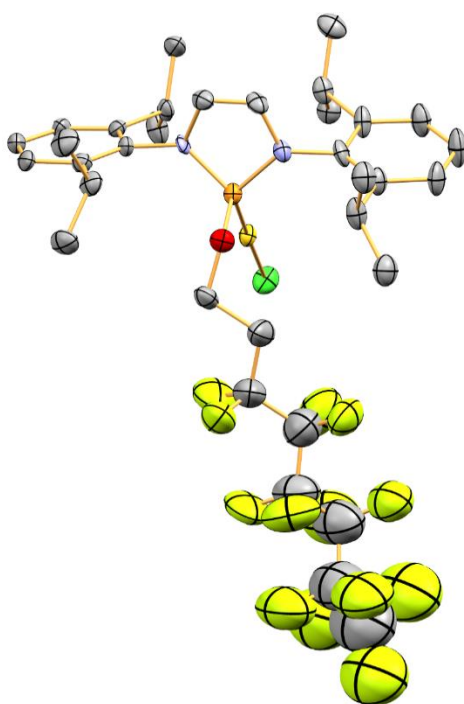


Figura 29. Estructura molecular del complejo **11c**.
Los átomos de hidrógeno Se han omitido para mayor claridad.

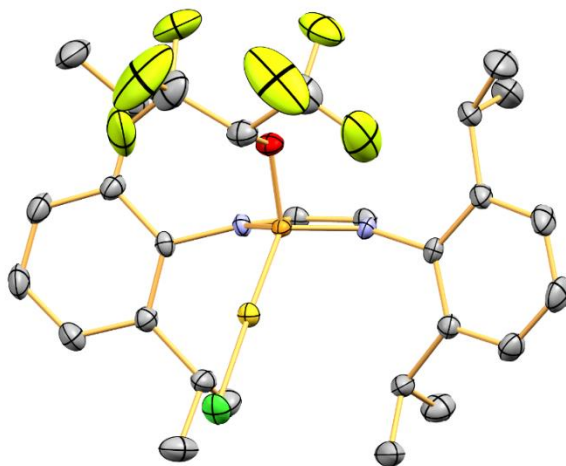


Figura 30. Estructura molecular del complejo **11d**.
Los átomos de hidrógeno Se han omitido para mayor claridad.

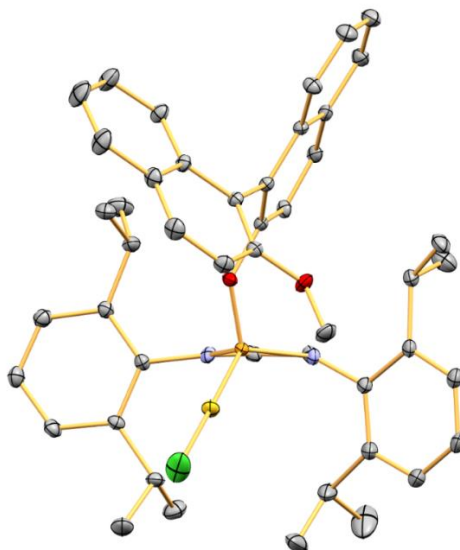


Figura 31. Estructura molecular del complejo **11f**.
Los átomos de hidrógeno Se han omitido para mayor claridad.

En todos los casos, las estructuras cristalinas muestran una geometría lineal alrededor del centro metálico, con los donadores P y Cl en posiciones diametralmente opuestas a ambos lados del átomo de oro. Las distancias Au-Cl y Au-P, así como los ángulos P-Au-Cl más relevantes se muestran en la Tabla 4.

A pesar de las diferencias en el grupo R del fragmento alcóxido, las tres magnitudes se encuentran dentro de un rango estrecho de valores.

Tabla 4 Principales distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de los complejos **11a-11d** y **11f**.

Complejo	d(Au-P)	d(Au-Cl)	Ángulo P-Au-Cl
11a	2.2114(6)	2.2853(8)	176.23(3)
11b	2.2062(8)	2.2846(8)	175.49(3)
11c	2.2083(15)	2.2700(16)	177.68(6)
11d	2.2136(13)	2.2834(13)	177.34(5)
11f	2.2070(8)	2.3007(9)	177.56(4)

Se conoce una extensa familia de complejos de fórmula general LAuCl, donde L corresponde a ligandos fosfina, fosfito o NHC. La Tabla 5 presenta una comparativa de los valores de las distancias Au-Cl y Au-L y de los ángulos L-Au-Cl para dichos complejos y los que se describen en este *Capítulo* con ligandos ADAP. La distancia Au-L es significativamente más corta en el caso de IPr,³⁹ explicando así la inexistente contribución π que estos presentan, a diferencia de los ligandos fosfina donadores. La distancia promedio en el enlace P-Au para los ligandos ADAP es de 2.209 Å, también más corta que en los derivados de fosfina (PCy₃ y PPh₃)⁴⁰ y similar a la de los fosfitos (P(OAr)₃).⁴¹ En lo que se refiere a la distancia Au-Cl, los complejos con ligandos ADAP presentan un valor mayor que el resto de complejos. Este hecho permite proponer

(39) De Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

(40) (a) Muir, J. A.; Muir, M. M.; Pulgar, L. B. *Acta Cryst.* **1985**, *C41*, 1174. (b) Baenziger, N. C.; Bennet, W. E.; Soboroff, D. M. *Acta Cryst.* **1976**, *B32*, 962.

(41) Delpont, N.; Escofet, I.; Pérez-Galán, P.; Spiegl, D.; Raducan, M.; Bour, C.; Sinisia, R.; Echavarren, A. M. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 3007.

que el efecto trans ejercido por los ligandos ADAP es mayor que los provocados por fosfinas, fosfitos o NHC.

Tabla 5. Comparación de datos estructurales para varios complejos LAuCl (L= ADAP, NHC, PR₃ y P(OR₃)).

Complejo	d(Au-L)	d(Au-Cl)	Ángulo L-Au-Cl
(ADAP)AuCl ^a	2.209	2.284	176.86
IPrAuCl	1.942	2.269	177.0
(P(C ₆ H ₁₁) ₃)AuCl	2.242	2.279	177.0
(PPh ₃)AuCl	2.235	2.279	179.63
[P(OAr) ₃]AuCl ^b	2.198	2.260	176.52

^aPromedio de los valores de la Tabla 4; ^bAr = 2-isopropil-5-metilfenilo.

3.5. Estimación del volumen de los ligandos ADAP en los complejos de Au(I).

La caracterización estructural de los complejos de oro por difracción de rayos X ha permitido calcular el volumen %V_{Bur} de los ligandos ADAP en los complejos **11a-11d** y **11f**. En la Figura 32 se muestran los mapas topográficos de los mismos, obtenidos al emplear SambVca²⁸ con unos valores que varían entre 45.1% para el complejo donde R es un etilo (**11a**) hasta un 50.0% en el que el grupo R binaftilo (**11f**). La tendencia en la serie de valores parece correlacionarse con el volumen del grupo R del sustituyente OR en el fósforo, lo que indica que dicho sustituyente afecta a la presión estérica sobre el metal.

Una vez obtenidos estos valores de %V_{Bur} para los nuevos complejos de oro, se ha procedido a su comparación con otros ya descritos en complejos LAuCl,⁴² donde L es un ligando fosfina, fosfito o NHC.

(42) (a) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322. (b) <https://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca2.0>.

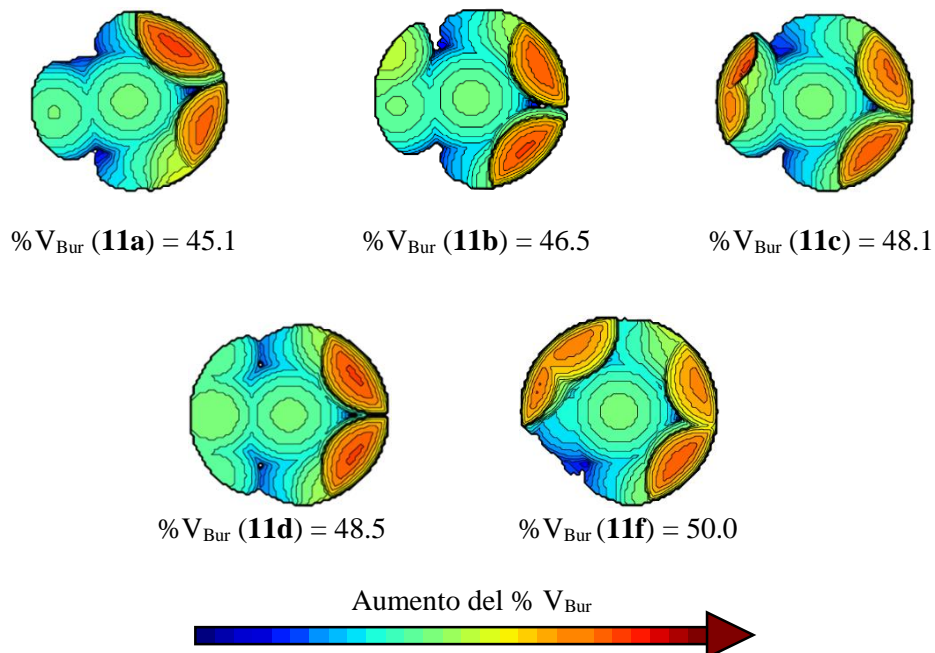


Figura 32. Mapas topográficos de los complejos de Au(I).

La Figura 33 muestra en forma de diagrama de barras dicha comparación. La serie de complejos con fosfinas PPh_3 - $P(o-Tol)_3$ presenta un menor valor de $\%V_{Bur}$ que los que contienen ADAP: tan sólo la fosfina con grupos mesitilo supera a éstos.

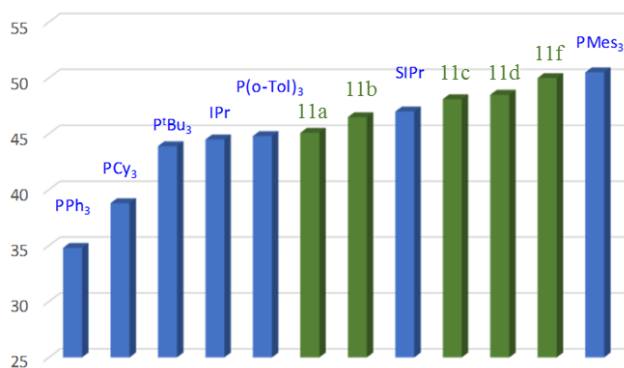


Figura 33. Comparación del $\%V_{Bur}$ para ligandos L en complejos $LAuCl$.

(c) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 1759. (d) Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Nat. Chem.* **2019**, 11, 872.

En cuanto a la comparativa con los NHC, los ligandos ADAP ejercen mayor presión estérica que el ligando IPr, mientras que el SIPr origina un valor intermedio entre los obtenidos para los ADAP.

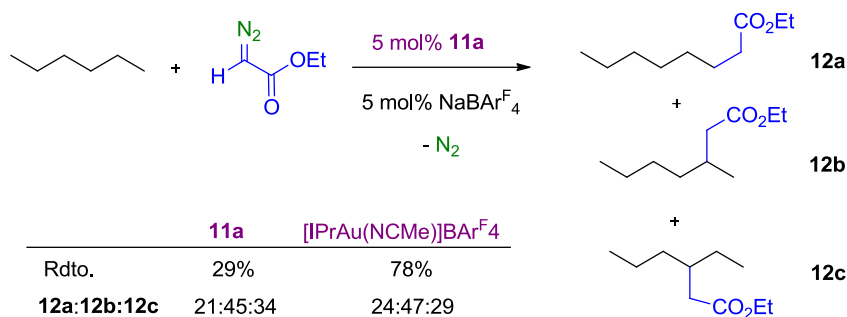
3.6. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Au(I).

Nuestro grupo de investigación ha descrito el empleo de (NHC)AuCl/NaBAr^F₄ como precursor catalítico para la transferencia de grupos carbeno desde diazoacetato de etilo (EDA) a alcanos, olefinas y arenos.^{33,43} Una vez sintetizados los complejos **11** que contienen ligandos ADAP, se ha estudiado su actividad catalítica de los nuevos complejos de Au(I) en dichas reacciones de transferencia de carbenos, usando el complejo **11a** como catalizador modelo en presencia de un equivalente de una sal de sodio o de plata como agente abstractor de haluro.

3.6.1. Reacciones de transferencia de carbeno a *n*-hexano.

El estudio de la actividad catalítica de los complejos de oro en reacciones de transferencia de carbenos a alcanos se realizó empleando el *n*-hexano como sustrato (Esquema 21), para la que únicamente se conoce, con oro, el precedente descrito con ligandos NHC.^{30b} En este caso, el sistema basado en ADAP no es tan efectivo como el que emplea IPr, ya que el rendimiento en productos derivados del hexano es del 29% al emplear **11a**, un valor lejano del descrito para IPrAuCl que alcanzó el 79%. La distribución de productos, derivados de la inserción del grupo carbeno en los enlaces C-H de los tres sitios distintos de reacción, es similar en ambos casos. A pesar del bajo rendimiento, este es el único ejemplo de activación de un alcano mediante esta metodología con un catalizador de oro que no contenga un ligando NHC.

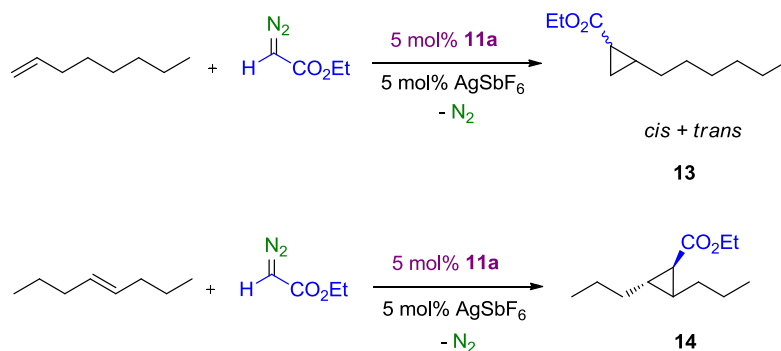
(43) (a) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295. (b) Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7326.



Esquema 21. Funcionalización de *n*-hexano con EDA.

3.6.2. Reacciones de transferencia de carbeno a olefinas alifáticas.

El estudio se amplió al empleo de alquenos para generar los correspondientes ciclopropanos, con olefinas terminales e internas (Esquema 22).³³ Cuando se usó 1-octeno como olefina de partida se obtuvo 60:40 para los diastereoisómeros *cis:trans* del producto **13** y un rendimiento global del 90%, mientras que con 4-octeno se observó la formación del ciclopropano *trans* **14** como único derivado de la olefina inicial, con un 90% de rendimiento.



Esquema 22. Ciclopropanación de 1-octeno y 4-octeno con EDA catalizada por 11a..

3.6.3. Reacciones de transferencia de carbeno a estireno.

Cuando se aplica la estrategia de transferencia de un grupo carbeno a estireno son varias las reacciones que pueden tener lugar. La Figura 34 muestra los distintos sitios de reacción, que suponen (a) la formación de ciclopropano en el

doble enlace terminal; (b) la reacción en un doble enlace del anillo, que da lugar a la reacción de Buchner (formación de un norcaradieno que evoluciona a cicloheptatrieno); y (c) la inserción formal del carbeno en el enlace C_{sp^2} -H.

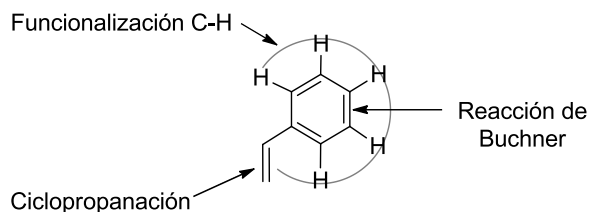
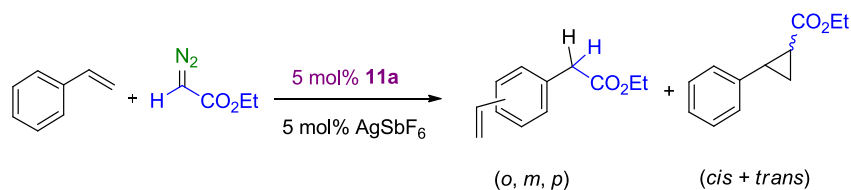


Figura 34. Posibles sitios de reacción del estireno para incorporar un grupo carbeno.

En trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación describimos el uso de $(NHC)AuCl/NaBAR^F_4$ como catalizador para la funcionalización de estireno, que proporcionaba una mezcla de los productos derivados de la ciclopropanación y de la activación C-H, mientras que no se formaban los productos derivados de la reacción de Buchner.^{¡Error! Marcador no definido.} Ahora, al emplear una mezcla equimolar del complejo **11a** y $NaBAR^F_4$ como precursor catalítico, se ha observado un comportamiento similar. Los resultados indican la formación de una mezcla de los isómeros *orto*, *meta* y *para* de los productos derivados de la inserción del carbeno en el enlace C_{sp^2} -H del anillo arílico y de una mezcla 50:50 de los ciclopropanos (Esquema 23). La proporción de productos es de un 46% de los primeros y un 54% de los segundos, en función del EDA inicial.



Esquema 23. Funcionalización de estireno con EDA catalizada por **11a**/ $NaBAR^F_4$.

A la vista del experimento anterior, se decidió ampliar el estudio al resto de complejos de oro **11**, para evaluar un posible efecto del grupo OR en la selectividad de la reacción. La Tabla 6 muestra los resultados obtenidos, que muestran una cierta correlación entre la quimioselectividad (entendida como la ratio entre ciclopropanación e inserción C-H) y el %V_{Bur}: al aumentar éste, también lo hace la proporción de ciclopropanos. Así, la ratio inserción:ciclopropanación pasa de 46:54 con **11a** a 27:73 con **11f**. La Figura 35 muestra la representación del valor de %V_{Bur} frente a los rendimientos en ambas reacciones.

La influencia de la congestión estérica ejercida por el ligando ADAP sobre la quimioselectividad encuentra un paralelismo, aunque leve, en la regioselectividad de la reacción de inserción en los enlaces C-H del anillo aromático, pues el aumento de %V_{Bur} parece llevar asociado una mejora en la selectividad hacia el isómero *para*, que es el que precisa de un menor hueco catalítico. Ello está de acuerdo con el incremento de la cantidad del isómero *cis* en la reacción de ciclopropanación, que también es el que menor hueco catalítico requiere para su formación.

Tabla 6. Funcionalización de estireno con EDA catalizada por (ADAP)AuCl.

Complejo	Func. C-H (%) ^a	Cicloprop. (%) ^a
11a	46	54
11b	41	59
11c	40 (46:26:28)	60 (52:48)
11d	30 (30:30:40)	70 (52:48)
11e	31 (34:29:37)	69 (57:43)
11f	27 (35:26:39)	73 (62:38)

^aRendimiento calculado mediante RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno.

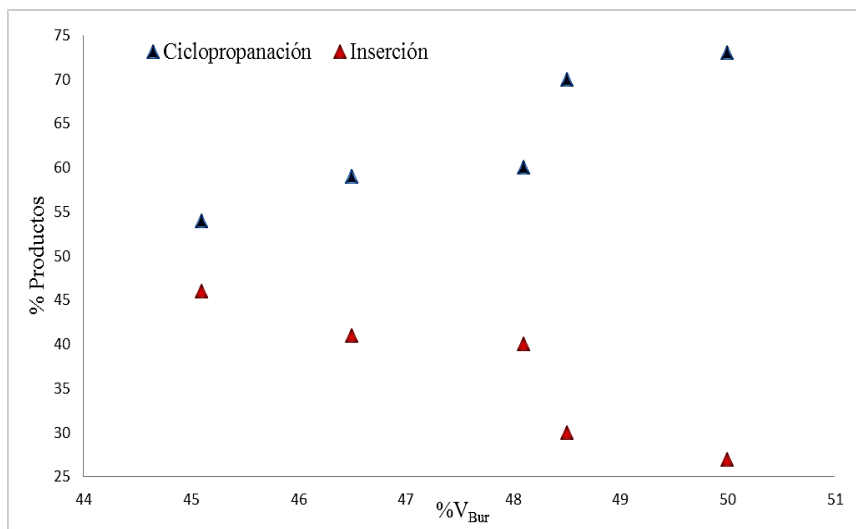
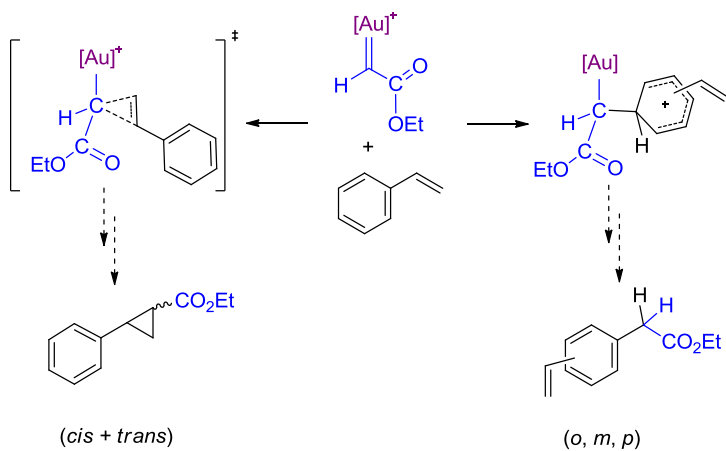


Figura 35. Correlación del %V_{Bur} frente a la quimioselectividad en la reacción de ciclopropanación e inserción C-H del estireno.

En trabajos mecanísticos realizados con anterioridad en nuestro grupo de investigación utilizando IPrAuCl/NaBAR^F₄ y EDA como fuente de carbeno, se propuso la existencia de un intermedio oro-carbeno de naturaleza electrofílica, que reacciona con el anillo del areno generando un intermedio de Wheland como paso previo a la formación del producto de inserción en el enlace C-H (Esquema 24).^{30d}


Este modelo parece ser aplicable a los derivados de ADAP, ya que un aumento de la congestión estérica favorece la formación de los ciclopropanos frente a la activación C-H. Este mismo razonamiento puede ser aplicado al aumento del isómero *para*- en la activación C-H y del isómero *cis* en los ciclopropanos que requieren de menor espacio al centro metálico para su formación.



Esquema 24. Propuesta mecanística previa para catalizadores basados en $I\text{PrAuCl}$.

Valoración de este apartado

- ✓ Se ha sintetizado una nueva familia de ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP), así como los sus complejos de Cu(I) y Au(I).
- ✓ A partir de datos de difracción de rayos X, se ha determinado que los ligandos ADAP ejercen mayor efecto trans que fosfinas, fosfitos y NHC, y que también son más voluminosos que la mayoría de estos en complejos LAuCl.
- ✓ Los complejos (ADAP)CuCl son catalizadores más activos que los análogos NHC en reacciones de ciclopropanación de estireno y 1-hexeno y funcionalización de enlaces C_{sp3}-H y C_{sp2}-H mediante transferencia de carbeno desde EDA.
- ✓ Los complejos de Au con ligandos ADAP se han estudiado en varias reacciones de transferencia de carbenos, donde su actividad no mejora a la de los análogos con ligandos NHC. No obstante, se han encontrado correlaciones entre la actividad y selectividad y los valores de %V_{Bur} de los ligandos ADAP en estos compuestos.



4. Métodos Experimentales

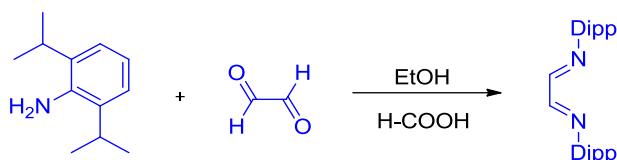
4. Materiales y Métodos

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno, usando las técnicas de Schlenk y trabajando en caja seca MBRAUN-UNILAB. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso. Los reactivos utilizados se adquirieron de diversas casas comerciales y se emplearon sin purificación previa. El ligando 1,3-bis[2,6-bis(1-metiletilfenil)-2-bromo-2,3-dihidro-1H-1,3,2-diazafosfoleno], y los diazocompuestos 2-fenil-2-diazoacetato de etilo y α -diazometilacetato de etilo se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.⁴⁴ Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{19}F , ^{31}P y ^{13}C se realizaron en espectrómetros Agilent 400 MR DD2 y Agilent 500 MR DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal de disolvente deuterado como referencia interna. Los espectros de IR fueron registrados en un espectrofotómetro Varian FTS100, Serie Scimitar. Los análisis elementales se realizaron en el analizador Perking Elmer 2400. Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un equipo BRUKER D8 QUEST ECO. Los experimentos de espectrometría de masas de alta resolución se llevaron a cabo en el Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla.

(44) (a) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594. (b) Santi, M.; Ould, D. M. C.; Wenz, J.; Soltani, Y.; Melen, R. L.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7861. (c) Zhang, B.; Hollerbach, M. R.; Blakey, S. B.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9864.

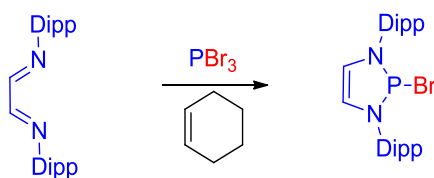
4.1. Procedimiento general para la síntesis del 2-bromo-1,3-bis(2,2-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno.

4.1.1 Síntesis de bis(2,6-diisopropilfenil)diazobutadieno.



En un matraz de fondo redondo (250 mL) equipado con un agitador magnético se añadieron 100 g (0.56 mol) de 2,6-diisopropilanilina, 31.5 mL (0.28 moles, 40% en agua) de glicoxal y 500 mL de etanol absoluto. Sobre esta disolución se añadieron unas gotas de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y se lavó con etanol absoluto frío, obteniéndose el bis(2,6-diisopropilfenil)diazobutadieno como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%.

4.1.2 Síntesis de 2-bromo-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno 1.

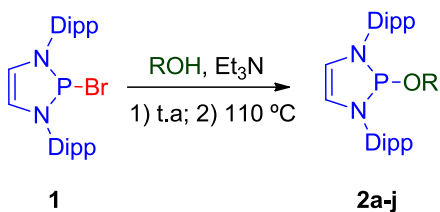


1

En un matraz equipado con un agitador magnético se añadieron 4.6 g (12.2 mmol) de bis(2,6-diisopropilfenil)diazobutadieno, 7.4 mL (73.2 mmol) de ciclohexeno y 80 mL de DCM anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadieron gota a gota 1.14 mL (12.2 mmol) de PBr₃ en 10 mL de DCM anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción el disolvente se eliminó bajo presión reducida, obteniéndose un sólido de color rojizo. Este crudo de reacción se redisolvió en

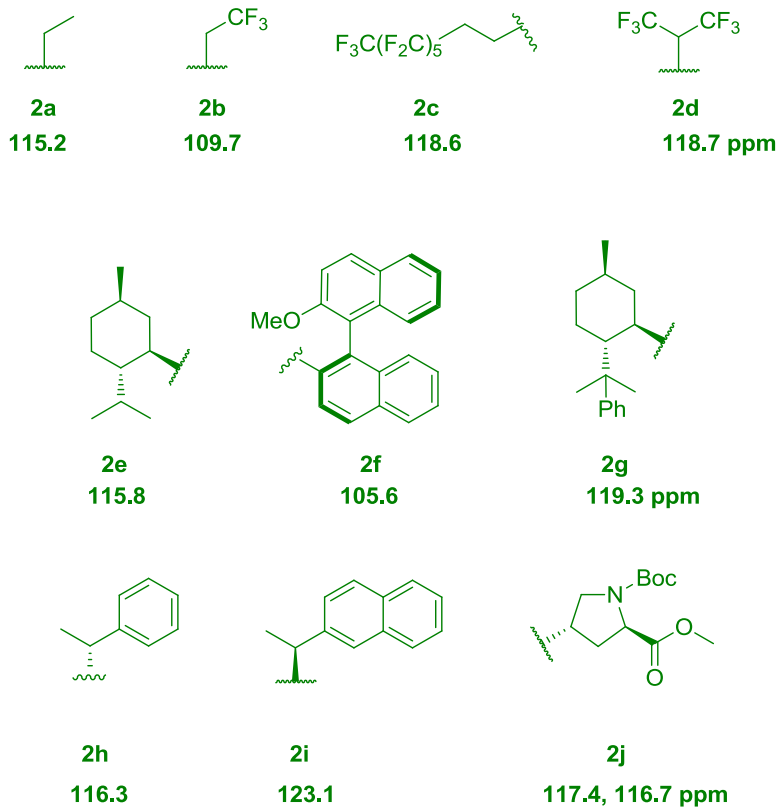
40 mL de Et₂O, y se cristalizó a -30 °C, obteniéndose como resultado un sólido cristalino amarillo. Rendimiento: 80%.

4.2 Procedimiento general para la síntesis de los ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP).



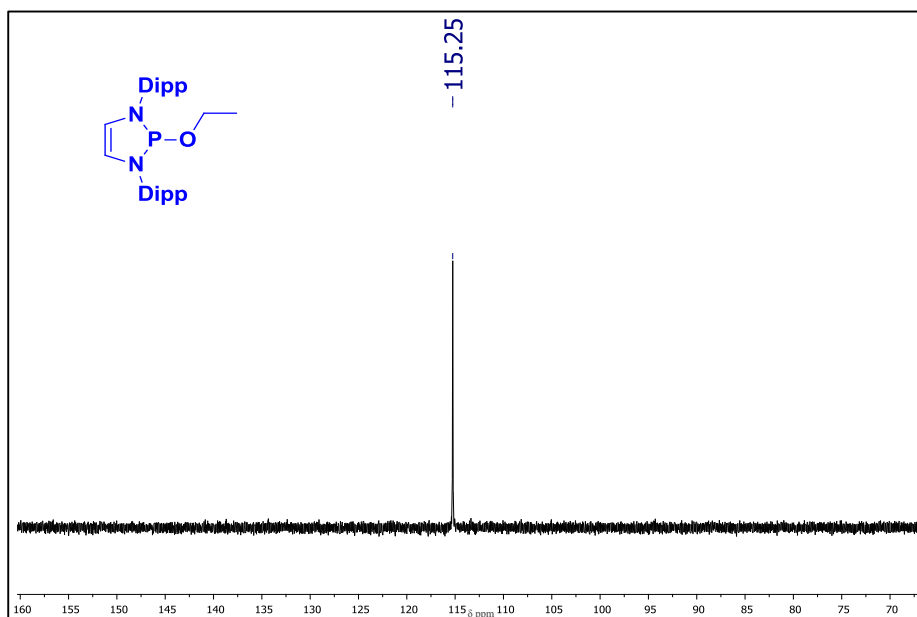
En una ampolla equipada con un agitador magnético se disolvieron 487.5 mg (1 mmol) del 2-bromo-1,3-bis(2,2-diisopropilfenil)-1,3,2-diazofosfoleno, 1 mmol del alcohol seco, 167 μ L (1.2 mmol) de trietilamina seca y 5 mL de tolueno previamente destilado bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 12 h a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 110 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró para eliminar las sales, y el filtrado se analizó mediante RMN de ³¹P{¹H} empleando un capilar de disolvente deuterado, ya que la inestabilidad que presentan estos ligandos da lugar a la rápida descomposición de los mismos. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose los ligandos **2a-2j** como aceites (excepto **2h**, que se obtuvo como un sólido beige con un rendimiento del 85%). Estos ligandos se emplearon para la síntesis de los complejos metálicos sin purificación adicional.

Valores de δ en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

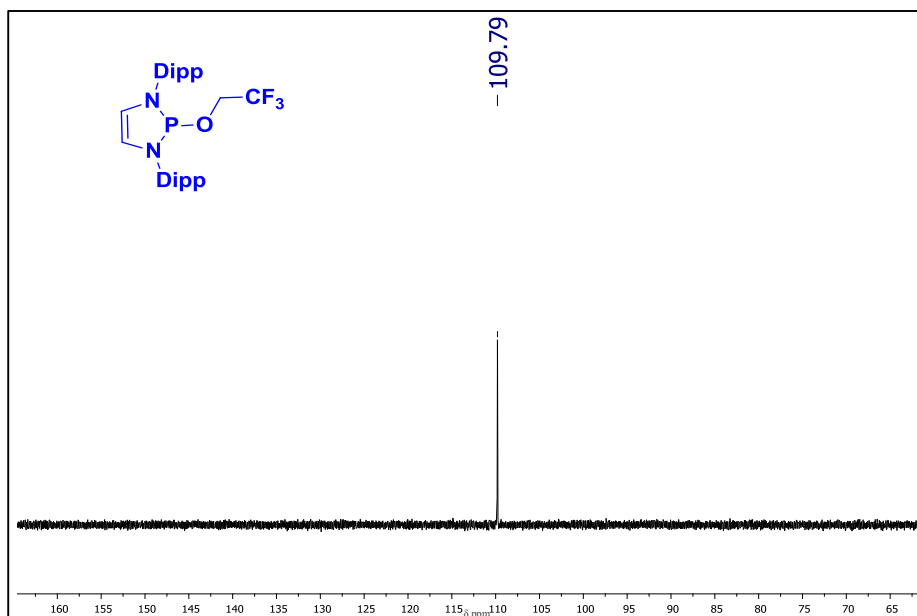


4.3. Caracterización de los ligandos alcoxidiaminofosfinas.

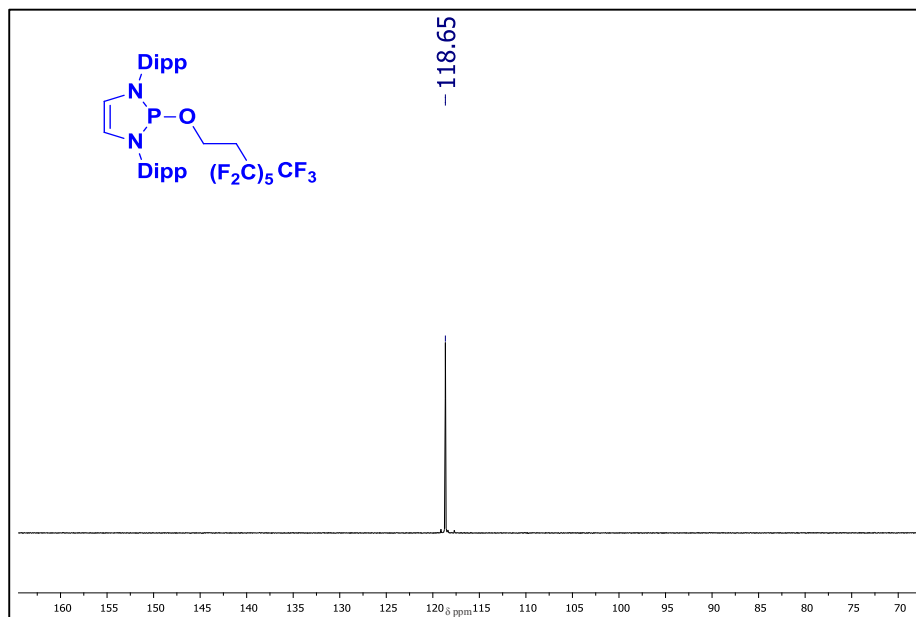
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2a** (162 MHz, C_6D_6)



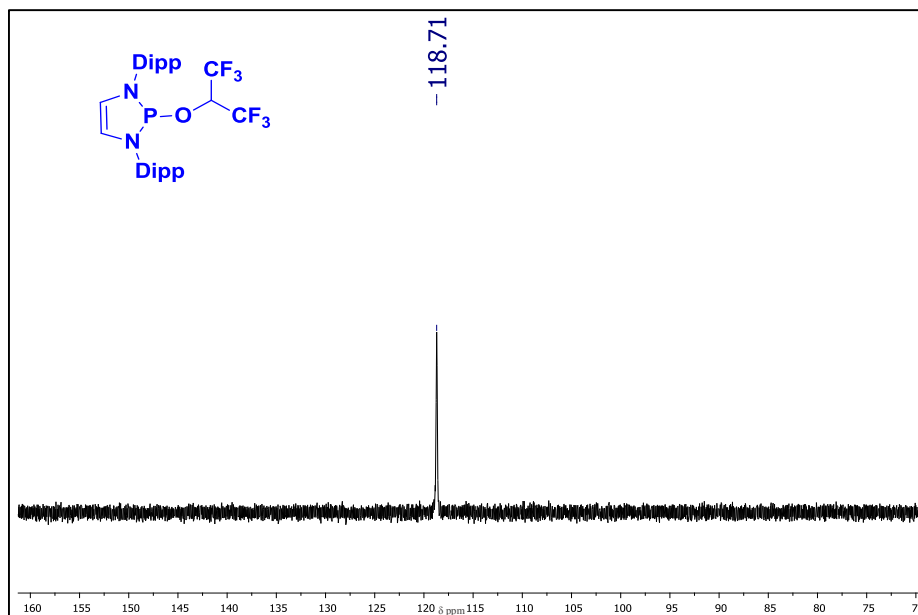
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2b** (162 MHz, CDCl_3)

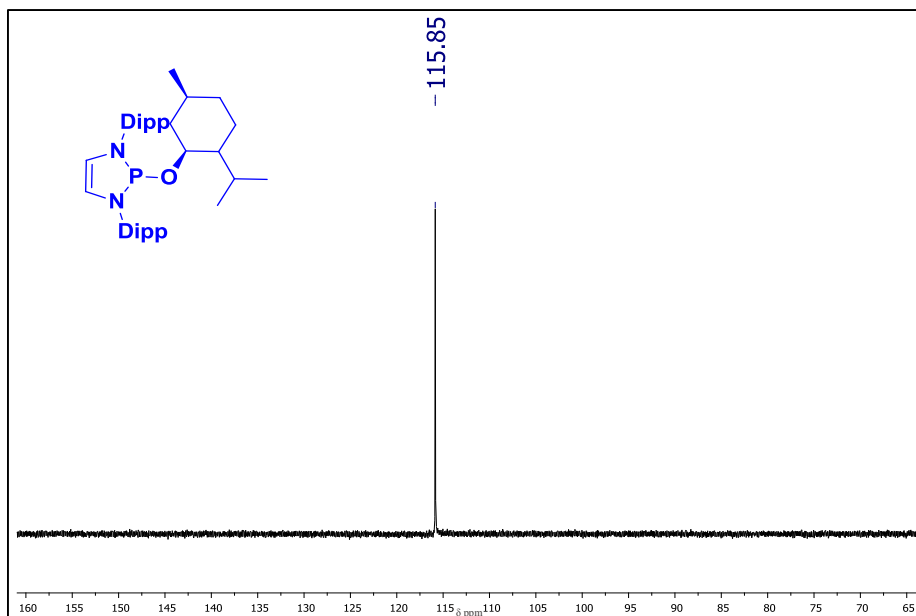
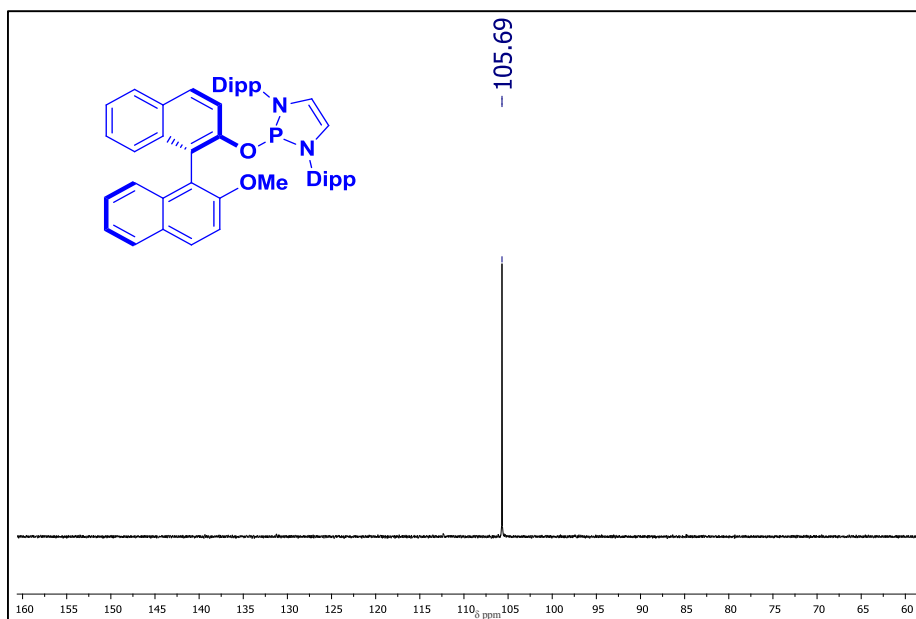


Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2c** (162 MHz, CD_2Cl_2)

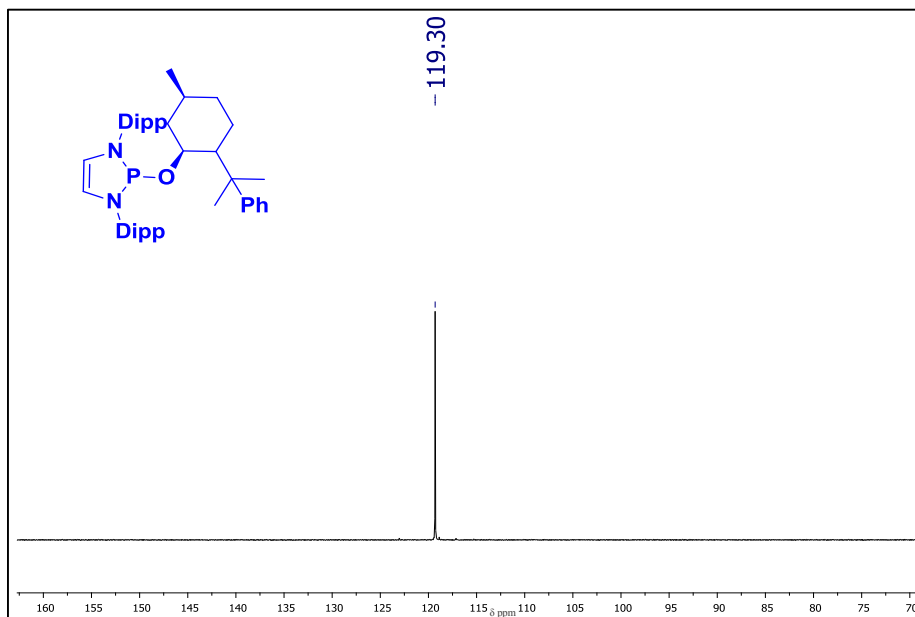


Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2d** (162 MHz, C_6D_6)

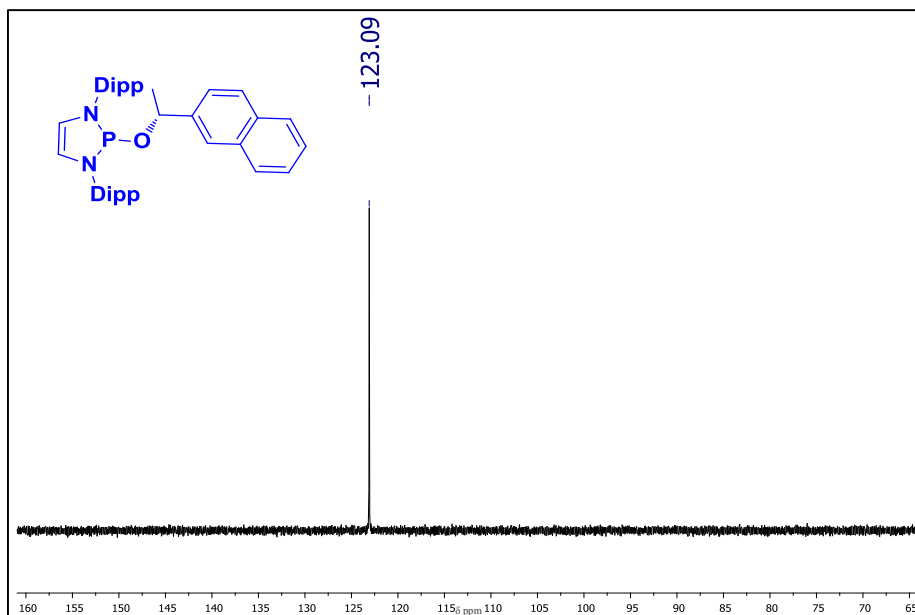


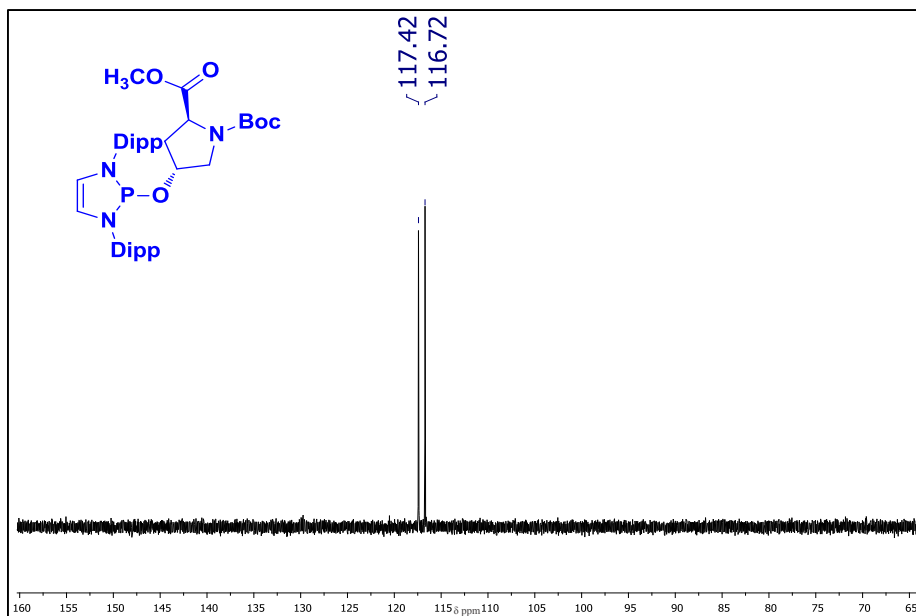
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2e** (162 MHz, C_6D_6)Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2f** (162 MHz, C_6D_6)

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2g** (162 MHz, CDCl_3)

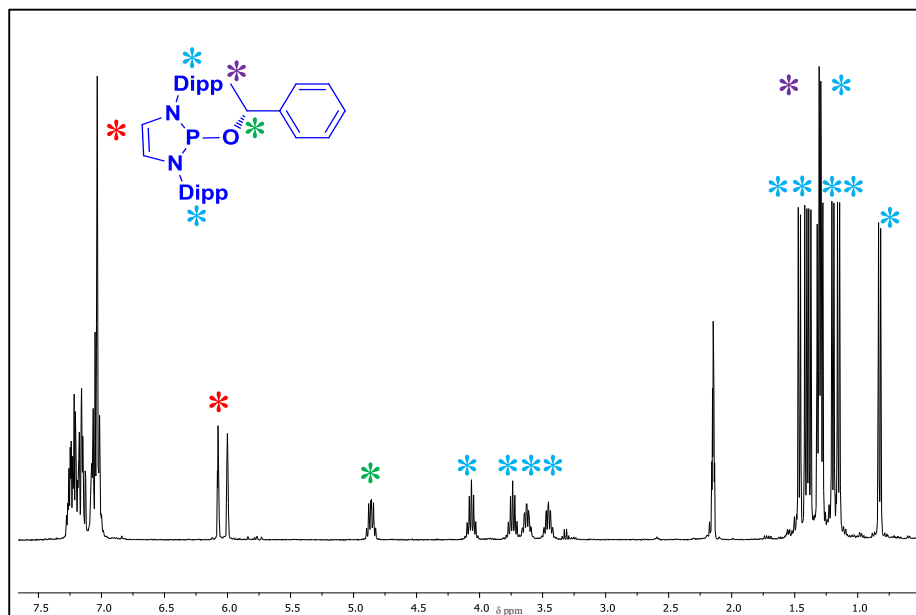


Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2i** (202 MHz, C_6D_6)

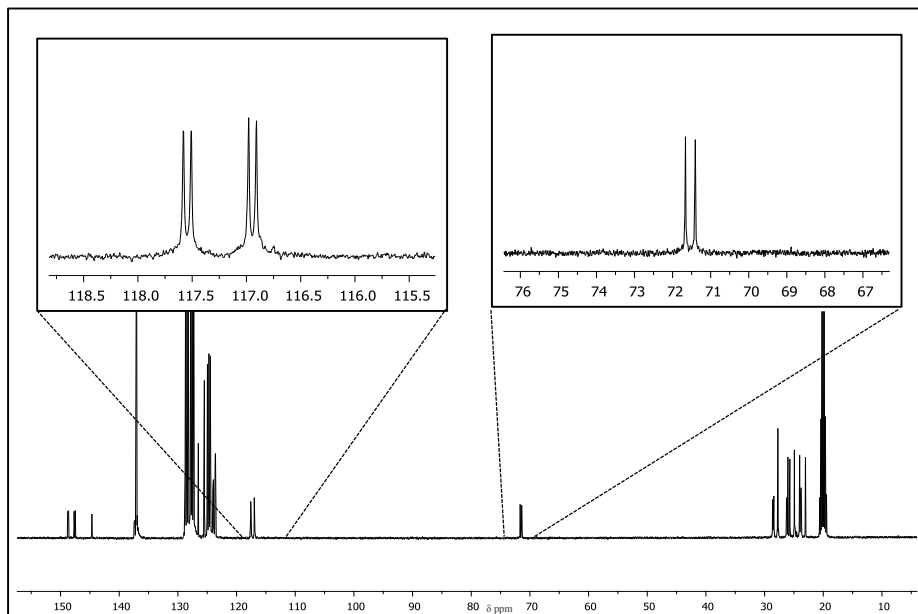


Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2i** (162 MHz, C_6D_6)

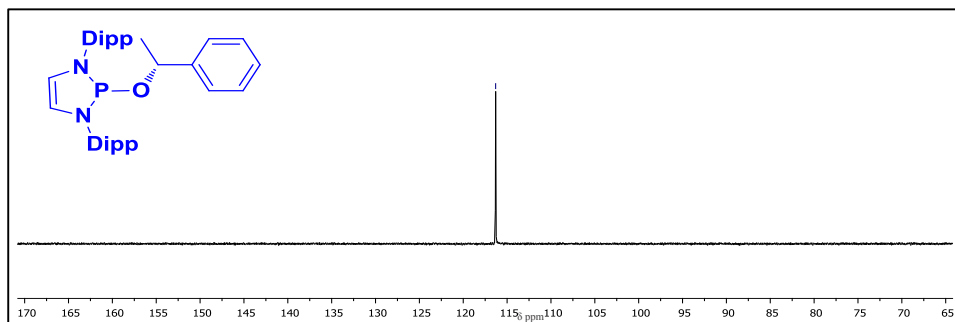
Espectro de RMN de ^1H de **2h** (400 MHz, tolueno- d_8)



δ 0.83 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.38 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.47 (hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.62 (hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.74 (hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.05 (hept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.82 (m, 1H, (CH-O)), 6.03 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}} = 8.6$ Hz, CHN), 6.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}} = 8.6$ Hz, CHN), 6.85 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.23 (m, 5H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2h** (100 MHz, tolueno- d_8)

δ 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71.6 (d, $J_{C-P} = 21.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 117.0 (d, CHN , $J_{C-P} = 4.5$ Hz), 117.6 (d, CHN , $J_{C-P} = 4.5$ Hz), 123.9, 124.1, 124.3, 124.8, 125.3, 128.2, 129.5, 132.9, 133.8, 148.3, 148.5, 146.6, 148.8 (C_{Ar}).

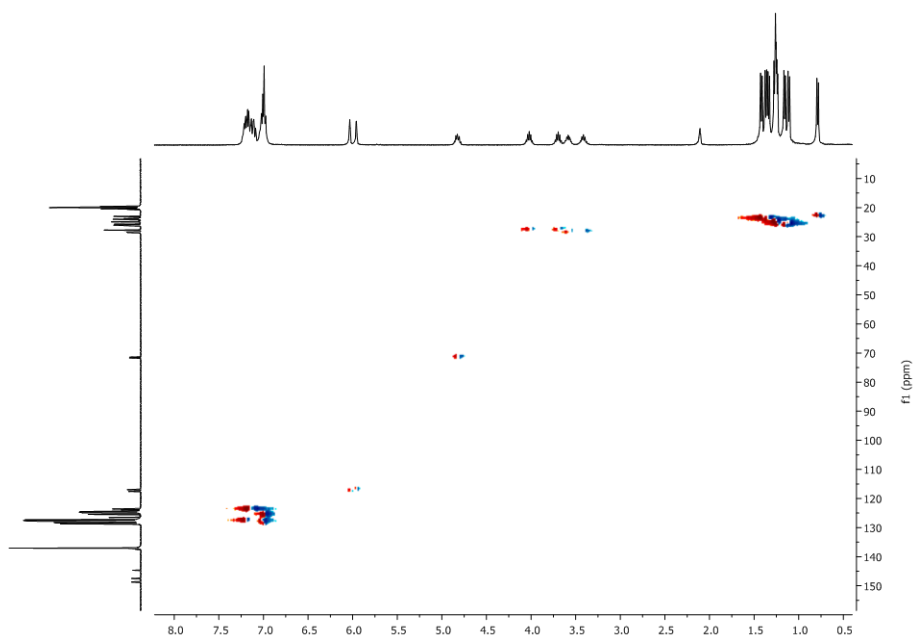
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **2h** (162 MHz, tolueno- d_8)

δ 116.3 (s).

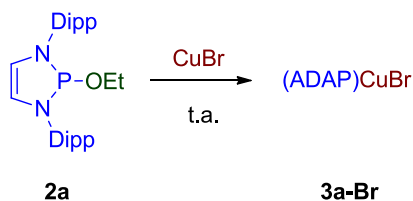
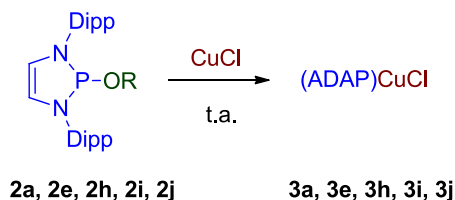
Espectro de RMN de (^1H , ^1H)-COSY de **2h** (tolueno- d_8)



Espectro de RMN de (^1H , ^{13}C)-HSQC de **2h** (tolueno- d_8)



4.4. Procedimiento general para la síntesis de los complejos de Cu(I).



Sobre un tubo Schlenk equipado con un agitador magnético y una disolución del ligando alcoxidiaminofosfina (generado *in situ* sin aislarse) se añadió 1 mmol de CuX (X = Cl, Br) anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y la disolución se llevó a sequedad bajo reducida. El crudo de reacción se lavó con hexano (3 x 6 mL), obteniéndose los complejos **3a**, **3e**, **3h**, **3i** y **3j** como sólidos beige. El complejo **3a-Br** se cristalizó en acetona anhidra (5 mL) a -30 °C obteniéndose cristales aptos para su estudio de difracción de rayos X. Rendimientos: 75-85%.

4.5. %V_{Bur} y mapa estérico del complejo 3a-Br.

Aplicando el método descrito en el apartado de *Resultados y Discusión* de este Capítulo para el cálculo del %V_{Bur} se obtienen los siguientes valores.

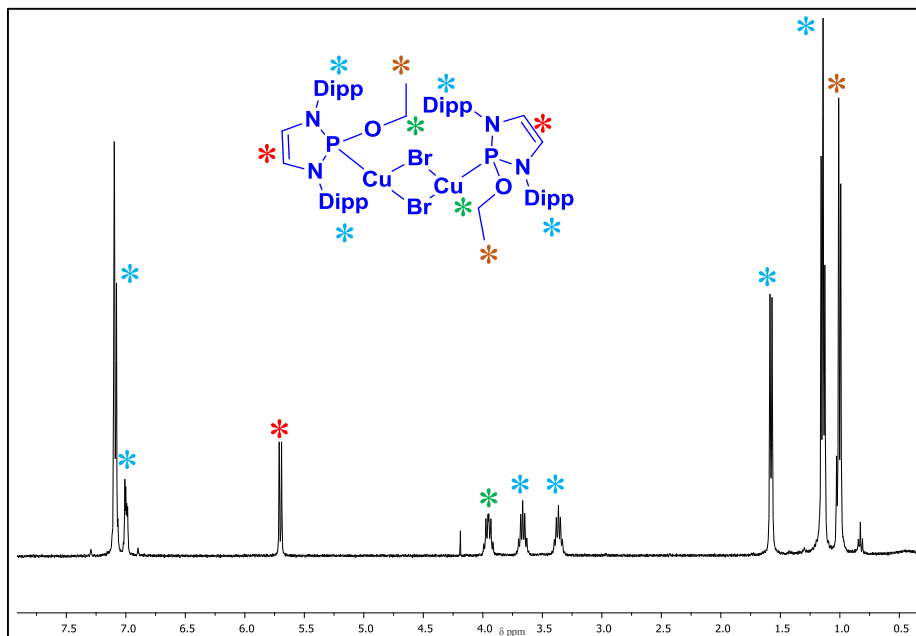
V _{Libre}	V _{Bur}	V _{Total}	V _{Exacto}
96.9	82.6	179.5	179.6
%V _{Libre}	%V _{Bur}	%V _{Total}	
54.0	46.0	100.0	

Cuadrante	V _{Libre}	V _{Bur}	V _{Total}	V _{Libre}	%V _{Bur}
SW	26.3	18.6	44.9	58.6	41.4
NW	31.0	13.9	44.9	69.1	30.9
NE	20.8	24.0	44.8	46.4	53.6
SE	18.7	26.1	44.9	41.7	58.3

4.6. Caracterización de los complejos de Cu(I).

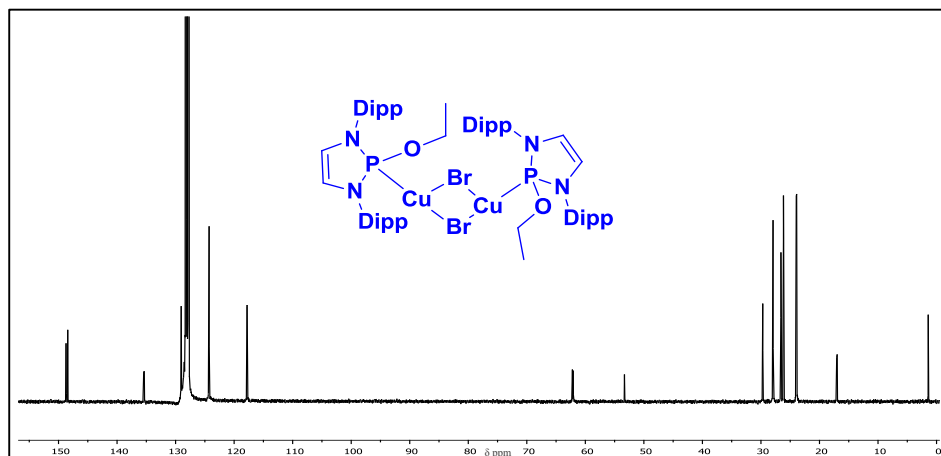
Complejo 3a-Br

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6)



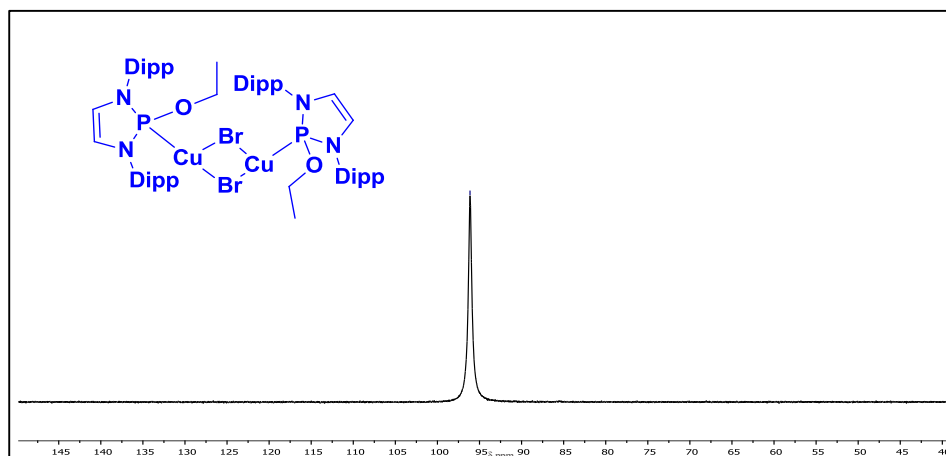
δ 0.95 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.10-1.24 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50-1.66 (d, 6H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.67 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, OCH_2CH_3), 5.70 (d, 2H, $J_{\text{H-P}} = 7.9$ Hz, CH_{N}), 7.00 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.05-7.14 (m, 4H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



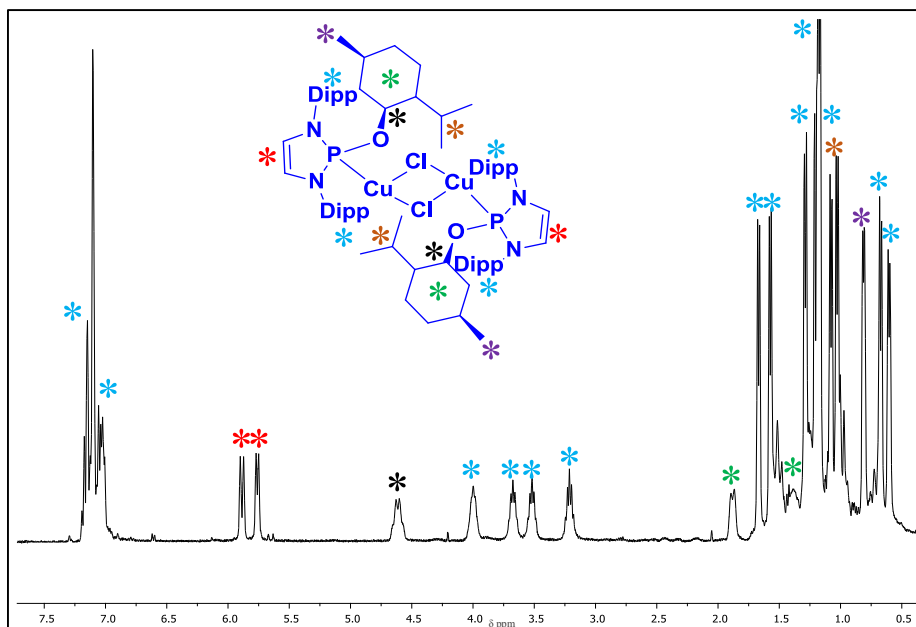
δ 17.0 (OCH_2CH_3), 23.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.0$ Hz, POCH_2CH_3), 117.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$, CHN), 124.2 128.4, 128.8, 135.3, 148.3 148.5 (C_Ar).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)



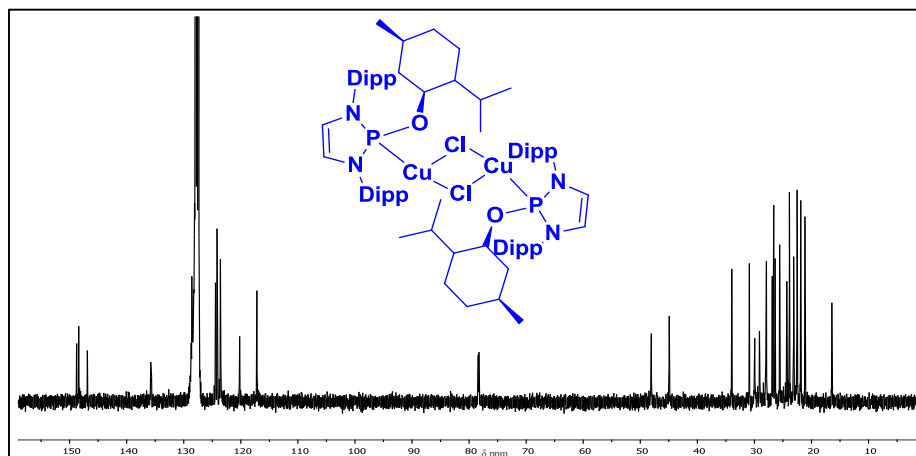
δ 96.1 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**3a-Br**) $\text{C}_{76}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{P}_2\text{O}_2\text{Cu}_2\text{Br}_2$: C, 67.34; H, 6.99; N, 4.13. Experimental: C, 67.02; H, 7.11; N, 3.92.

Complejo 3eEspectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6)

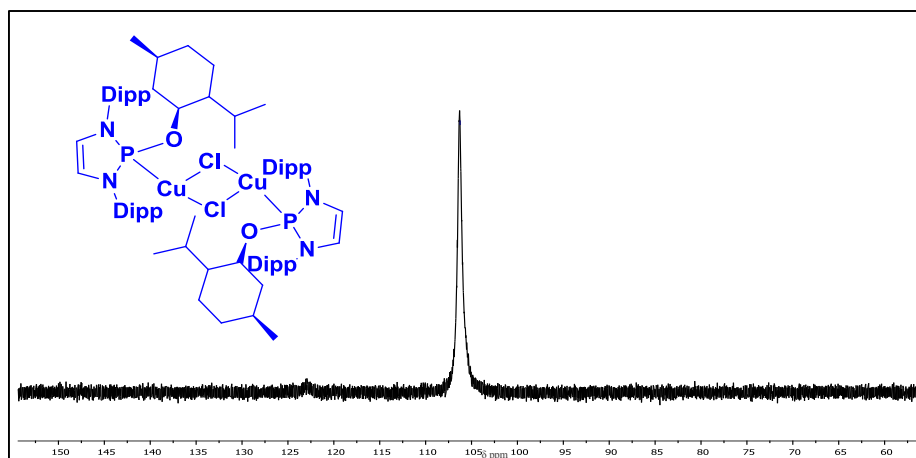
δ 0.59 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_{2\text{ment}}$), 0.67 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_{2\text{ment}}$), 0.80 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_{\text{ment}})$), 1.03 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (m, 2H, $(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_{\text{ment}})$), 1.28 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (m, 4H, CH_2OP), 3.20 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.52 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.68 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.00 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.60 (m, 2H, $(\text{CH}_2\text{-O})_{\text{ment}}$), 5.78 (dd, 2H, $J_{\text{H-P}} = 10.9$ Hz, CH_N), 5.88 (dd, 2H, $J_{\text{H-P}} = 10.9$ Hz, CH_N), 7.00-7.20 (m, 12H, CH_Ar).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



δ 16.2 (($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)_{ment}), 21.4 (($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)_{ment}), 21.7 (($\text{CH}_2(\text{CH}_3)$)_{ment}), 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 78.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.2$ Hz, CH_2OP), 117.3 (CHN), 120.5 (CHN), 123.4, 124.1, 124.4, 128.5, 135.7, 146.8, 148.1, 148.3, 148.8, 149.4. (C_Ar).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)

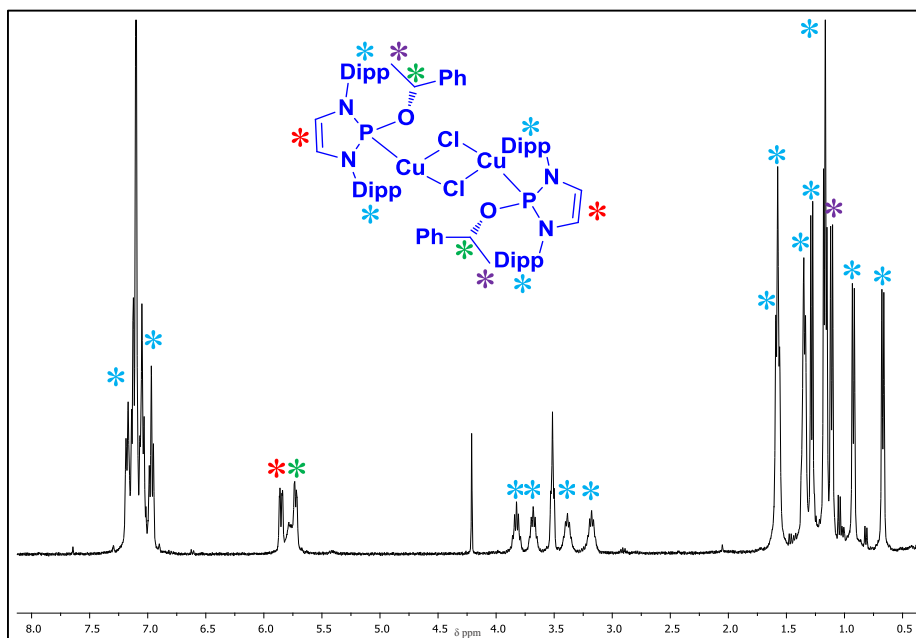


δ 106.3 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**3e**) $C_{72}H_{110}N_4P_2O_2Cu_2Cl_2$: C, 65.33; H, 8.38; N, 4.23. Experimental: C, 64.80; H, 8.77; N, 4.10.

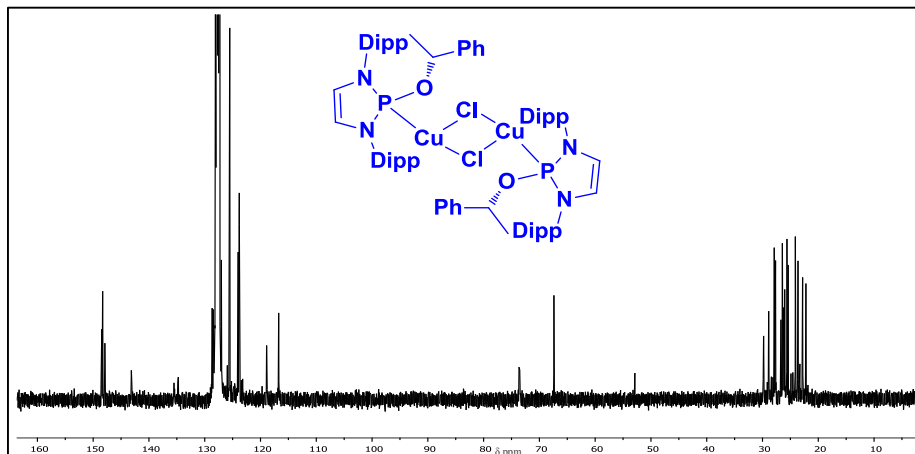
Complejo **3h**

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, C_6D_6)



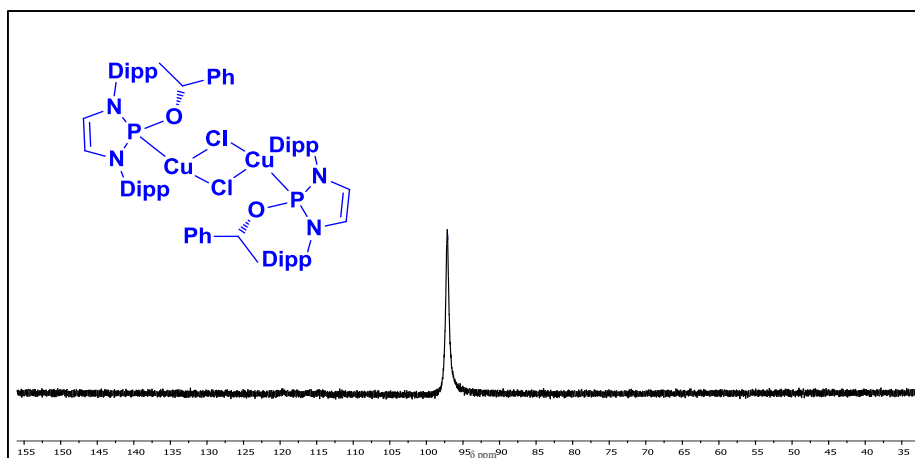
δ 0.69 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.10 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.20 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.27 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.16 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.32 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.56 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.59 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.21 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.38 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.65 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.80 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 5.58 (m, 2H, (CH-O)), 5.72 (dd, 2H, $J_{H-P} = 8.6$ Hz, CHN), 5.83 (dd, 2H, $J_{H-P} = 8.6$ Hz, CHN), 6.92-7.20 (m, 22H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



δ 22.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 (OCHCH_3), 27.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 73.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.4$ POCH), 116.6 (CHN), 118.6 (CHN), 123.7, 123.9, 124.1, 124.2, 125.3, 125.4, 127.0, 128.0, 128.4, 128.6, 134.9, 135.1, 143.3, 148.7, 149.3, 149.5 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)

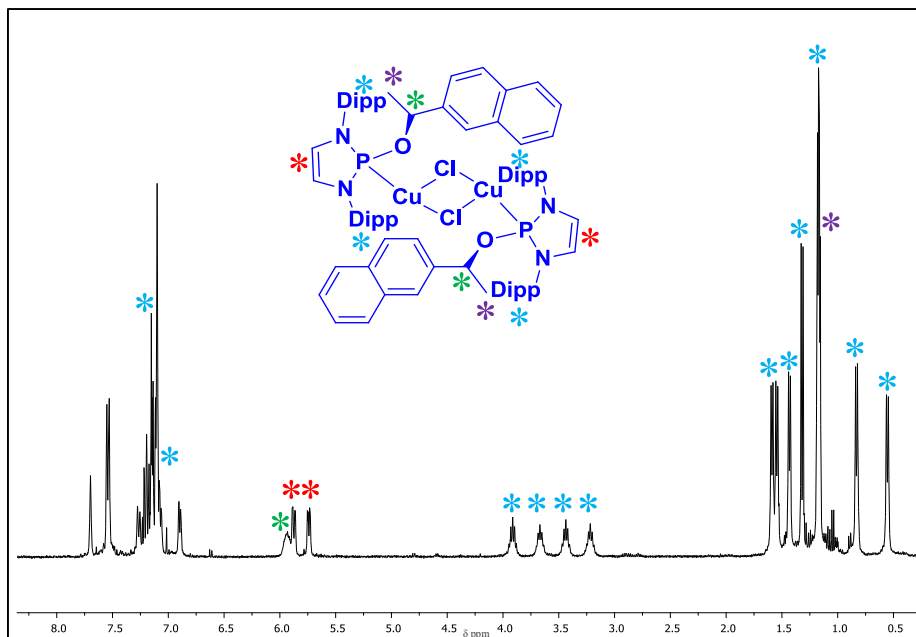


δ 97.1 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**3h**) $C_{68}H_{90}N_4P_2O_2Cu_2Cl_2 \cdot 0.3CH_2Cl_2$
 C, 62.68; H, 7.02; N, 4.27. Experimental: C, 63.70; H, 7.40; N, 4.26.

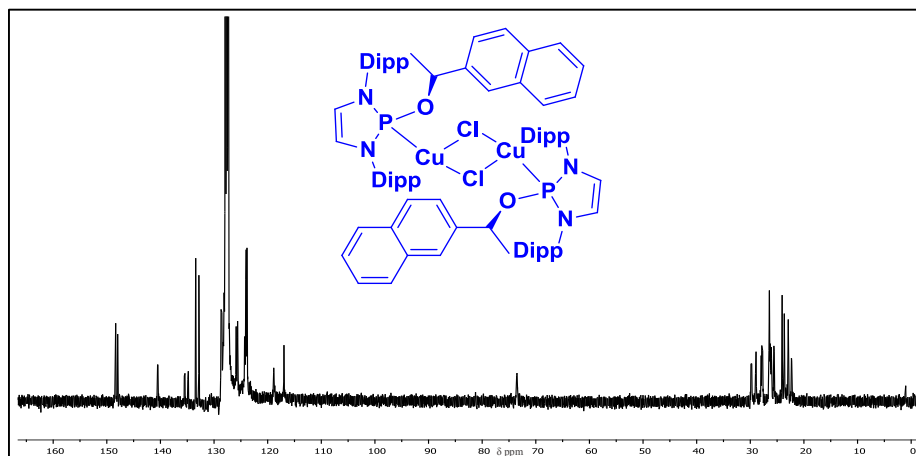
Complejo **3i**

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, C_6D_6)



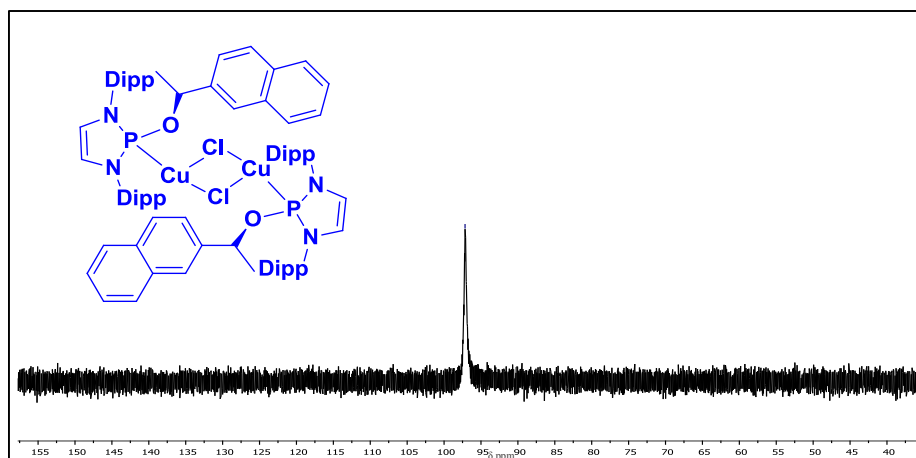
δ 0.55 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.83 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.13-1.21 (m, 18H, $CH(CH_3)_2$), 1.32 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.43 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)$), 1.55 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.59 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.22 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.43 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.67 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.90 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 5.74 (dd, 2H, $J_{H-P} = 9.7$ Hz, CHN), 5.87 (dd, 2H, $J_{H-P} = 9.7$ Hz, CHN), 6.89 (m, 2H, (CH-O)), 6.92-7.32 (m, 22H, CH_{Ar}), 7.48-7.58 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.77-7.82 (m, 2H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



δ 22.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.5 (OCHCH_3), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 73.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.1$ Hz, POCH), 116.8 (CHN), 118.8 (CHN), 123.7, 123.8, 124.1, 125.6, 125.9, 132.7, 133.3, 134.8, 135.4, 140.5, 148.0, 148.3, 148.4 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)

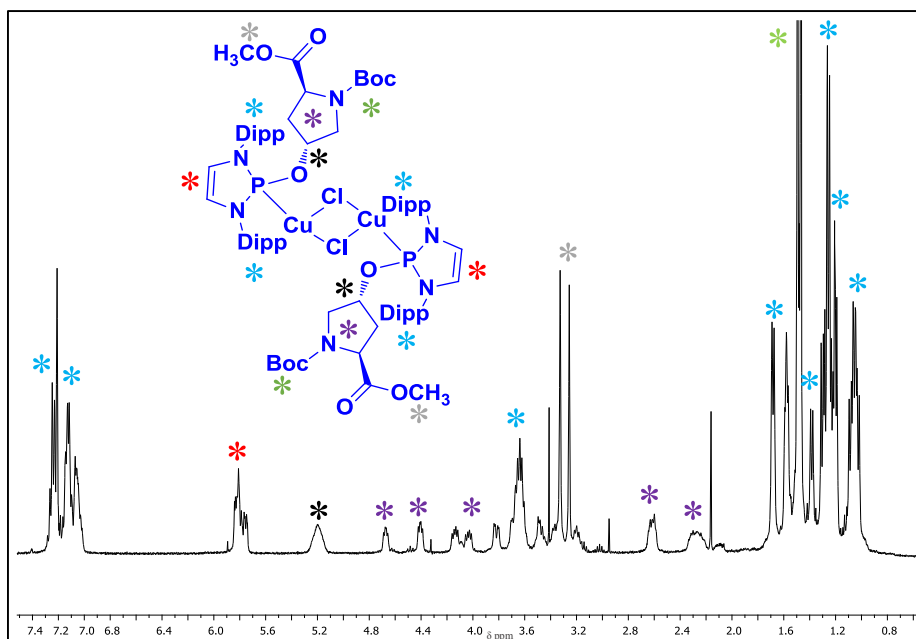


δ 97.1 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**3i**) $C_{76}H_{94}N_4P_2O_2Cu_2Cl_2$: C, 67.34; H, 6.99; N, 4.13. Experimental: C, 67.02; H, 7.11; N, 3.92.

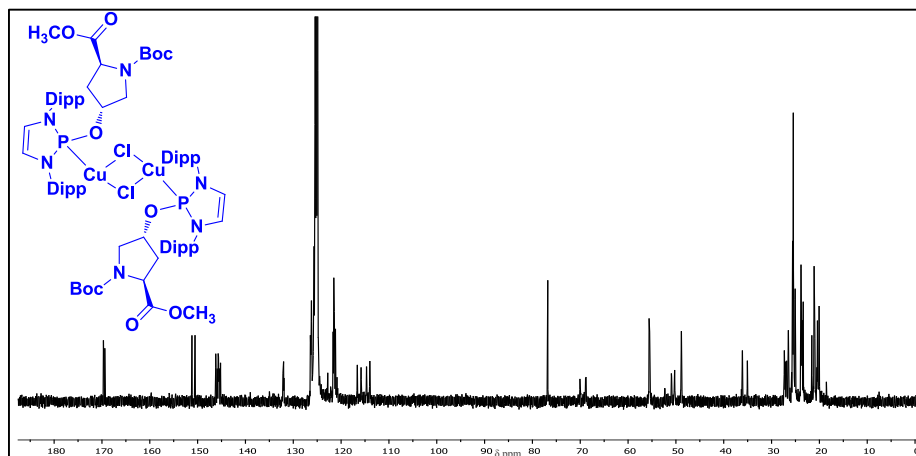
Complejo **3j**

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, C_6D_6)



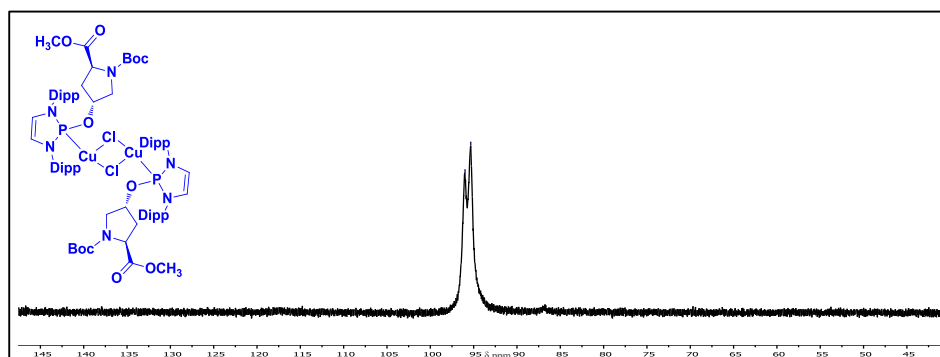
δ 1.00 (m, 24H, $(CH(CH_3)_2)$), 1.20 (m, 36H, $(CH(CH_3)_2)$), 1.33 (m, 12H, $(CH_2(CH_3))$), 1.42 (s, 9H, N-Boc), 1.45 (s, 9H, N-Boc), 1.53 (m, 12H, $CH(CH_3)_2$), 1.63 (m, 12H, $CH(CH_3)_2$), 2.19 (m, 2H, CH_2 Prolina) A, 2.24 (m, 2H, CH_2 Prolina) A, 2.55 (m, 2H, CH_2 Prolina) B, 2.56 (m, 2H, CH_2 Prolina) B, 3.13 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.20 (s, 18H, $(CH_3)_3CO_2$) A, 3.27 (s, 18H, $(CH_3)_3CO_2$) B, 3.28 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.44 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.58 (m, 10H, $CH(CH_3)_2$), 3.63 (m, 2H, CH_2 Prolina) A, 3.75 (m, 2H, CH_2 Prolina) A, 3.95 (m, 2H, CH_2 Prolina) B, 4.07 (m, 2H, CH_2 Prolina) B, 4.35 (m, 2H, (CH_2CO_2Me)) A, 4.62 (m, 2H, (CH_2CO_2Me)) B, 5.13 (m, 4H, $CHOP$), 5.72 (m, 4H, CHN) A, 5.77 (m, 4H, CHN) B, 6.96-7.04 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.04-7.12 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.16-7.24 (m, 12H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



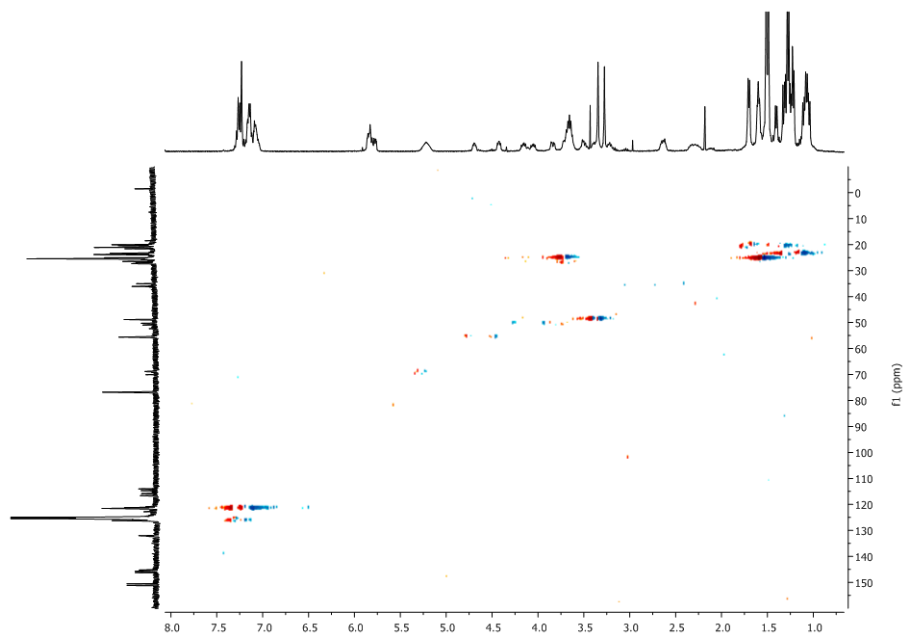
δ 23.2, 23.6, 24.1, 24.3, 26.6, 26.6, 26.8, 26.8, 26.9, 27.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.2, 28.3, 28.4, 28.6, 28.6 (N-Boc) A, 28.8 (N-Boc) B, 29.0, 29.6, 29.7, 30.0, 30.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.3 ($\text{CH}_{2\text{prolina}}$) A, 30.5 ($\text{CH}_{2\text{prolina}}$) B, 38.3 ($\text{CH}_{2\text{prolina}}$) A, 39.0 ($\text{CH}_{2\text{prolina}}$) B, 53.5 (CHCO_2Me), 54.1 (CHCO_2Me), 80.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.2$ Hz, CHOP), 117.5 (CHN) A, 117.5 (CHN) B, 124.0, 124.4, 124.6, 124.7, 124.8, 124.9, 129.2, 129.3, 135.2, 135.2, 135.3, 135.4, 148.4, 148.6, 148.8, 149.1, 149.3, 153.7, 154.2, 172.4, 172.9 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)



δ 95.3 (s) A, 96.0 (s) B.

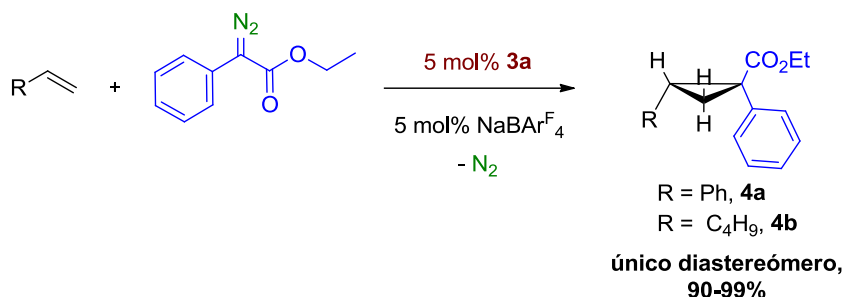
*Espectro de RMN de (^1H , ^{13}C)-HSQC de **3j** (C_6D_6)*



Análisis elemental calculado del complejo (**3j**) $\text{C}_{74}\text{H}_{108}\text{N}_6\text{P}_2\text{O}_{10}\text{Cu}_2\text{Cl}_2$: C, 59.19; H, 7.25; N, 5.60. Experimental: C, 59.03; H, 7.62; N, 5.26.

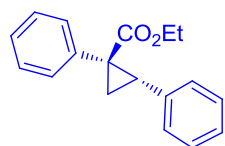
4.7. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Cu(I).

4.7.1. Reacciones de transferencia de carbenos a dobles enlaces.



En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el catalizador **3a** (0.0125 mmol), NaBAR^F₄ (0.0125 mmol), la olefina correspondiente (0.375 mmol) y 5 mL de DCM anhidro. Transcurridos 15 minutos, se adicionó el PhEDA (0.25 mmol) dividido en siete fracciones, adicionándose una fracción cada media hora. Posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (sílice; 20:1 éter de petróleo : acetato de etilo), obteniendo los productos **4a** y **4b**.

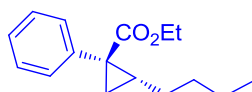
1.2-difenilciclopropanocarboxilato de etilo (**4a**).⁴⁵



RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.89 (dd, 1H, *J* = 4.9, 7.4 Hz, CHH), 2.15 (dd, 1H, *J* = 4.9, 7.4 Hz CHH), 3.12 (dd, 1H, *J* = 4.9, 7.5 Hz CH), 4.12 (m, 2H, CO₂CH_aH_bCH₃), 6.75 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.00-7.15 (m, 5H, CH_{Ar}). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 20.1, 32.9 37.5, 61.2 (CO₂CH₂CH₃), 126.2, 126.8, 127.6, 127.5, 128.0, 131.8, 134.8, 136.4, 173.7 (C=O). HRMS (ESI) *m/z*: Masa calculada para C₁₈H₁₈O₂Na [*M*+Na]⁺, 266.1307. Experimental [*M*+Na]⁺, 266.1312.

(45) Zeineddine, A.; Rekhroukh, F.; Sosa Carrizo, E. D.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1306.

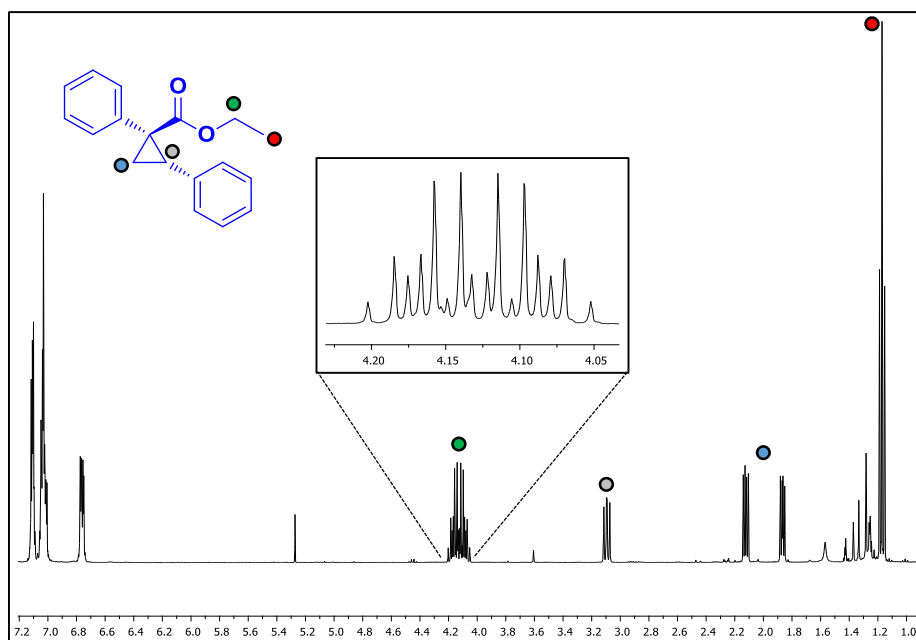
2-butil-1-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (**4b**).⁴⁶



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.48-0.55 (m, 1H, CHH), 0.81 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.08 (dd, 1H, $J = 6.5, 4$ Hz CHH), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.18-1.25 (m, 2H, CH_2), 1.27-1.38 (m, 4H, CH_2), 1.80 (ddt, 1H, $J = 9.0, 6.5, 6.2$ Hz), 4.09 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 7.22-7.31 (m, 5H_{Ar}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0, 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.2, 22.3, 28.4, 29.9, 31.3, 33.7, 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 126.8, 127.8, 131.3, 136.5, 174.7 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS (ESI) m/z : Masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 269.1517. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 269.1512.

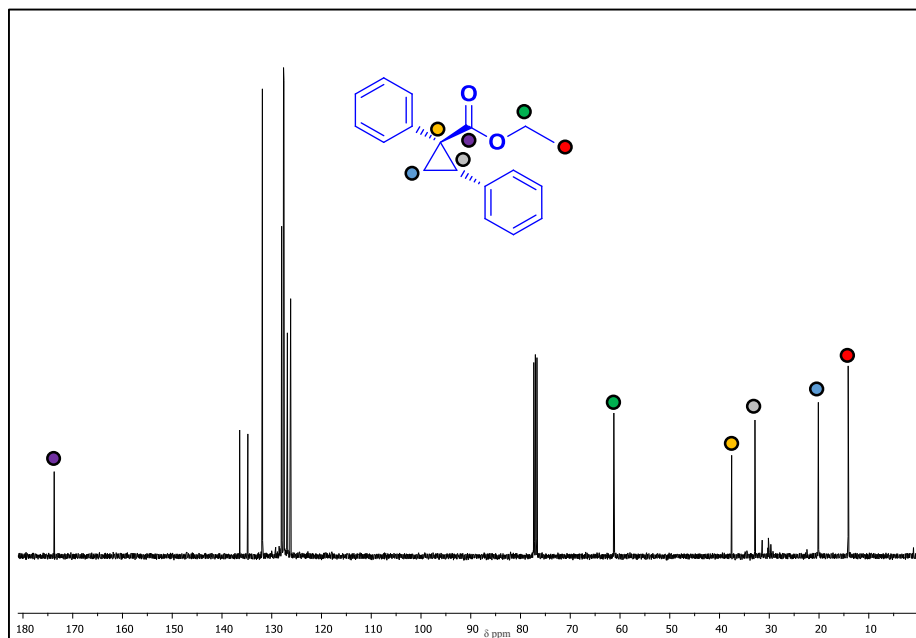
1.2-difenilciclopropanocarboxilato de etilo (**4b**)

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



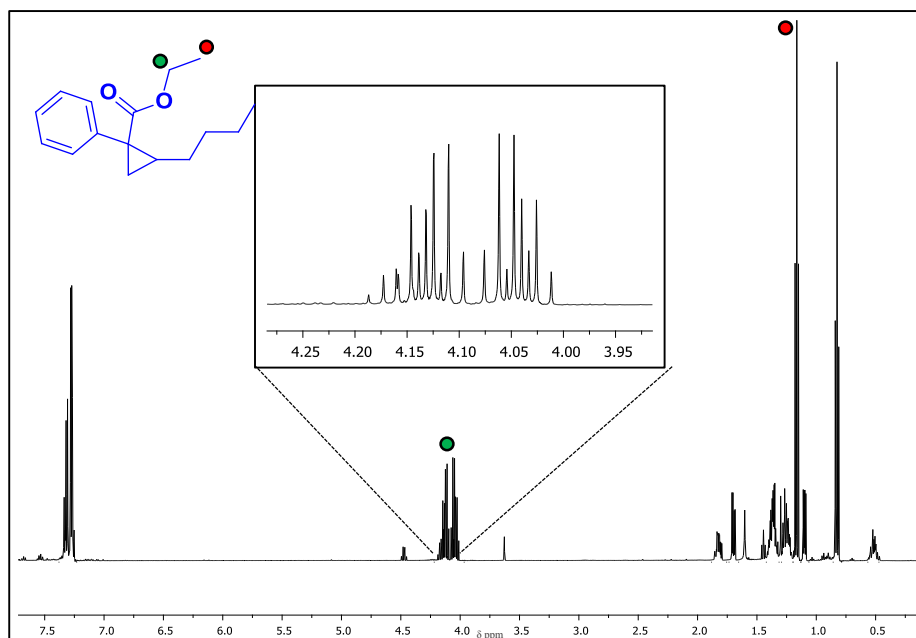
(46) Corma, A.; Iglesias, M.; Llabrés i Xamena, F. X.; Sánchez, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9789.

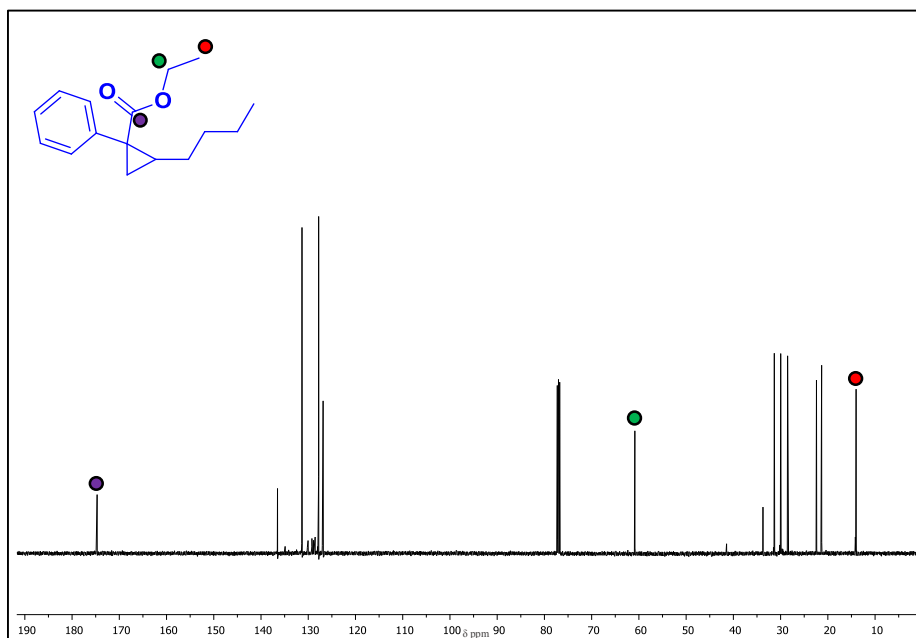
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



2-butil-1-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (**4a**)

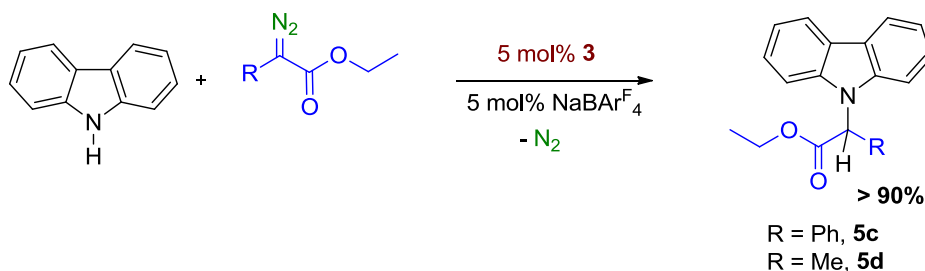
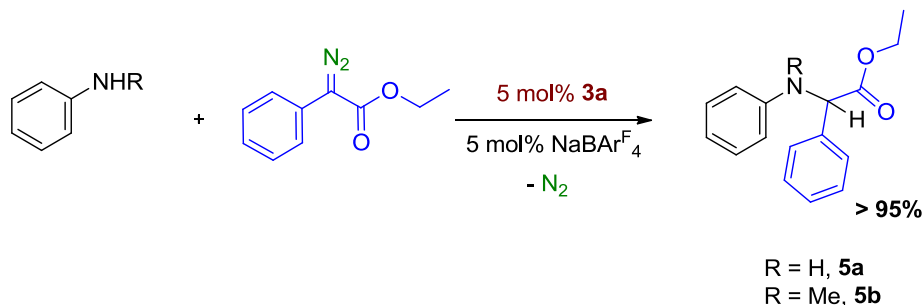
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



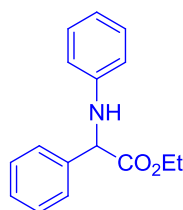
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

4.7.2. Reacciones de transferencia de carbenos a enlaces N-H.

El procedimiento seguido en las reacciones de funcionalización de enlaces N-H es el mismo que el descrito en el apartado 3.6.1, permitiendo la obtención de los productos **5a**, **5b**, **5c** y **5d**. La relación enantiomérica fue medida por HPLC quiral utilizando una columna LUX[®] 3 μm i-cellulose-5; eluyente [hexano/isopropanol] (95:5), 0.5 mL/min. Los datos espectroscópicos de los productos **5a**, **5b** coinciden con los ya descritos en la bibliografía.³⁵



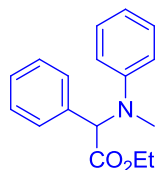
2-(fenilamino)-2-fenilacetato de etilo (**5a**).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.20 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 5.10 (s, 1H, PhCHCO_2), 6.57-6.60 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.64-6.74 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.12-7.17 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.52-7.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz,

CDCl_3): δ 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.8 (CO_2CHCPh), 113.4, 118.1, 127.2, 128.2, 128.8, 129.3, 137.7, 146.0, 171.9 (CCO_2Et).

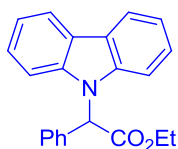
2-(metilfenilamino)-2-fenilacetato de etilo (**5b**).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.82 (s, 3H), 4.27 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 5.67 (s, 1H), 6.81-6.86 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.89-6.92 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.42-7.44 (m, 7H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ

14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.6, 61.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 65.7, 113.5, 118.0, 128.0, 128.4, 128.6, 129.3, 135.8, 149.9, 171.9 (CCO_2Et).

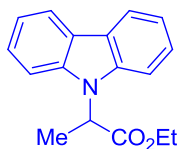
2-(9H-carbazol-9-il)-2-fenilacetato de etilo (**5c**).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.31 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 6.64 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.26-7.32 (m, 6H, CH), 7.33-7.37 (m, 3H, CH), 7.38 (d, 1H, CH), 7.40 (t, 1H, CH), 7.41 (d, 1H, CH), 8.18 (m, 1H, CH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 (CHCO_2Et), 62.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 110.3, 119.7, 120.2, 123.6, 125.7, 125.8, 127.4, 128.3, 128.7, 134.2, 140.3, 169.3 (CCO_2Et).

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1743$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : Masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 352.1313. Experimental: $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 352.1308.

2-(9H-carbazol-9-il)propianoato de etilo (**5d**).

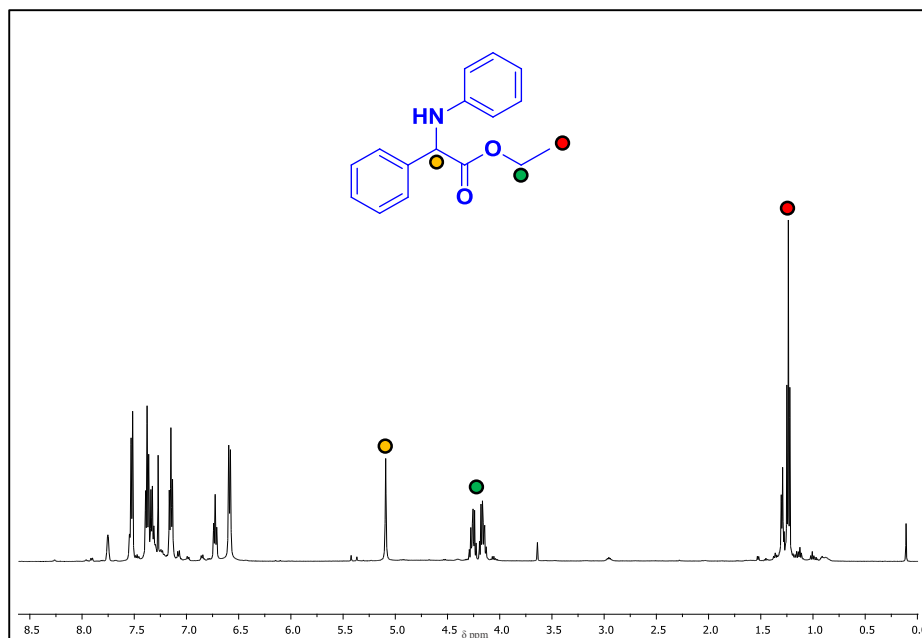


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (t, 3H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.82 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CHCO_2), 4.17 (q, 2H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 5.40 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH_3CHCO_2), 7.18-7.30 (m, 2H, CH), 7.33-7.49 (m, 4H, CH), 8.09 (m, 2H, CH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.04 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.3 (CH_3CH), 52.2 (CHCO_2Et), 61.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 109.2, 110.5, 119.3, 119.3, 120.2, 120.3, 123.3, 125.6, 125.7, 139.4, 139.5, 171.0 (CCO_2Et).

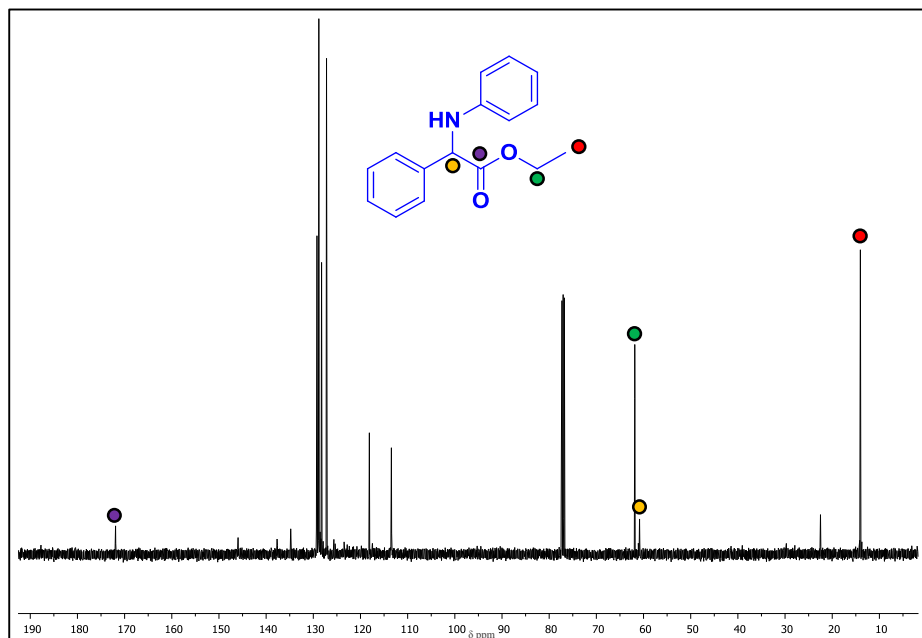
IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1732$ cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : Masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 290.1157. Experimental: $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 290.1152.

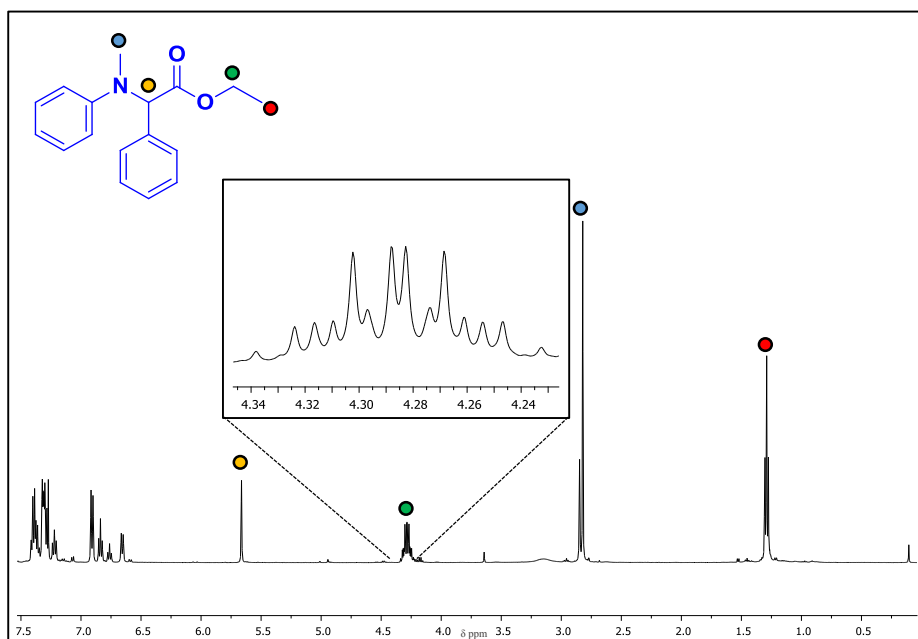
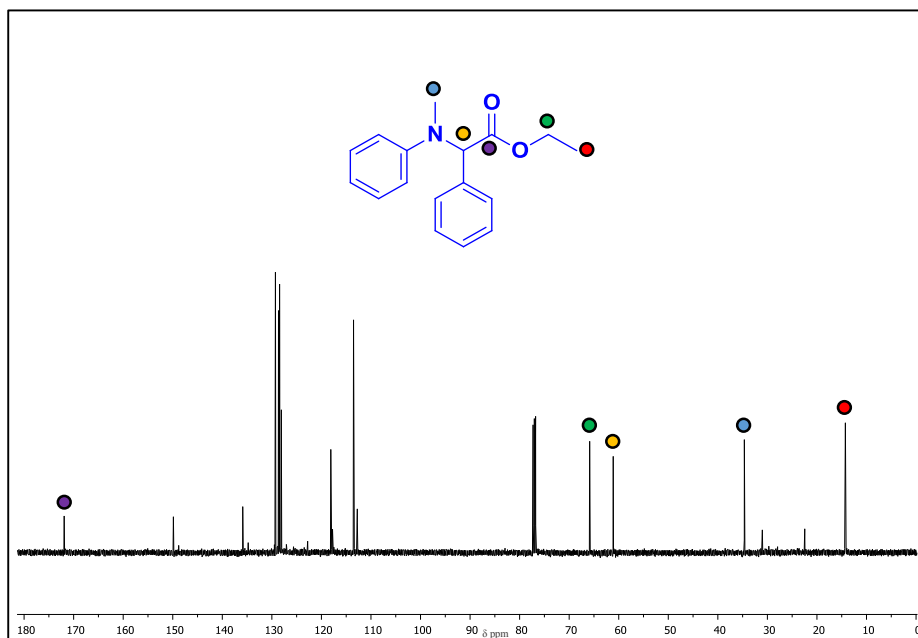
2-(fenilamino)-2-fenilacetato de etilo (**5a**)

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



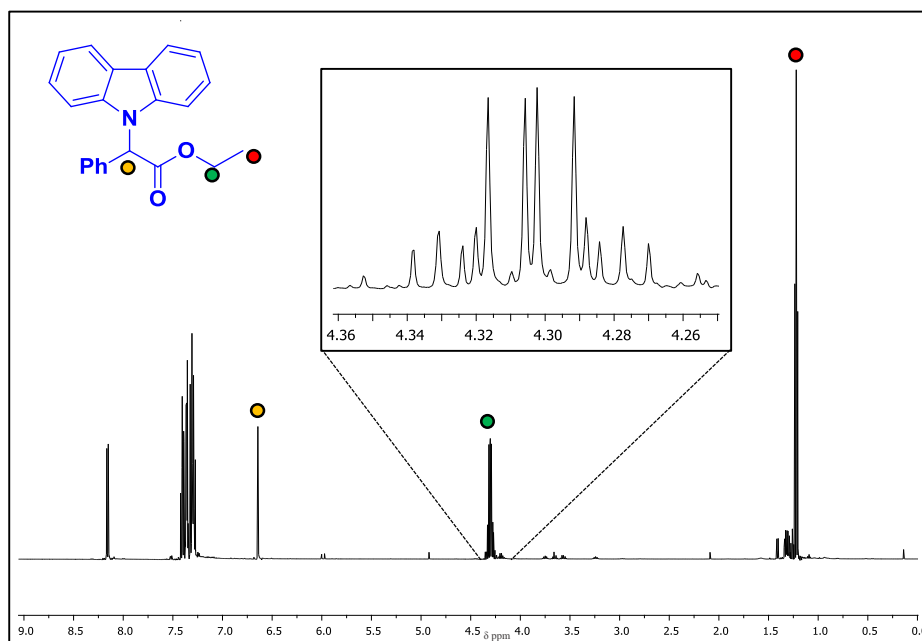
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



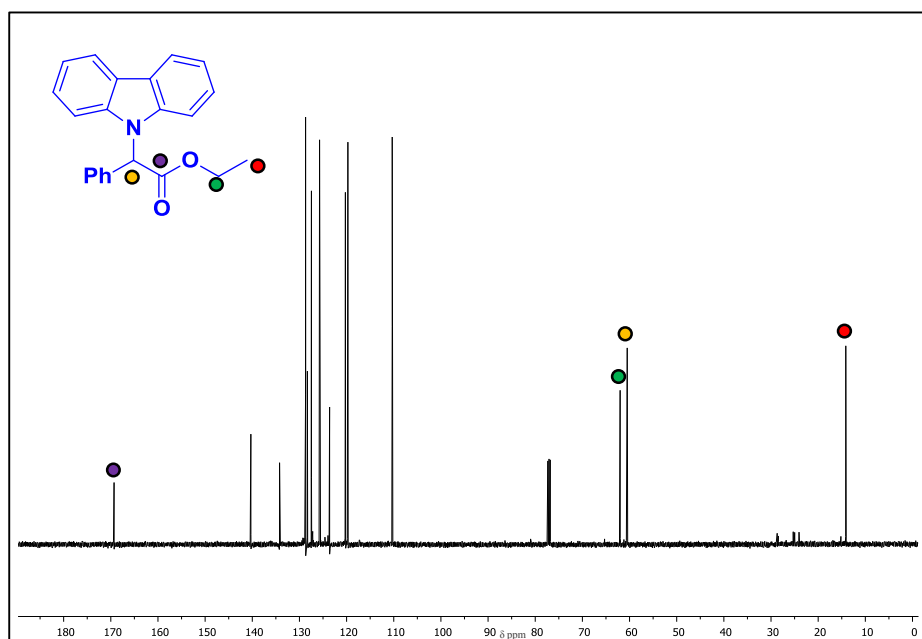
2-(metilfenilamino)-2-fenilacetato de etilo (**5b**)Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

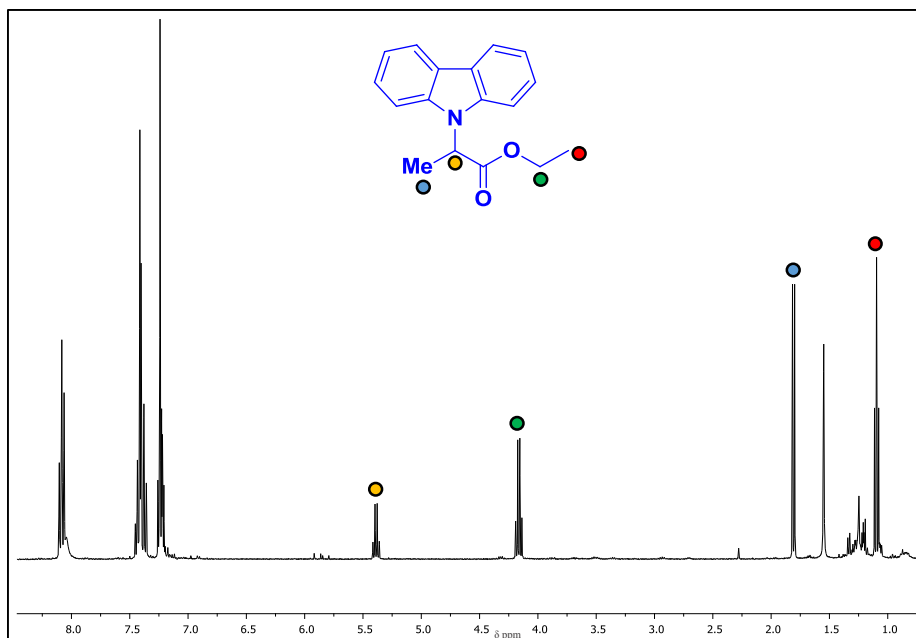
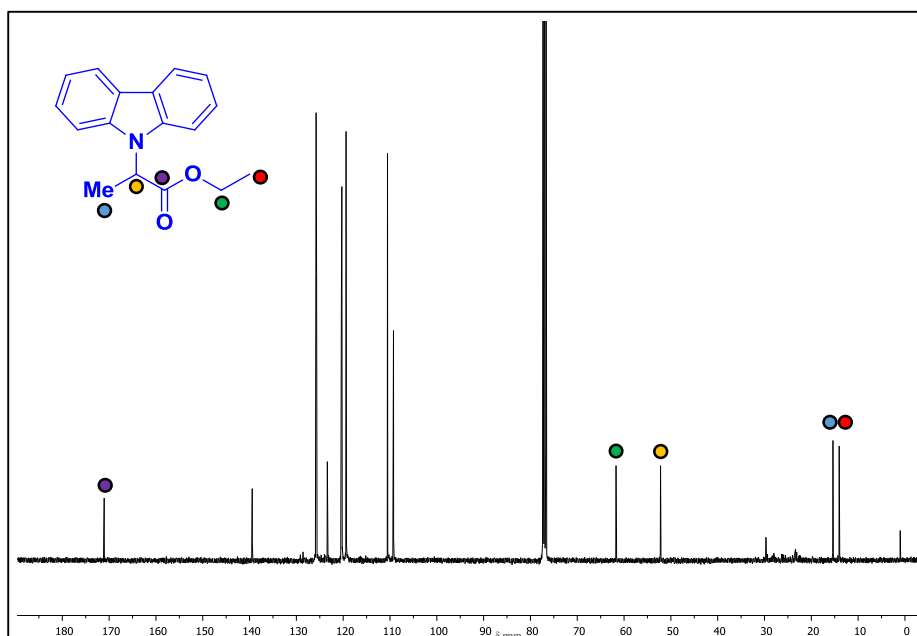
2-(9H-carbazol-9-il)-2-fenilacetato de etilo (**5c**).

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)



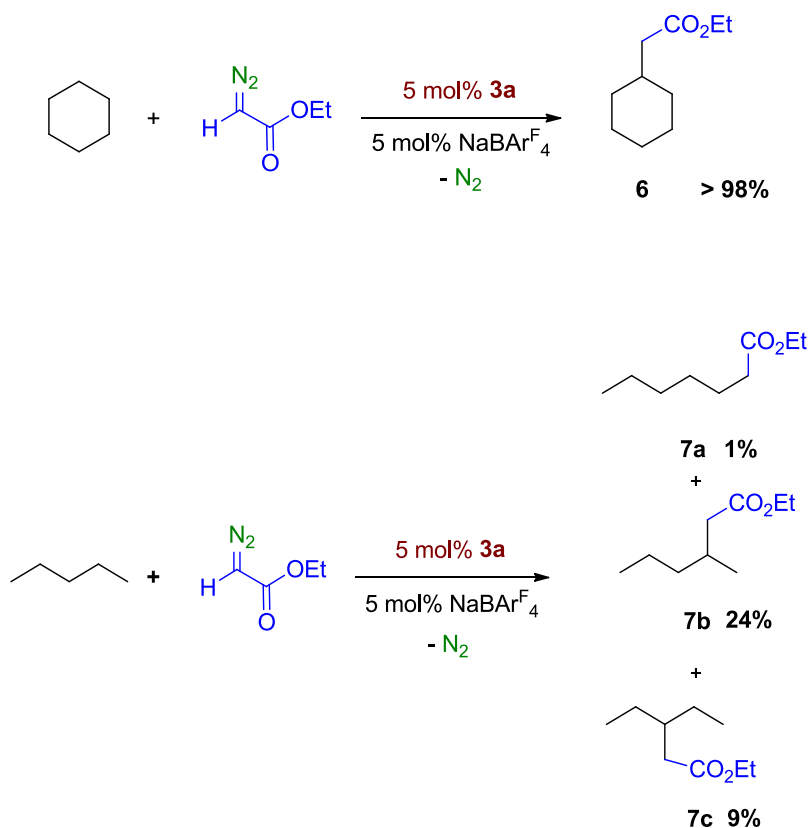
Espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$)



2-(9H-carbazol-9-il)propianoato de etilo (**5d**)Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

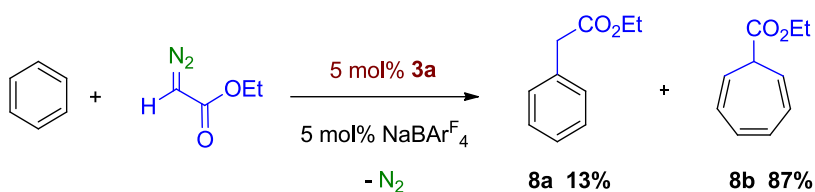
4.7.3. Reacciones de transferencia de carbenos a alcanos.

En un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético se ubicaron el complejo **3a** (5 mol%) y NaBAR^F₄ (5 mol%). A continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 10 mL del alcano correspondiente y 4 mL de DCM anhidro, antes de comenzar la inyección, durante 12 h, de una disolución EDA (0.5 mmol) en 10 mL del alcano. Las mezclas de reacción se analizaron mediante cromatografía de gases y RMN de ¹H. El compuesto **6** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo, mientras que para los productos **7a**, **7b** y **7c** el rendimiento no superó el 30%.



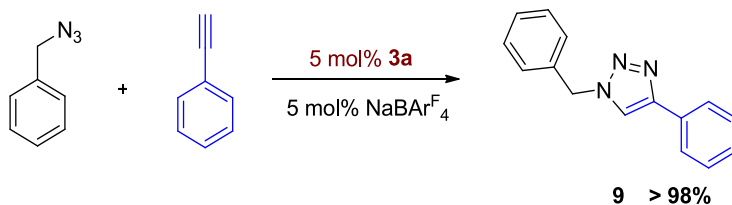
4.7.4. Reacciones de transferencia de carbenos a areno.

El procedimiento seguido en la reacción de activación del benceno es el mismo que el descrito en el apartado 3.6.2 para alcanos. Al terminar la reacción el disolvente se eliminó bajo presión reducida y se analizó el bruto de reacción mediante RMN de ^1H , empleando benzaldehído como patrón interno. Los compuestos **8a** y **8b** se identificaron por comparación a lo descrito en la bibliografía,^{30b} obteniéndose un rendimiento del 13% para **8a** y 87% para **8b**.



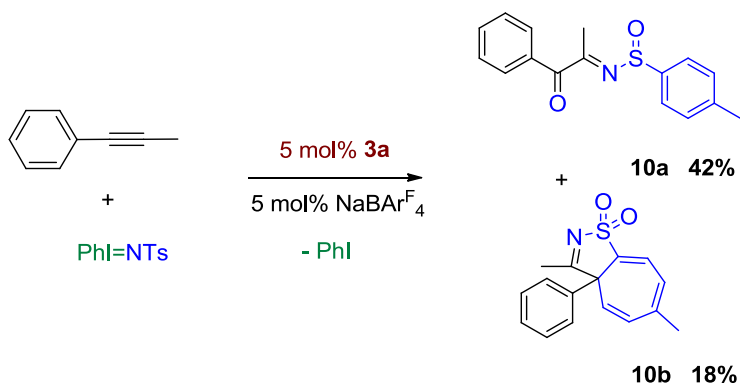
4.7.5. Cicloadición de alquinos a azidas catalizadas por Cu(I).

En un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el complejo **3a** (5 mol%), NaBARF₄ (5 mol%), benzofenil azida (0.125 mL), fenilacetileno (0.11 mL) y 4 mL de DCM anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo, y tras eliminar el disolvente, el bruto de reacción se analizó por RMN de ^1H . El compuesto **9** se identificó por comparación a lo descrito en la bibliografía,³¹ obteniéndose con un rendimiento superior al 98%.

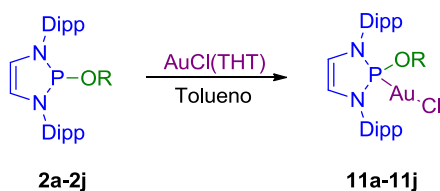


4.7.6. Transferencia de nitrenos a alquinos.

En un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el complejo **3a** (5 mol%), $\text{NaBAr}^{\text{F}}_4$ (5 mol%), 1-fenil-1-propino (2 mmol) y 4 mL de DCM anhidro. A continuación, se añadió el PhINTs en una única fracción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a vacío y el bruto de reacción se analizó por RMN de ^1H comparándose con lo descrito en la bibliografía.³² Los compuestos **10a** y **10b** se obtuvieron en una relación 70:30 con un rendimiento del 60%.



4.8. Procedimiento general para la síntesis de los complejos metálicos de Au(I).



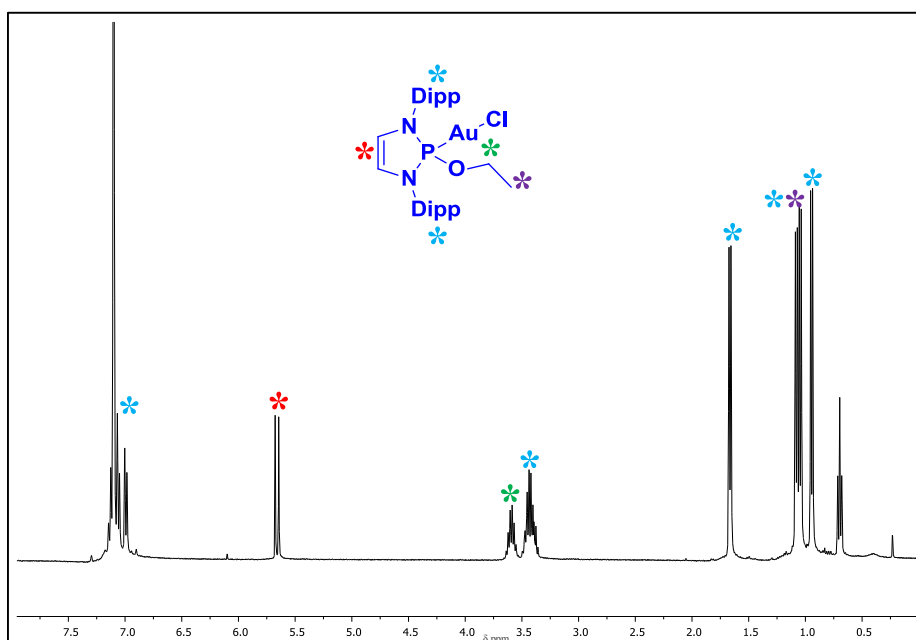
En un tubo Schlenk equipado con un agitador magnético se disolvió 1 mmol del ligando ADAP en 5 mL de tolueno, previamente destilado, bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la mezcla de reacción se añadió 1 mmol de $\text{AuCl}(\text{THT})$ en ausencia de luz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

12 h. Transcurrido este tiempo, la disolución que resulta tras filtrar se llevó a sequedad. El crudo de reacción se lavó con hexano obteniéndose un sólido beige, que se cristalizó desde una mezcla 1:1 DCM/hexano dando lugar a los complejos de oro **11a-11j** con un rendimiento entre el 75-90%.

4.9. Caracterización de los complejos de Au(I).

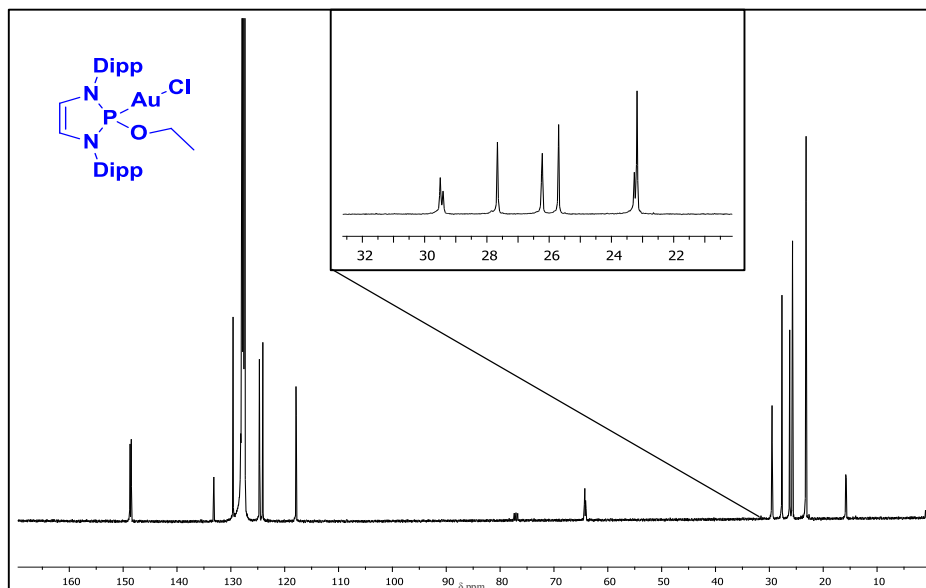
Complejo 11a

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



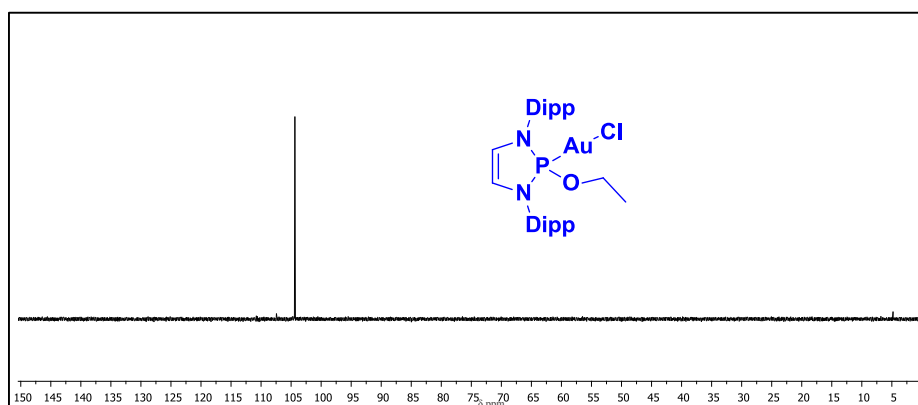
δ 1.12 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.28 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (d, 6H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.33 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.52 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.07 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.03 (dd, 2H, $J_{\text{H-P}} = 12.7$ Hz, CHN), 7.22 (d, 4H, CH_{Ar}), 7.37 (m, 2H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



δ 16.2 (OCH_2CH_3), 23.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, POCH_2CH_3), 118.2 (CHN), 124.1, 124.7, 129.5, 129.6, 132.9, 133.1, 148.9, 149.0. (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3)

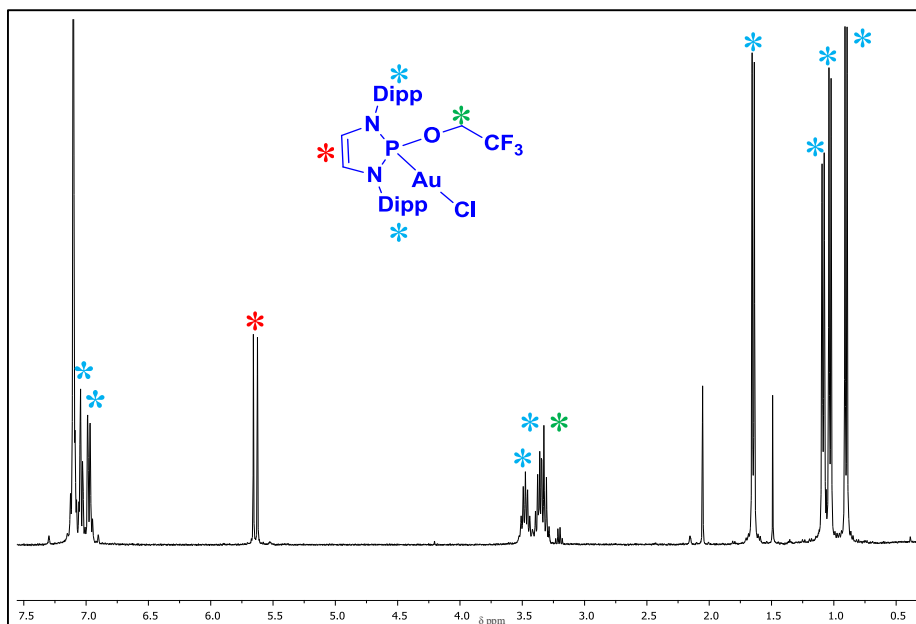


δ 104.3 (s)

Análisis elemental calculado del complejo (**11a**) $C_{28}H_{41}AuClN_2OP$: C, 49.09; H, 6.03; N, 4.09. Experimental C, 48.99; H, 6.10; N, 4.09.

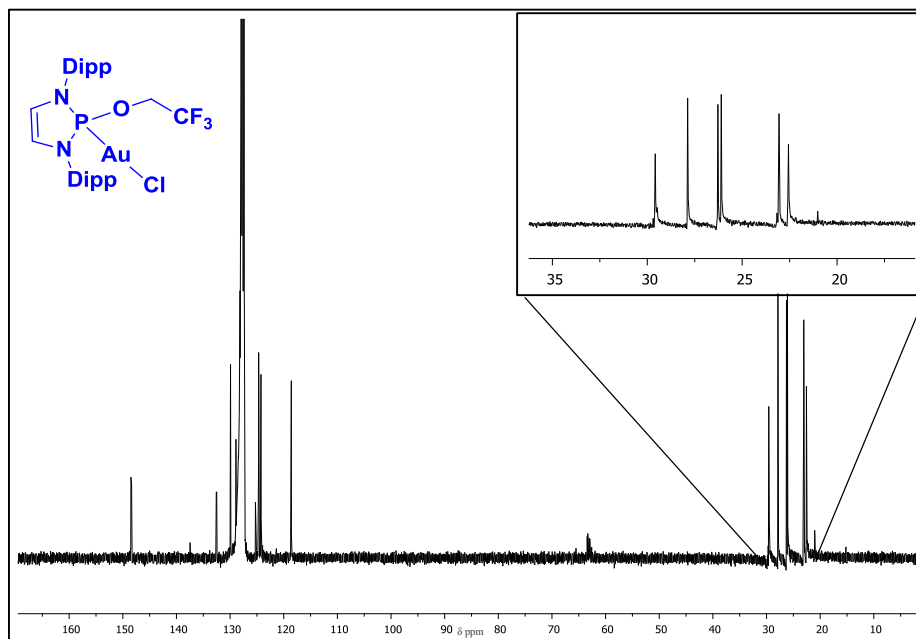
Complejo 11b

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)



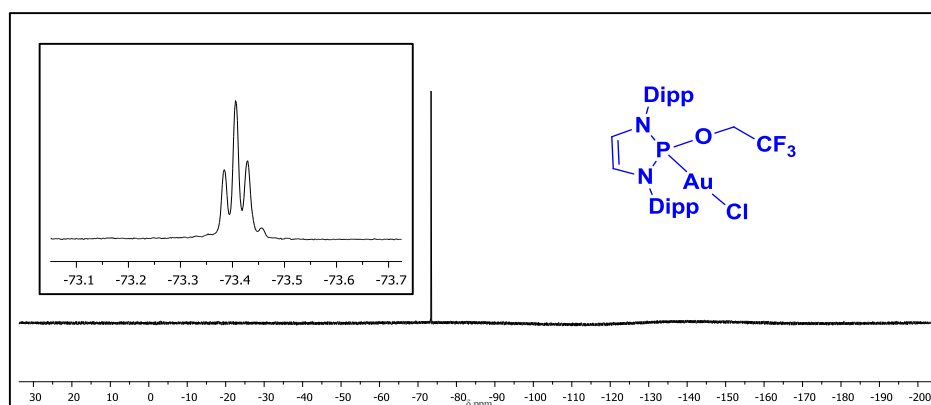
δ 0.90 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.03 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.09 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.65 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.33 (q, 2H, $J_{H-F} = 8.3$ Hz, CH_2CF_3), 3.36 (hept, 2H, $J = 6.7$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.48 (hept, 2H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 5.64 (d, 2H, $J_{H-P} = 13.1$ Hz, CHN), 6.89-7.16 (m, 6H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

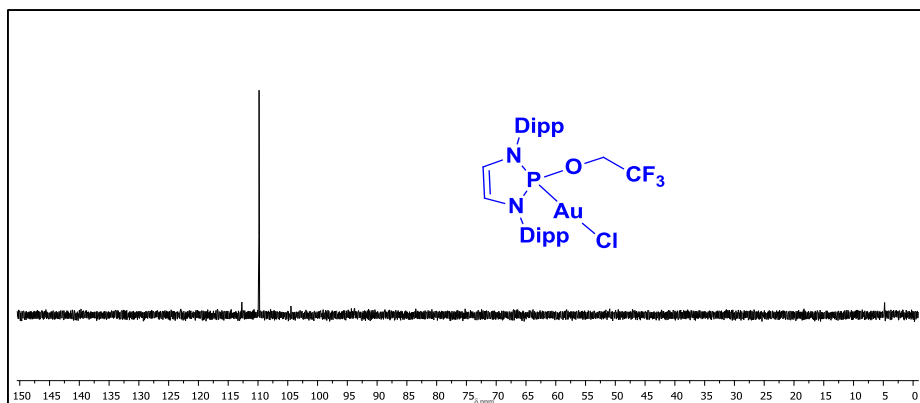


δ 22.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 63.2 (dq, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz, CH_2CF_3), 118.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz, CHN), 124.2, 124.7, 125.3, 128.1, 128.9, 129.9, 132.5, 132.6, 148.6 (C_Ar)

Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)



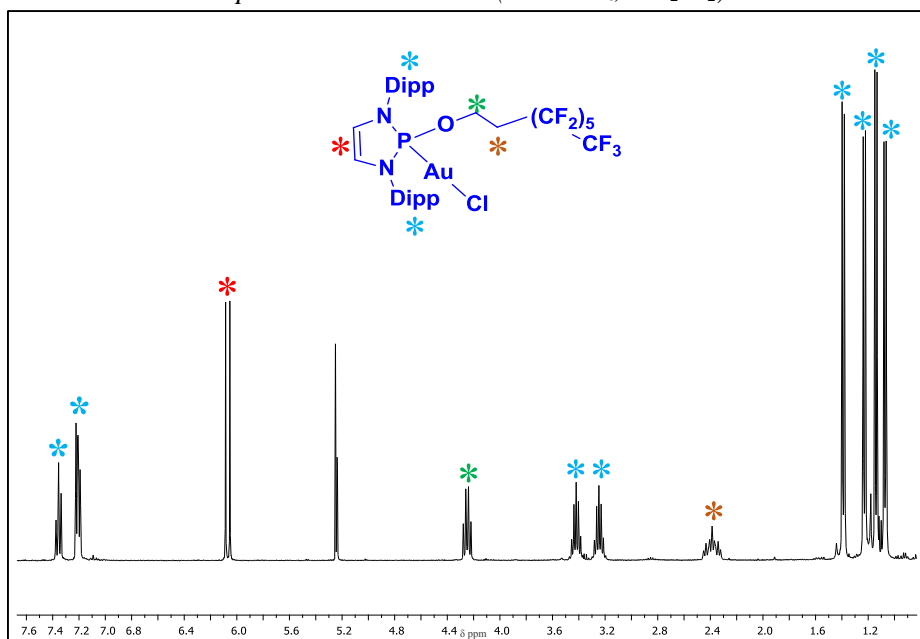
δ -73.4 (t, CH_2CF_3 , $J_{\text{H-F}} = 8.3$ Hz).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3)

δ 110.0 (s).

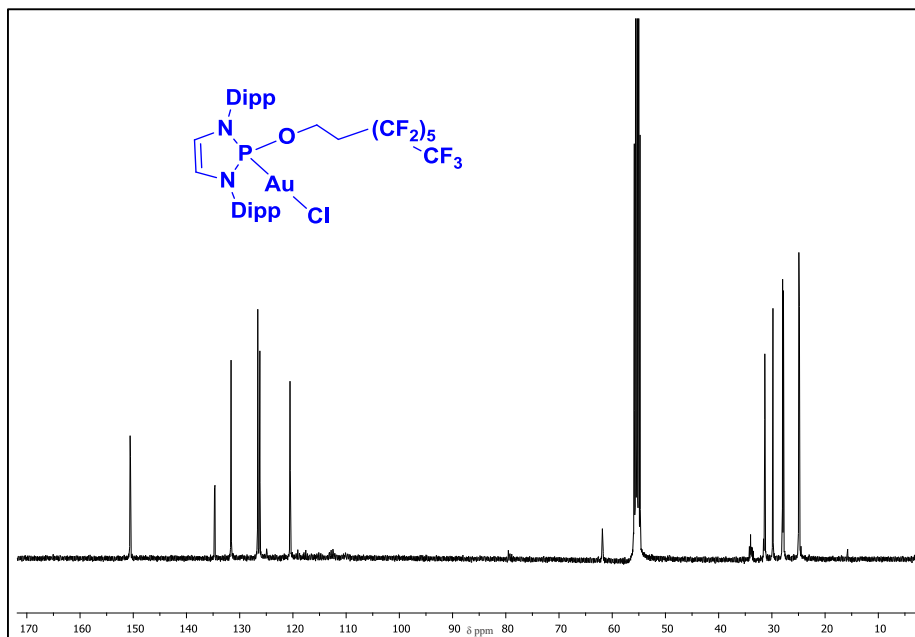
Análisis elemental calculado del complejo (**11b**) $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{AuClF}_3\text{N}_2\text{OP}$: C, 45.51; H, 5.18; N, 3.79. Experimental: C, 46.49; H, 5.20; N, 3.66.

Complejo 11c

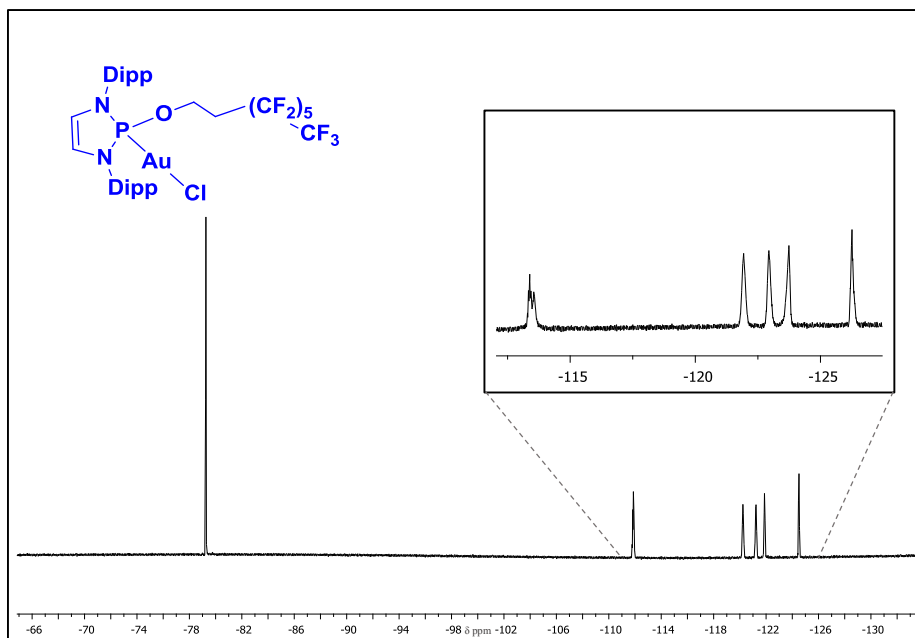
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2)

δ 1.15 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 1.22 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 1.31 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 1.47 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (m, 2H, $J = 7.1$, $J_{\text{H-F}} = 10.0$ Hz, CH_2CF_2), 3.34 (hept, 2H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (hept, 2H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.35 (dt, 2H, $J = 7.1$ (OCH₂)), 6.15 (d, 2H, $J_{\text{H-P}} = 12.9$ Hz, CHN), 7.26-7.37 (m, 6H, CH_{Ar}).

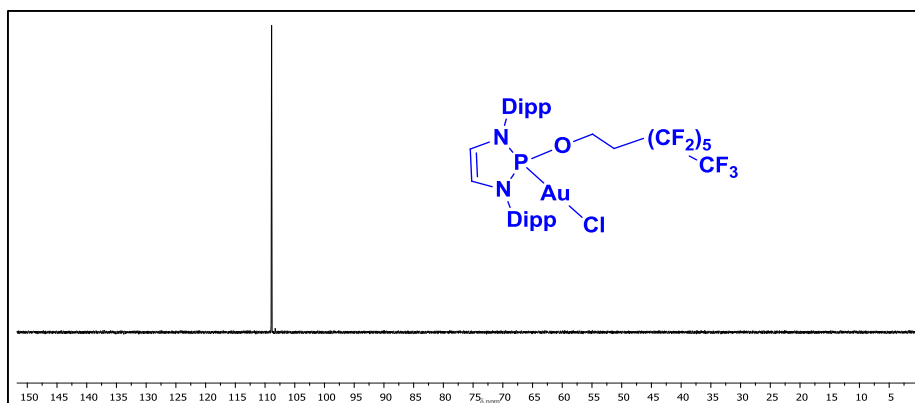
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2)



δ 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.0 (dq, CH_2CF_2), 62.0 (m, OCH₂), 120.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz, CHN), 124.2, 124.3, 129.6, 129.7, 132.7, 132.8, 149.0 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_2Cl_2)

δ -79.2 (t, $J = 10.0$, $-\text{CF}_3$), -111.8 (m, $-\text{CF}_2^-$), -120.2 (m, $-\text{CF}_2$), -121.2 (m, $-\text{CF}_2$), -122.8 (m, $-\text{CF}_2^-$), -124.4 (m, $-\text{CF}_2$).

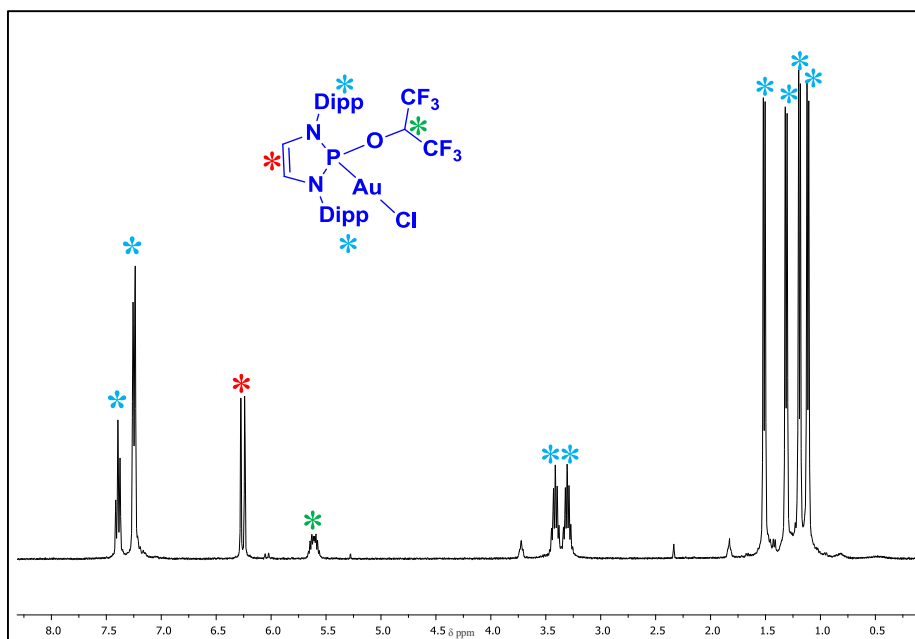
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CD_2Cl_2)

δ 107.0 (s).

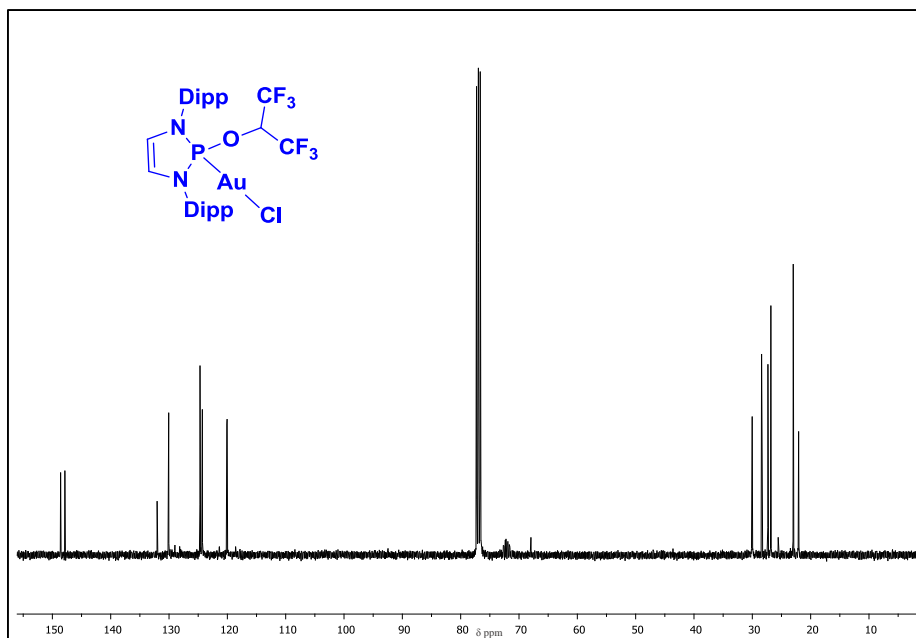
Análisis elemental calculado del complejo (**11c**) $C_{34}H_{40}AuClF_{13}N_2OP$: C, 40.71; H, 4.02; N, 2.79. Experimental: C, 40.66; H, 3.90; N, 2.78.

Complejo **11d**

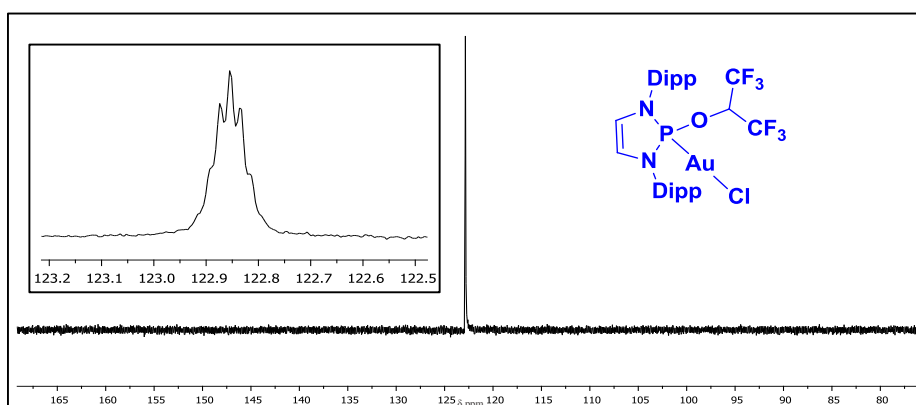
Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_2Cl_2)



δ 1.11 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.19 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.31 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.51 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.31 (hept, 2H, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.41 (hept, 2H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 5.61 (m, 1H, $J_{H-F} = 8.8$ Hz, $CH(CF_3)_2$), 6.20 (d, 2H, $J_{H-P} = 13.2$ Hz, CHN), 7.25-7.39 (m, 6H, CH_{Ar}).

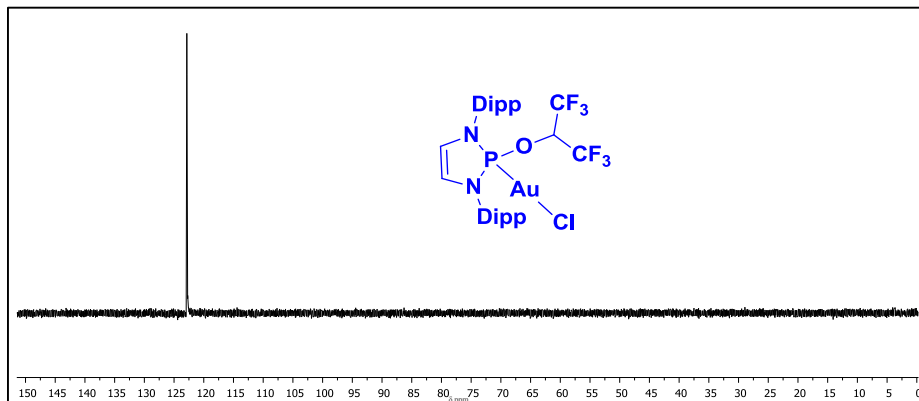
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2)

δ 22.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 67.9 (m, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$), 120.0 (d, $J_{P,C} = 5.5$ Hz, CHN), 124.2, 124.7, 130.0, 132.0, 147.8, 148.4 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CD_2Cl_2)

δ -122.95 (m, 6F, $(\text{CF}_3)_2$).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CD_2Cl_2)

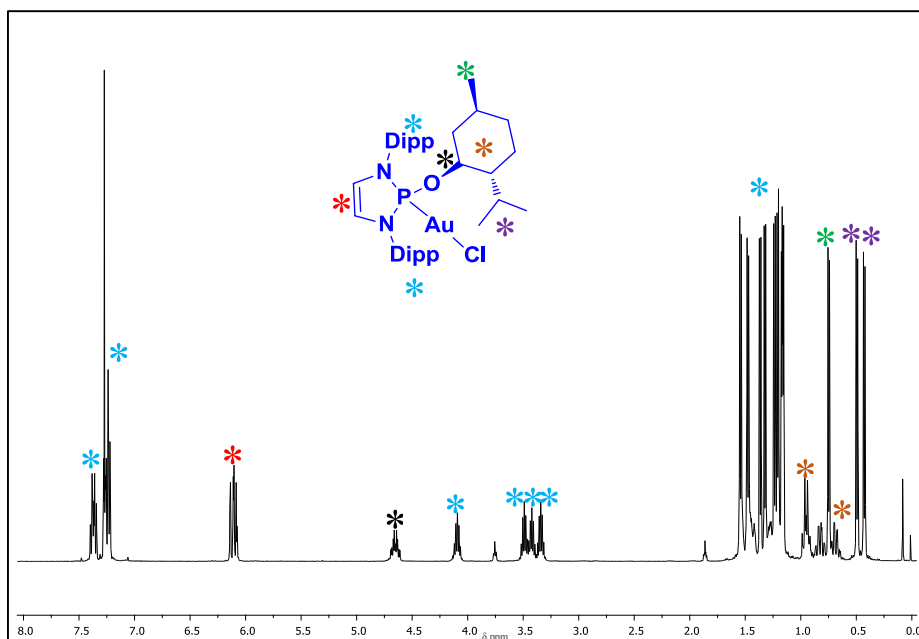


δ 122.8 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11d**) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{AuClF}_6\text{N}_2\text{OP}$: C, 43.16; H, 4.62; N, 3.47. Experimental: C, 43.09; H, 4.58; N, 3.36.

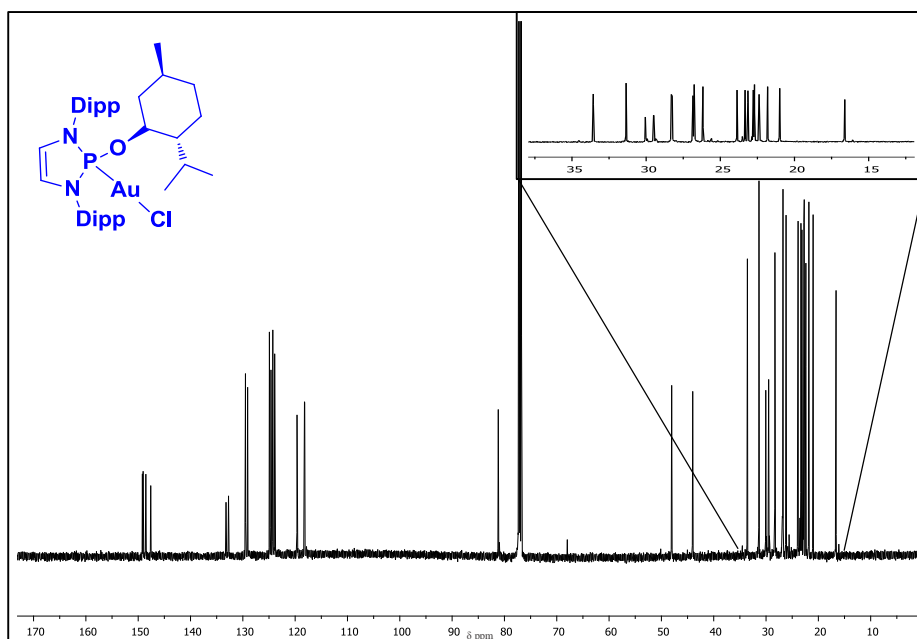
Complejo **11e**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



δ 0.39 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_{\text{ment}}$), 0.46 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_{\text{ment}}$), 0.55 (m, 1H, $(\text{CHCCH}_3)_{\text{ment}}$) 0.72 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_{\text{ment}})$), 0.78 (m, 2H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{\text{ment}}$), 0.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (m, 2H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{\text{ment}}$), 1.13 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (m, 1H, $(\text{CHCH}_3)_{\text{ment}}$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.91 (m, 2H, $\text{OCHCH}_2_{\text{ment}}$), 2.99 (hept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.44 (hept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.73 (hept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.97 (hept, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.56 (m, 1H, $(\text{CH-O})_{\text{ment}}$), 6.08 (dd, 2H, $J_{H-P} = 13.3$ Hz, CHN), 7.11-7.45 (m, 6H, CH_{Ar}).

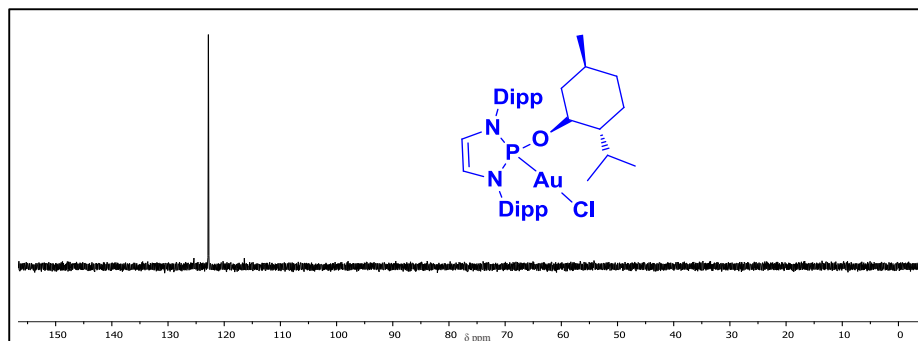
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



δ 16.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2_{\text{ment}}$), 21.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2_{\text{ment}}$), 21.7 ($\text{CH}_2(\text{CH}_3)_{\text{ment}}$), 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 78.8 (d, J_{C-P})

= 14.2, CHOP), 117.3 (CHN), 120.6 (CHN), 123.4, 124.1, 124.4, 128.5, 135.5, 135.7, 146.8, 148.1, 148.3, 148.8, 149.3 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ (162 MHz, $CDCl_3$)

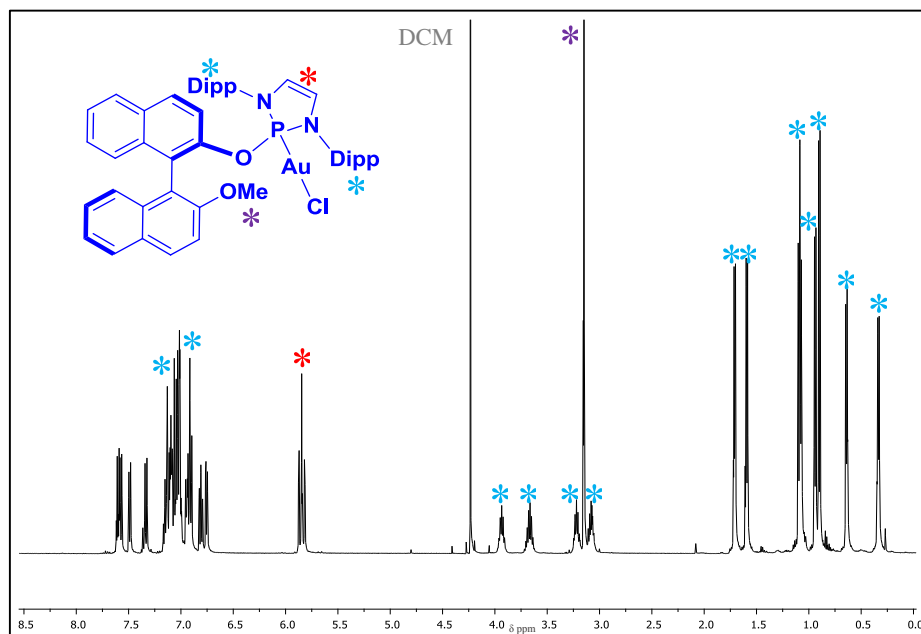


δ 122.8 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11e**) $C_{36}H_{55}AuClN_2OP$: C, 54.37; H, 6.97; N, 3.52. Experimental: C, 55.00; H, 7.63; N, 3.87.

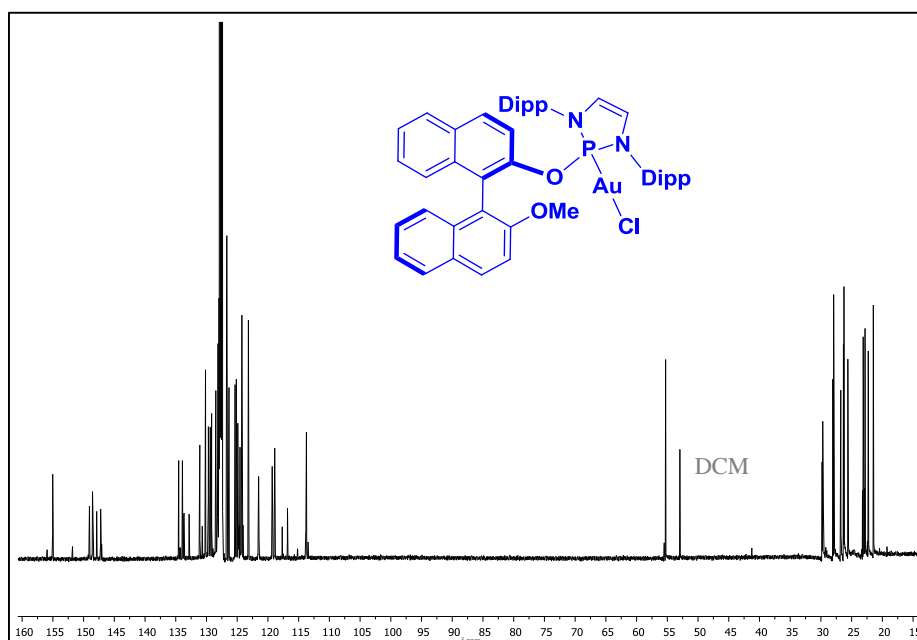
Complejo **11f**

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, C_6D_6)



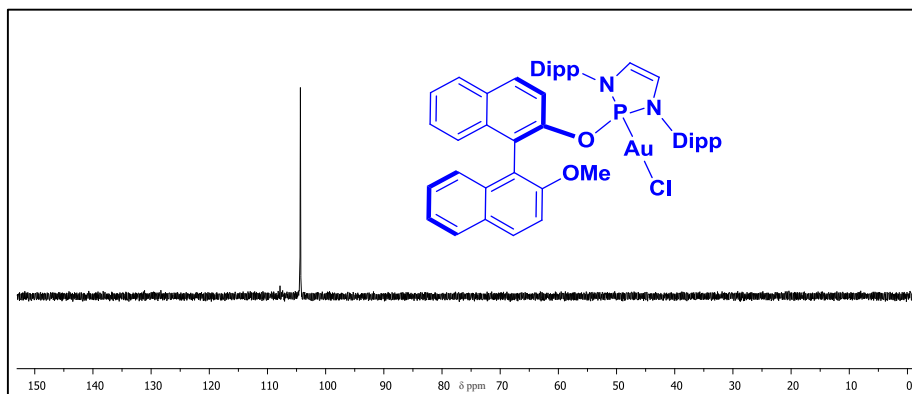
δ 0.3 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.61 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.68 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.05 (hept, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.12 (s, 1H, CH_3O), 3.19 (hept, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.64 (hept, 1H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.89 (hept, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.82 (dd, 2H, $J_{\text{H-P}} = 12.2$ Hz, $J = 3.4$ Hz, CHN), 6.70-7.59 (m, 18H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6)



δ 21.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 53.0 (d, $J = 7.3$ Hz, POCH), 55.2 (CH_3O), 118.8 (d, CHN , $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 119.3 (d, CHN , $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz), 121.5, 123.1, 124.2, 124.5, 124.7, 124.8, 125.1, 125.3, 126.2, 126.3, 128.1, 129.1, 129.3, 129.3, 130.1, 132.7, 133.7, 133.9, 134.5, 136.06, 147.1, 147.2, 147.8, 148.4, 148.5, 148.6, 148.7, 149.0, 149.1, 155.0, 155.1 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6)

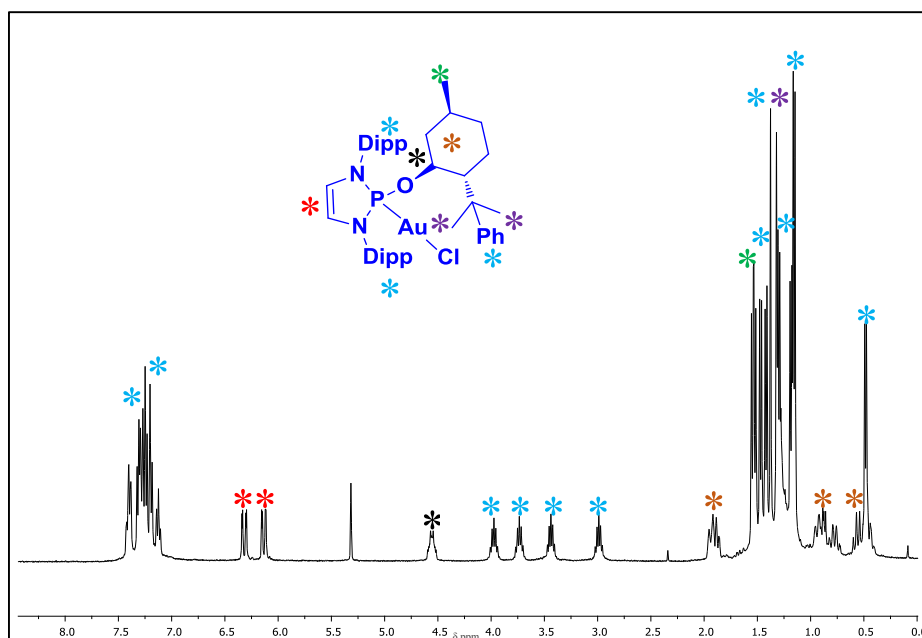


δ 104.3 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11f**) $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{AuClN}_2\text{O}_2\text{P}$: C, 60.10; H, 5.47; N, 2.98. Experimental: C, 60.87; H, 5.92; N, 3.05.

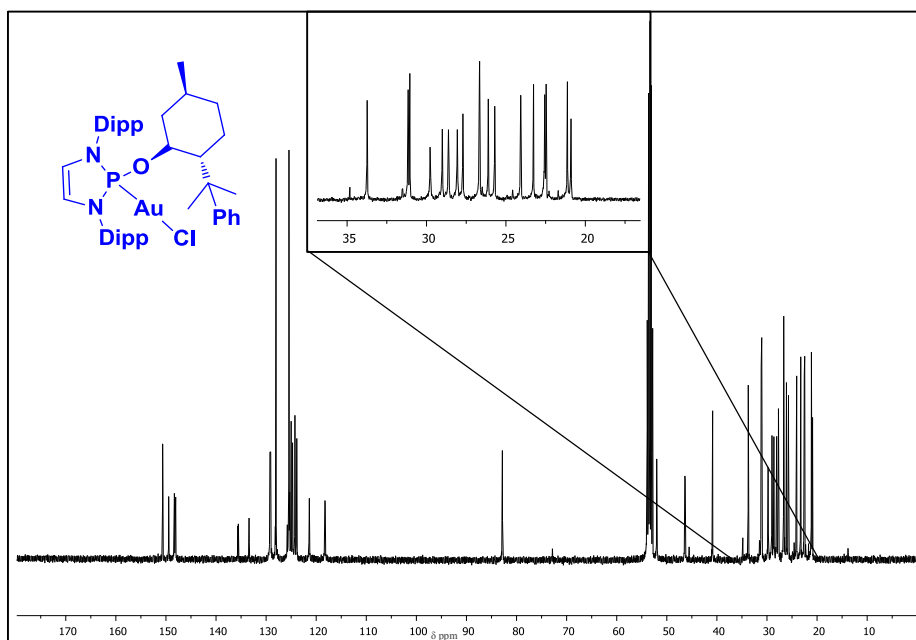
Complejo **11g**

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2)



δ 0.48 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_{\text{ment}})$, 0.55 (m, 1H, $(\text{CHCH}_3)_{\text{ment}}$, 0.78 (m, 2H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{\text{ment}}$, 0.81 (m, 2H, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{\text{ment}}$, 0.83 (m, 1H, $(\text{CHC}(\text{CH}_3)_2)_{\text{ment}}$, 1.15 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_{\text{ment}}$), 1.37 (s, 3H, $(\text{C}(\text{CH}_3)_{\text{ment}})$, 1.42 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.91 (m, 2H, $\text{OCHCH}_2)_{\text{ment}}$, 3.30 (hept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 (hept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.46 (hept, 1H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.10 (hept, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.66 (m, 1H, $(\text{CH}_2\text{-O})_{\text{ment}}$, 6.13 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}}=14.3$ Hz, CH), 6.31 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}}=14.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, CH), 7.12 (t, 2H, CH_{Ar}), 7.19 (d, 2H, CH_{Ar}), 7.22-7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.36-7.45 (m, 2H, CH_{Ar}).

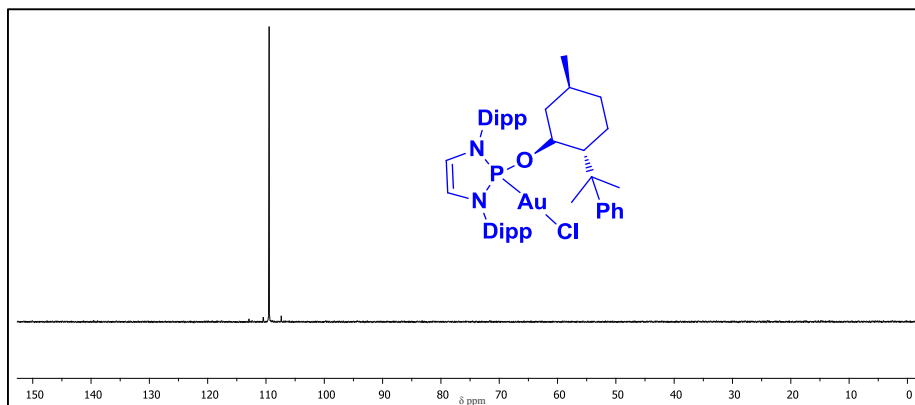
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2)



δ 16.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_{\text{ment}}$), 22.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.0

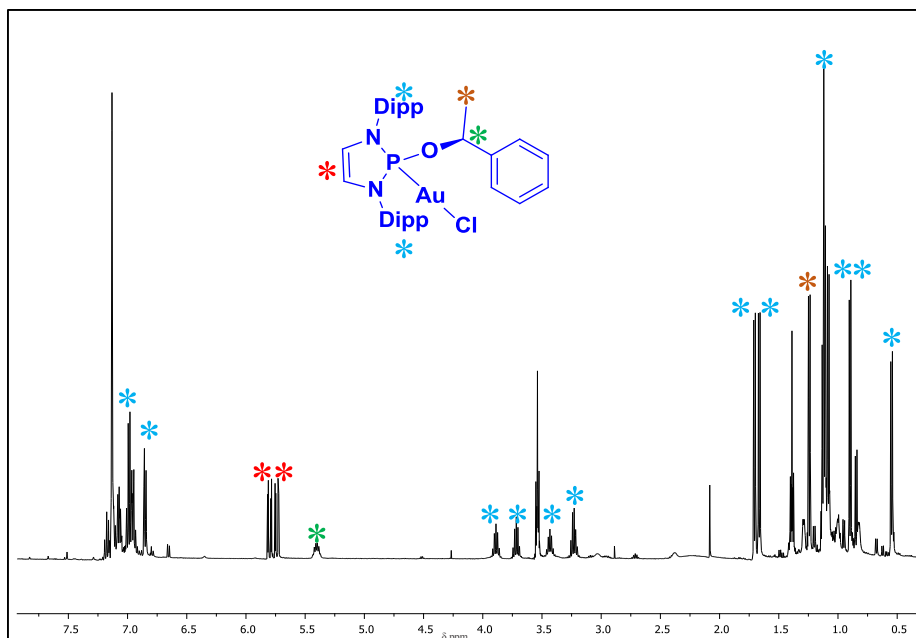
(CH(CH₃)₂), 28.6 (CH(CH₃)₂), 29.0 (CH(CH₃)₂), 29.7 (CH_{2ment}), 29.8 (CH_{2ment}), 31.0 (CH_{2ment}), 31.1 (CH_{2ment}), 40.8 (PhC(CH₃)), 46.5 (OCHCH_{2ment}), 52.0 (OCHCH_{2ment}), 118.3 (d, J_{C-P} = 5.2 Hz, CHN), 121.3 (CHN), 123.4, 124.1, 124.4, 128.5, 133.3, 133.4, 135.5, 135.6, 135.7, 146.8, 148.1, 148.3, 148.8, 149.3, 150.7, 151.6 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CD₂Cl₂)



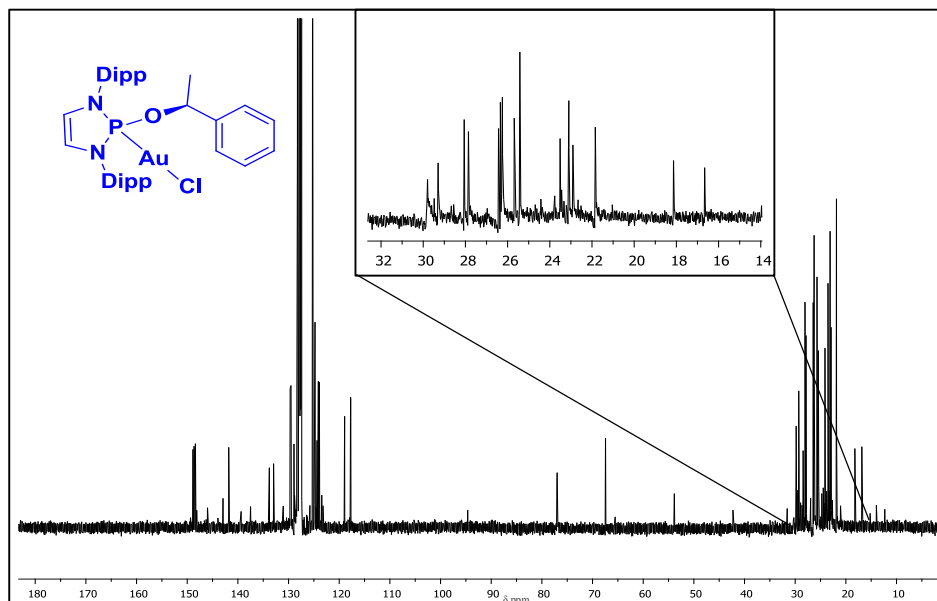
δ 109.4 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11g**) C₄₂H₅₉AuClN₂OP: C, 57.89; H, 6.83; N, 3.22. Experimental: C, 58.48; H, 7.16; N, 3.21.

Complejo 11hEspectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6)

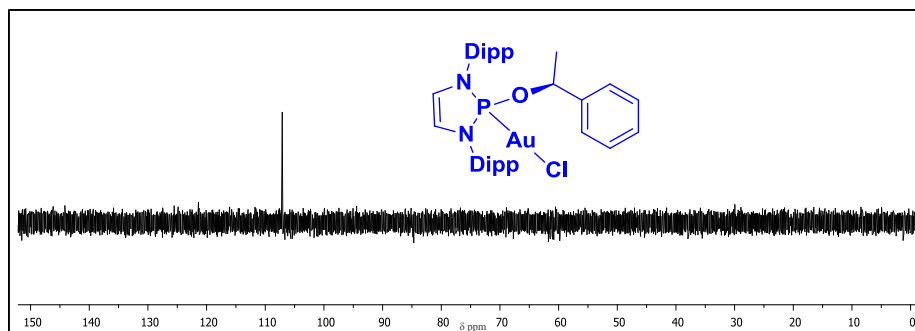
δ 0.55 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.08 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.66 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.70 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.23 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.43 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.72 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.40 (m, 1H, (CH-O)), 5.74 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}} = 8.6$ Hz, CHN), 5.80 (dd, 1H, $J_{\text{H-P}} = 8.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, CHN), 6.85 (d, 2H, CH_{Ar}), 6.97 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.07 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (m, 4H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, C_6D_6)



δ 21.9 (CH(CH₃)₂), 22.9 (CH(CH₃)₂), 23.1 (CH(CH₃)₂), 23.4 (CH(CH₃)₂), 24.1 (CH(CH₃)₂), 25.3 (CH(CH₃)₂), 25.7 (CH(CH₃)₂), 26.4 (CH(CH₃)₂), 27.9 (CH(CH₃)₂), 28.3 (CH(CH₃)₂), 29.3 (CH(CH₃)₂), 29.7 (CH(CH₃)₂), 77.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz, OCH(CH₃)), 117.6 (d, CHN, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz), 117.7, 118.9, 119.0 (d, CHN, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz), 123.9, 124.1, 124.3, 124.8, 125.3, 128.2, 129.5, 132.9, 133.8, 148.3, 148.5, 146.6, 148.8 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202 MHz, C_6D_6)

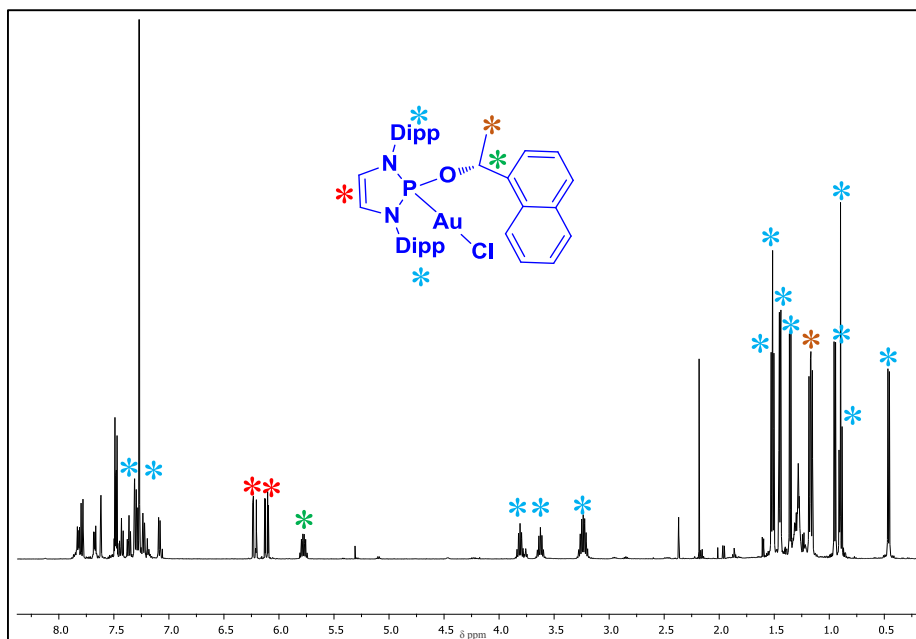


δ 107.1 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11h**) $C_{34}H_{45}N_2POAuCl$: C, 53.65; H, 5.96; N, 3.68. Experimental: C, 53.96; H, 6.23; N, 3.68.

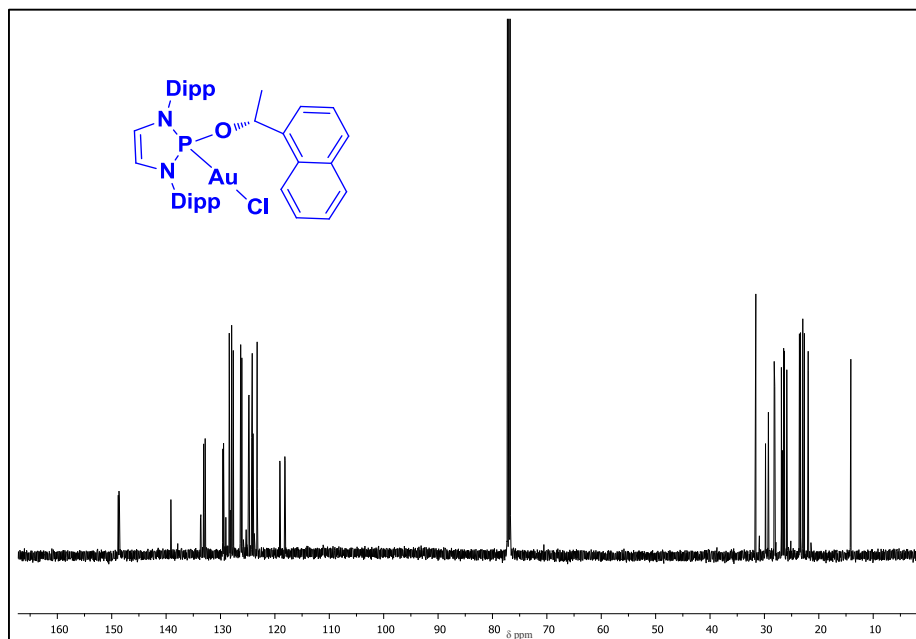
Complejo **11i**

Espectro de RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$)

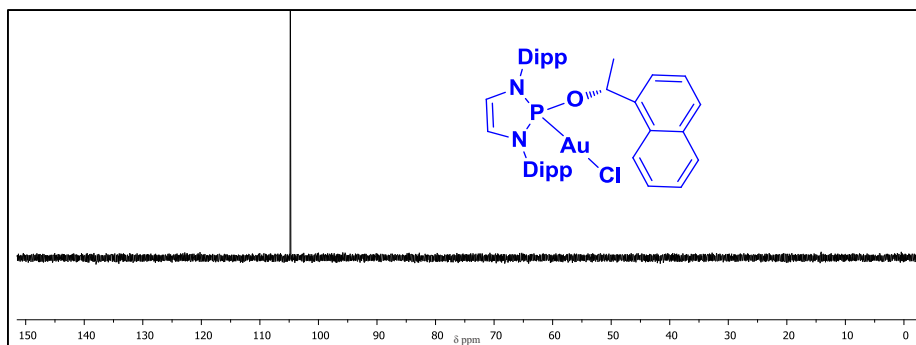


δ 0.46 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.17 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.36 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.45 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.52 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.24 (hept, 2H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.62 (hept, 1H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.81 (hept, 1H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 5.78 (dq, 1H, $J = 6.5$ Hz, $OCHCH_3$), 6.11 (dd, 1H, $J_{H-P} = 13.1$ Hz, $J = 3.4$ Hz, CHN), 6.22 (dd, 1H, $J_{H-P} = 13.1$ Hz, CHN), 7.09-7.85 (m, 13H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3)

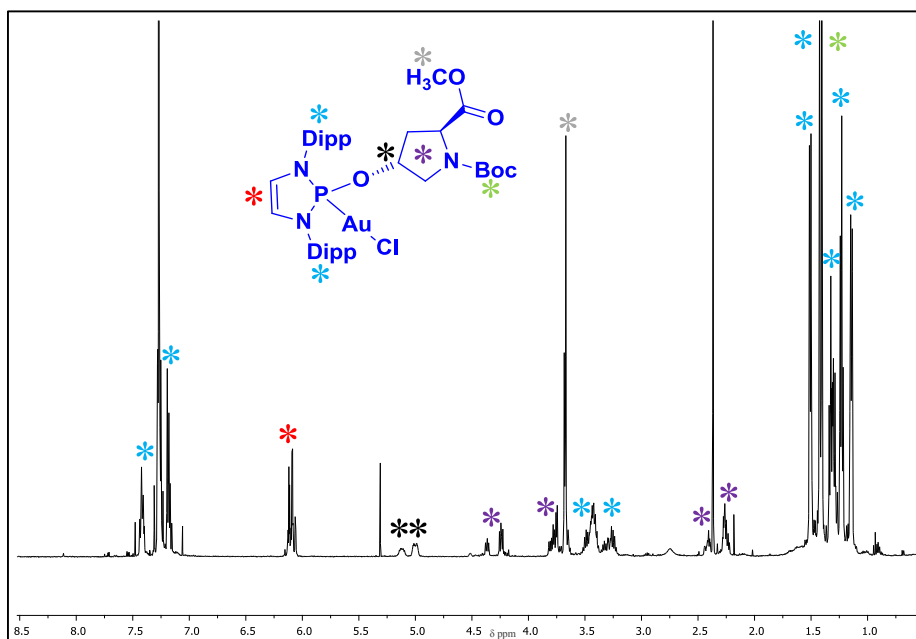


δ 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 26.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 76.9 (d, 1H, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 118.2 (d, CHN, $J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz), 119.1 (d, CHN, $J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz), 123.2, 123.8, 124.0, 124.1, 124.2, 124.7, 124.8, 125.3, 126.0, 126.3, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 129.4, 129.5, 132.8, 133.1, 133.6, 133.7 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202 MHz, CDCl_3)

δ 104.8 (s).

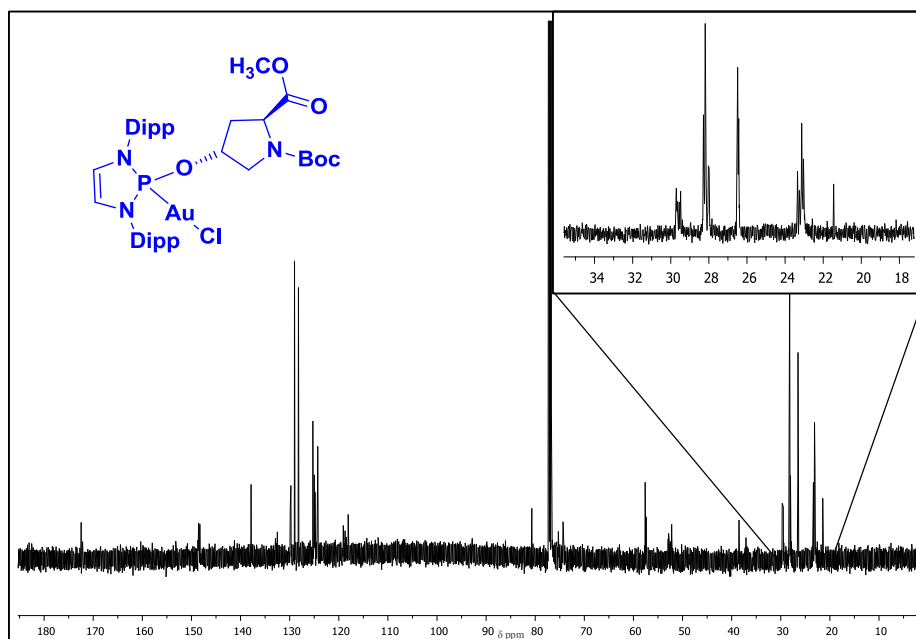
Análisis elemental calculado del complejo (**11i**) $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{AuClIN}_2\text{OP}$: C, 56.26; H, 5.84; N, 3.45. Experimental: C, 55.59; H, 5.93; N, 3.35.

Complejo **11j**Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 1.20 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{CH}_3)$), 1.34 (s, 9H, N-Boc), 1.40 (s, 9H, N-Boc), 1.43 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (m, 9H,

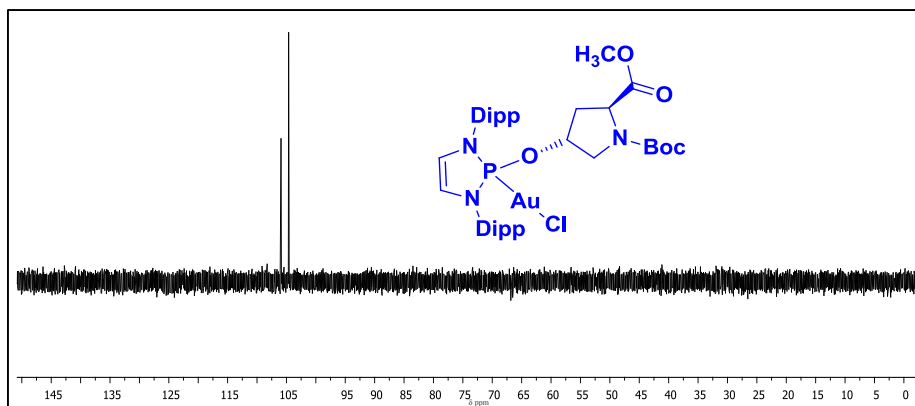
CH(CH₃)₂), 2.25 (m, 1H, CH₂Prolina) A, 2.26 (m, 1H, CH₂Prolina) A, 2.27 (m, 1H, CH₂Prolina), 2.40 (m, 1H, CH₂Prolina) B, 2.42 (m, 1H, CH₂Prolina) B, 3.28 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.45 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.67 (s, 3H, (CH₃)CO₂) B, 3.28 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.45 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.58 (m, 5H, CH(CH₃)₂), 3.63 (m, 1H, CH₂Prolina), 3.66 (s, 3H, (CH₃)CO₂) A, 3.75 (m, 1H, CH₂Prolina), 3.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.80 (m, 1H, CH₂Prolina), 4.37 (m, 2H, (CH₂CO₂Me)) A, 4.25 (m, 1H, CH₂Prolina), 4.62 (m, 2H, (CH₂CO₂Me)) B, 5.00 (m, 1H, CHOP) A, 5.10 (m, 1H, CHOP) B, 6.08 (m, 2H, CHN) A, 6.12 (m, 2H, CHN) B, 7.15-7.21 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.22-7.30 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.39-7.45 (m, 4H, CH_{Ar}).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃)



δ 21.4, 23.0, 23.1, 23.2, 23.3 (CH(CH₃)₂), 27.9, 28.0, 28.1, 28.2 ((CH₃)₃CO₂), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4 (CH(CH₃)₂), 29.6 (CH₂prolina) A, 29.7 (CH₂prolina) B, 38.5 (CH₂prolina), 57.4 (CHCO₂Me), 57.6 (CHCO₂Me), 80.7 (d, *J*_{C-P} = 8.7 Hz, CHOP), 118.6 (CHN), 118.0, 124.2, 124.9, 125.2, 128.2, 129.0, 129.7, 148.9, 172.46 (C_{Ar}).

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3)



δ 104.6 (s), 105.9 (s).

Análisis elemental calculado del complejo (**11j**) $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{PO}_5\text{AuCl}$: C, 50.26; H, 6.16; N, 4.75. Experimental: C, 50.34; H, 6.09; N, 4.33.

4.10. Cálculo de los mapas topográficos y %V_{Bur} de los complejos de Au(I).

Aplicando el método descrito en el apartado de *Resultados y Discusión* de este *Capítulo* para el cálculo del %V_{Bur} se obtienen los siguientes valores.

Complejo 11a

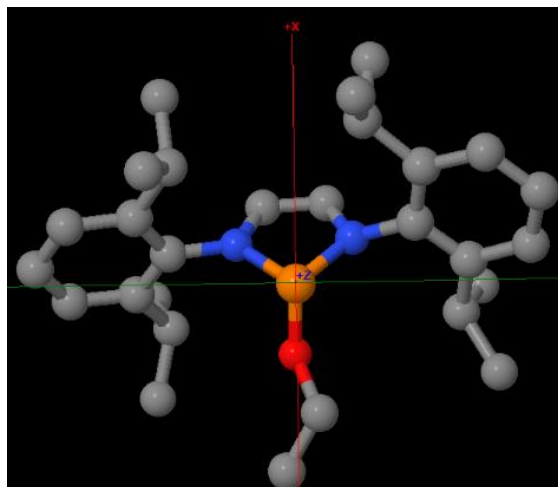


Tabla 8. Volúmenes obtenidos a partir del complejo 3a-Br.

V _{Libre}	V _{Bur}	V _{Total}	V _{Exacto}
98.5	81.0	179.5	179.6
%V _{Libre}	%V _{Bur}	%V _{Total}	
54.9	45.1	100.0	

Cuadrante	V _{Libre}	V _{Bur}	V _{Total}	V _{Libre}	%V _{Bur}
SW	30.1	14.8	44.9	67.1	32.9
NW	32.3	12.5	44.9	72.0	28.0
NE	16.7	28.2	44.8	37.2	62.8
SE	19.3	25.5	44.9	43.1	56.9

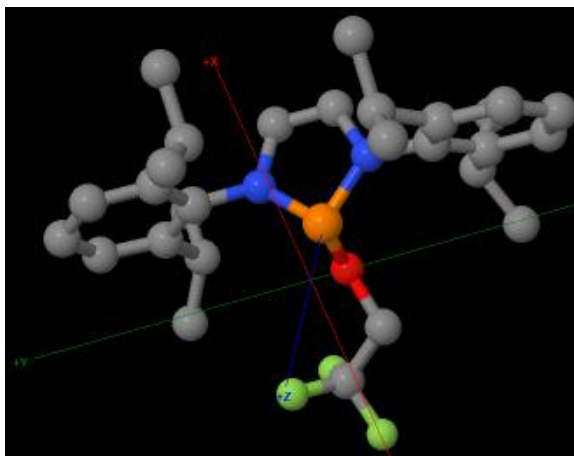
Complejo 11b

Tabla 9. Volúmenes obtenidos a partir del complejo 11a.

V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Exacto}
96.0	53.5	179.5	179.6
$\% V_{\text{Libre}}$	$\% V_{\text{Bur}}$	$\% V_{\text{Total}}$	
53.5	46.5	100.0	

Cuadrante	V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Libre}	$\% V_{\text{Bur}}$
SW	30.5	14.4	44.9	65.1	32.0
NW	25.2	16.7	44.9	62.5	37.2
NE	16.7	26.2	44.5	41.5	58.5
SE	18.7	26.2	44.9	41.7	58.3

Complejo 11c

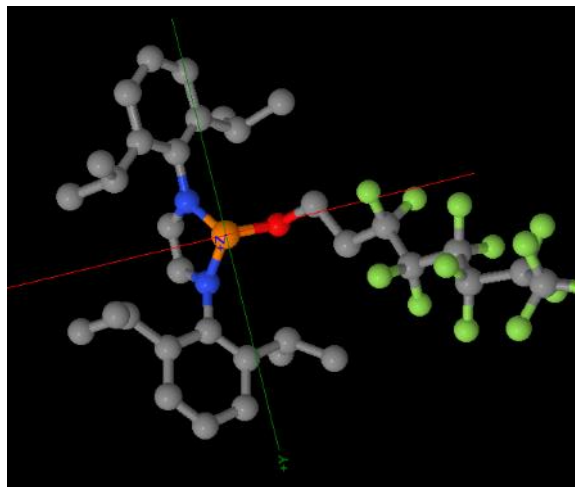


Tabla 10. Volúmenes obtenidos a partir del complejo 11b.

V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Exacto}
93.1	86.4	179.5	179.6
$\%V_{\text{Libre}}$	$\%V_{\text{Bur}}$	$\%V_{\text{Total}}$	
51.9	48.1	100.0	

Cuadrante	V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Libre}	$\%V_{\text{Bur}}$
SW	28.1	16.8	44.9	62.6	37.4
NW	25.7	19.2	44.9	57.2	42.8
NE	20.2	24.6	44.8	45.2	62.8
SE	19.1	25.8	44.9	42.5	57.5

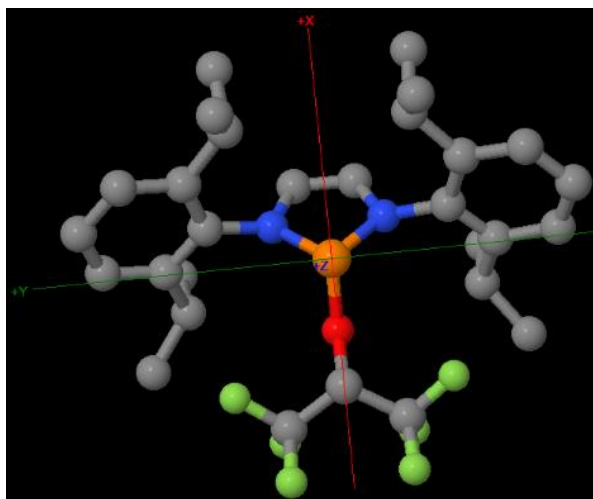
Complejo 11d

Tabla 11. Volúmenes obtenidos a partir del complejo 11c.

V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Exacto}
92.5	87.0	179.5	179.6
$\% V_{\text{Libre}}$	$\% V_{\text{Bur}}$	$\% V_{\text{Total}}$	
51.5	48.5	100.0	

Cuadrante	V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Libre}	$\% V_{\text{Bur}}$
SW	28.3	16.6	44.9	63.0	37.0
NW	28.4	16.4	44.9	63.3	36.7
NE	17.9	26.9	44.8	39.9	60.1
SE	17.8	27.0	44.9	39.8	60.2

Complejo 11f

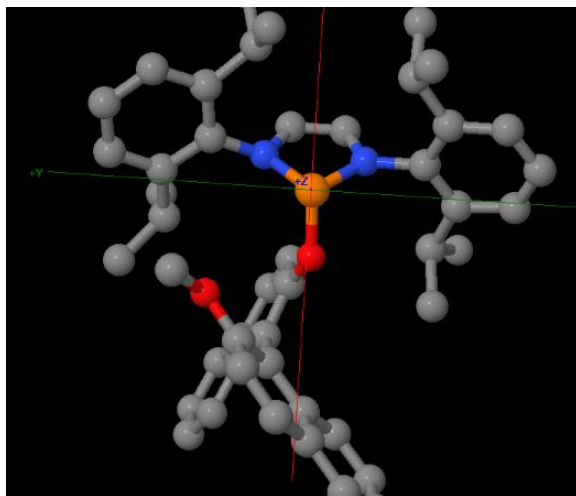


Tabla 12. Volúmenes obtenidos a partir del complejo 11d.

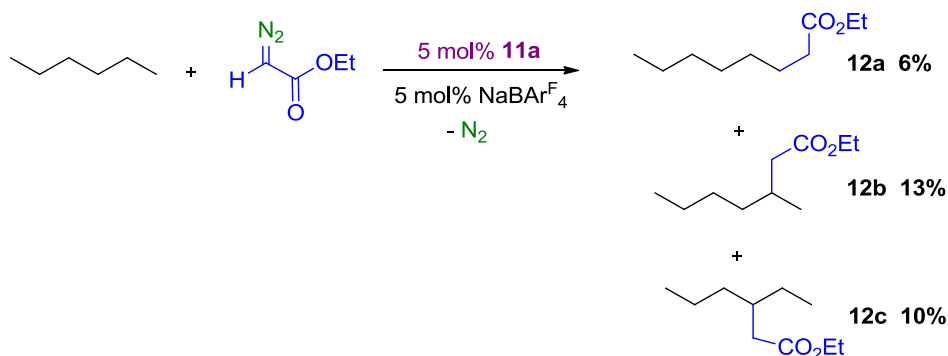
V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Exacto}
89.8	89.7	179.5	179.6
$\%V_{\text{Libre}}$	$\%V_{\text{Bur}}$	$\%V_{\text{Total}}$	
50.0	50.0	100.0	

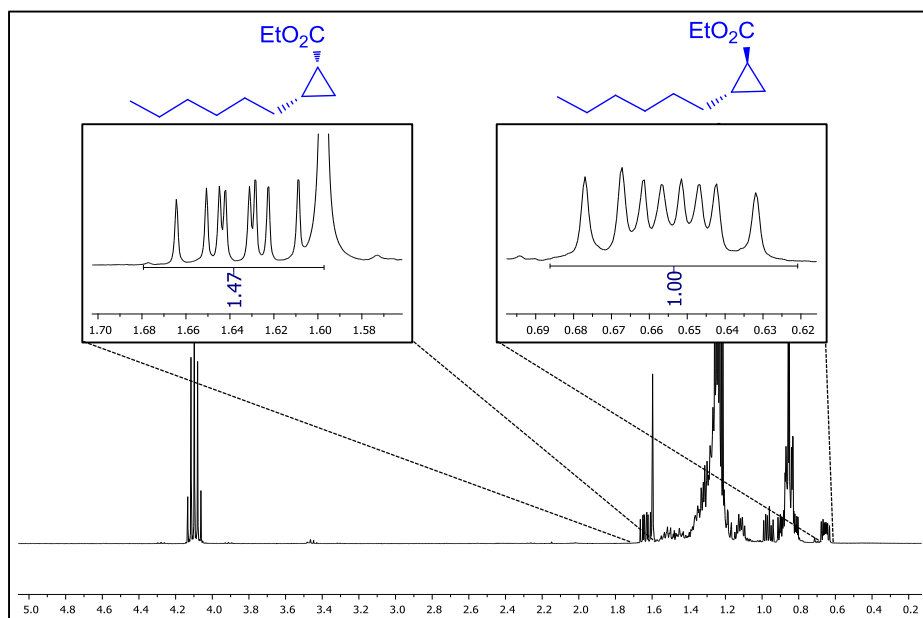
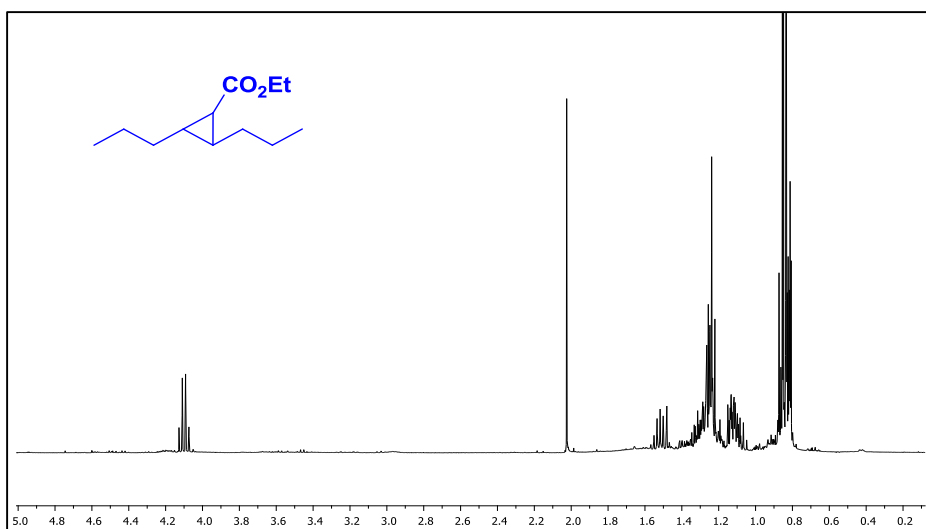
Cuadrante	V_{Libre}	V_{Bur}	V_{Total}	V_{Libre}	$\%V_{\text{Bur}}$
SW	32.5	12.4	44.9	72.5	27.5
NW	17.4	27.4	44.9	38.9	61.1
NE	20.9	24.0	44.8	45.5	53.5
SE	18.9	25.9	44.9	42.2	57.8

4.11. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Au(I) en reacciones de transferencia de carbenos.

4.11.1. *n*-Hexano.

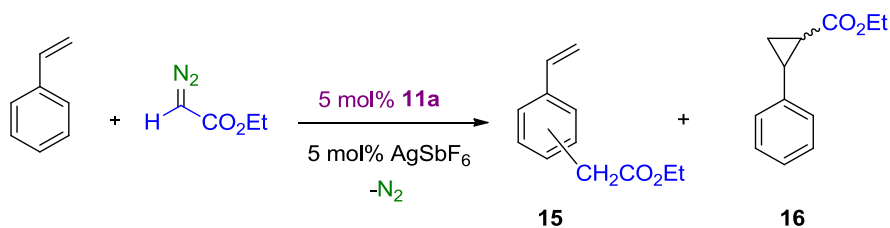
En un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el catalizador **11a** (5 mol%) y NaBAR^F₄ (5 mol%), bajo nitrógeno. A continuación se adicionaron 10 mL de hexano y 4 mL de DCM, antes de comenzar la adición del EDA (0.5 mmol) disuelto en 10 mL del alcano, durante 12 h, empleando un equipo de adición lenta. Las mezclas finales se analizaron mediante cromatografía de gases y la cuantificación de los productos **12a**, **12b** y **12c** se llevó a cabo mediante rectas de calibrado obteniendo un rendimiento global del 30%.



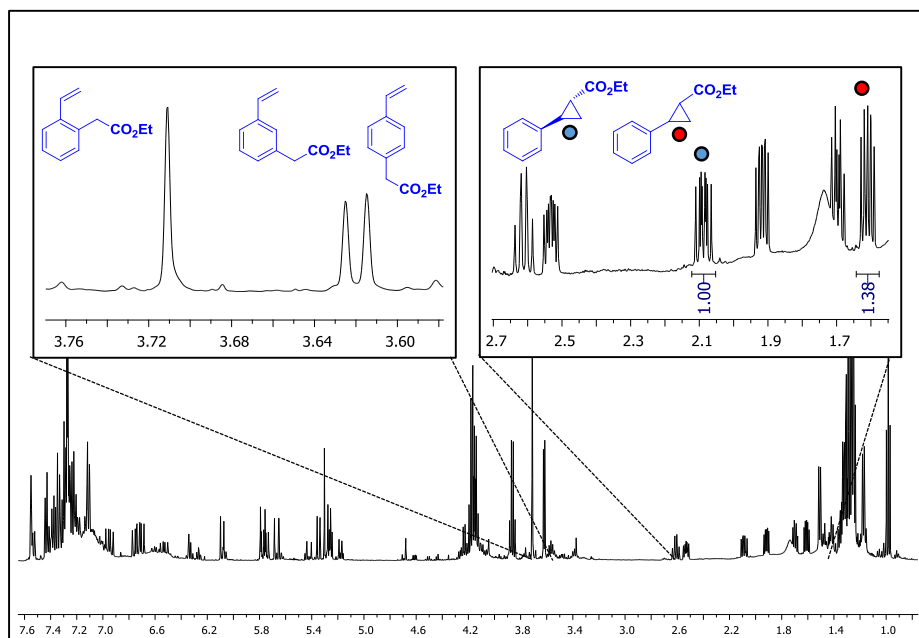
2-hexilciclopropanocarboxilato de etilo (**13**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)2,3-dipropilciclopropanocarboxilato de etilo (**14**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

4.11.3. Estireno.

En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el catalizador (**11a-11f**, 0.0125 mmol), AgSbF_6 (0.0125 mmol), 1 mL de estireno y 2 mL de DCM. A continuación, se adicionó el EDA (0.25 mmol) en una única porción y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se analizó por RMN de ^1H . Los compuestos se identificaron mediante comparación con los datos descritos previamente,^{30b} con rendimientos globales (basado en EDA) superiores al 90%.

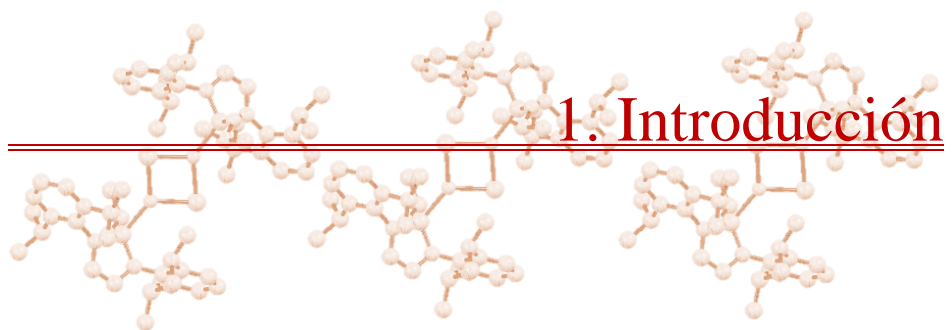


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción.



Capítulo II

Funcionalización catalítica de
enlaces C-H de indoles.



1. Introducción.

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico que presenta una estructura bicíclica formada por un anillo de seis miembros condensado con otro de cinco (Figura 1). Dado que la estructura del indol se encuentra presente en un gran número de productos farmacéuticos y agroquímicos,¹ la funcionalización de este compuesto constituye un área de permanente interés.² La Figura 1 muestra las estructuras del zolmitriptán y del almotriptán, dos fármacos con propiedades analgésicas frente a la migraña y cefaleas, que contienen al esqueleto del indol.

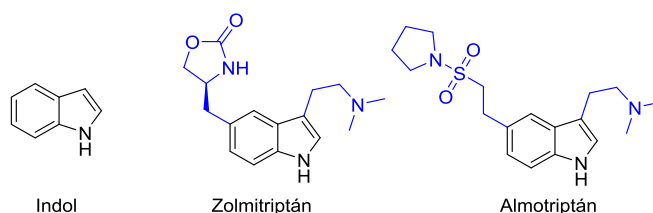


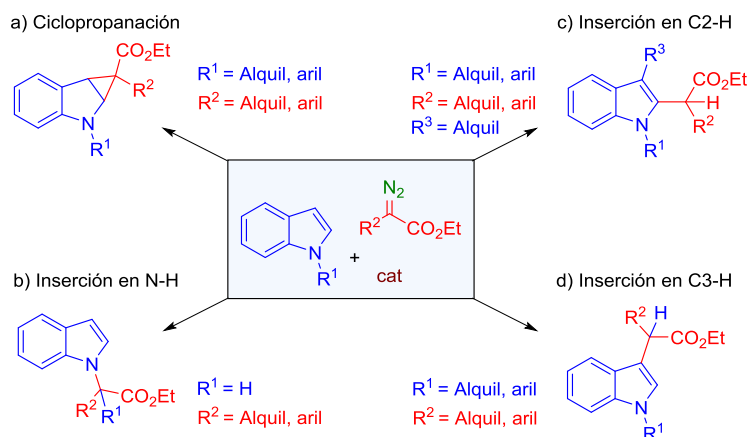
Figura 1. El indol y algunos derivados con uso farmacológico.

2. Funcionalización del indol por transferencia de carbenos desde diazocompuestos.

Una estrategia empleada para derivatizar indoles se basa en la transferencia de grupos carbeno, desde diazocompuestos, catalizada por complejos de metales de transición. La existencia de varias posiciones susceptibles de ser modificadas mediante esta estrategia implica un problema de selectividad (Esquema 1). En principio, el fragmento carbénico puede adicionarse al doble enlace entre las posiciones C2 y C3 (Esquema 1a), o insertarse en los enlaces N-H (Esquema 1b),

(1) (a) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons Inc.: Chichester, 2009. (b) Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Metthconh, O.; Kelly, J. W. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1999. (c) Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: New York, 1996. (d) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1970. (e) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489. (f) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532. (2) (a) Loh, C. C. J.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 46. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. (d) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *Synlett.* **2005**, 1199.

C2-H (Esquema 1c) o C3-H (Esquema 1d). No se incluyen en esta discusión derivatizaciones en el anillo de seis miembros, que en algún caso también pueden tener lugar.³



Esquema 1. Funcionalización de indoles mediante transferencia de carbenos desde diazocompuestos.

La reacción de ciclopropanación ha sido descrita con indoles N-acil protegidos⁴ (Esquema 1a) empleando catalizadores basados en manganeso⁵ o en cobre con ligandos bis(oxazolinas),⁶ mientras que las reacciones catalizadas por rodio dan lugar a la doble ciclopropanación en el anillo del benceno.³ La posterior reacción sobre estos ciclopropanos permite preparar ésteres hemiacetálicos de estructuras tricíclicas o indolinas fusionadas⁷ (Esquema 2).

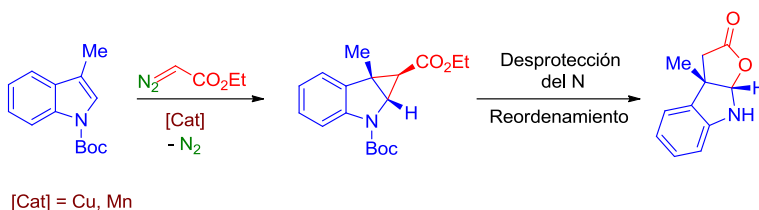
(3) Hedley, S. J.; Ventura, D. L.; Dominiak, P. M.; Nygren, C. L.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5349.

(4) (a) Welstead, W. J.; Stauffer, H. F.; Sancilio, L. F. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 544. (b) Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Gottlieb, H. E.; Sanchez, E. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3945. (c) Keller, H.; Langer, E.; Lehner, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 123. (d) Gnad, F.; Poleschak, M.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4277. (e) Zhang, X. J.; Liu, S. P.; Yan, M. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 726.

(5) Dutta, P. K.; Chauhan, J.; Ravva, M. K.; Sen, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2025.

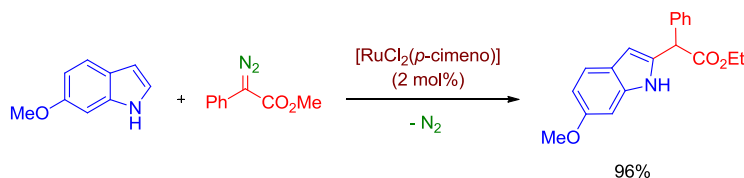
(6) Özüdüru, G.; Schubach, T.; Boysen, M. M. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.

(7) (a) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440. (b) Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802. (c) Shen, M. H.; Pan, Y. P.; Jia, Z. H.; Ren, X. T.; Zhang, P.; Xu, H. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4851.



Esquema 2. Reacción de ciclopropanación del indol.

La inserción selectiva en el enlace C2-H del indol constituye una metodología menos desarrollada debido a que esta posición está desactivada⁸ (Esquema 1d). En 2010, Yu describió la reacción de transferencia de carbenos a indoles con diazocompuestos empleando catalizadores de rutenio con ligandos *para*-cimeno,⁹ originando la funcionalización de dicho enlace C2-H con excelentes rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de inserción de carbeno en la posición C2 del indol catalizada por rutenio.

El ejemplo anterior es singular pues emplea un indol con el grupo N-H desprotegido. Las rutas estudiadas para las reacciones de inserción en los enlaces C2-H y C3-H suelen estar limitadas por la presencia del enlace N-H (Esquema 1b), que presenta una gran tendencia a incorporar el fragmento carbénico. El uso de catalizadores basados en Rh,¹⁰ Cu¹¹ o Pd¹² (Esquema 4), incluyendo en algunos casos la versión asimétrica, ha proporcionado buenos resultados en dicha

(8) Sainsbury, M. *Heterocyclic Chemistry*, *The Royal Society of Chemistry* 2001, ISBN-0-85404-652-6.

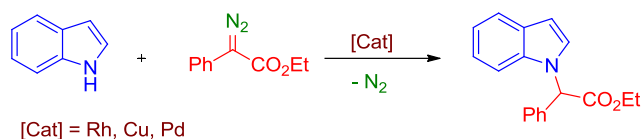
(9) Chan, W. W.; Yeung, S. H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 604.

(10) Give, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247.

(11) Delgado-Rebollo, M.; Prieto, A.; Pérez, P. J. *ChemCatChem.* **2014**, *6*, 2047.

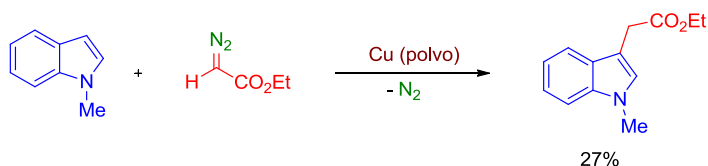
(12) Arredondo, V.; Hiew, S. C.; Gutman, E. S.; Premachandra, I. D. U. A.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4156.

transformación, aunque en algunos casos se originan pequeñas cantidades de los productos derivados de la modificación de C2-H y C3-H.



Esquema 4. Reacción de inserción de carbenos en el enlace N-H del indol.

El primer ejemplo de funcionalización de indoles en el enlace C3-H con diazocompuestos fue descrito en 1935 por Jackson y colaboradores.¹³ En este trabajo se abordó la reacción entre el 1-metilindol y el diazoacetato de etilo en presencia de cobre metálico en polvo como catalizador, obteniéndose el producto derivado de la inserción en aquel enlace con un rendimiento del 23% (Esquema 5).



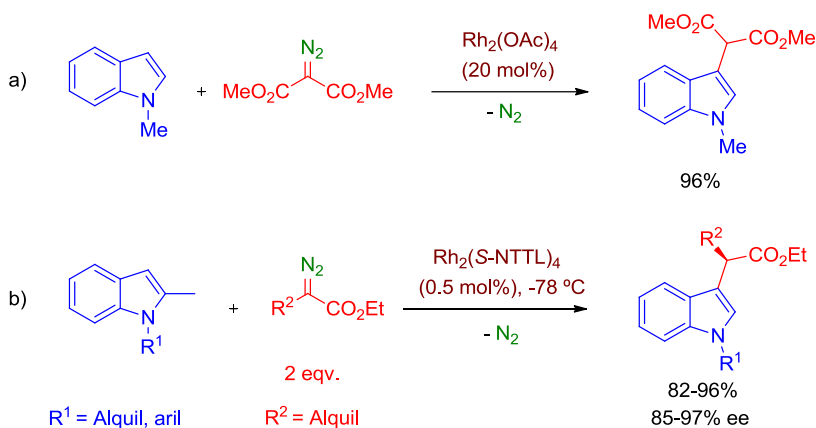
Esquema 5. Primer ejemplo de funcionalización de la posición C3 del indol.

Posteriormente, el grupo de Kerr empleó catalizadores basados en rodio en las reacciones de funcionalización del mismo sustrato, empleando diazomalonato de metilo¹⁰ (Esquema 6). Los rendimientos de los productos de funcionalización de C3-H fueron entre moderados y altos, si bien la carga de catalizador era de 20 mol%, y se requería un exceso de indol de 5 equivalentes con respecto al diazocompuesto. A este trabajo le siguieron otros de varios grupos centrados en rodio como catalizador, incluyendo la versión asimétrica de esta reacción.¹⁴ Para obtener buenos valores tanto en la quimio- como en la

(13) Jackson, R. W.; Manske, R. H. *Can. J. Res. B.* **1935**, *13*, 170.

(14) (a) Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Babu, S. A.; Suresh, E.; Dastidar, P. *Chem. Commun.* **2002**, *8*, 824. (b) Muthusamy, S.; Gnanaprakasam, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 475. (c) DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650.

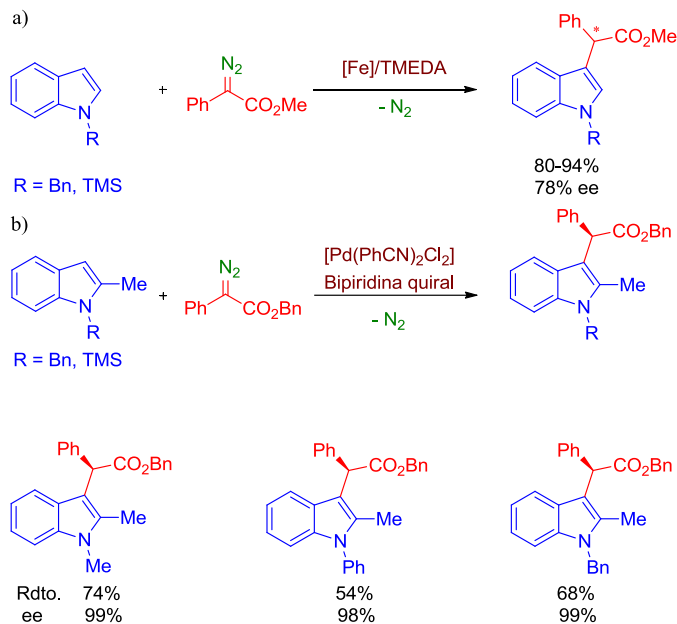
enantioselectividad, se necesitó llevar a cabo la reacción con indoles protegidos, a baja temperatura (-45, -78°C), así como utilizar exceso de diazocompuesto (2 equivalentes) con respecto al sustrato (Esquema 6b).



Esquema 6. a) Funcionalización del 1-metilindol catalizada por $Rh_2(OAc)_4$.
b) Funcionalización asimétrica de indoles protegidos catalizada por $Rh_2(S-NTTL)_4$.

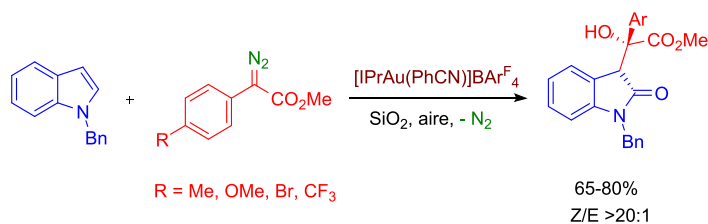
En 2011, Zhou publicó el uso de $Fe(ClO_4)_2$ con ligandos TMEDA para la funcionalización enantioselectiva de indoles con sustituyentes bencilos o tert-butildimetilsilil éter (TBS) unidos al átomo de nitrógeno con α -aril-diazoésteres (Esquema 7a).¹⁵ Los rendimientos obtenidos alcanzaron valores del 90%, con excesos enantioméricos desde moderados a altos (39-78%). Más tarde este grupo estudió la funcionalización enantioselectiva de indoles sustituidos tanto en el átomo de nitrógeno como en el carbono C2.¹⁶ Al cambiar el catalizador desde hierro a paladio con ligandos de tipo bipyridinas quirales (Esquema 7b), los rendimientos de la reacción alcanzaron valores cuantitativos y los excesos enantioméricos aumentaron hasta el 98%.

(d) Goto, T.; Natori, Y.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 907. (e) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934.
(15) Cai, Y.; Zhu, S. F.; Wang, G. P.; Zhou, Q. L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2939.
(16) Gao, X.; Wu, B.; Huang, W. X.; Chen, M. W.; Zhou, Y. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11956.



Esquema 7. Funcionalización de indoles sustituidos catalizada por a) $Fe(ClO_4)_2$ y ligandos TMEDA. b) $Pd(PhCN)_2Cl_2$ y bipyridina quiral.

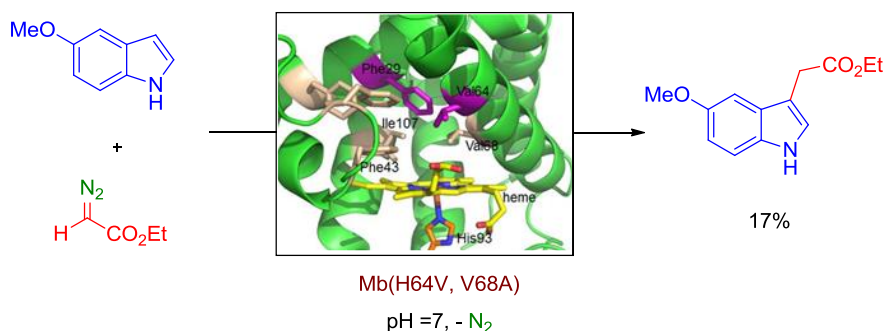
En 2017, Sun describió el primer ejemplo de catalizadores de oro con ligandos carbeno N-heterocíclicos para la funcionalización del enlace C3-H de indoles N-sustituidos a través de una reacción tándem de desaromatización con una posterior oxidación aeróbica en presencia de aire (Esquema 8).¹⁷ Los rendimientos de la reacción fueron elevados, obteniéndose una relación de diastereoisómeros *Z/E* superior a 20:1.



Esquema 8. Funcionalización de indoles catalizada por $IPrAu(PhCN)BARF_4$.

(17) Liu, K.; Xu, G.; Sun, J. *Chem. Sci.* **2017**, 9, 634.

Recientemente, el grupo de Fasan ha descrito el uso de mioglobina para la funcionalización de indoles desprotegidos (Esquema 9).¹⁸ La reacción condujo a la funcionalización selectiva del enlace C3-H del indol, aunque con bajo rendimiento.

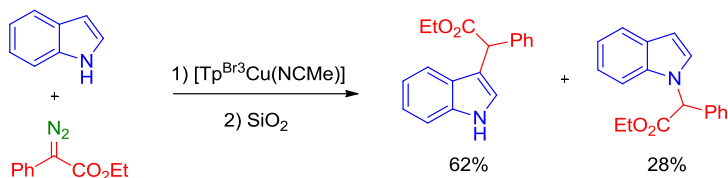


Esquema 9. Funcionalización de indoles no protegidos catalizada por la mioglobina Mb(H64V, V68A).

2.1. Inserción en el enlace C3-H del indol catalizada por cobre(I).

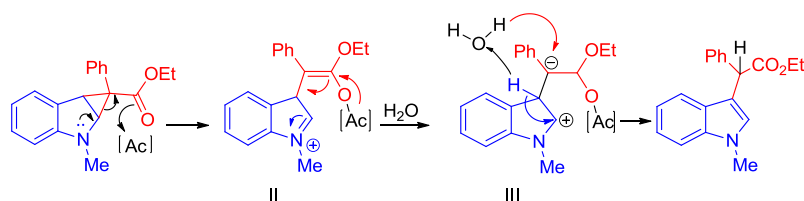
En lo que se refiere a la utilización de cobre como catalizador en la funcionalización de indoles, varios grupos han centrado sus investigaciones empleando sustratos N-protegidos. En 2014, nuestro grupo de investigación evaluó la capacidad catalítica de complejos metálicos de cobre con ligandos hidrottris(pirazolil)borato (Tp^x) para la funcionalización de indoles empleando diazocompuestos.¹¹¹ La reacción produjo una mezcla de productos de inserción en los enlaces N-H y C3-H (Esquema 10). Como era de esperar, al emplear indoles N-sustituidos, se obtuvo el producto derivado de la funcionalización del enlace C3-H de manera exclusiva.

(18) Vargas, D. A.; Tinoco, A.; Tyagi, V.; Fasan, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9911.



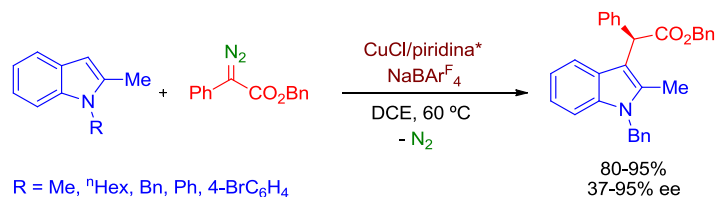
Esquema 10. Funcionalización del indol catalizada por $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.

El análisis de las mezclas de reacción demostró que esta transformación ocurre a través de un ciclopropano intermedio, detectable pero no aislable, que sufre un proceso de apertura de anillo catalizado por ácido (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo propuesto para la apertura del ciclopropano.

Zhou y colaboradores han descrito la versión asimétrica en indoles disustituídos, mediante el uso de ligandos piridina con quiralidad axial y cloruro de cobre como catalizador (Esquema 12).¹⁹

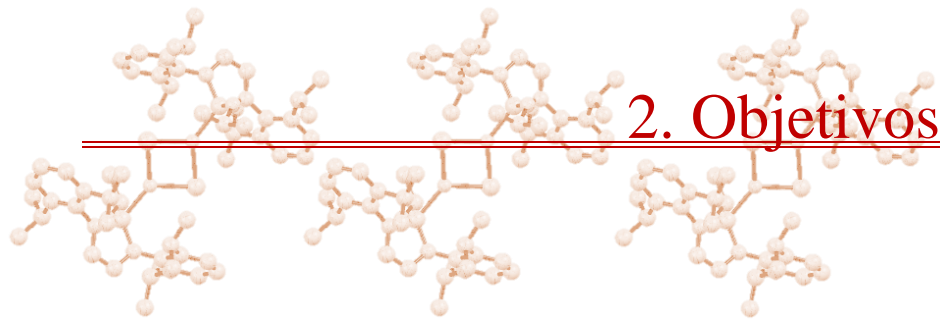


Esquema 12. Funcionalización de indoles disustituídos catalizada por cobre.

Ante los aún escasos precedentes de sistemas catalíticos que hacen uso de indoles no protegidos para la funcionalización de los enlaces C-H del anillo de cinco miembros, se decidió estudiar el potencial de los complejos de cobre(I)

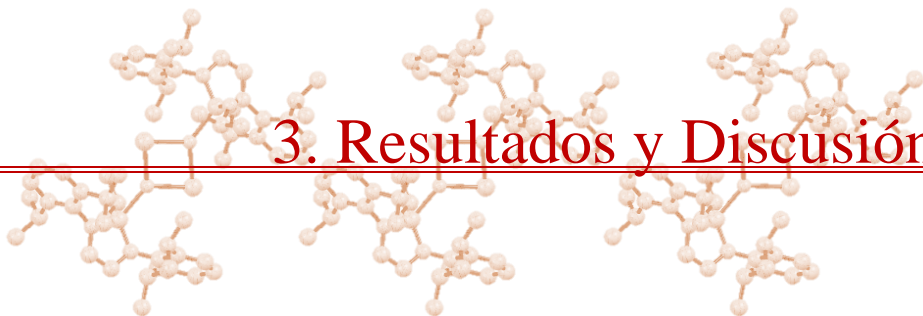
(19) Gao, X.; Wu, B.; Yan, Z.; Zhou, Y. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8237.

con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) descritos en el *Capítulo I* como catalizadores en esta transformación.



Objetivos

Evaluar la capacidad catalítica de los complejos de cobre(I) con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) descritos en el *Capítulo I* en la funcionalización de indoles no protegidos en el enlace N-H mediante la reacción de transferencia de carbenos a partir de diazocompuestos.



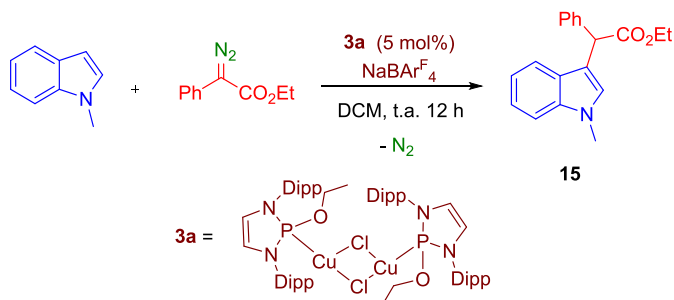
3. Resultados y Discusión

3. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles mediante inserción de carbenos desde diazocompuestos.

Como se ha mencionado en los *Introducción* de este *Capítulo*, la funcionalización de indoles no protegidos mediante la transferencia de carbenos procedentes de diazocompuestos catalizada por metales de transición suele presentar problemas de selectividad. Nuestro grupo de investigación ha trabajado con complejos de cobre(I) con ligandos hidrotrospirazolilborato, Tp^xCuL , como catalizadores para esta transformación.¹¹ Como continuación de aquellos estudios, en esta *Tesis Doctoral* se aborda el empleo de los nuevos complejos de cobre(I) (ADAP)CuCl descritos en el capítulo anterior como alternativa catalítica a aquellos Tp^xCuL .

3.1. 1-Metilindol como sustrato.

En una primera aproximación se eligió como sistema modelo la reacción entre el 1-metilindol y el 2-fenil-2-diazoacetato de etilo (PhEDA, Esquema 13), para evaluar la actividad catalítica de los nuevos complejos de cobre con ligandos alcoxidiaminofosfinas. La reacción se llevó a cabo en DCM a temperatura ambiente, usando un 5 mol% del complejo de Cu(I) **3a**, un 5 mol% de $\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ y 1.5 equivalentes del 1-metilindol respecto al diazocompuesto, adicionando éste en una única fracción.



Esquema 13. Funcionalización del 1-metilindol mediante transferencia de carbeno catalizada por el complejo 3a.

El crudo de reacción fue analizado por RMN de protón, observándose como único producto de reacción el derivado de la inserción en la posición C3-H (**15**) del fragmento carbénico con un rendimiento aislado del 87 % (67 mg, 0.22 mmol a partir de 0.25 mmol de PhEDA), empleando un patrón interno para dicho cálculo (Figura 2). Este producto ha sido previamente descrito lo que facilita la labor de identificación espectroscópica.¹¹ Este resultado difiere del obtenido al utilizar complejos de cobre con ligandos hidrotspirazolilborato, que originaban mezclas de varios productos,¹¹ tanto ciclopropanos como derivados de la inserción en el enlace C-H. Asimismo, es destacable la ausencia de los productos derivados del homoacoplamiento del carbeno. Estos resultados resultan muy prometedores en cuanto a la selectividad de la incorporación del carbeno al anillo de cinco miembros, a expensas de evaluar el efecto de la presencia del grupo N-H en el indol.

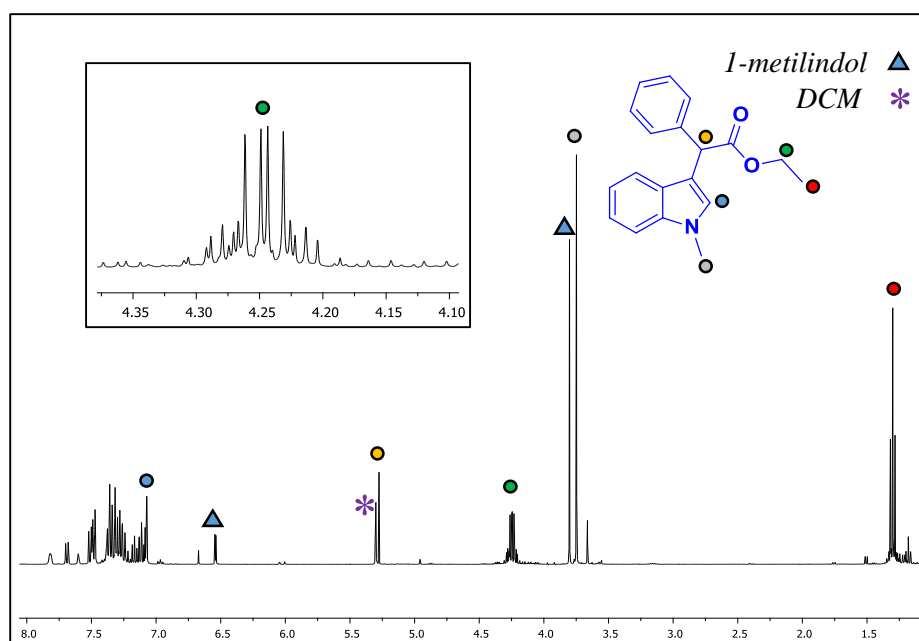
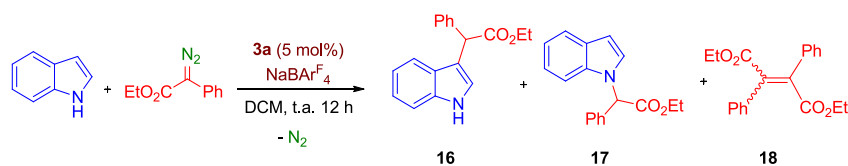


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción conducente a 2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**15**).

3.2. Indol como sustrato.

En un experimento similar al anterior, empleando indol no protegido, se hicieron reaccionar 5 mol% del complejo **3a**, 5 mol% de $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$ y 1.5 equiv de indol con respecto al diazocompuesto (PhEDA), adicionado en una sola fracción. El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción mostró las resonancias correspondientes a los dos compuestos **16** y **17** (Esquema 14),¹¹ derivados de la inserción del grupo carbeno en los enlaces C3-H y N-H, respectivamente. El análisis de la mezcla de reacción se efectuó sobre la base de las resonancias características del protón del fragmento $\text{CH}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$, que resuenan a 5.26 y 6.21 ppm, respectivamente, en **16** y **17** (Figura 3). En este caso sí se observó la formación de la olefina derivada del acoplamiento de dos unidades carbénicas.²⁰



Esquema 14. Funcionalización del indol con el complejo 3a.

Para minimizar las cantidades del producto de acoplamiento suele emplearse la técnica de adición lenta del diazocompuesto. El experimento anterior se repitió incorporando el PhEDA en siete fracciones, cada una de ellas de 7 microlitros, separadas por 30 minutos, y agitando la mezcla de reacción hasta que por cromatografía en capa fina no se observó la presencia de diazocompuesto (12 h). Entonces el disolvente se eliminó bajo vacío y el crudo de reacción se analizó mediante RMN de ^1H (Figura 3). Este procedimiento llevó a una variación de la relación **16:17** (Figura 3), a la vez que también se redujo la cantidad de producto del homoacoplamiento del carbeno **18**. El uso de patrón interno condujo al cálculo del rendimiento, que alcanzó un valor de 95% para **16**. La observación de una resonancia de muy baja intensidad a 5.31 ppm pudiera asignarse al compuesto derivado de la inserción del carbeno en el enlace C2-H, por

(20) Shang, W.; Duan, D.; Liu, Y.; Lv, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8013.

comparación con datos bibliográficos, aunque debido al bajo rendimiento no ha podido ser aislado ni caracterizado. El compuesto **16** pudo ser purificado por cromatografía en columna empleando una mezcla de éter de petróleo:éter etílico 10:1 y un 1% de trietilamina, aislándose con un rendimiento del 94% (67 mg, 0.235 mmol a partir de 0.25 mmol de PhEDA). La Figura 4 muestra su espectro de RMN de ^1H , que coincide con el ya descrito con anterioridad.¹¹ Todos los datos analíticos y espectroscópicos se incluyen en el apartado de *Métodos Experimentales*.

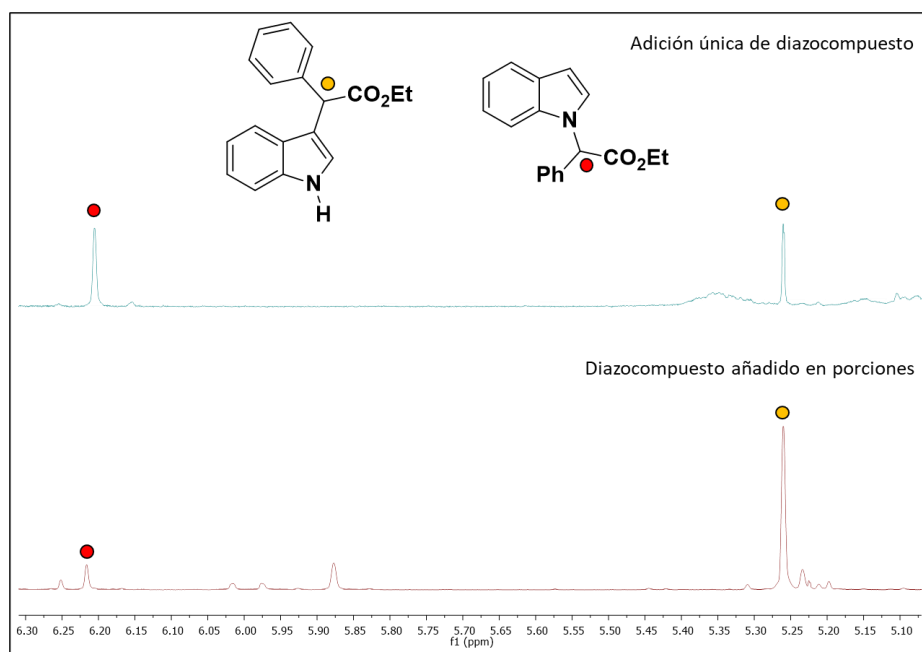


Figura 3. Distribución de productos derivados de la reacción del indol con PhEDA en función de la adición del diazocompuesto.

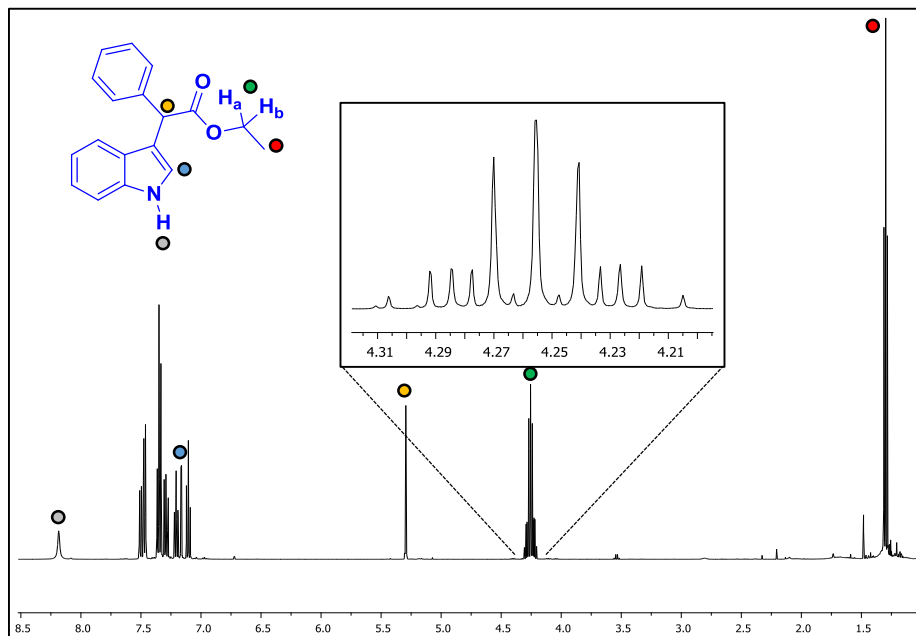
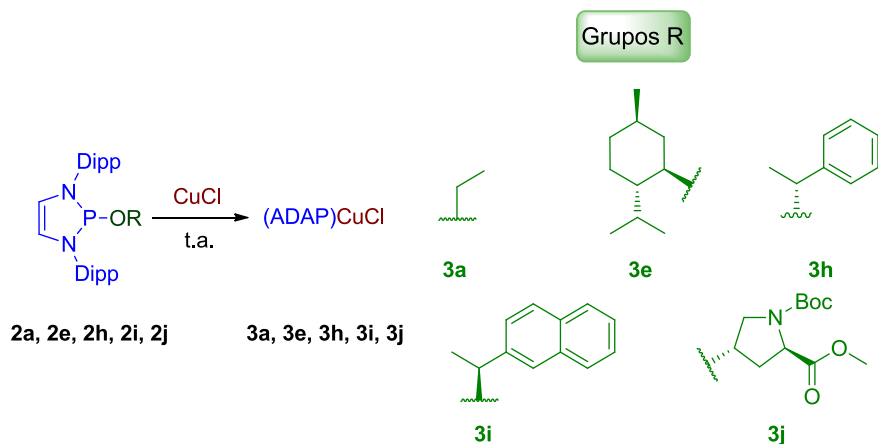


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **16**.

3.2.1. Efecto del ligando ADAP en la funcionalización del indol.

Una vez establecida la capacidad catalítica del complejo **3a**, en presencia de un agente abstractor de haluro, para la funcionalización de indol y 1-metilindol, se procedió a evaluar el efecto que los distintos ligandos ADAP tienen en esta transformación. Para ello se eligieron aquellos que presentan quiralidad en el grupo R unido al oxígeno, y que se prepararon con uno de los enantiómeros, con el objetivo de inducir un posible exceso enantiomérico en la formación de los productos, que presentan un centro estereogénico. El Esquema 15 muestra los ligandos ADAP elegidos y sus correspondientes complejos de cobre, empleados como precursores catalíticos.



Esquema 15. Complejos quirales de Cu(I) empleados en este apartado.

En primer lugar, se llevaron a cabo los experimentos ya descritos con **3a** para obtener mezclas racémicas de los complejos **15** y **16**, para así poder definir un método cromatográfico que permitiera medir una posible asimetría generada por los catalizadores quirales. Tras varias pruebas se encontró que el uso de HPLC con una columna LUX® 3µm i-cellulose-5, y utilizando como eluyentes una mezcla de hexano:isopropanol en una proporción 95:5, proporcionaba una separación eficiente de los dos enantiómeros (Figura 5).

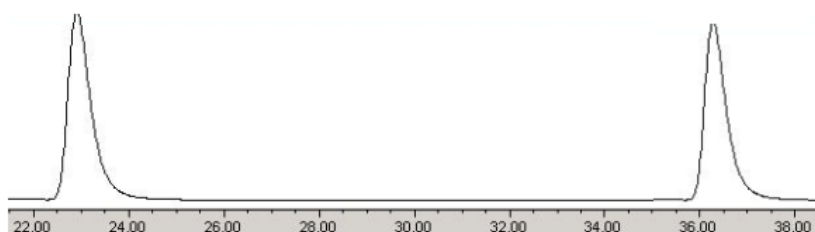


Figura 5. Cromatograma (HPLC) de la mezcla racémica de los enantiómeros de **16**.

A continuación, empleando las condiciones de reacción ya descritas anteriormente, se realizaron experimentos gemelos con cada catalizador **3e-j**, empleando los dos indoles como sustratos, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 1, que contienen rendimientos medidos mediante RMN de

^1H empleando benzaldehído como patrón interno, rendimientos aislados y excesos enantioméricos.

En todos los casos, con independencia del sustrato o del catalizador, los rendimientos superaron el 90%, y pudieron ser aislados y purificados mediante cromatografía en columna con muy baja pérdida de rendimiento. Menos exitoso fué el grado de inducción enantiomérica observado. Así, en ningún caso (entradas 1-4) se observó exceso enantiomérico alguno con el 1-metilindol como sustrato, a diferencia del indol no protegido, para el que sí se detectó una cierta asimetría (entradas 5-8). Los valores de ee variaron entre 14% obtenido con **3j** hasta el 50% obtenido con **3h**, que contiene un grupo (*R*)-(+)-feniletano como sustituyente en el grupo alcóxido. La Figura 6 muestra el cromatograma correspondiente al experimento de la entrada 6.

Tabla 1. Rendimientos y excesos enantioméricos del producto **1b**.

<i>Entrada</i>	<i>Cat.</i>	<i>Rdto. (%)</i>	<i>ee%</i>
1	3e	>95 ^a (88) ^b	-
2	3h	>95 ^a (89) ^b	-
3	3i	>95 ^a (91) ^b	-
4	3j	>95 ^a (92) ^b	-
5	3e	95 ^a (89) ^b	42
6	3h	95 ^a (93) ^b	50
7	3i	95 ^a (94) ^b	24
8	3j	95 ^a (91) ^b	14

^aRendimiento por RMN de ^1H empleando benzaldehído como patrón interno. ^bRendimiento aislado. Excesos enantioméricos obtenidos al emplear HPLC con una columna LUX[®] 3 μm i-cellulose-5 utilizando como eluyentes una mezcla de hexano:isopropanol en una proporción 95:5.

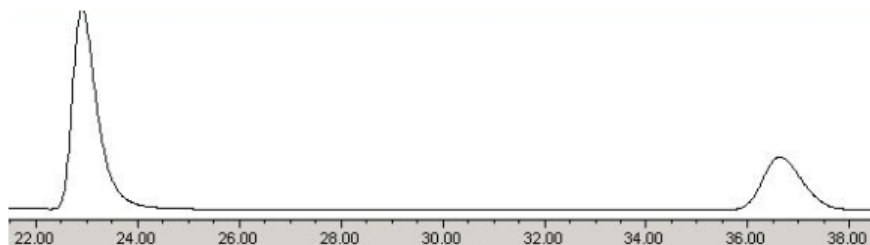


Figura 6. Cromatograma (HPLC) de la funcionalización del indol con PhEDA de la reacción catalizada por el complejo **3h**.

Con el fin de mejorar el grado de inducción asimétrica se realizaron los siguientes experimentos variando condiciones y parámetros, usando indol no protegido como sustrato y **3h** como catalizador:

- Temperatura de reacción: 0 °C y 60 °C.
- Uso de un fosfato quirral como co-catalizador.²¹
- Variación de la ratio catalizador:diazocompuesto.

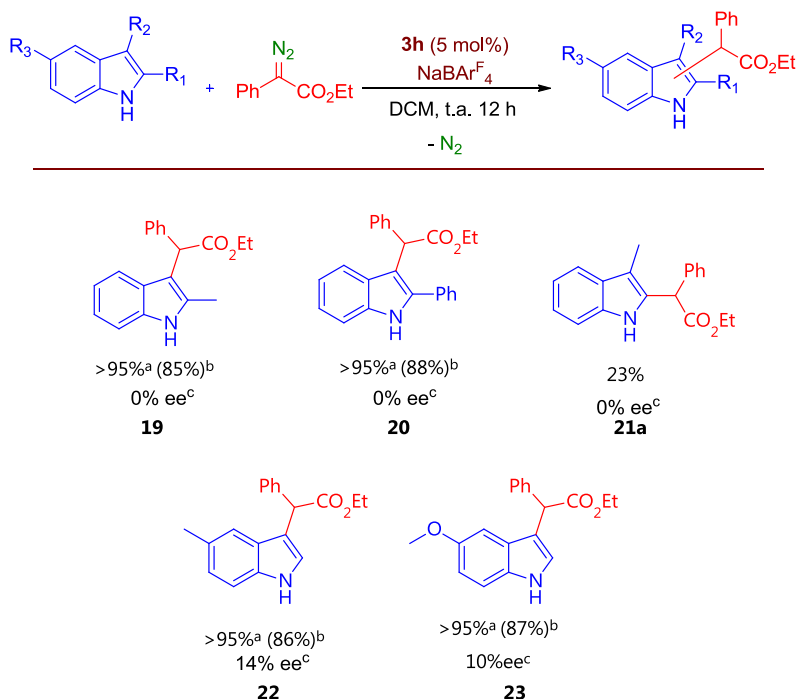
Desafortunadamente, los resultados obtenidos no superaron el valor del 50% de exceso enantiomérico ya mencionado.

3.2.2. Efecto de los sustituyentes en el indol.

Una vez establecidas las condiciones de reacción, se evaluó la influencia de distintos sustituyentes en los anillos del indol, tanto el arilo como el pirrólico. Este estudio se desarrolló con el complejo **3h** debido a su mejor comportamiento con el indol. Los resultados se muestran en el Esquema 16. La presencia en la posición C2 de un grupo Me o Ph no provoca variación alguna en la selectividad con respecto a la observada en el indol, obteniéndose de manera exclusiva los productos derivados de la inserción en C3-H (**19** y **20**), si bien desaparece la inducción asimétrica observada con el indol no protegido. Al introducir un sustituyente metilo en C3 se generó una mezcla del producto de activación de

(21) (a) Xiao, G.; Chen, T.; Ma, C.; Xing, D.; Hu, W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4531. (b) Zhang, L.; Wu, B.; Chen, Z.; Hu, J.; Zeng, X.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9230. (c) Kikuchi, J.; Ye, H.; Terada, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8957.

C2-H (**21a**) y de la activación del enlace N-H (**21b**), con una distribución de productos de 23% y 77%, respectivamente (0% ee). En lo que se refiere a los sustituyentes en la posición 5, la presencia de un grupo metilo o metóxido conduce a la modificación exclusiva del enlace C3-H, aunque de nuevo minorando el ee (10-14%).

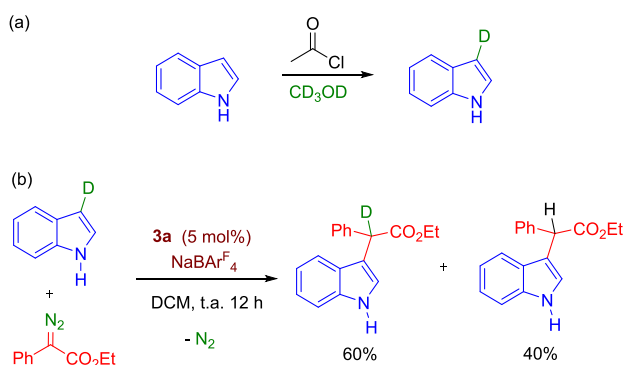


Esquema 16. Funcionalización de derivados del indol con PhEDA catalizada por el complejo **3h**.

Condiciones de reacción: 0.375 mmol de indol, 0.25 mmol de PhEDA adicionados en siete fracciones, 5 mol% de **3h**, 5 mol% de NaBARF₄ y 5 mL de DCM, a temperatura ambiente. ^aRendimiento calculado mediante RMN de ¹H en el crudo de reacción usando benzaldehído como patrón interno. ^bRendimiento aislado. ^cee calculado mediante HPLC.

3.4. Experimentos de deutерación selectiva.

Para recabar información sobre el mecanismo que opera en este sistema se diseñaron experimentos utilizando como sustrato el indol deutерado en la posición 3, dado que es esa posición la que sufre la inserción del fragmento carbénico. En primer lugar, se sintetizó el 3D-indol²² a partir del mismo indol, por reacción con metanol deutерado y cloruro de acilo (Esquema 17a). El resultado de la reacción condujo a la obtención del indol con un grado de deutерación del 94% en esa posición.



Esquema 17. Reacción de deutерación del indol en la posición C3 y funcionalización del mismo.

A continuación se realizó la reacción de funcionalización con dicho sustrato, empleando el catalizador **3a** en las condiciones ya descritas anteriormente (Esquema 17b). La integración de la resonancia del protón del grupo $\text{CH(Ph)CO}_2\text{Et}$ frente a las de N-H o $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ señala una pérdida en intensidad de la primera en torno al 60%, que debe corresponderse con la fracción de compuesto que contiene a la unidad $\text{CD(Ph)CO}_2\text{Et}$. Se han realizado espectros de RMN de deuterio a la misma muestra (Figura 7), que muestra tres señales, siendo una de ellas la del indol de partida (6.60 ppm), y observándose el producto de reacción da lugar a una resonancia ancha centrada a 5.26 ppm. La

(22) Li, Y.-P.; Li, Z.-Q.; Zhou, B.; Li, M.-L.; Xue, X.-S.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6522.

tercera resonancia a 8.40 ppm se asignó como la correspondiente al indol N-D, derivado de un proceso de transferencia del deuterio. Este producto se forma por acción del complejo de cobre sobre el indol deuterado en la posición 3 como demostró un experimento adicional en el que **3a** y dicho sustrato se agitaron a temperatura ambiente durante varias horas, dando lugar al N-D derivado.

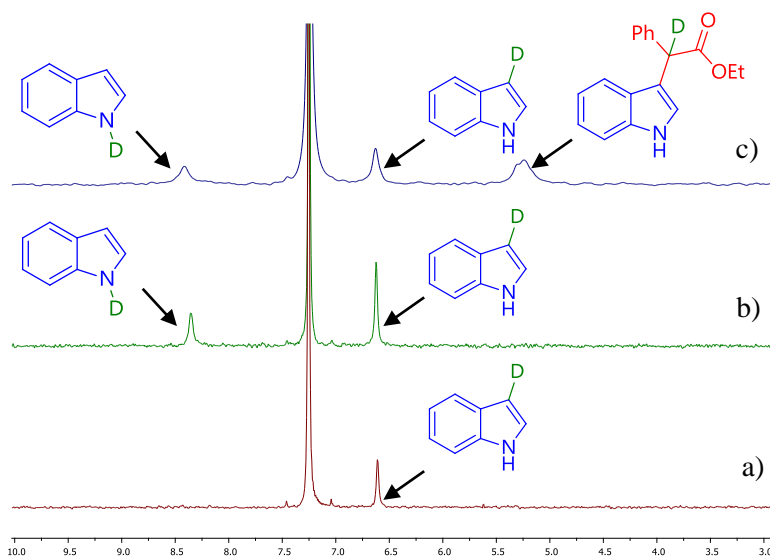


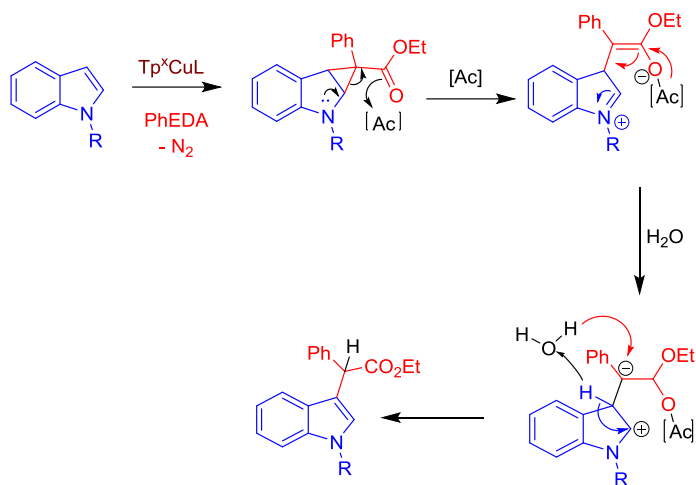
Figura 9. a) Espectro de RMN de ¹D del 3D-indol. b) Espectro de RMN de ¹D de la reacción del 3D-indol con el catalizador de Cu(I). c) Espectro de RMN de ¹D de la reacción de transferencia de carbenos a 3D-indol.

3.5. Consideraciones mecánicas.

En la ya mencionada contribución de nuestro grupo de investigación sobre la capacidad catalítica de complejos de cobre con ligandos hidrotspirazolilboratos (Tp*) para la funcionalización de indoles empleando diazocompuestos se propuso la ruta mecánica que se muestra en el Esquema 18. El primer paso es la formación de un ciclopropano (detectable por RMN) que sufre una apertura catalizada por centros ácidos, ya sea el propio catalizador de cobre o mediante la

adición de SiO₂. La presencia de agua origina un intercambio del H en el enlace C3-H con el de H₂O, y de ésta al carbono que soporta los grupos Ph y CO₂Et. Así, la adición de D₂O a la reacción provocó la formación del derivado deuterado.

La propuesta mecanística anterior no se sustenta a tenor de los experimentos llevados a cabo con indol deuterado, pues de producirse dicho intercambio no se observaría la presencia de deuterio en el producto final. Además, en ningún caso se ha podido detectar la presencia de ciclopropanos como intermedios, al menos en cantidades apreciables.



Esquema 18. Mecanismo propuesto previamente para la funcionalización de indoles con catalizadores $Tp^x CuL$.

A pesar de la existencia de sistemas catalíticos descritos en bibliografía para la funcionalización de indoles mediante transferencia catalítica de carbenos, son escasas las propuestas mecanísticas apoyadas en evidencias experimentales realizadas hasta el momento.^{11,23}

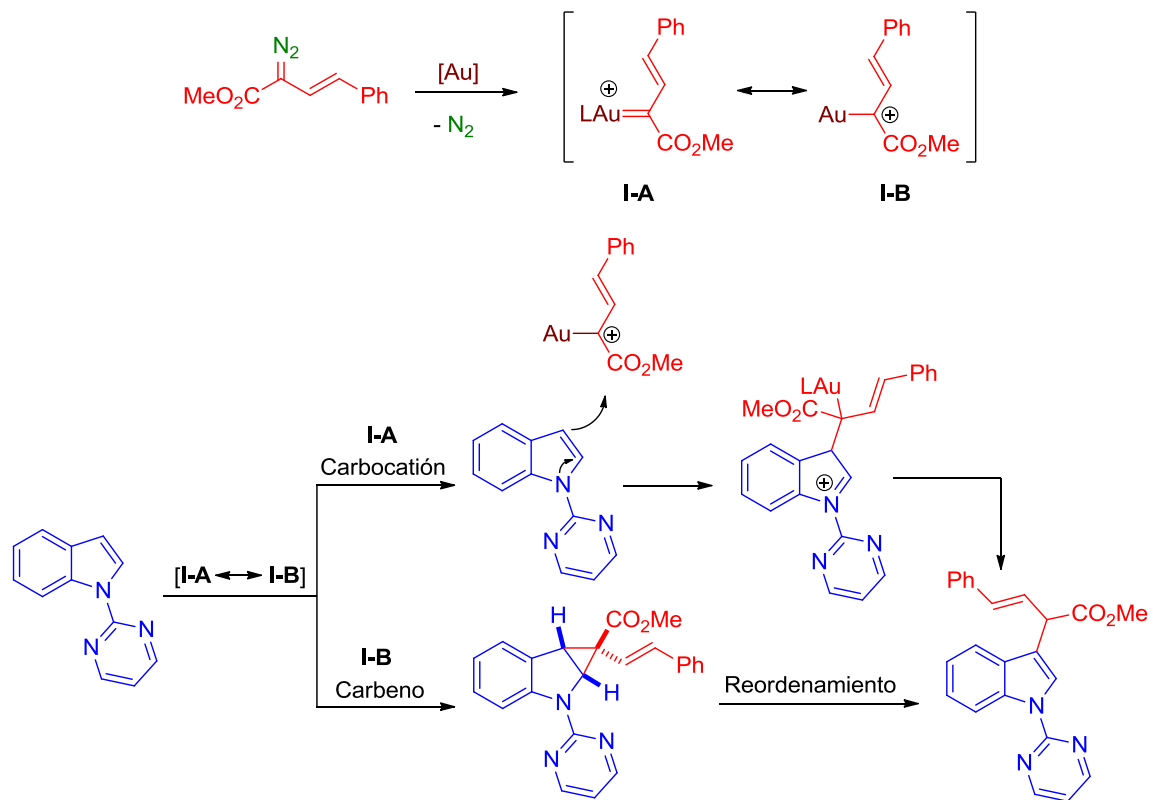
En 2019, el grupo de Sun propuso un mecanismo de reacción para la funcionalización de la posición C3 de indoles basado en estudios previos con catalizadores de oro y plata a través de una reacción de alquilación y

(23) Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324.

ciclopropanación selectiva.²⁴ La reacción entre el diazocompuesto y el complejo metálico generaría dos especies de carbenos (**I-A** y **I-B**). En la primera ruta de reacción se produce el ataque nucleofílico del indol hacia el carbocatión **I-A** que, tras la descoordinación del complejo de oro, forma el producto final de alquilación. Alternativamente, el producto de ciclopropanación puede formarse a través del intermedio **I-B**, mediante un reordenamiento posterior catalizado por el oro. Este mecanismo propuesto explica las dos posibles vías de formación del producto final (Esquema 18).²⁵

(24) (a) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *J. Chem. Eur.* **2015**, *21*, 7332. (b) Wei, F.; Song, C.; Ma, Y.; Zhou, L.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Sci. Bull.* **2015**, *60*, 1479. (c) Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506. (d) Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7326. (e) Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6904. (f) Xi, Y.; Su, Y.; Yu, Z.; Dong, B.; McClain, E. J.; Lan, Y.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9817. (g) Zhu, C.; Xu, G.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11867. (h) Liao, F.-M.; Cao, Z.-Y.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2459. (i) Pawar, S. K.; Yang, M.-C.; Su, M.-D.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5035. (j) Zhang, C.; Li, H.; Pei, C.; Qiu, L.; Hu, W.; Bao, X.; Xu, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2440. (k) Yu, Z.; Li, Y.; Zhang, P.; Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6553. (l) Thompson, J. L.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6090. (m) Nakayama, H.; Harada, S.; Kono, M.; Nemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10188. (n) Liu, Z.; Sivaguru, P.; Zanoni, G.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8927.


(25) Wang, Z.; Xu, G.; Tang, S.; Shao, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8488.



Esquema 18. Propuesta mecanística descrita por Sun para la funcionalización de indoles

Valoración de este apartado

- ✓ Los complejos de Cu(I) con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) catalizan de manera eficiente la inserción de carbenos, a partir de diazocompuestos, en enlaces C-H de derivados del indol, con el grupo NH desprotegido, de forma químio- y regioselectiva, y con rendimientos altos.
- ✓ El uso de catalizadores (ADAP)CuCl quirales induce excesos enantioméricos de hasta el 50%.



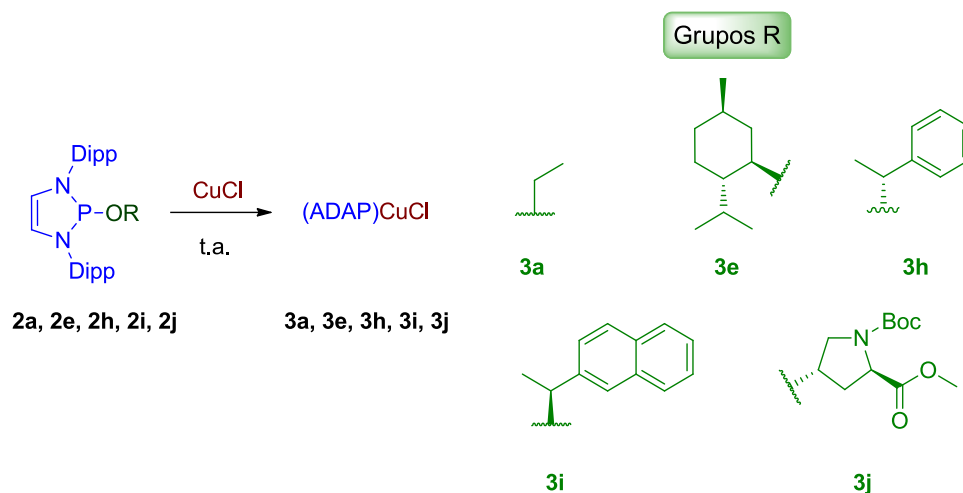
4. Métodos Experimentales

4. Materiales y Métodos.

Todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón, usando las técnicas de Schlenk o bien utilizando una cámara inerte MBRAUN-UNILAB. Los reactivos utilizados se adquirieron en Aldrich y Alfa Aesar y se emplearon sin purificación previa. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{19}F , ^{31}P y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Agilent 400 MR DD2 y Agilent 500 MR DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal de disolvente deuterado como referencia interna. Para la asignación de las señales se llevaron a cabo experimentos de dos dimensiones como g-COSY y g-HSQC. Los espectros de IR fueron registrados en un equipo de espectroscopía Varian FTS100, Serie Scimital. La técnica utilizada para separar los enantiómeros y medir el exceso enantiomérico fue la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). El equipo utilizado fue Waters 1525 (Binary HPLC Pump) con un detector Waters 2487 (Dual λ Absorbance Detector) y la columna LUX[®] 3 μm i-cellulose-5. La técnica espectrometría HRMS se realizó en el Centro de Investigación Tecnológica e Innovación, CITIUS (Universidad de Sevilla). Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso. El diazocompuesto (PhEDA) se preparó de acuerdo a los procedimientos descritos en bibliografía.²⁶

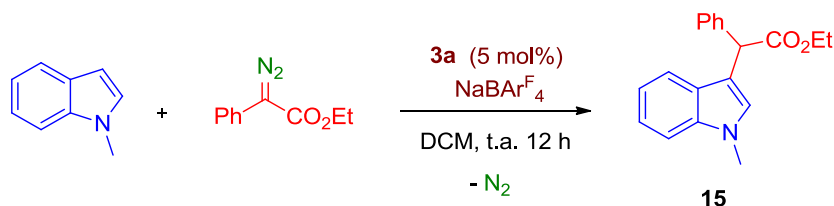
(26) Blakey, S. B.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9864.

Los catalizadores empleados en este estudio son los complejos de cobre descritos en el *Capítulo I* que se muestran a continuación.



4.1. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de indoles.

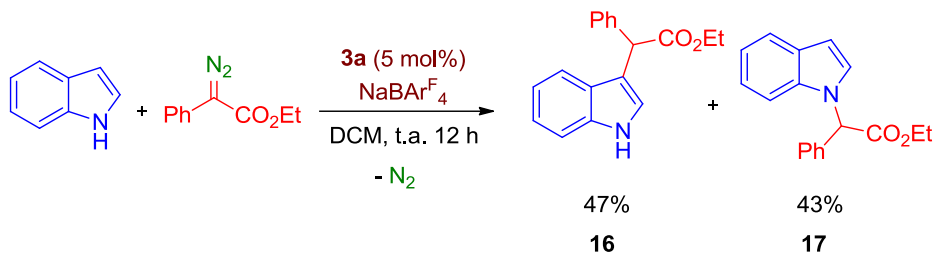
4.1.1. Funcionalización del 1-metilindol.



En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el catalizador (ADAP)CuCl (**3a**) (0.0125 mmol), NaBAR₄^F (0.0125 mmol), el 1-metilindol (0.375 mmol) y 5 mL de DCM. La reacción se agitó durante 15 minutos y transcurrido este tiempo se adicionó el PhEDA (0.25 mmol) en una única fracción. Posteriormente se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica empleando gel de sílice y utilizando una mezcla éter diétilico:éter de petróleo 1:10 como eluyente.

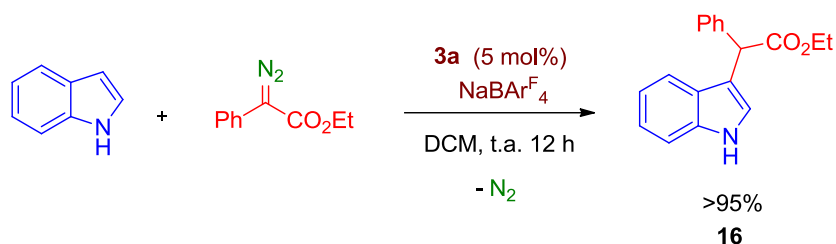
4.1.2. Funcionalización de indoles libres.

4.1.2.1. Adición del diazocompuesto en una fracción.



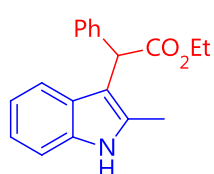
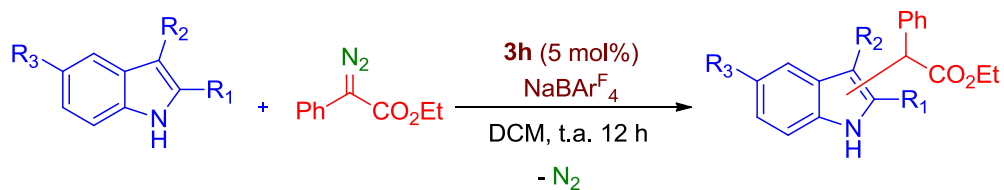
En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el catalizador (ADAP)CuCl (**3a**) (0.0125 mmol), NaBAR₄^{F₄} (0.0125 mmol), el indol (0.375 mmol) y 5 mL de DCM, la reacción se dejó agitando 15 minutos y posteriormente se adicionó el PhEDA (0.25 mmol) en una única fracción. A continuación se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el crudo de reacción se analizó por RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno.

4.1.2.2. Adición del diazocompuesto en varias fracciones.



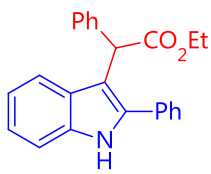
El procedimiento experimental seguido fue el mismo que en el apartado anterior, pero la adición del diazocompuesto se realizó dividido en siete fracciones, adicionándose una cada media hora. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica empleando gel de sílice y utilizando éter diétilico:éter

de petróleo 1:10 con 1% de Et₃N como eluyente. La relación enantiomérica fue medida por HPLC quiral utilizando una columna LUX® 3µm i-cellulose-5; eluyente [hexano/isopropanol] (95:5), 0.5 mL/min. Siguiendo la misma metodología se amplió el estudio con diferentes indoles sustituidos.



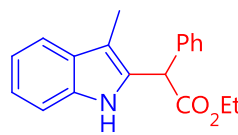
>95%^a (85%)^b
0% ee^c

19



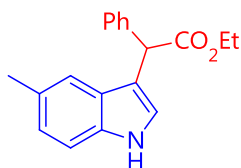
>95%^a (88%)^b
0% ee^c

20



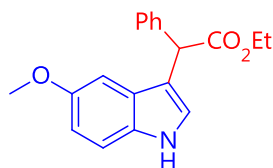
23%
0% ee^c

21a



>95%^a (86%)^b
14% ee^c

22



>95%^a (87%)^b
10% ee^c

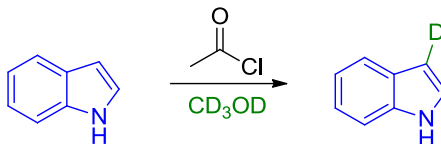
23

Condiciones de reacción: 0.375 mmol de indol, 0.25 mmol de PhEDA adicionados en siete fracciones, 5 mol% de **3h**, 5 mol% de NaBARF₄ y 5 mL de DCM, a temperatura ambiente. ^aRendimiento calculado usando benzaldehído como patrón interno.

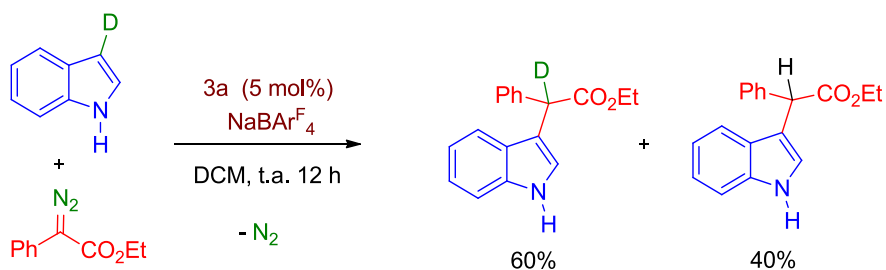
^bRendimiento aislado.

4.2. Estudios mecanísticos para la reacción de funcionalización del indol.

Síntesis del 3D-indol.

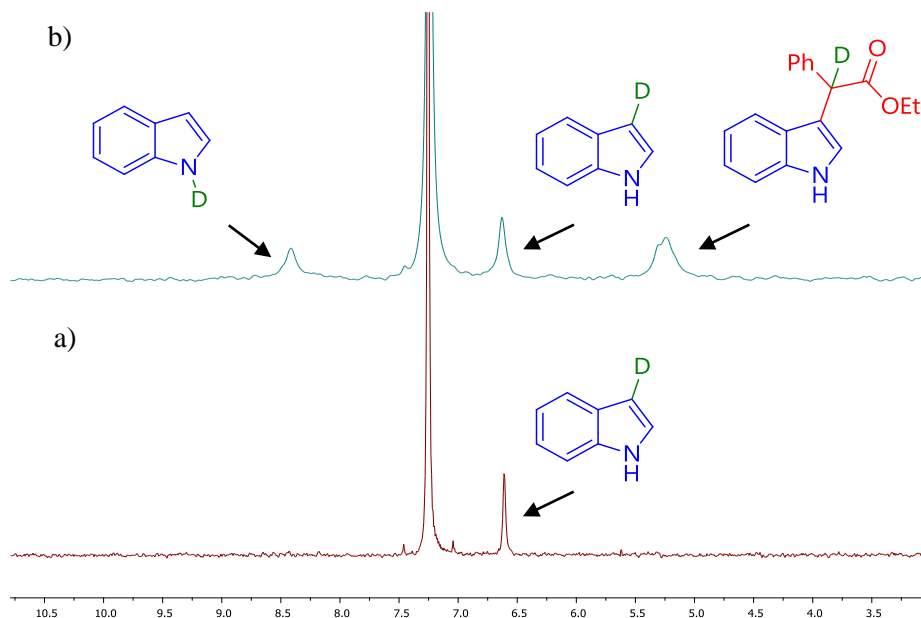


En un matraz equipado con un agitador magnético se añadió el indol (5 mmol) previamente sublimado y 21 mL de CD₃OD bajo argón. A continuación se añadió gota a gota el cloruro de acetilo previamente destilado (0.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica (éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1) obteniéndose el indol deuterado en la posición 3 con un rendimiento del 65% y una deuteración del 94%.

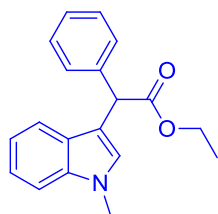


El procedimiento seguido en las reacciones de activación de indol deuterado es el mismo que el descrito en el apartado 4.1.2 La reacción se estudió mediante RNM de ¹D observándose 60% del producto de inserción en la posición 3.

a) RMN de 1D (76 MHz, $CDCl_3$) del 3D-indol. b) RMN de 1D (76 MHz, $CDCl_3$) de la reacción de transferencia de carbeno a 3D-indol.

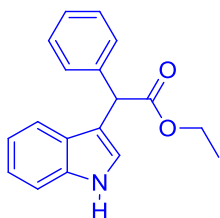


4.3. Caracterización de los productos aislados de las reacciones catalíticas de funcionalización de indoles.



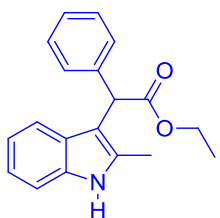
2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**15**) (67 mg, 87% Rdto). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 4.25 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 5.29 (s, 1H, $PhCHCO_2Et$), 7.08-7.13 (m, 2H, CH_{arom}), 7.25 (m, 1H, CH_{arom}), 7.30 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH_{arom}), 7.35 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_{arom}), 7.44-7.54 (m, 3H, CH_{arom}). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$), 32.8 (NCH_3), 48.9 ($PhCHCO_2Et$), 61.1 ($CO_2CH_2CH_3$), 109.3 (C_{arom}), 112.2 ($NCHCCHPh$), 119.1 (C_{arom}), 119.2 (C_{arom}), 121.9 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.9 (NCH), 128.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 173.1 ($C=O$).

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1734$, $\nu_{\text{NH}} = 3726$. Masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 316.1313. Experimental $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 316.1308.



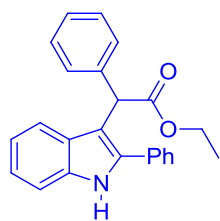
2-(1H-indol-3-yl)-2-fenilacetato de etilo (**16**) (67 mg, 94% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.26 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.26 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.07 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH_{arom}), 7.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_{arom}), 7.28-7.37 (m, 4H, CH_{arom} , NCH), 7.43-7.48 (m, 3H, CH_{arom}), 8.18 (s, 1H, NH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 49.0 (PhCHCO_2Et), 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111.3 (C_{arom}), 113.7 (NCHCCHPh), 118.9 (C_{arom}), 119.6 (C_{arom}), 122.2 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 127.2 (NCH), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 136.2 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 173.0 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1726$, $\nu_{\text{NH}} = 3411$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$, 280.1293. Experimental $[\text{M}]^+$, 280.1332.



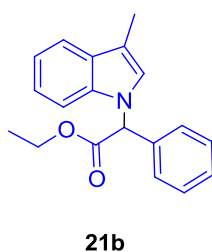
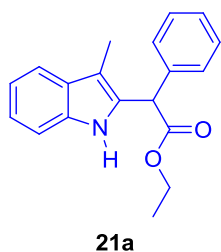
2-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-fenilacetato de etilo (**19**) (61 mg, 83% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3H, CCH_3), 4.23 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.28 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.04 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.12 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.23 (m, 1H, CH_{arom}), 7.27 (m, 1H, CH_{arom}), 7.30 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.95 (s, 1H, NH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 12.2 (CCH_3), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.1 (PhCHCO_2Et), 61.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 108.4 ($\text{CH}_3\text{CCCHPhCO}_2\text{Et}$), 108.6 (C_{arom}), 110.0 (C_{arom}), 110.3 (C_{arom}), 119.2 (C_{arom}), 119.5 (C_{arom}), 121.1 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 134.9 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 172.9 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1725$, $\nu_{\text{NH}} = 3400$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 316.1313. Experimental $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 316.1308.



2-fenil-2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-acetato de etilo (**20**) (76 mg, 85% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.18 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.43 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.07 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 7.22 (m, 2H, CH_{arom}), 7.26 (m, 5H, CH_{arom}), 7.42 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 7.47 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_{arom}), 7.56 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH_{arom}), 7.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 8.21 (s, 1H, NH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.0 (PhCHCO_2Et), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 109.1 ($\text{CH}_3\text{CCCHPhCO}_2\text{Et}$), 110.0 (C_{arom}), 110.1 (C_{arom}), 119.8 (C_{arom}), 120.0 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 121.8 (C_{arom}), 122.1 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 132.0 (CPh), 136.9 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 173.0 (C=O).

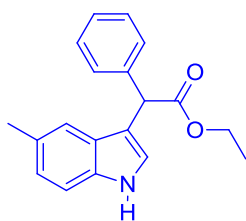
IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1718$, $\nu_{\text{NH}} = 3368$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 378.1470. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 378.1461.



2-(1H-indol-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**21a**) 2-(3-metil-1H-indol-1-il)-2- y fenilacetato de etilo (**21b**). (16 mg, 23% Rdto para **a**, 56 mg, 77% Rdto para **b**). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **b**, 1.31 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **a**, 2.31 (s, 1H, CCH_3) para **a**, 2.33 (s, 1H CCH_3) para **b**, 4.29 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **a** y **b** 5.35 (s, 1H, PhCHCO_2Et) para **a**, 6.26 (s, 1H, PhCHCO_2Et) para **b**, 6.96 (s, 1H, NHCH) para **a**, 7.15 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.19 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.24-7.31 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.32-7.36 (m, 2H, CH_{arom}), 7.36-7.40 (m, 3H, CH_{arom}), 7.41-7.49 (m, 3H, CH_{arom}), 7.59 (d, 2H $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.63 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 8.97 (s, 1H, NH) para **a**. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 9.4 (CCH_3) para **a**, 9.7 (CCH_3) para **b**, 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **b**, 48.1 (PhCHCO_2Et), 61.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **a**, 61.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) para **a**,

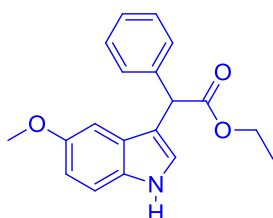
108.6 (C_{arom}), 110.9 ($\text{CH}_3\text{CCCHPhCO}_2\text{Et}$), 111.5 ($\text{CH}_3\text{CCCHPhCO}_2\text{Et}$), 118.8 (C_{arom}), 119.1 (C_{arom}), 119.2 (C_{arom}), 119.4 (C_{arom}) 121.8 (C_{arom}), 121.9 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 137.7 (C_{arom}), 169.8 ($\text{C}=\text{O}$) para **b**, 172.4 ($\text{C}=\text{O}$) para **a**.

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1732$, $\nu_{\text{NH}} = 3439$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 316.1313. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 316.1308.



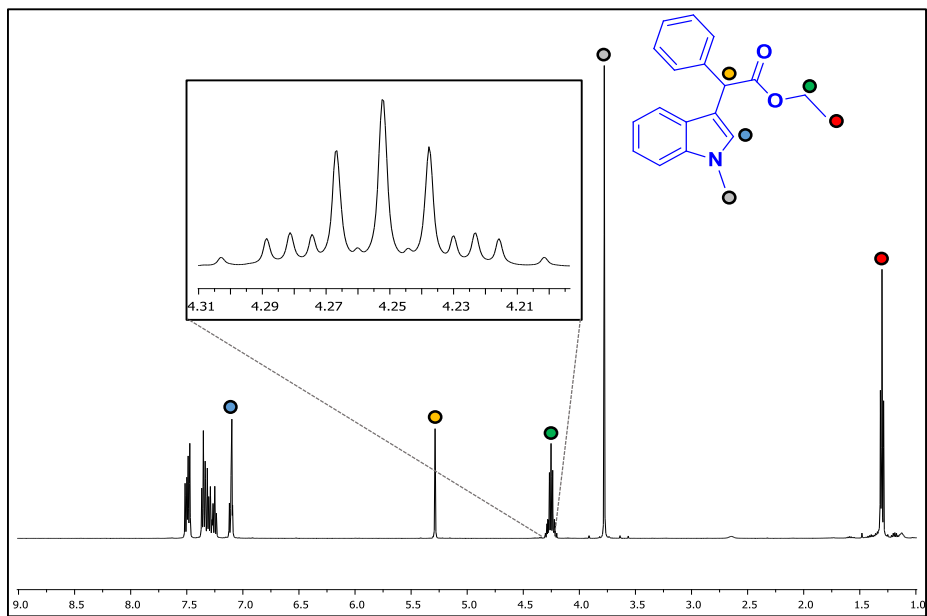
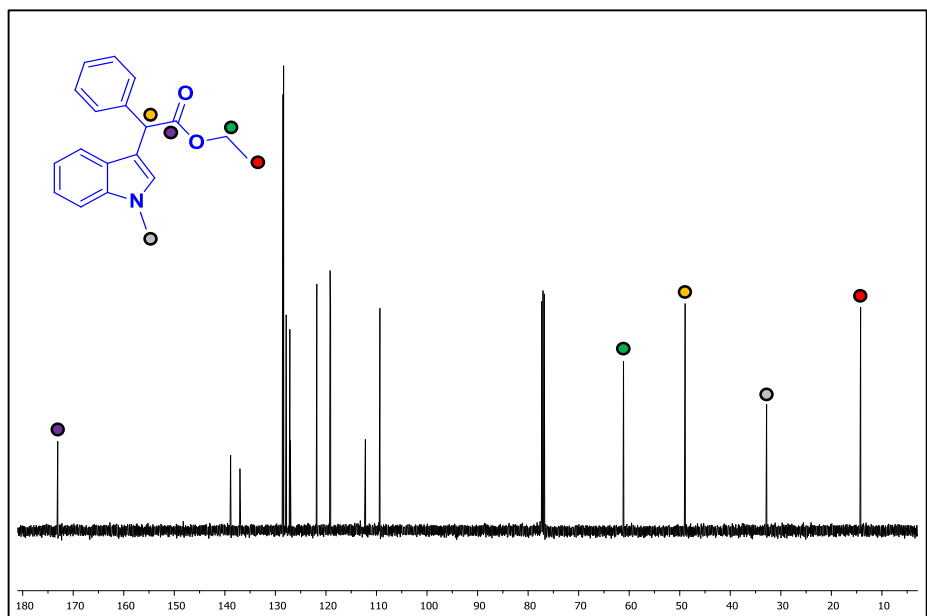
2-(5-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**22**) (61 mg, 83% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.38 (s, 3H, $C_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 4.19 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.19 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.04 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.12 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.23 (m, 1H, CH_{arom}), 7.27 (m, 1H, CH_{arom}), 7.30 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 8.02 (s, 1H, NH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.3 (CCH_3), 48.1 (PhCHCO_2Et), 61.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 110.8 (C_{arom}), 113.0 (C_{arom}), 118.5 (C_{arom}), 123.2 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 134.4 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 172.9 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1718$, $\nu_{\text{NH}} = 3403$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 316.1313. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 316.1308.



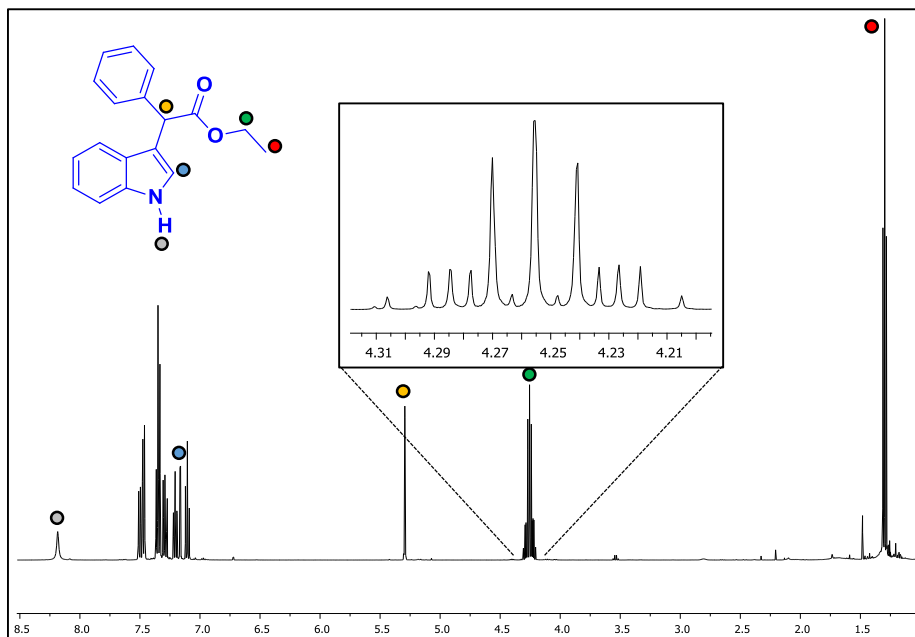
2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**23**) (67 mg, 87% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.23 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 6.86 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, CH_{arom}), 6.92 (s, 1H, CH_{arom}), 7.22 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.28 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.31 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.34 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_{arom}), 7.43 (d, 2H, $J =$

7.7 Hz, CH_{arom}), 8.14 (s, 1H, NH). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 49.1 (PhCHCO_2Et), 55.4 (OCH_3), 61.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 100.8 (C_{arom}), 109.1 ($\text{CH}_3\text{CCCHPhCO}_2\text{Et}$), 111.8 (C_{arom}), 112.0 ($\text{NCHCCHPhCO}_2\text{Et}$), 123.8 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.5 (NCH), 128.6 (C_{arom}), 131.3 (CPh), 138.0 (C_{arom}), 154.0 (C_{arom}), 172.9 (C=O). IR (nujol, cm^{-1}) $\nu_{\text{CO}} = 1718$, $\nu_{\text{NH}} = 3358$. HMRS (ESI): Masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$, 332.1263. Experimental $[M+\text{Na}]^+$, 332.1254.

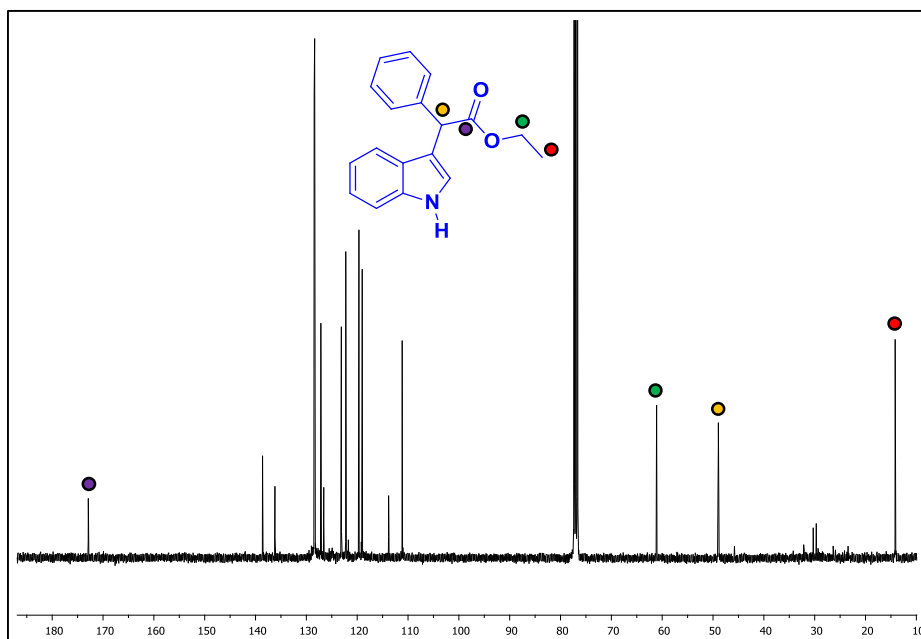
4.4. Espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los productos aislados.2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**15**).*Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)*

2-(1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**16**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

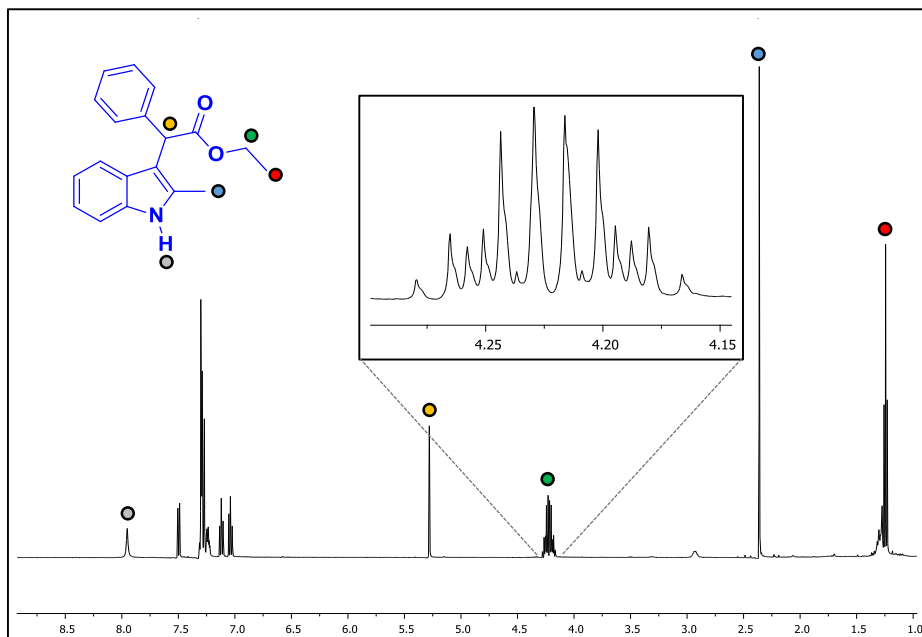


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

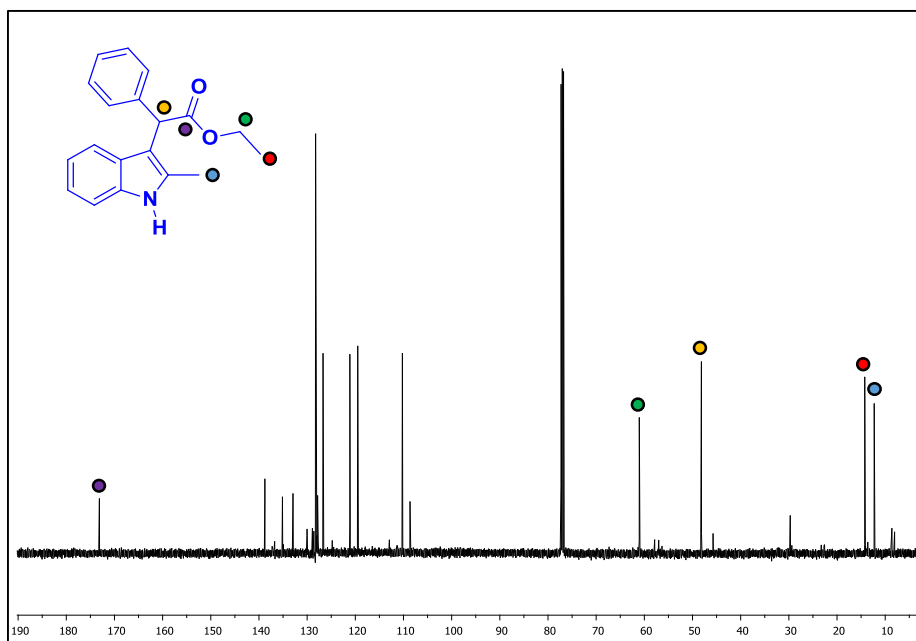


2-(2-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**19**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

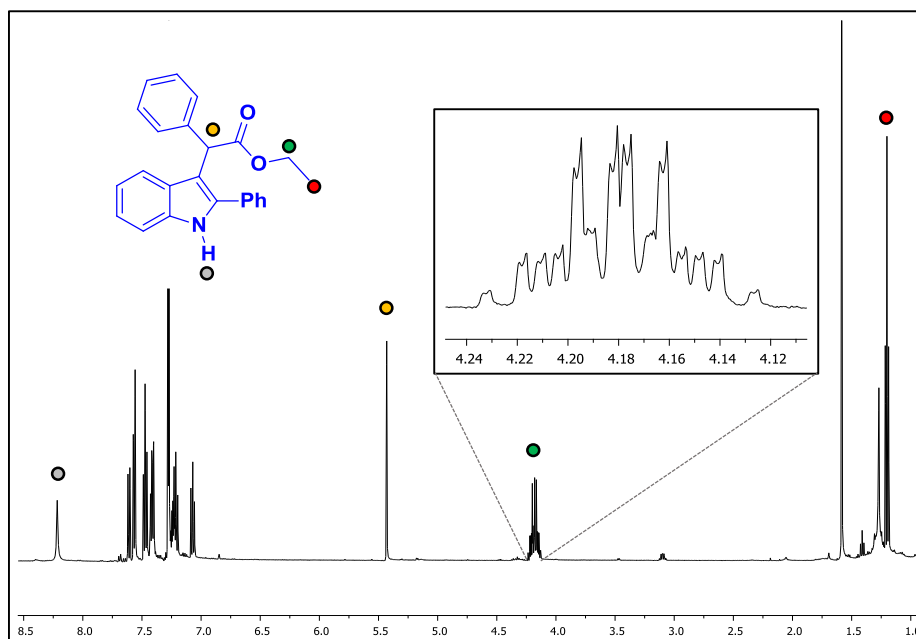


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

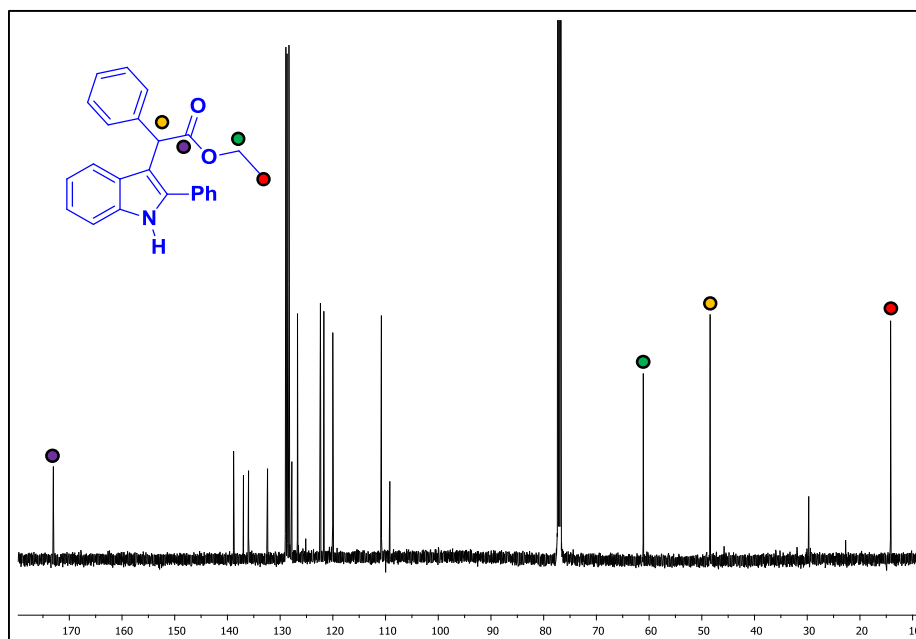


2-fenil-2-(2-fenil-1H-indol-3-il)acetato de etilo (**20**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

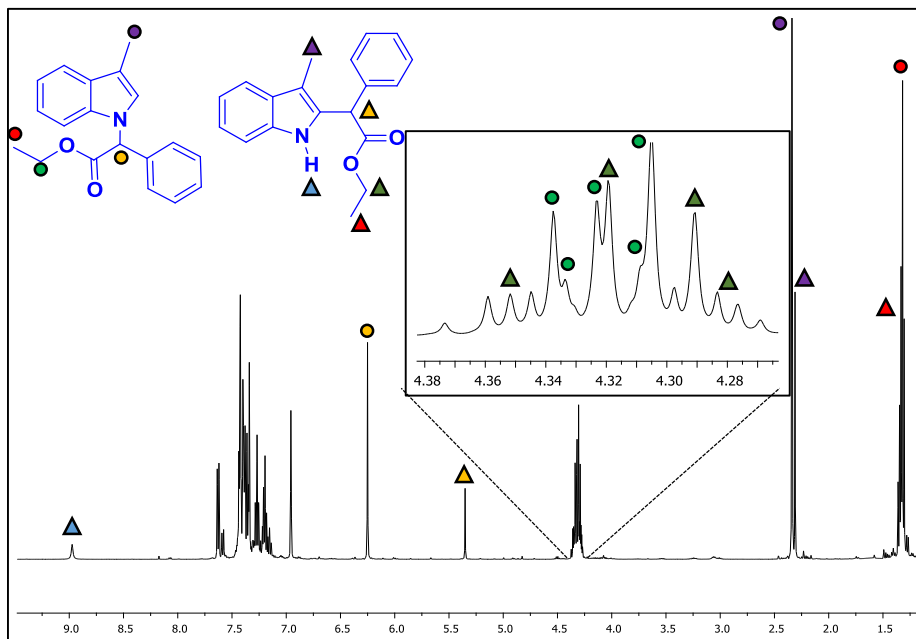


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

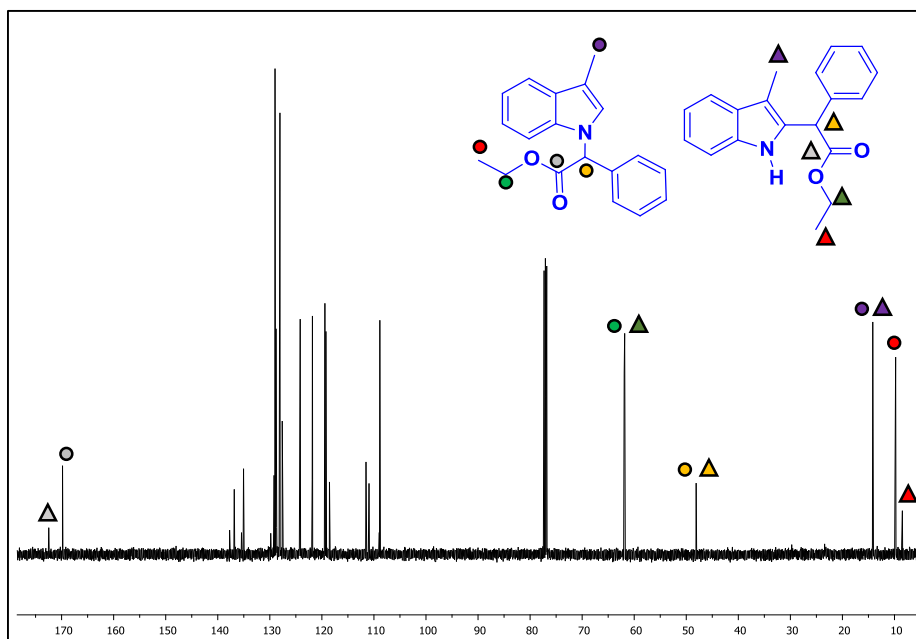


2-(1H-indol-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**21a**) y 2-(3-metil-1H-indol-1-il)-2-fenilacetato de etilo (**21b**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

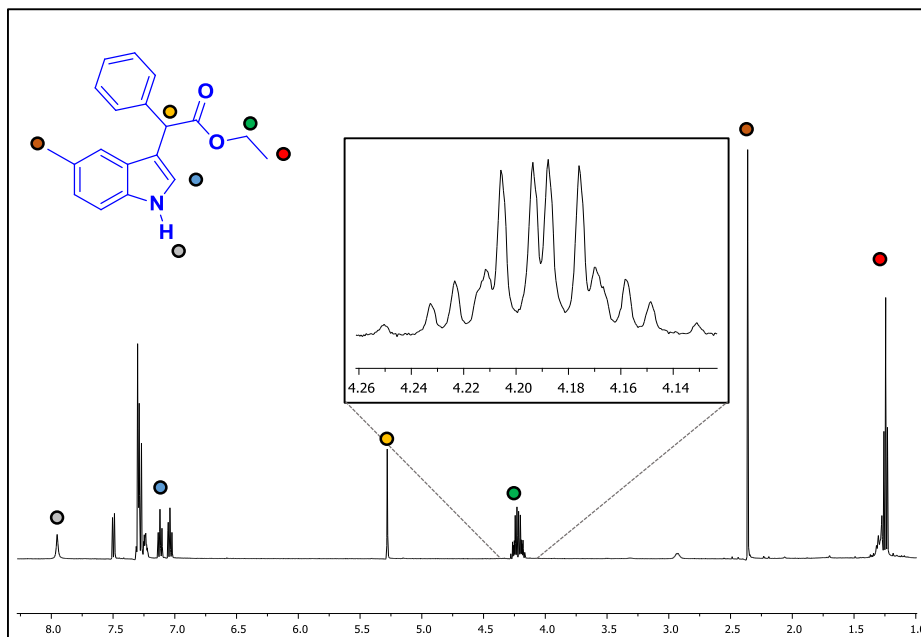


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

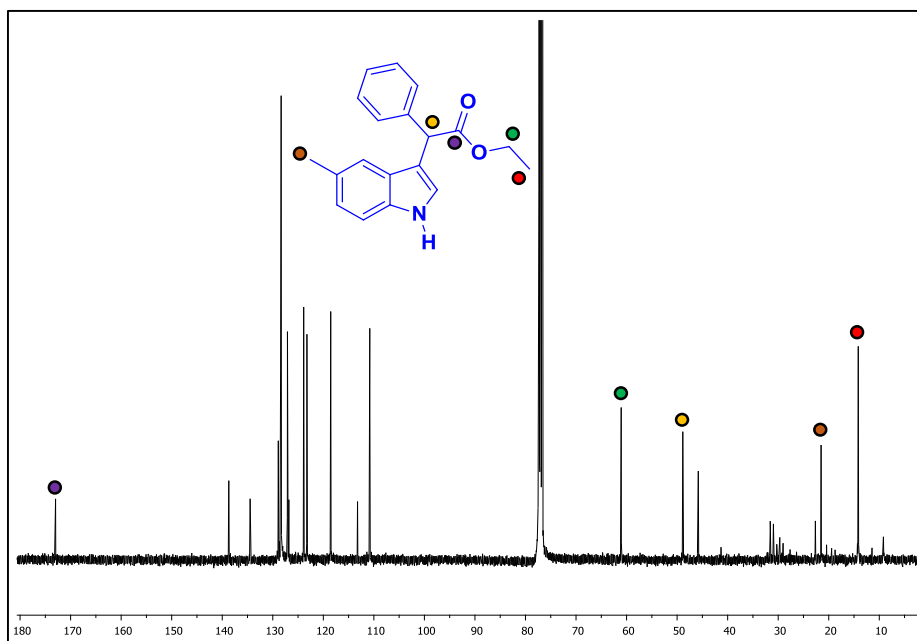


2-(5-metil-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**22**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

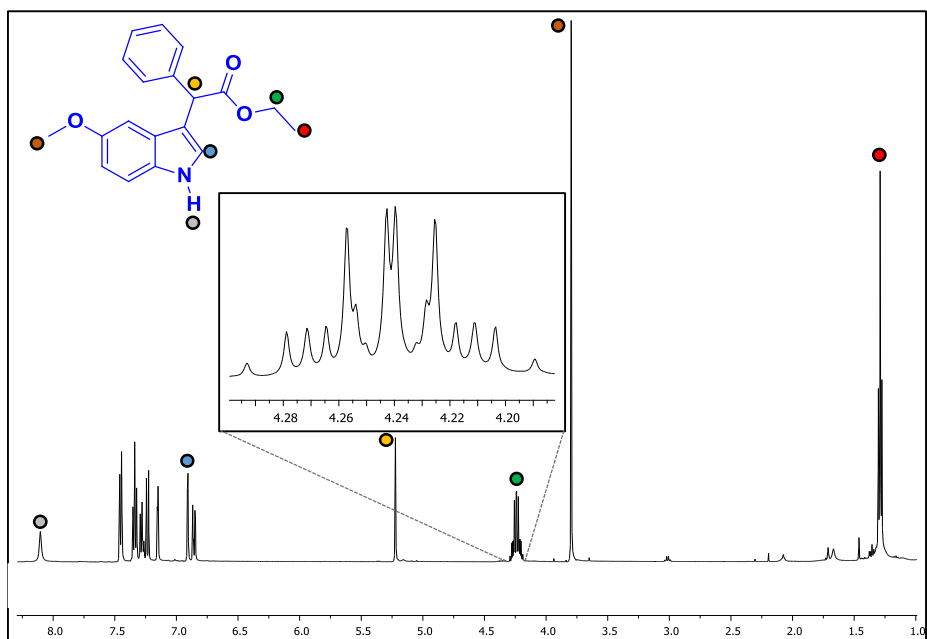


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

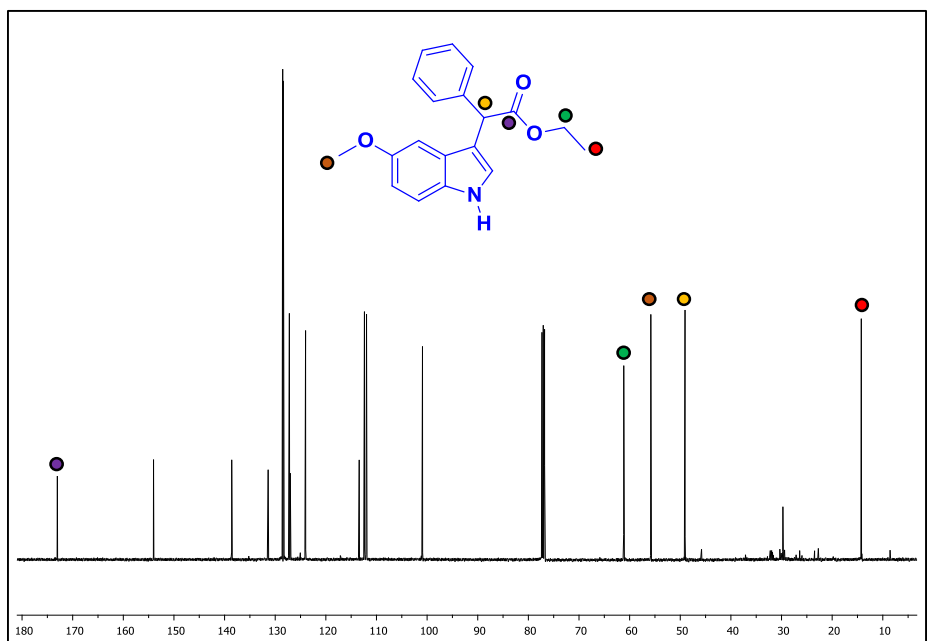


2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**23**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

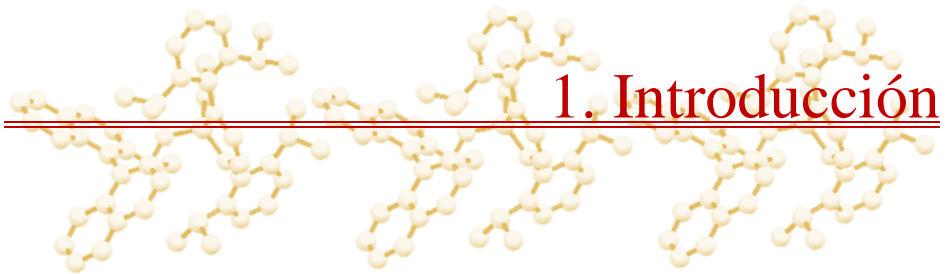


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



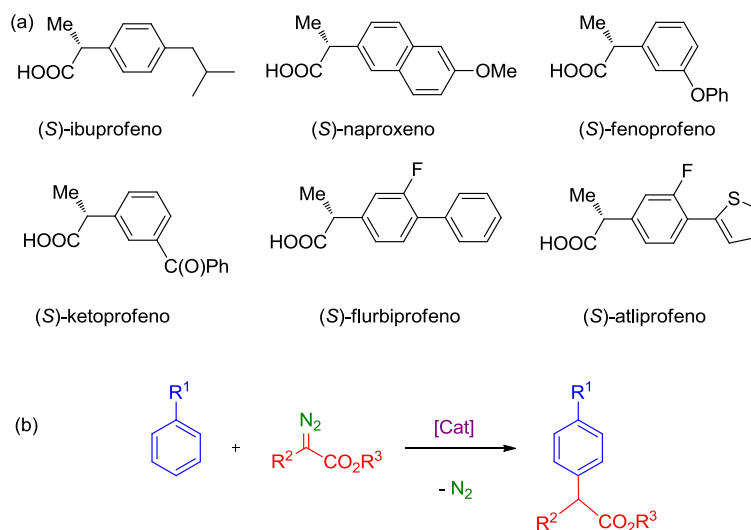
Capítulo III

Activación selectiva de enlaces C-H
de arenos monosustituidos.



1. Reacciones de transferencia de carbenos a enlaces C_{sp2}-H.

Desde el descubrimiento de la familia de los profenos (Esquema 1a) en 1961 por Adams, Burrows y Nicholson, estos compuestos se han convertido en los antiinflamatorios no esteroideos más importantes.¹ La búsqueda de rutas alternativas a las industriales, que suponen varios pasos y que generan una notable cantidad de residuos, ha provocado un auge en la síntesis de α -aril- α -ésteres. Una de ellas se basa en la funcionalización selectiva de enlaces C_{sp2}-H de arenos mono-sustituídos mediante la transferencia de un grupo carbeno procedentes de un diazocompuesto (Esquema 1).² La apropiada elección del areno y del precursor carbénico conduciría a los compuestos de interés,

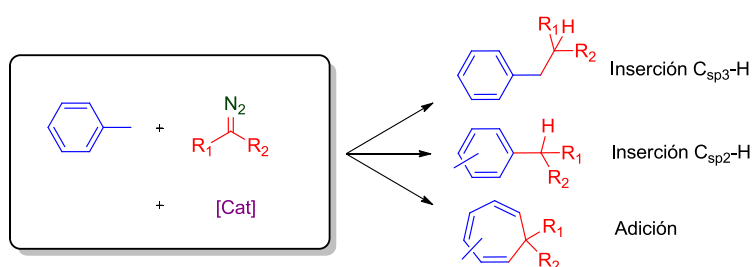


Esquema 1. (a) Profenos con interés farmacológico. (b) Funcionalización de arenos a partir de diazo compuestos como estrategia para la síntesis de profenos

La estrategia anterior presenta algunas dificultades. Una molécula de benceno con un sustituyente, metilo por ejemplo, puede incorporar un fragmento

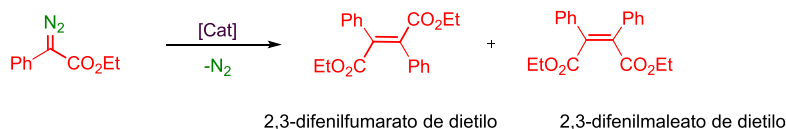
(1) Kourist, R.; Domínguez de María, P.; Miyamoto, K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2607.
 (2) Ma, B.; Liu, L.; Zhang, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2015. (b) Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506. (c) Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7326.

carbénico a través de diversas reacciones.³ Así, como se muestra en el Esquema 2, puede tener lugar la reacción de adición al doble enlace, conocida como reacción de Buchner, dando lugar a cicloheptatrienos. Por otro lado, es posible que el carbeno se inserte, formalmente, en el enlace C_{sp2}-H, en este caso dando lugar hasta tres isómeros posibles, derivados de la funcionalización de las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*-. Finalmente, en este caso, no hay que olvidar una posible funcionalización del grupo metilo, mediante inserción del carbeno en el enlace C_{sp3}-H.



Esquema 2. Reacciones de funcionalización de un alquilbenceno.

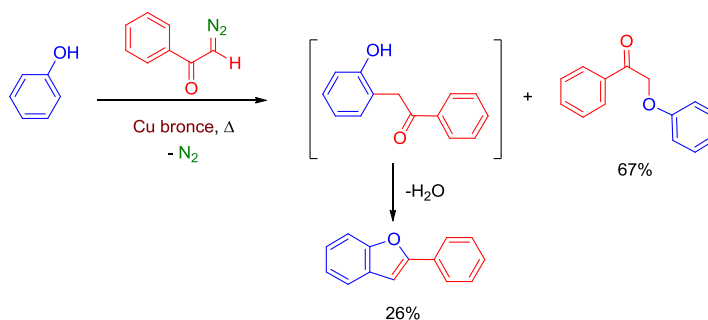
A la diversidad arriba mencionada hay añadir otra transformación derivada del acoplamiento catalítico de dos moléculas de diazocompuesto para generar olefinas. Así, por ejemplo, el empleo de 2-fenil-2-diazoacetato de etilo (PhEDA), puede conducir a la aparición de 2,3-difenil-fumarato o maleato de dietilo (Esquema 3). Como ya se ha mencionado en el Capítulo 2, este es un proceso que debe ser minimizado para aumentar el rendimiento de la reacción, para lo que se adiciona el diazocompuesto de forma controlada sobre la mezcla de reacción.



Esquema 3. Reacción de dimerización del diazoacetato de etilo (EDA).

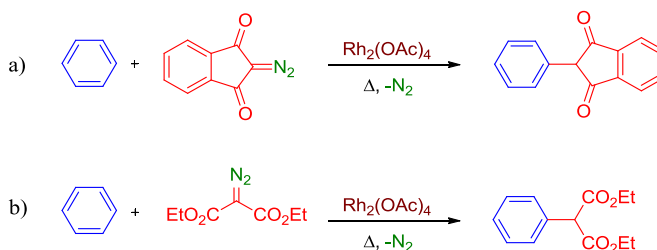
(3) Frutos, M. R; Besora, M; Braga, A. A. C; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2017**, *36*, 172.

El primer ejemplo de activación de enlaces C_{sp^2} -H de aromáticos lo publicó Yates⁴ en 1952, al usar una mezcla de cobre/bronce como catalizador para modificar el fenol a partir de la descomposición de diazocetonas, originando así la mezcla de dos productos (Esquema 4). El primer producto corresponde a la inserción y posterior condensación, originando un derivado del benzofurano. El segundo producto es el derivado de la activación del enlace OH del grupo alcohol, generando la correspondiente α -alcoxicetonas.



Esquema 4. Primer ejemplo de funcionalización del fenol a partir de diazocompuestos descrito por Yates.

Posteriormente Shechter⁵ y Livant,⁶ describieron, de manera independiente, la funcionalización de benceno con diazocompuestos empleando tetraacetato de rodio como catalizador (Esquema 5a, b). El resultado de la reacción condujo a la inserción del fragmento carbénico en el enlace C_{sp^2} -H con buenos rendimientos.



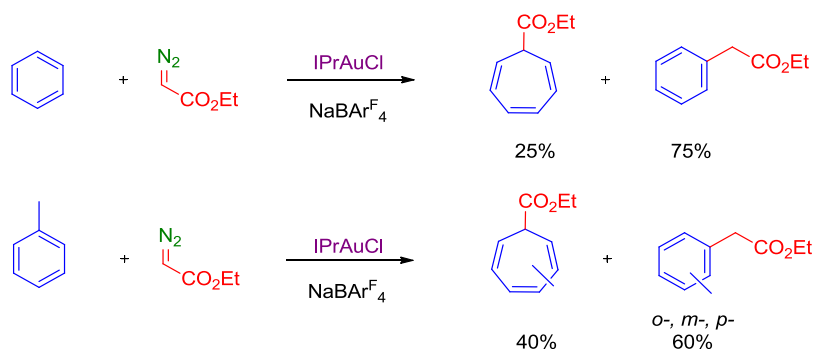
Esquema 5. Funcionalización de benceno catalizada por rodio.

(4) Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5316.

(5) Rosenfeld, J. M.; Ravi Shankar, K. B.; Shechter H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2699.

(6) Yang, M.; Webb, R. T.; Livant, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4945.

En 2005, nuestro grupo de investigación describió el primer ejemplo de catalizadores de oro en reacciones de transferencia de carbenos a arenos.⁷ El complejo metálico IPrAuCl indujo la inserción de la unidad CHCO₂Et desde N₂=CHCO₂Et (EDA) en el enlace C_{sp2}-H del benceno con un rendimiento del 75%, originándose también el cicloheptatrieno derivado de la reacción de Buchner en un 25% de rendimiento (Esquema 6). Cuando se empleó tolueno como sustrato, no se observó el producto de inserción en el enlace C-H del grupo metilo

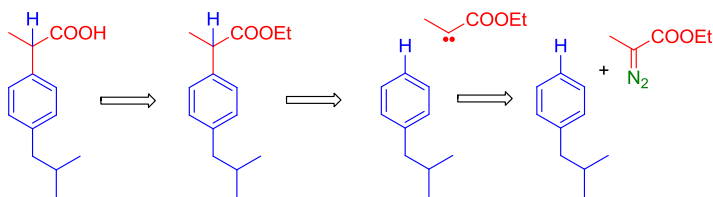


Esquema 6. Funcionalización de tolueno y benceno catalizada por IPrAuCl.

Siguiendo con la línea de investigación anterior, en 2011 nuestro grupo de investigación describió⁸ el uso de complejos de oro(I) y oro(III) como catalizadores para la funcionalización de arenos *para* sustituidos. En particular, se perseguía la modificación selectiva de arenos que condujeran a la formación de profenos mediante la inserción de un fragmento carbénico en un enlace C_{sp2}-H. En el caso del ibuprofeno, éste podría obtenerse por reacción del isobutilbenceno y un 2-diazopropionato (Esquema 7).

(7) Fructos, M. R.; Belderrain, R. T.; de Frémont, P.; Scott, N.; Nolan, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.

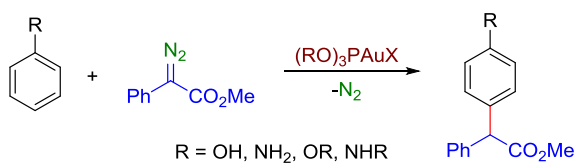
(8) Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, B. P.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855.



Esquema 7. Retrosíntesis del ibuprofeno basada en una incorporación de un carbeno.

Este trabajo supuso el estudio de una serie de variables como el estado de oxidación del oro, la naturaleza del ligando NHC, el diazocompuesto empleado o el abstractor de haluro. Sin embargo, todos los esfuerzos encaminados a obtener una funcionalización selectiva en la posición *para*- a la sustitución del areno resultaron infructuosos, obteniéndose mezclas de los tres isómeros posibles.

La ausencia de selectividad comentada anteriormente fue superada en 2014 por Lu y Zhang mediante el uso de arenos que presentan una alta densidad electrónica en el anillo derivada de la presencia de un grupo donador como OH o NHR (potentes *orto/para*-directores),⁹ y complejos de Au(I) con ligandos fosfito como catalizadores (Esquema 8). De esta forma se obtuvieron los productos derivados de la inserción del carbeno en la posición *para* con buenos rendimientos. Una estrategia similar, con catalizadores muy parecidos, fue descrita casi simultáneamente por Lan y Shi¹⁰ empleando anisoles como sustratos.



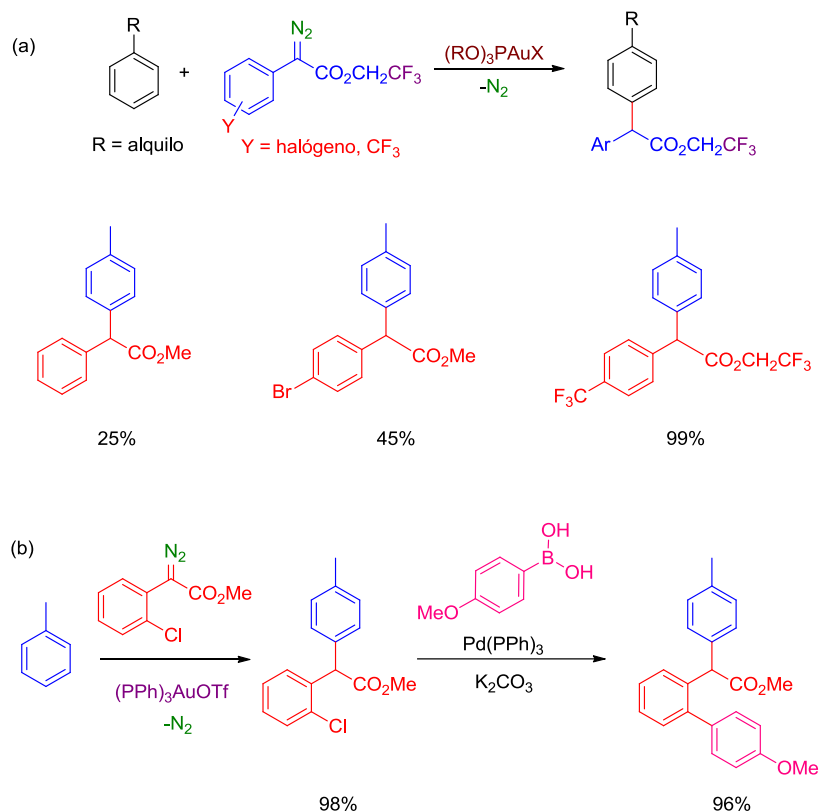
Esquema 8. Funcionalización selectiva de arenos monosustituídos bencenos con sustituyentes donadores.

(9) Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6904.

(10) Xi, Y.; Su, Y.; Yu, Z.; Dong, B.; McClain, E. J.; Lan, Y.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9817.

La presencia de un grupo alquilo como sustituyente en el benceno disminuye significativamente la densidad electrónica en el areno, en comparación con la de fenoles, anisoles o anilinas, y tienen menor efecto *para*-director. Sin embargo, la estrategia de síntesis hacia derivados del ibuprofeno debe hacer uso de alquil-derivados, por lo que suponen un reto desde el punto de vista del diseño catalítico. Zhang ha abordado este problema mediante la modificación del diazocompuesto empleado, incorporando grupos atractores de densidad electrónica en el mismo.¹¹ Así, a partir del esqueleto del 2-fenil-2-diazoacetato de etilo (PhEDA), ha realizado modificaciones bien en el grupo éster (incorporación de CF₃), bien en el anillo aromático (con sustituyentes de tipo halógeno). De nuevo, usando los catalizadores de Au(I) con ligandos fosfito y tolueno como sustrato modelo, las modificaciones anteriores indujeron un aumento significativo de la formación del areno con los dos sustituyentes ocupando las posiciones 1,4 (Esquema 9a). Según Zhang, la introducción de estos grupos electron-atractores permite generar intermedios metalocarbenicos con mayor carácter electrofílico, capaces de reaccionar con nucleófilos débiles tales como los derivados de arenos sustituidos con grupos alquílicos. La excelente regioselectividad del sistema catalítico permitió obtener análogos de biocompuestos activos como ibuprofeno, N-hidroxicarboxamidas o derivados de acetamidas, mediante la derivatización de los arenos correspondientes.

(11) Mam, B.; Chum, Z.; Huangm, B.; Lium, Z.; Lium, L.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2749.



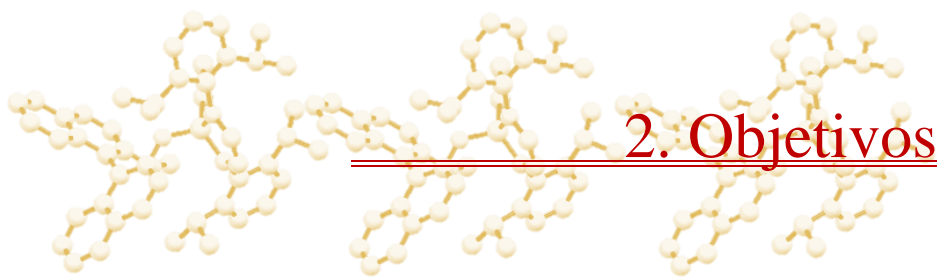
Esquema 9. Estrategias para la funcionalización selectiva de la posición *para* de arenos monosustituídos desarrolladas por Zhang.

Más tarde, Zhang demostró que otros diazocompuestos con sustituyentes de halógeno en la posición 2 del anillo aromático también podían ser empleados en la funcionalización *para*-selectiva de arenos (Esquema 9b).¹² Los productos derivados presentan la ventaja de su fácil modificación mediante reacciones de acoplamiento cruzado (Esquema 9b).

Ante los escasos precedentes descritos para la funcionalización de arenos monosustituídos en la posición *para*- mediante la transferencia de un grupo carbeno, se decidió evaluar el potencial catalítico que para esta reacción tienen

(12) Ma, B.; Wu, J.; Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10164.

los complejos metálicos de Au(I) con ligandos alcoxidiaminofosfinas descritos en el Capítulo 1.



Objetivos

Evaluación de la capacidad catalítica de los complejos de oro(I) con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) en la reacción de transferencia de carbenos a partir de diazocompuestos a arenos monosustituidos, enfocada de manera preferente a la modificación de la posición *para* del anillo aromático del sustrato.

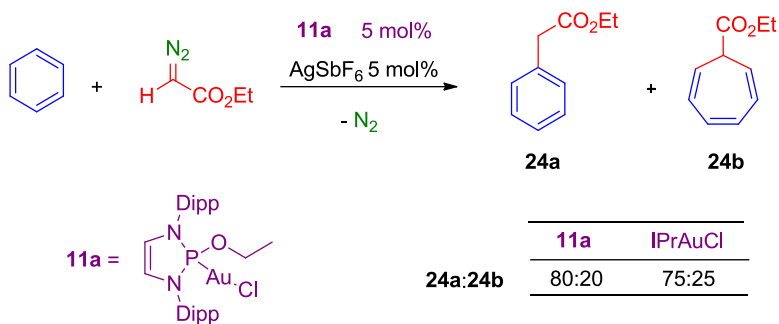


3. Resultados y Discusión

3. Estudios preliminares de los complejos de Au(I) para la funcionalización de arenos.

3.1. Benceno como sustrato.

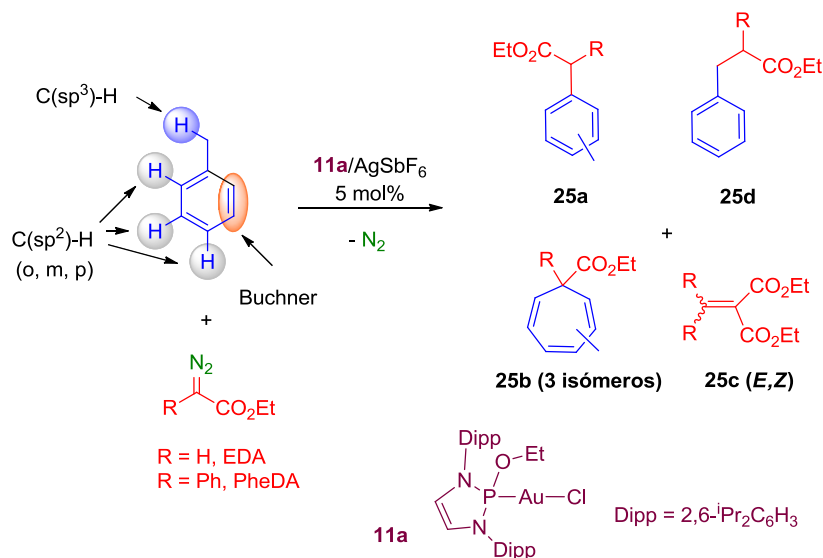
En una primera aproximación al objetivo marcado para este Capítulo se estudió la reacción entre el benceno y el diazoacetato de etilo (EDA), empleando como sistema catalítico un 5 mol% de una mezcla equimolar del complejo **11a** y AgSbF₆ (Esquema 10). El análisis del crudo de reacción por RMN de ¹H demostró la formación del producto derivado de la modificación del enlace C_{sp2}-H del anillo aromático (**24a**), así como la del cicloheptatrieno correspondiente a la reacción de Buchner (**24b**), en una relación molar de aproximadamente 4:1. Este resultado es similar al descrito previamente con los catalizadores del tipo (NHC)AuCl metálicos de oro(I) y ligandos NHC,^{7,8} sin observarse la presencia de fumarato ni maleato como productos de dimerización.



Esquema 10. Funcionalización de benceno con EDA catalizada por 11a.

3.2. Tolueno como sustrato.

Una vez verificada la capacidad catalítica del nuevo complejo **11a** para funcionalizar enlaces C-H aromáticos, se cambió el sustrato-objetivo a tolueno. El Esquema 11 presenta las distintas reacciones que potencialmente pueden ocurrir, y que ya se han mencionado en la *Introducción* de este Capítulo: funcionalización de los enlaces C_{sp3}-H y C_{sp2}-H, reacción de Büchner y acoplamiento de dos unidades carbeno.



Esquema 11. Reacción de tolueno con diazocompuestos en presencia de **11a**.

Tabla 1. Resultados obtenidos para la reacción de transferencia de carbenos a tolueno catalizada por **11a**.

Entrada	Sustituyente R	Rdto (%) 25a/25b/25c/25d	Selectividad 25a (o/m/p)
1	H ^a	64/33/12/nd	41/20/39
2	H ^b	68/28/4/nd	40/26/34
4	Ph ^a	12/nd/88/nd	nd/nd/>98
5	Ph ^b	67/nd/33/nd	nd/nd/>98

Condiciones de reacción: diazocompuesto (0.25 mmol), tolueno (25 mmol), **11a** (5 mol% relativo al diazocompuesto), AgSbF₆ (5 mol%), 5 mL de DCM. Rendimientos obtenidos por RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno con el crudo de reacción. ^aDiazocompuesto añadido en una fracción; ^bEn siete fracciones.

Los resultados obtenidos, que se muestran en la Tabla 1, indican que el catalizador con ligando ADAP no induce la modificación del grupo metilo del tolueno (entradas 1-4), siendo únicamente el enlace C_{sp2}-H el que verifica la funcionalización catalítica, con los dos diazocompuestos empleados. En lo que

se refiere a éstos, son dos las diferencias observables. En primer lugar, el uso de EDA genera productos derivados de la reacción de Buchner (entradas 1 y 2), que no parecen formarse con PhEDA (entradas 3 y 4) como fuente del carbeno. Además, en lo que supone un avance significativo hacia la consecución de los objetivos de este Capítulo, el empleo de PhEDA conduce a la formación de un único compuesto derivado de la funcionalización del anillo, el isómero *para*- de **25a**, mientras que EDA proporciona mezclas de los tres posibles (*orto*, *meta* y *para*), de forma análoga a lo ya observado hace años con los catalizadores IPrAuCl.^{7,8} Con estos mismos catalizadores, al emplear el PhEDA, la reacción no conduce a la formación de los productos derivados de la inserción en el anillo del tolueno.¹¹ Por último, conviene señalar que la adición en porciones del diazocompuesto mejora sustancialmente los rendimientos de la reacción en el producto aromático, disminuyendo la proporción de las olefinas **25c** (entradas 3-4).

En la Figura 1 se muestra el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción correspondiente a la entrada 5 de la Tabla 1. La zona entre 4.7-5.3 ppm muestra mayoritariamente una resonancia que se corresponde con el protón metínico del grupo CH(Ph)(CO₂Et), del isómero *para*- de **25a**,¹³ el resto de los picos observados, así como un juego de señales que aparece a 4.5 ppm, son atribuibles a la descomposición del PhEDA, estas señales se observan en el experimento de control de descomposición del diazocompuesto en presencia del complejo **11a**, además de una señal a 4.3 ppm, correspondiente a un producto no indentificado. Asimismo, se aprecian las resonancias de los dos isómeros de la olefina **25c** proveniente del acoplamiento de dos carbenos.

(13) Zhang, Z.; Yu, Y.; Xie, Y.; Hughes, T.; Xu, J.; Huang, F.; Huang, H. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4165.

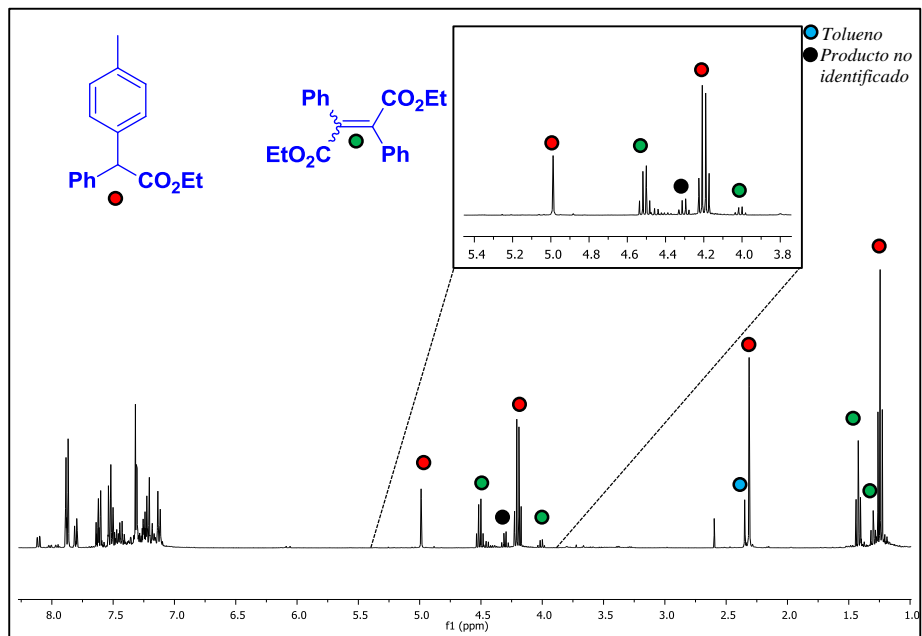
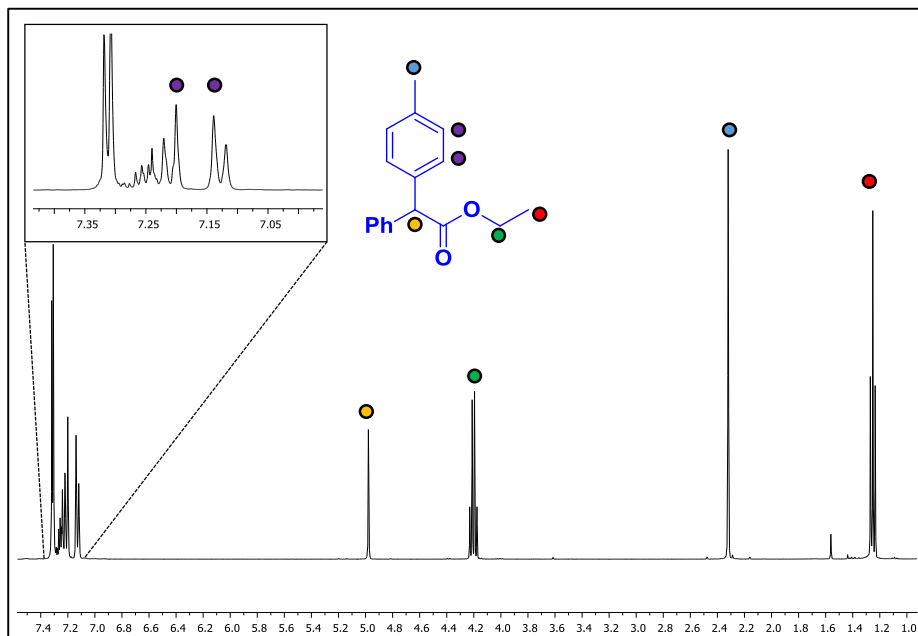


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de reacción de la funcionalización del tolueno con PhEDA (Tabla 1, entrada 5).

La Figura 2 contiene el espectro de RMN de ^1H del producto tras su purificación mediante cromatografía en columna.^{¡Error! Marcador no definido.} Conviene señalar la existencia de un sistema de spín AA'XX' centrado a 7.16 ppm para cuatro protones del anillo aromático procedente del tolueno, que demuestra de manera inequívoca que se trata del isómero *para*-, los otros dos isómeros conducirían a cuatro resonancias distintas para dichos cuatro núcleos de hidrógeno. Entre 7.24-7.30 ppm se observan el resto de señales aromáticas correspondientes al anillo procedente del diazocompuesto.



*Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **25a**.*

3.3. Optimización de variables.

El paso siguiente para la optimización de condiciones se centró en el estudio de la naturaleza del abstractor de haluro. Se realizaron varios experimentos con el complejo **11a** como precursor catalítico, y diferentes sales para generar la especie catalíticamente activa: AgBF_4 , AgPF_6 , AgSbF_6 y $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$. Los resultados que aparecen en la Tabla 2 apuntan a que el anión externo ejerce una escasa influencia en la quimioselectividad de esta reacción. En todos los casos los rendimientos oscilan entre 51-67% obteniéndose el mejor resultado cuando el complejo generado presenta $[\text{SbF}_6^-]$ como anión.

Tabla 2. Resultados obtenidos para la reacción de transferencia de carbenos a tolueno con varios abstractores de haluro y el catalizador **IIa**.

<i>Entrada</i>	<i>Abstractor de haluro</i>	<i>% 25a o:m:p</i>	<i>25c (%)</i>
1	AgSbF ₆	-:-:67	33
2	AgPF ₆	-:-:58	42
3	AgBF ₄	-:-:54	46
4	NaBAr ^F ₄	-:-:51	49

Condiciones de reacción idénticas a las de la Tabla 1.

El último parámetro que se estudió para optimizar las condiciones de reacción fue la relación areno:diazocompuesto, con la intención de reducir el exceso de sustrato. Como se aprecia en la Tabla 3, existe una relación directa entre la cantidad de sustrato y el rendimiento, encontrándose que el mejor resultado al utilizar la relación inicial de 100 equivalentes de sustrato. El aumento a 200 equivalentes de tolueno no condujo a una mejora en el rendimiento.

Tabla 3. Efecto de la ratio diazo compuesto:tolueno.

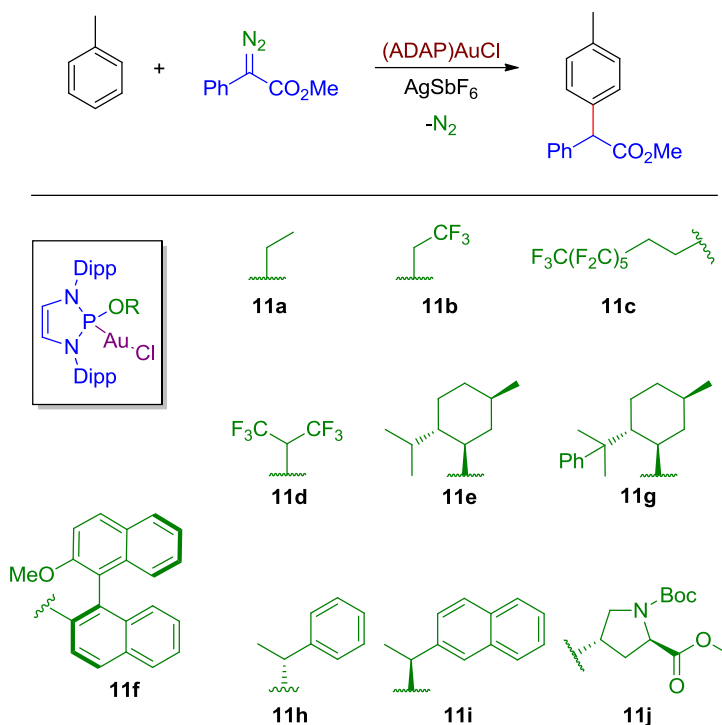
<i>Equivalentes tolueno</i>	<i>Conversión PhEDA (%)</i>	<i>Rendimiento en 25a (%)</i>
10	>99	6
20	>99	20
50	>99	30
100	>99	67
200	>99	67

Condiciones de reacción como en Tabla 1. Los equivalentes de tolueno están referidos al diazocompuesto.

3.4. Efecto del ligando dialcoxidiaminofosfito (ADAP).

La disponibilidad de la serie de complejos de oro(I) con diferentes ligandos ADAP ha permitido evaluar la influencia del grupo R del ligando en la actividad

catalítica de (ADAP)AuCl en presencia de un equivalente de la sal de plata AgSbF₆ (Esquema 12), empleando de nuevo el tolueno como sustrato modelo. En todos los experimentos realizados con los complejos **11a-11j** el único producto derivado de la funcionalización del tolueno fue el isómero *para* del compuesto **25a**, demostrando que la selectividad hacia esta posición la proporciona el esqueleto del ligando ADAP, con poca influencia del grupo R del fragmento alcóxido.



Esquema 12. Funcionalización de tolueno con PhEDA empleando los catalizadores **11a-11j**.

La Figura 3 muestra de forma gráfica el rendimiento en **25a** obtenido con cada catalizador de oro, de donde se infiere la influencia que dicho grupo tiene en la quimioselectividad de esta transformación, entendida como la proporción **25a:25c**. Los catalizadores con grupos R alquílicos o fluoroalquílicos (**11a-11d**) exhiben un comportamiento similar, con rendimientos en el intervalo 65-70%. Los catalizadores derivados del grupo mentol (**11e** y **11g**) mostraron una

diferencia significativa entre ambos, ya que el complejo con un sustituyente fenilo en el esqueleto del mentol resultó ser el menos activo para esta reacción (54% en **25a**) que el del grupo mentol sin modificar (73%). En lo que se refiere a los ligandos donde el grupo R contiene anillos aromáticos, aquellos unidos a un fragmento etilo cuya posición bencílica sirve de nexo al oxígeno (**11h**, **11i**), proporcionaron rendimientos en torno al 70%, algo superiores al que tiene un esqueleto de prolina como sustituyente (**11j**).

Con gran diferencia, el catalizador con mejor comportamiento en esta transformación es el que contiene un grupo derivado del (*R*)-(+)-BINOL, en el que un grupo OH ha sido metilado (**11f**). El rendimiento de la reacción alcanzó un valor del 86% siendo este el valor máximo obtenido en este estudio. Conviene señalar que este complejo, estrictamente hablando, no contiene un ligando *alcoxidiaminofosfito* sino uno *ariloxidiaminocarbeno*, si bien en este último caso puede seguir empleándose la notación ADAP.

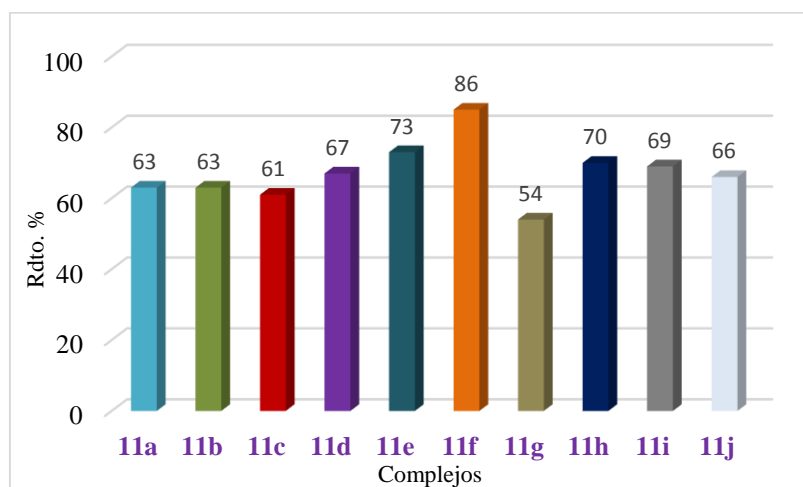


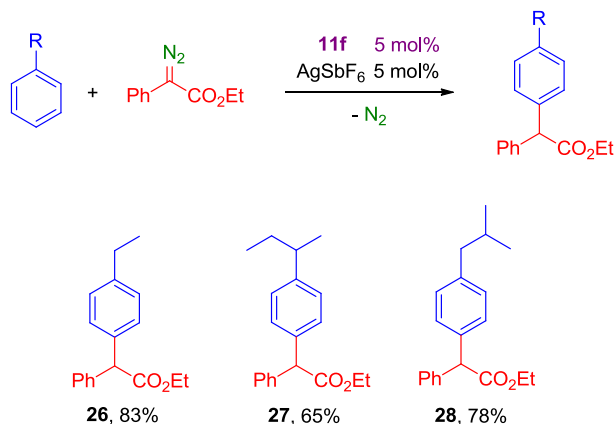
Figura 3. Actividad catalítica de los complejos **11a-11j** en la reacción de funcionalización del tolueno empleando PhEDA como fuente del carbeno.

La comparación de estos resultados con los obtenidos anteriormente por Zhang¹¹ utilizando complejos de oro con ligandos de tipo fosfito (2,4-

($\text{Bu}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$) $_3\text{P}$) señala que los complejos (ADAP)AuCl proporcionan ciertas mejoras respecto a aquellos. Así, mientras que con PhEDA como diazocompuesto los rendimientos descritos en trabajos anteriores no alcanzan el 25% de rendimiento en el compuesto **25a** (isómero *para*), los resultados que aquí se presentan superan dicho valor por un valor superior al triple.

3.5. Extensión a otros mono-alquil bencenos.

Una vez establecida la viabilidad de este sistema catalítico para activar de forma exclusiva y con buenos rendimientos la posición *para*- del anillo aromático del tolueno con PhEDA, se ha extendido este estudio a tres sustratos representativos como son etilbenceno, *sec*-butilbenceno e *iso*-butilbenceno (Esquema 13). Estos sustratos presentan enlaces $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ secundarios o terciarios en posiciones benéficas, que suelen ser muy reactivas, lo que hace que la activación de los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ pueda estar, en principio, más desfavorecida.



Esquema 13. Funcionalización de bencenos monosustituídos con grupos alquílicos.

El procedimiento experimental empleado se corresponde con el descrito en la sección anterior: se hizo reaccionar una mezcla del sustrato en presencia del catalizador **11f** y AgSbF_6 en 5 mL de DCM, adicionando posteriormente 0.25 mmol del diazocompuesto dividido en siete fracciones (añadidas cada 30 minutos). La reacción se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna.

En todos los casos se obtuvo como producto mayoritario el derivado de la incorporación de la unidad carbénica C(Ph)(CO₂Et) en la posición *para*- del areno respecto al sustituyente alquílico, con rendimientos en el rango 65-83%. En ningún caso se observó la modificación de los enlaces C_{sp³}-H o la formación de los cicloheptatrienos procedentes de la reacción de Buchner, al menos en el límite de detección de RMN.

La Figura 3 muestra el espectro de RMN de ¹H del producto derivado de la funcionalización del isobutilbenceno con PhEDA (**28**), una vez purificado mediante cromatografía. La sustitución 1,4 de los dos grupos queda reflejada por la observación del sistema AA'BB' centrado a 7.14 ppm de los cuatro protones del arilo, como ya se ha mencionado para el derivado del tolueno. Los grupos metilo del grupo isobutil aparecen como dobletes a 0.88 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.6$ Hz, mientras que el grupo CH del mismo grupo aparece a 1.83 ppm como nonete ($J = 7.6$ Hz) y el -CH₂ unido al anillo aromático resuena a 2.43 ppm como doblete ($J = 7.6$ Hz). El grupo etilo del fragmento carboxilato aparece con las resonancias típicas (t, 1.25 ppm; d, 4.19 ppm), mientras que el -CH unido al anillo aromático da lugar a un singlete centrado a 4.97 ppm. Completa la descripción los cinco protones del anillo de fenilo procedente del PhEDA.

En el espectro de RMN de ¹³C{¹H} (Figura 4) aparecen todas las resonancias correspondientes a los fragmentos arriba enumerados: 23.2, 30.1, 45.0 ppm (CH₃, CH y CH₂, respectivamente, del isobutilo), 14.1, 61.1 ppm (CH₃ y CH₂ del grupo éster, respectivamente), 56.8 ppm (CH(Ph)(CO₂Et)), además de las aromáticas de los dos anillos (véase la parte de *Métodos Experimentales* de este *Capítulo*).

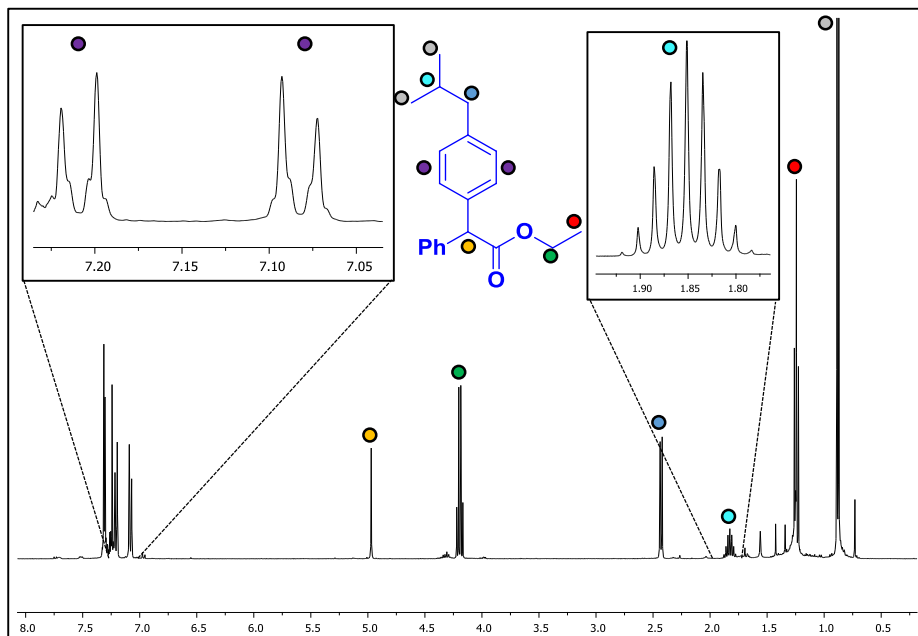


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto 28.

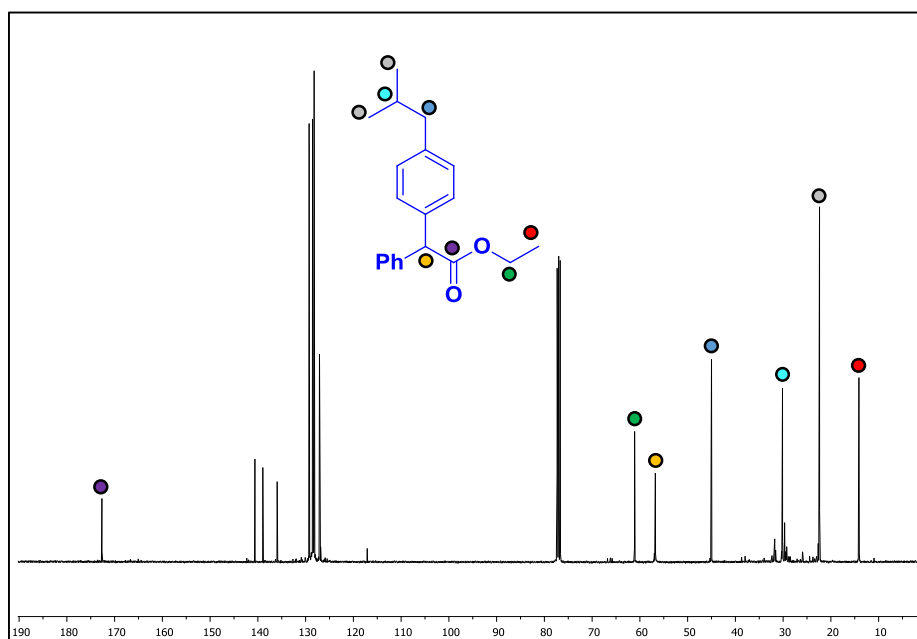
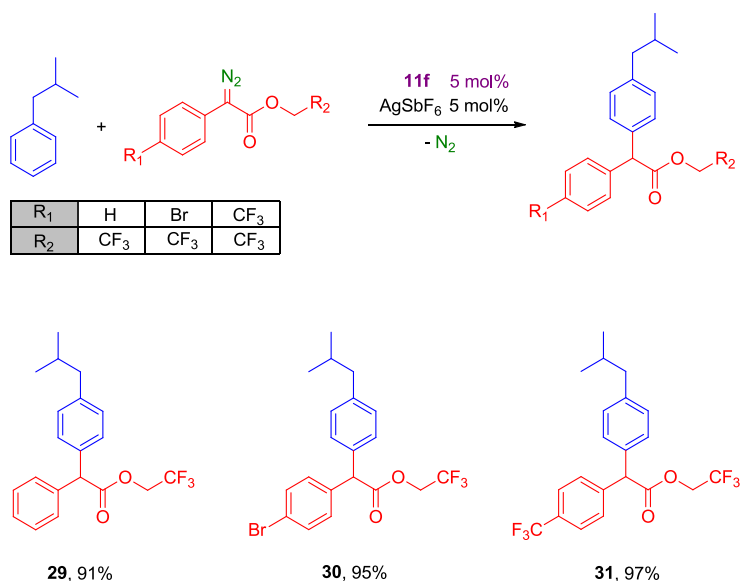


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del producto 28.

3.6. Uso de derivados del PhEDA con grupos atractores e *iso*-butilbenceno como sustrato.

Siguiendo la estrategia descrita por Zhang basada en la incorporación de grupos atractores en el esqueleto del diazocompuesto, se prepararon tres de ellos (Esquema 14) para su uso en este sistema basado en ligandos ADAP. La presencia de un grupo CF₃ en el fragmento éster y/o arilo, o de un bromo en el arilo indujo un aumento significativo en el rendimiento hacia los productos derivados de la inserción del carbeno en la posición *para*- respecto al sustituyente *iso*-butilo (**29-31**). Así, tras pasar la mezcla de reacción por una columna cromatográfica (el alto punto de ebullición del *iso*-butilbenceno no permite su evaporación sin elevar en exceso la temperatura), se obtuvieron los compuestos **29-31** con rendimientos aislados en el rango 91-97% (Esquema 14).



Esquema 14. Funcionalización del *isobutilbenceno* con diazocompuestos con grupos electroattractores.

En la Figura 5 se muestra el espectro de RMN de ¹H del producto **31** tras ser purificado mediante columna cromatográfica. Las señales de los grupos *iso*-butilo son similares a las comentadas para **28**. La presencia del grupo CF₃ en

$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ origina que la resonancia del metileno aparezca como un multiplete complejo, que se ve afectado por la cercana presencia del carbono estereogénico. La resonancia del metino CH aparece a 5.15 ppm como singlete. En la zona aromática son perfectamente observables los dos sistemas $\text{AA}'\text{BB}'$ esperable para dos anillos aromáticos, distintos, con sustituyentes en las posiciones 1 y 4.

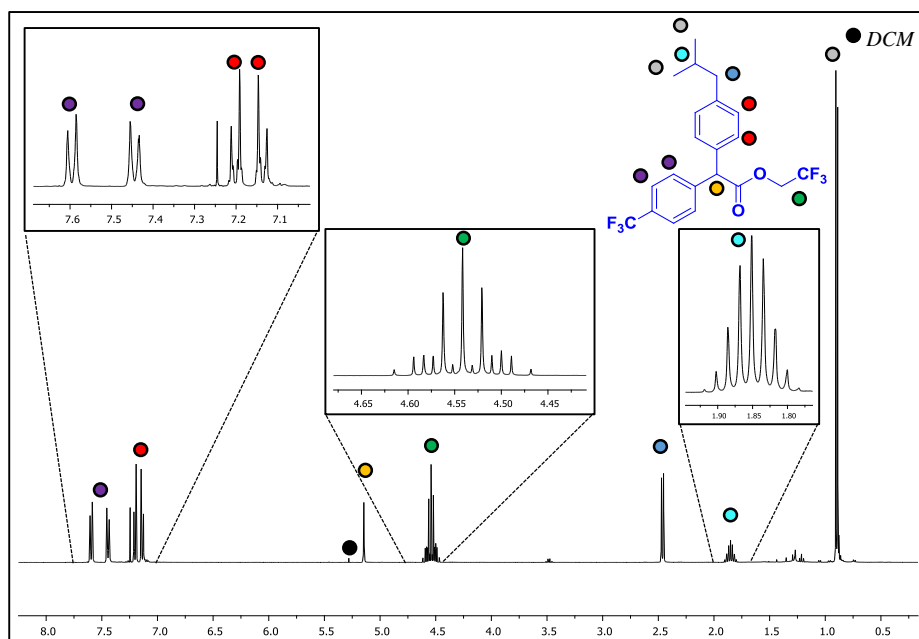


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **31**.

La Figura 6 muestra el espectro de RMN de ^{19}F del compuesto **31**, que contiene dos resonancias de ambos grupos CF_3 . La que aparece a -73.6 ppm corresponde al grupo $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, asignable en función de su acoplamiento al metileno (tripleto, $J_{\text{F-H}} = 8.6$ Hz), mientras que el singlete a -62.7 ppm es debido al otro grupo $-\text{CF}_3$ unido al anillo aromático.

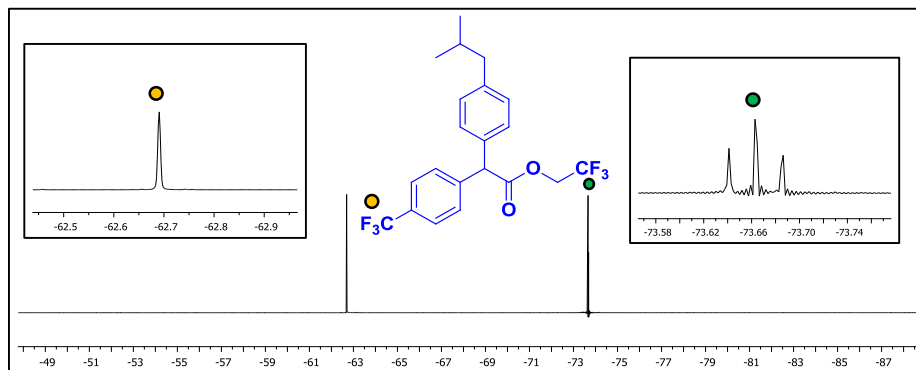


Figura 6. Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) del producto 31.

Para finalizar el proceso de caracterización de este compuesto, representativo de los obtenidos en este apartado, conviene resaltar la observación en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 7) de una señal a 60.9 ppm con una multiplicidad de cuartete, correspondiente al $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ con una constante de acoplamiento $J_{\text{C-F}} = 38$ Hz.

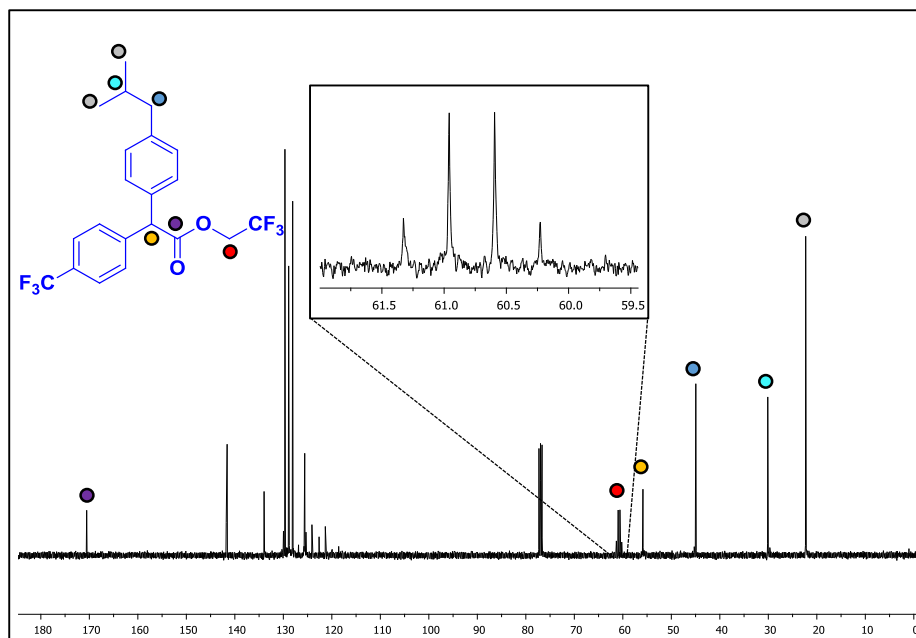
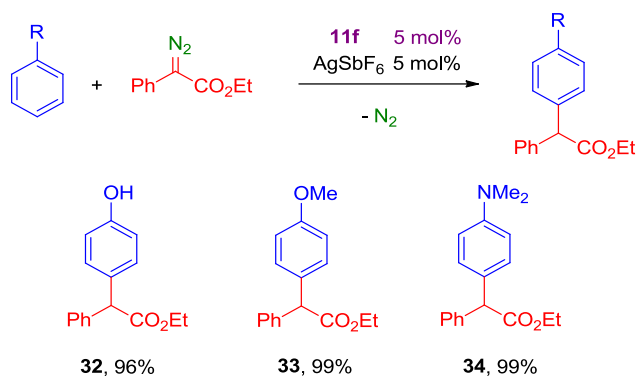


Figura 7. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100MHz, CDCl_3) del producto 31.

3.7. Funcionalización de bencenos monosustituídos con grupos OH, OMe y NMe₂.

Para completar este capítulo de funcionalización de bencenos monosustituídos, se ha llevado a cabo la reacción de varios arenos con grupos OH, OMe y NMe₂ y PhEDA en presencia de **11f**/AgSbF₆ como catalizador. En todos los casos se observó la formación exclusiva del producto 1,4-disustituído (**32-34**, Esquema 15). De hecho, debido al mayor carácter nucleofílico de estos sustratos, se pudo disminuir la carga de sustrato desde 100 a 10 equivalentes, referidos al diazocompuesto. Los rendimientos aislados fueron excelentes, mayores del 95% en los tres casos.



Esquema 15. Funcionalización de bencenos monosustituídos con grupos OH, OMe y NMe₂.

La Figura 15 muestra el espectro de RMN de ¹H del producto derivado de la inserción en la posición *para*- del fenol (**32**). En el mismo se pueden observar las correspondientes señales al grupo éster a 1.23 (t) y 4.20 (q) ppm ($J = 7.1$ Hz), el singlete característico del grupo metino (4.65 ppm), el grupo OH como singlete muy ancho (5.81 ppm) y las señales aromáticas, incluyendo el patrón típico AA'BB' de los cuatro hidrógenos del anillo 1,4-disustituído.

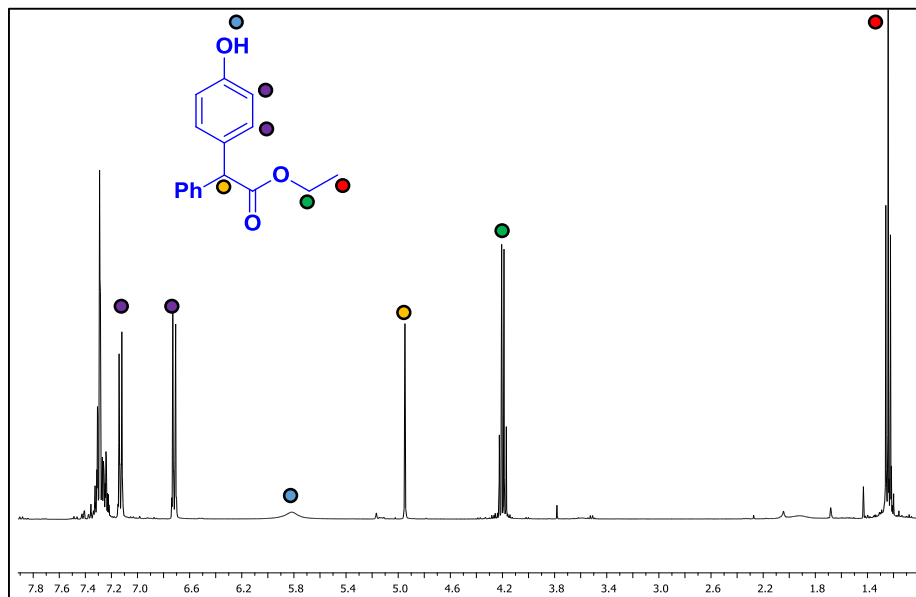
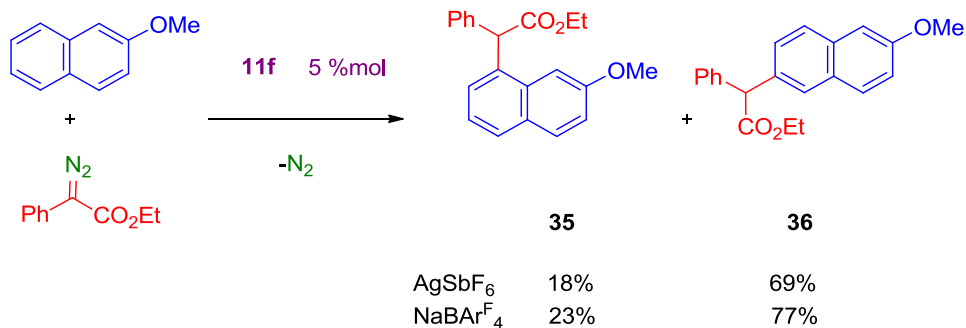


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto 32.

3.8. Funcionalización del 2-metoxinaftaleno.

Este sustrato ha sido elegido por la similitud que los productos derivados de la inserción de un grupo carbeno en determinadas posiciones de su esqueleto tiene con el naproxeno, otro miembro de la familia de los profenos. En una primera aproximación, se llevó a cabo la reacción del PhEDA con 2-metoxinaftaleno (Esquema 16) empleando una ratio [**11f**]:[PhEDA]:[sustrato] de 1:20:200. El diazocompuesto fue adicionado dividido en siete fracciones. Al final de la reacción se obtuvo una mezcla de dos productos derivados del 2-metoxinaftaleno que han sido identificados como los compuestos resultantes de la inserción del fragmento carbénico en los enlaces $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de las posiciones 8α (**35**) y 6β (**36**), en una proporción 77:23, respectivamente. Con este sustrato se observó una mejora del rendimiento al emplear $\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ como agente abstractor de haluro (Esquema 16).



Esquema 16. Funcionalización de 2-metoxinaftaleno empleando PhEDA como diazocompuesto.

Los dos productos pudieron separarse mediante columna cromatográfica permitiendo la caracterización completa mediante técnicas espectroscópicas. Las Figuras 16 y 17 muestran los espectros de RMN de protón de los compuestos **35** y **36**, respectivamente. Como señal diferenciadora puede emplearse la resonancia debida al protón metínico de $CH(Ph)(CO_2Et)$, que aparece a 5.79 ppm en **35** y a 5.16 ppm en **36**.

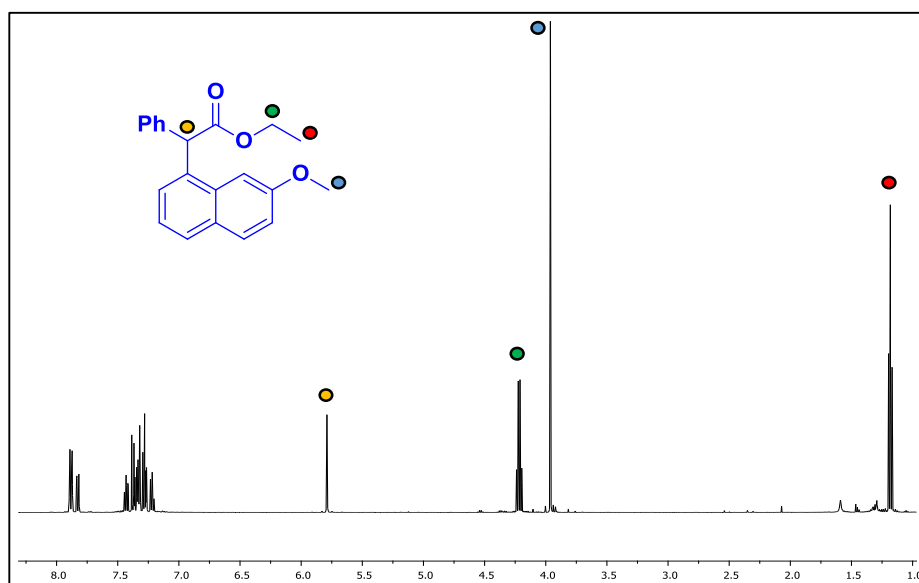


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del producto 35.

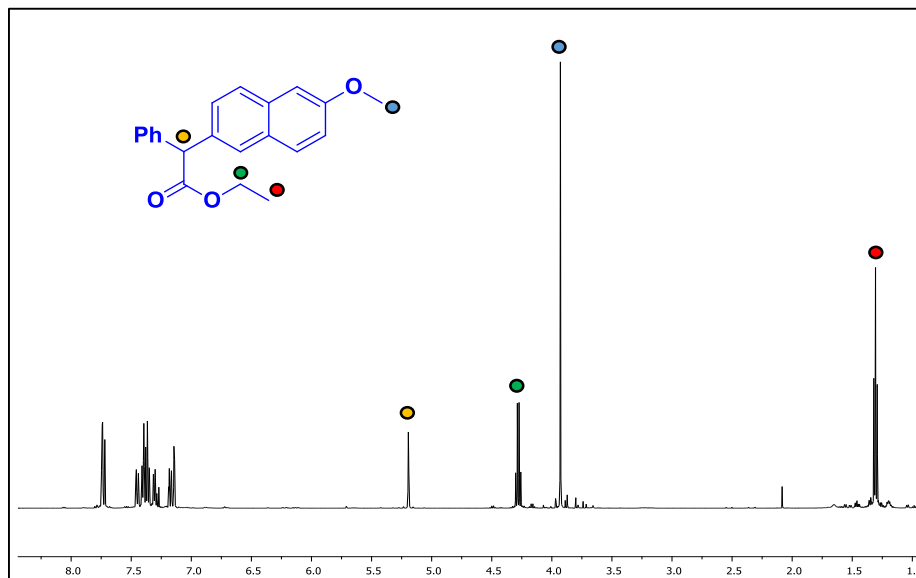


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **36**.

Para evaluar el efecto que el esqueleto del ligando ADAP pudiera tener en la regioselectividad de esta reacción, se realizaron una serie de experimentos empleando los complejos **11a-11j** como catalizadores, con los resultados que se muestran en la Tabla 4. En todos los casos el rendimiento en los productos **35** y **36** fue superior al 95%. Atendiendo a los valores de regioselectividad, entendida como la ratio **35:36**, es claramente observable un efecto pronunciado del catalizador en la misma. Así, el catalizador **11i**, que contiene un fragmento derivado del alcohol (*S*)-(-)- α -metilnaftalenmetanol proporciona una mezcla 14:86 de ambos productos. Si bien en ningún caso se ha podido obtener mayor cantidad de **35** que de **36**, son varios los catalizadores que se acercan a una mezcla equimolar de ambos, particularmente aquellos que contienen sustituyentes alquílicos y/o grupos fluorados (**11a-11d**).

Tabla 4. Resultados al emplear los catalizadores **11a-11j** en la reacción de transferencia de carbenos al 2-metoxinaftaleno.

Catalizador	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11ai
35:36	45:55	47:53	48:52	47:53	33:67	23:77	30:70	45:55	14:86	40:60

Condiciones de reacción: diazocompuesto (0.25 mmol), 2-metoxinaftaleno (2.5 mmol), [Cat. **11**] (5 mol%), NaBAR₄^F (5 mol%) y 5 mL de DCM. Rendimientos calculados por RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno.

Valoración de este apartado

- ✓ Los complejos de Au(I) con ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP) descritos en el *Capítulo I*, catalizan de manera eficiente la inserción de carbenos, a partir de diazocompuestos, en enlaces C_{sp2}-H de arenos monosustituídos de forma regioselectiva hacia la posición *para*-.
- ✓ Se ha funcionalizado de manera quimio- y regioselectiva el isobutilbenceno, esqueleto del ibuprofeno, alcanzando rendimientos cuantitativos al emplear diazo compuestos con sustituyentes atractores de electrones.
- ✓ La funcionalización del 2-metoxinaftaleno conduce a una mezcla de dos isómeros, 6β y 8α, cuya proporción depende de la estructura del ligando ADAP unido al oro.



4. Métodos Experimentales

4. Materiales y Métodos.

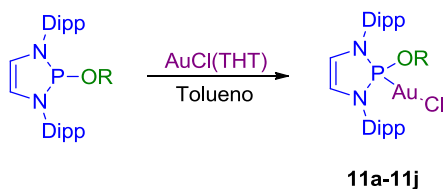
Todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, usando las técnicas de Schlenk o bien utilizando una cámara inerte MBRAUN-UNILAB. Los diazocompuestos PhEDA¹⁴, MEDA¹⁵ y derivados de los mismos¹⁶ se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos en bibliografía. Los reactivos utilizados se adquirieron en Aldrich, Acros Organics y Alfa Aesar empleándose sin purificación previa. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H, ¹⁹F, ³¹P y ¹³C se realizaron en un espectrómetro Agilent 400 MR DD2 y Agilent 500 MR DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal de disolvente deuterado como referencia interna. Para la asignación de las señales se llevaron a cabo experimentos de dos dimensiones como g-COSY y g-HSQC. La técnica espectrometría HRMS se realizó en el Centro de Investigación Tecnológica e Innovación, CITIUS (Universidad de Sevilla). Los espectros de IR fueron registrados en un equipo de espectroscopía Varian FTS100, Serie Scimital. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso.

(14) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.

(15) Santi, M.; Ould, D. M. C.; Wenz, J.; Soltani, Y.; Melen, R. L.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7861.

(16) Zhang, B.; Hollerbach, M. R.; Blakey, S. B.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9864.

Los complejos metálicos empleados en este *Capítulo III* son los descritos en el *Capítulo I*.



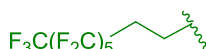
Grupos R



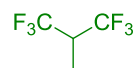
11a



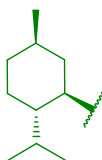
11b



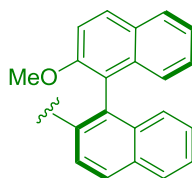
11c



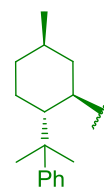
11d



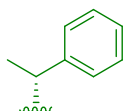
11e



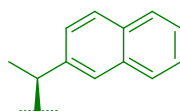
11f



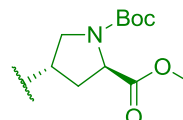
11g



11h



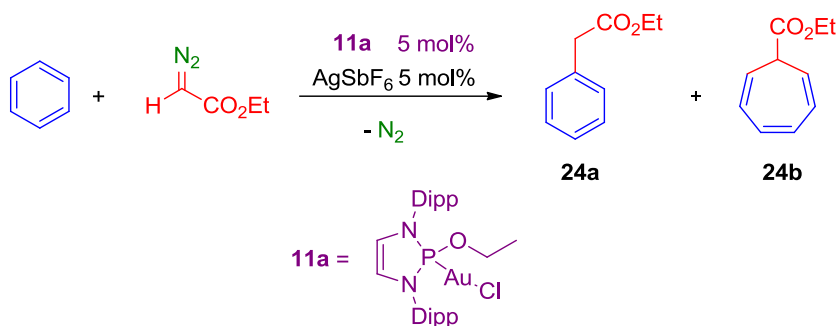
11i



11j

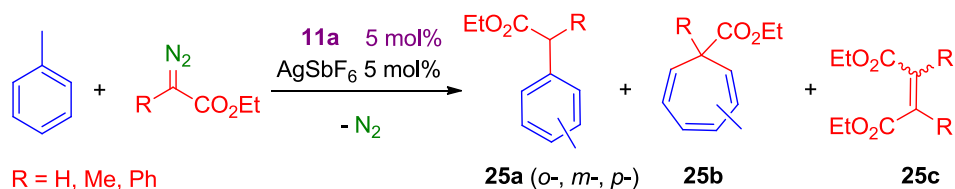
4.1. Estudios preliminares de los complejos de Au(I) para la funcionalización de arenos.

4.1.1. Benceno como sustrato.



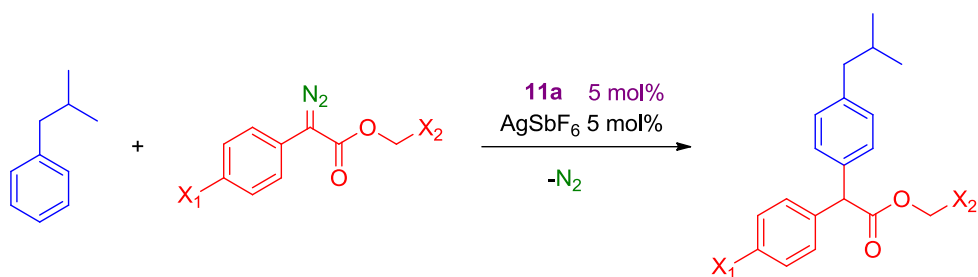
En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el complejo **11a** (0.0125 mmol), AgSbF₆ (0.0125 mmol), benceno (25 mmol) y 5 mL de DCM. Tras 15 minutos, se adicionó el diazocompuesto (0.25 mmol) en una única fracción. Posteriormente se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el residuo se analizó mediante RMN de ¹H empleando benzaldehído como patrón interno. El espectro de RMN de protón se comparó con lo descrito en bibliografía.⁷

4.1.2. Tolueno como sustrato.



En un tubo tubo Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el complejo **11a** (0.0125 mmol), AgSbF_6 (0.0125 mmol), sustrato (25 mmol) y 5 mL de DCM. El diazocompuesto adicionó transcurrido 15 minutos (0.25 mmol) dividido en siete fracciones, adicionándose una cada media hora. Posteriormente se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Finalmente, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica empleando gel de sílice y una mezcla de eluyentes acetato de etilo:éter de petróleo 1:10.

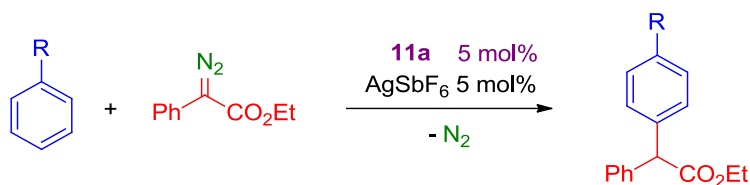
4.2. Uso de derivados del PhEDA con grupos atractores e *iso*-butilbenceno como sustrato.



	28	29	30	31
X_1	H	H	Br	CF_3
X_2	CH_3	CF_3	CF_3	CF_3
Rdto. %	78	91	95	97

El procedimiento empleado fue el descrito en el apartado anterior con el catalizador **11f**. El crudo de reacción se purificó empleando gel de sílice y utilizando acetato de etilo:éter de petróleo 1:20 como eluyente.

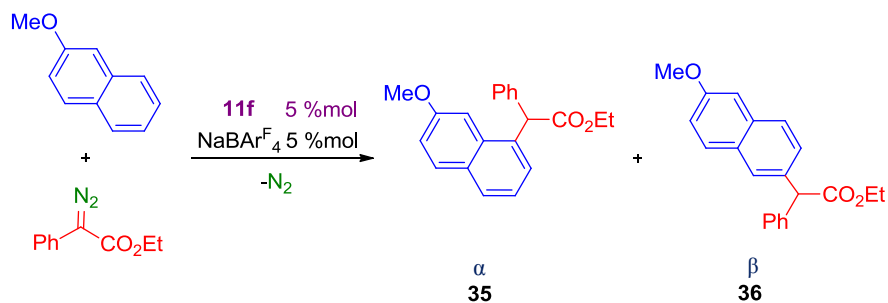
4.3. Estudio de la influencia del sustituyente en la reacción de transferencia de carbenos a arenos monosustituídos.



	26	27	32	33	34
R	Et	sec-Bu	OH	OMe	NMe ₂
Rdto. %	83	65	96	99	99

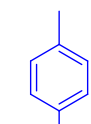
El procedimiento empleado fue el descrito en el *Apartado 4.2* con el catalizador **11f**. El crudo de reacción se purificó empleando gel de sílice y utilizando acetato de etilo:éter de petróleo 1:10 como eluyente.

4.4. Funcionalización del 2-metoxinaftaleno.

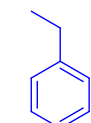


En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió el catalizador (**11a-11j**) (0.0125 mmol), NaBARF₄ (0.0125 mmol), 2-metoxinaftaleno (2.5 mmol) y 5 mL de DCM. Transcurridos 15 minutos, se adicionó el PhEDA (0.25 mmol) dividido en siete fracciones, adicionándose una cada media hora. Posteriormente se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica empleando gel de sílice y utilizando acetato de etilo:éter de petróleo 1:10 como eluyente.

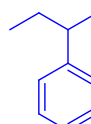
4.5. Caracterización de los productos aislados de las reacciones catalíticas.



2-fenil-2(*p*-tolil)acetato de etilo (**25a**) (54 mg, 85% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, CH_3Ph), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.01 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.19 (AA'XX', 4H 7.16 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CH_{arom}), 7.22-7.30 (m, 3H, CH_{arom}), 7.35 (d, 4H, $J = 7.9$ Hz, CH_{arom}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.0 (CH_3Ph), 56.7 (PhCHCO_2Et), 61.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 127.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 172.6 (C=O). HRMS (ESI) m/z: Masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 277.1204. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 277.1199.

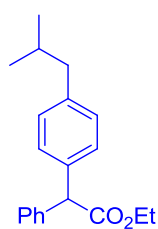


2-(4-etilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**26**) (56 mg, 83% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, PhCH_2CH_3), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.6 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, PhCH_2CH_3), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.0 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.17 (d, 3H, CH_{arom}), 7.21-7.30 (m, 3H, CH_{arom}), 7.31-7.39 (m, 3H, CH_{arom}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.4 (PhCH_2CH_3), 28.4 (PhCH_2CH_3), 56.7 (PhCHCO_2Et), 61.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 127.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 143.1 (C_{arom}), 172.6 (C=O). HRMS (ESI) m/z: Masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 291.1361. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 291.1317.

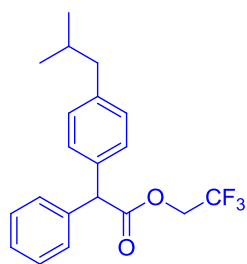


2-(4-(*sec*-butil)fenil)-2-fenilacetato de etilo (**27**) (48 mg, 65% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (m, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.60 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.18 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.98 (s, 1H,

PhCHCO₂Et), 7.14 (d, 2H, CH_{arom}), 7.18-7.26 (m, 2H, CH_{arom}), 7.27-7.36 (m, 5H, CH_{arom}). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 21.6 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 31.1 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 41.2 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 56.8 (PhCHCO₂Et), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 127.1 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 172.7 (C=O), HRMS (ESI) m/z: Masa calculada para C₂₀H₂₄O₂Na [M+Na]⁺, 319.1674. Experimental [M+Na]⁺, 319.1668.

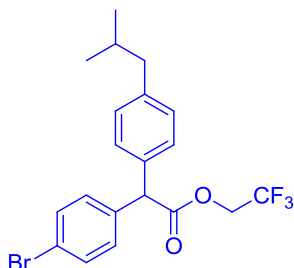


2-(4-isobutilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**28**) (58 mg, 78% Rdto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, 6H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.85 (nonet, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 2.43 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.97 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_{arom}), 7.18-7.28 (m, 2H, CH_{arom}), 7.27-7.35 (m, 5H, CH_{arom}). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 22.3 (CHCH₂(CH₃)₂), 30.1 (CHCH₂(CH₃)₂), 45.0 (CHCH₂(CH₃)₂), 56.8 (PhCHCO₂Et), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 127.1 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 135.9 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 172.6 (C=O). HMRS (ESI): Masa calculada para C₂₀H₂₄O₂Na [M+Na]⁺, 319.1674. Experimental [M+Na]⁺, 319.1655.

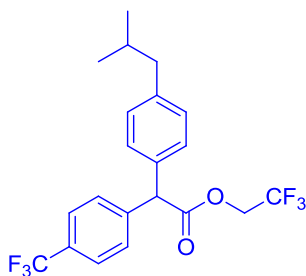


2,2,2-trifluoroetil 2-(4-isobutilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**29**) (80 mg, 91% Rdto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (d, 6H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 1.80 (nonet, 1H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 2.37 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 4.43 (q, 1H, *J* = 7.6 Hz, CO₂CHHCF₃), 4.47 (q, 1H, *J* = 7.6 Hz, CO₂CHHCF₃), 5.01 (s, 1H, CHCO₂CH₂CF₃), 7.03 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_{arom}), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_{arom}), 7.24 (m, 5H, CH_{arom}). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.3

(CHCH₂(CH₃)₂), 30.1 (CHCH₂(CH₃)₂), 45.02 (CHCH₂(CH₃)₂), 56.1 (CHCO₂CH₂CF₃), 60.7 (q, 1C, J_{C-F} = 34.9 Hz, CO₂CH₂CF₃), 121.4 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 137.8 (C_{aromr}), 141.1 (C_{arom}), 171.2 (C=O). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -73.5 (t, 3F, J_{F-H} = 8.5 Hz, CH₂CF₃). HMRS (ESI): Masa calculada para C₂₀H₂₁O₂F₃Na [M+Na]⁺, 373.1391. Experimental [M+Na]⁺, 373.1382.

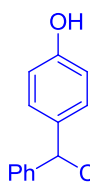


2,2,2-trifluoroetil-2-(4-bromofenil)-2-(4-isobutilfenil)acetato de etilo (**30**) (102 mg, 95% Rdto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, 6H, J = 7.6 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 1.85 (nonet, 1H, J = 7.1 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 2.44 (d, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 4.49 (q, 1H, J = 7.6 Hz, CO₂CHHCF₃), 4.53 (q, 1H, J = 7.6 Hz, CO₂CHHCF₃), 5.03 (s, 1H, CHCO₂CH₂CF₃), 7.10 (d, 2H, J = 8.0 Hz, CH_{arom}), 7.18 (d, 2H, J = 8.0 Hz, CH_{arom}), 7.45 (m, 4H, CH_{arom}). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (CHCH₂(CH₃)₂), 30.1 (CHCH₂(CH₃)₂), 44.9 (CHCH₂(CH₃)₂), 55.5 (CHCO₂CH₂CF₃), 60.7 (q, 1C, J_{C-F} = 36.6 Hz, CO₂CH₂CF₃), 121.3 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 124.12 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 131.7 (C_{arom}), 134.2 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 141.3 (C_{arom}), 170.6 (C=O). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -73.6 (t, 3F, J_{F-H} = 8.6 Hz, CH₂CF₃). HMRS (ESI): Masa calculada para C₂₀H₂₀O₂F₃BrNa [M+Na]⁺, 451.0496. Experimental [M+Na]⁺, 451.0479.

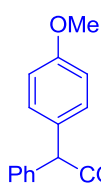


2,2,2-trifluoroetil-2-(4-isobutilfenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**31**) (102 mg, 97% Rdto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, 6H, J = 7.8 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 1.85 (nonet, 1H, J = 7.8 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 2.46 (d, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂CH(CH₃)₂), 4.53 (dq, 1H, J = 7.6 Hz,

CO₂CHHCF₃), 4.56 (dq, 1H, $J = 7.6$ Hz, CO₂CHHCF₃), 5.15 (s, 1H, CHCO₂CH₂CF₃), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_{arom}), 7.20 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_{arom}), 7.44 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_{arom}), 7.59 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_{arom}). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (CHCH₂(CH₃)₂), 30.1 (CHCH₂(CH₃)₂), 44.9 (CHCH₂(CH₃)₂), 55.8 (CHCO₂CH₂CF₃), 60.9 (q, 1C, $J_{C-F} = 37.8$ Hz, CO₂CH₂CF₃), 121.3 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 141.7 (C_{arom}), 170.5 (C=O). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -73.6 (t, 3F, $J_{F-H} = 8.6$ Hz, CH₂CF₃), -62.7 (s, 3F, CF₃-Ph). HMRS (ESI): Masa calculada para C₂₁H₂₀O₂F₆Na [M+Na]⁺, 441.1265. Experimental [M+Na]⁺, 441.1255.



2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetato de etilo (**32**) (62 mg, 96% Rdto). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.95 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 5.81 (sa, 1H, OH), 6.72 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 7.14 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 7.20-7.40 (m, 5H, CH_{arom}). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 56.4 (PhCHCO₂Et), 61.3 (CO₂CH₂CH₃), 115.5 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 138.9 (C_{arom}), 155.0 (C_{arom}), 155.1 (C_{arom}), 173.3 (C=O).



2-(4-metoxifenil)-2-fenilacetato de etilo (**33**) (67 mg, 99% Rdto). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.97 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 6.86 (d, 2H, CH_{arom}), 7.25 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}), 7.32 (d, 5H, $J = 7.8$ Hz, CH_{arom}). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 55.2 (OCH₃Ph), 56.7 (PhCHCO₂Et), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 113.9 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 139.1 (C_{arom}), 158.7 (C_{arom}), 172.7 (C=O). HRMS (ESI) m/z: Masa calculada para C₁₇H₁₈O₃Na [M+Na]⁺, 293.1154. Experimental [M+Na]⁺, 293.1151.

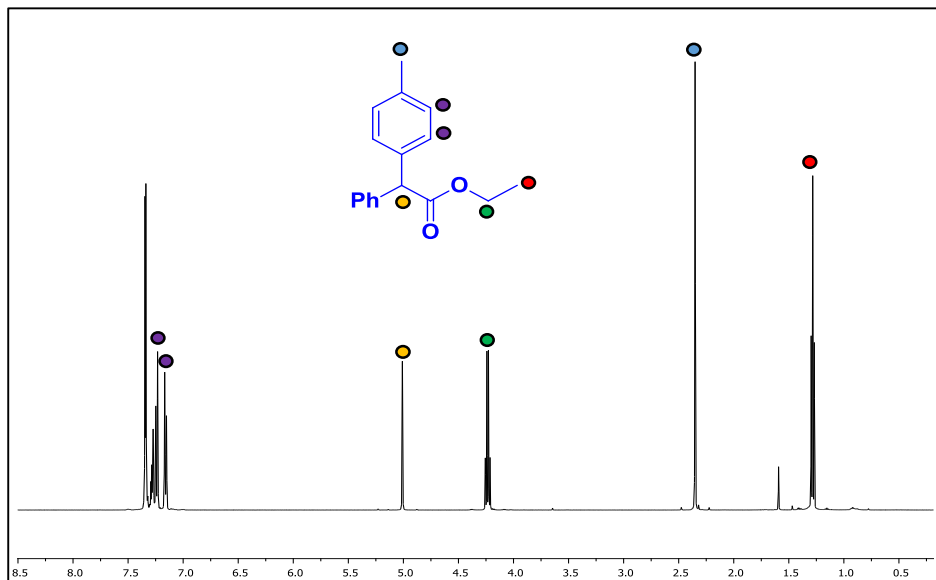
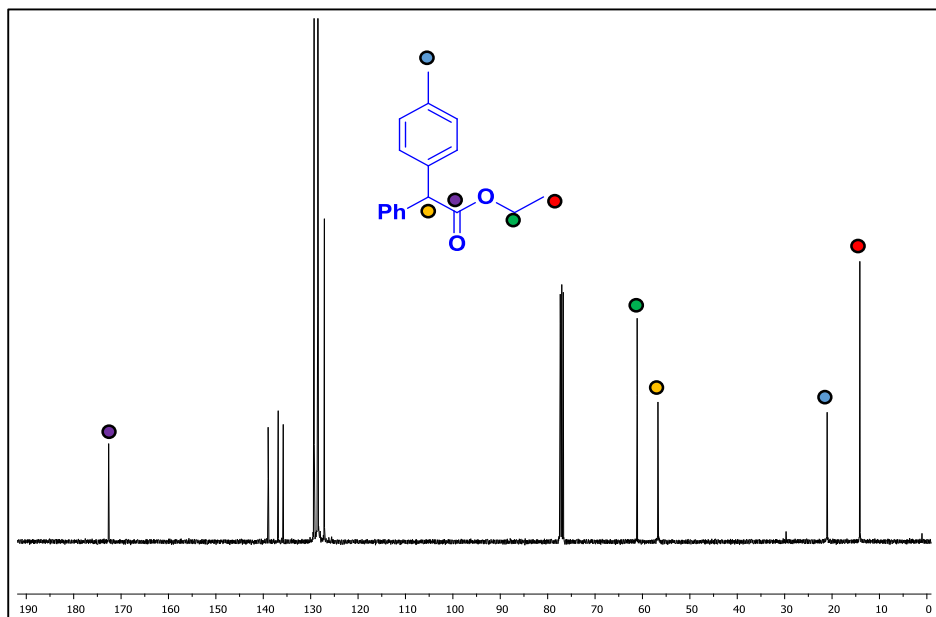
2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-fenilacetato de etilo (**34**) (70 mg, 99% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.97 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.97 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 6.73 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CH_{arom}), 7.23 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CH_{arom}), 7.28 (m, 1H, CH_{arom}), 7.33 (m, 4H, CH_{arom}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.8 (CH_3NPh), 56.2 (PhCHCO_2Et), 61.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 112.8 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 139.5 (C_{arom}), 149.3 (C_{arom}), 173.1 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS (ESI) m/z : Masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 306.3546. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 306.3539.

2-(8-metoxinaftalen-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**35**) (11 mg, 14% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.79 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.22 (m, 1H, CH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2H, CH_{arom}), 7.30-7.39 (m, 4H, CH_{arom}), 7.39-7.47 (m, 1H, CH_{arom}), 7.83 (m, 1H, CH_{arom}), 7.88 (m, 2H, CH_{arom}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.3 (OCH_3), 56.4 (PhCHCO_2Et), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 113.5 (C_{arom}), 120.6 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 154.5 (C_{arom}), 173.5 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS (ESI) m/z : Masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}$] $^+$, 343.1310. Experimental [$M+\text{Na}$] $^+$, 343.1299.

2-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**36**) (69 mg, 86% Rdto). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (q, $J = 7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.16 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 7.13 (m, 3H, CH_{arom}), 7.24-7.42 (m, 6H, CH_{arom}), 7.70 (d, 2H, CH_{arom}). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

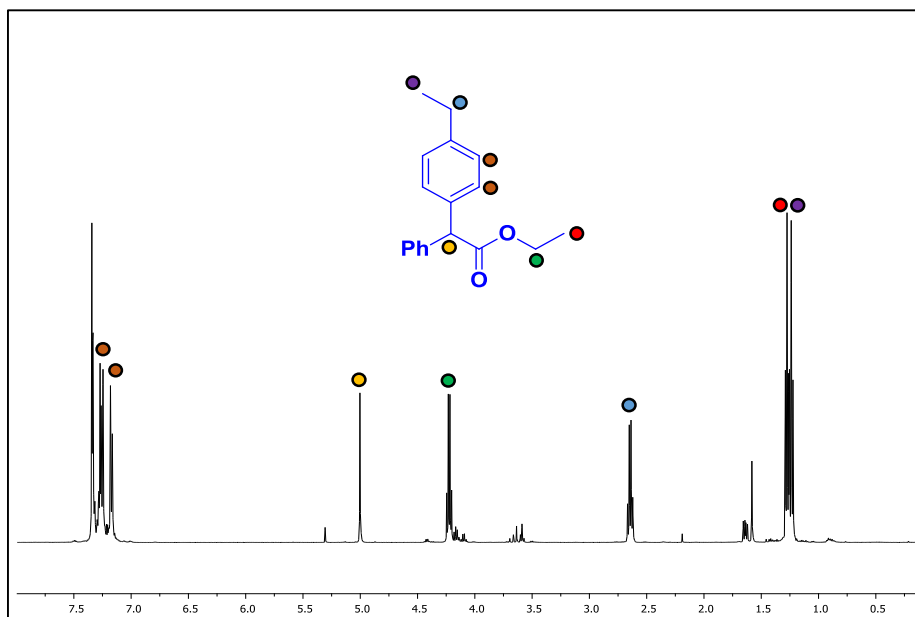
(100 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 57.0 (PhCHCO₂Et), 61.2 (CO₂CH₂CH₃), 105.58 (C_{arom}), 118.9 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 157.7 (C_{arom}), 172.6 (C=O). HRMS (ESI) m/z: Masa calculada para C₂₁H₂₀O₃Na [M+Na]⁺, 343.1310. Experimental [M+Na]⁺, 343.1299.

4.6. Espectros de RMN de los productos de las reacciones catalíticas.

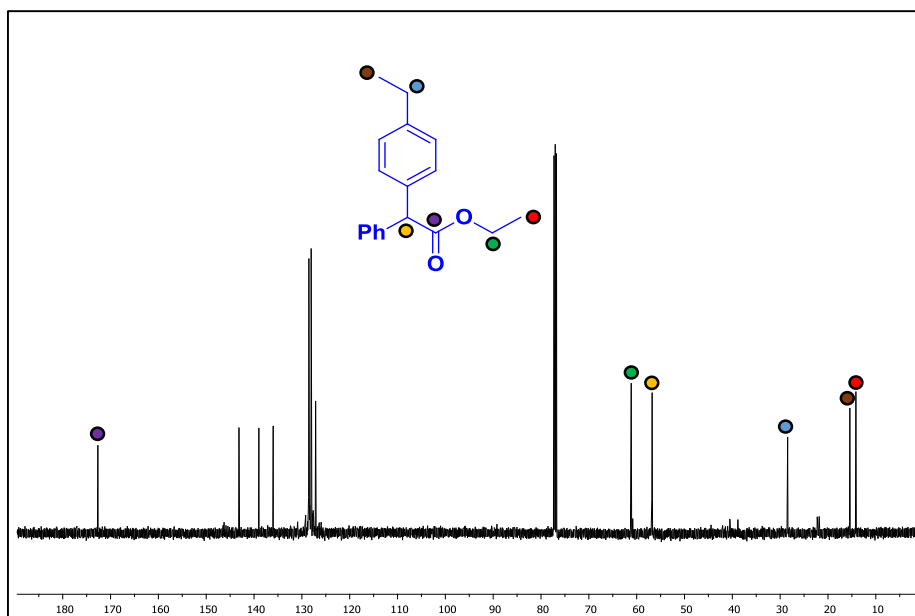
2-fenil-2(*p*-tolil)acetato de etilo (**25a**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

2-(4-etilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**26**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

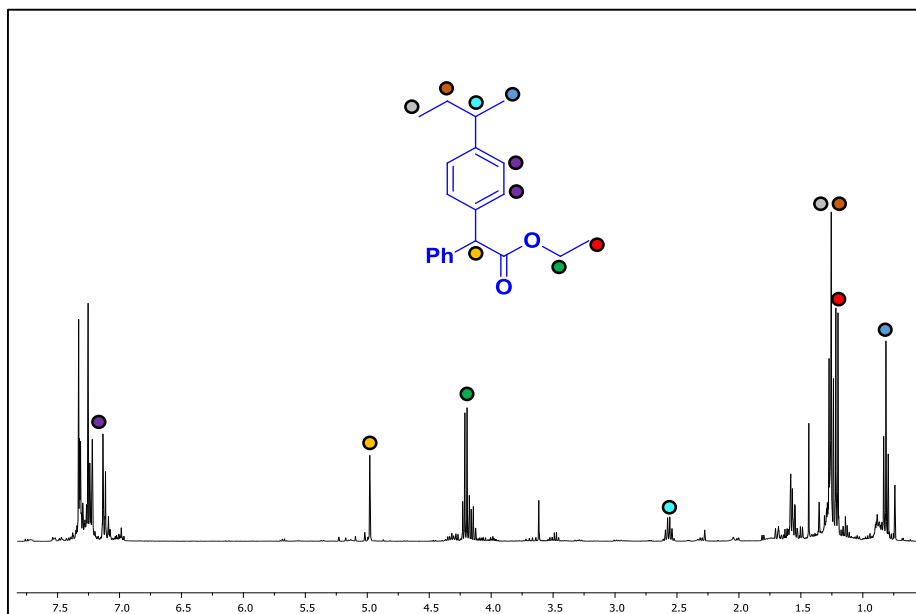


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

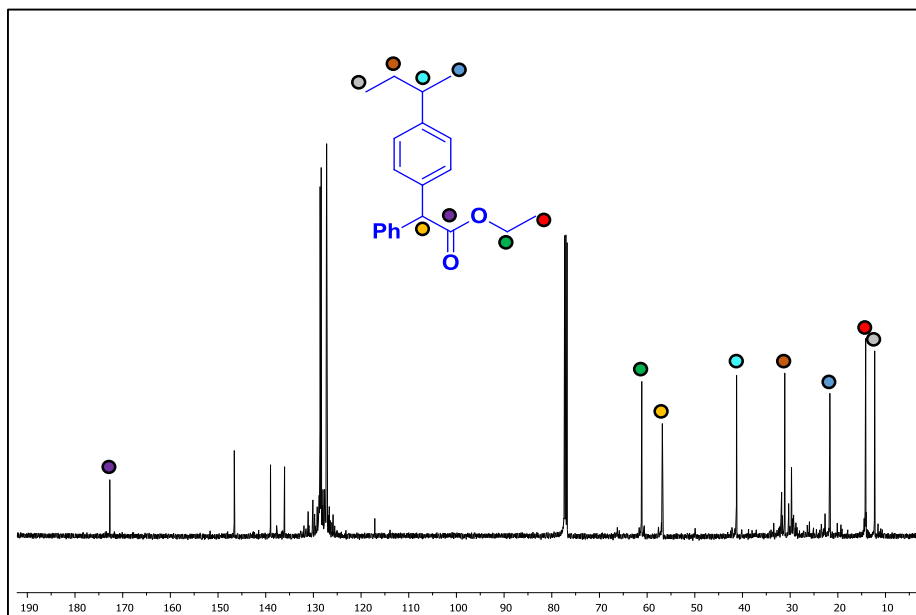


2-(4-(*sec*-butil)fenil)-2-fenilacetato de etilo (**27**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

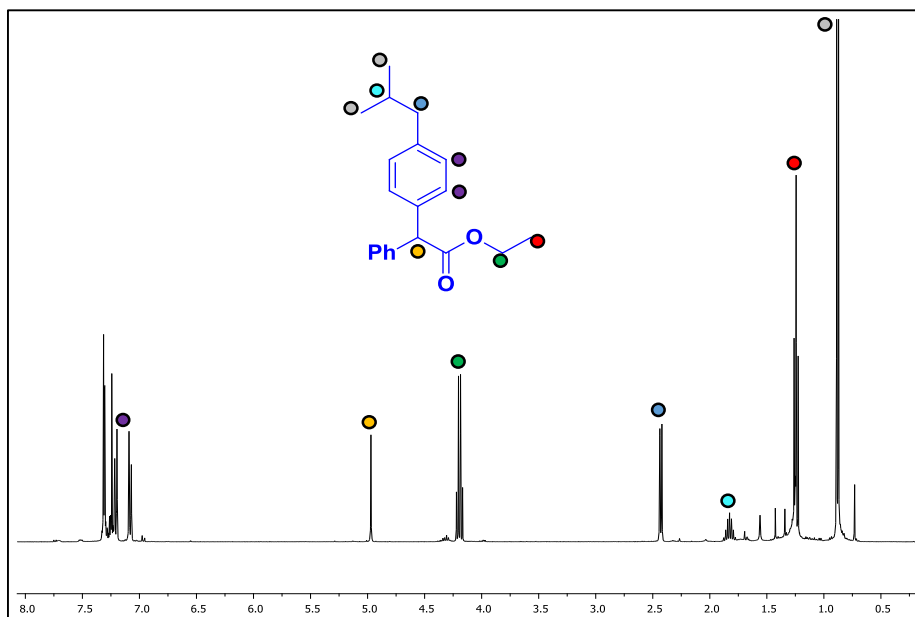


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

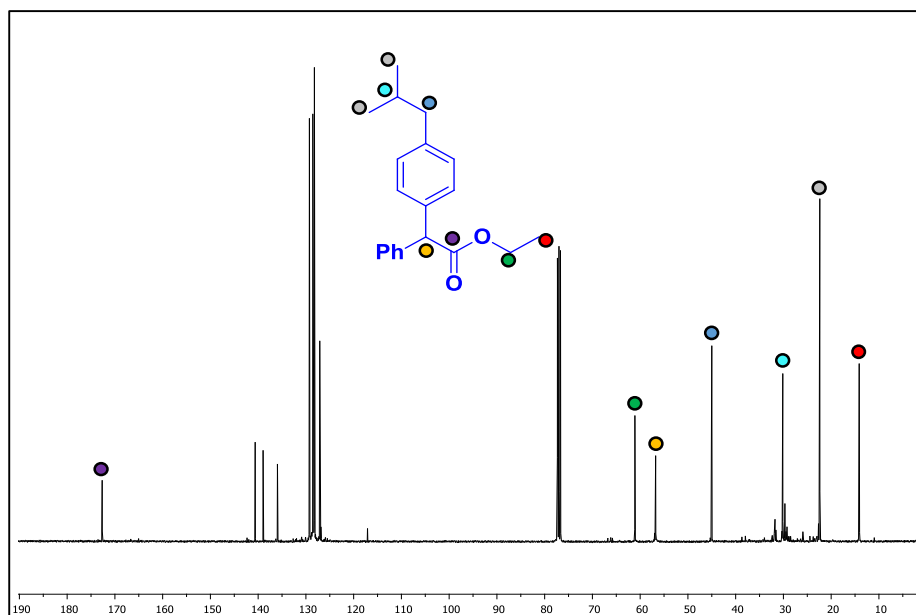


2-(4-isobutilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**28**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

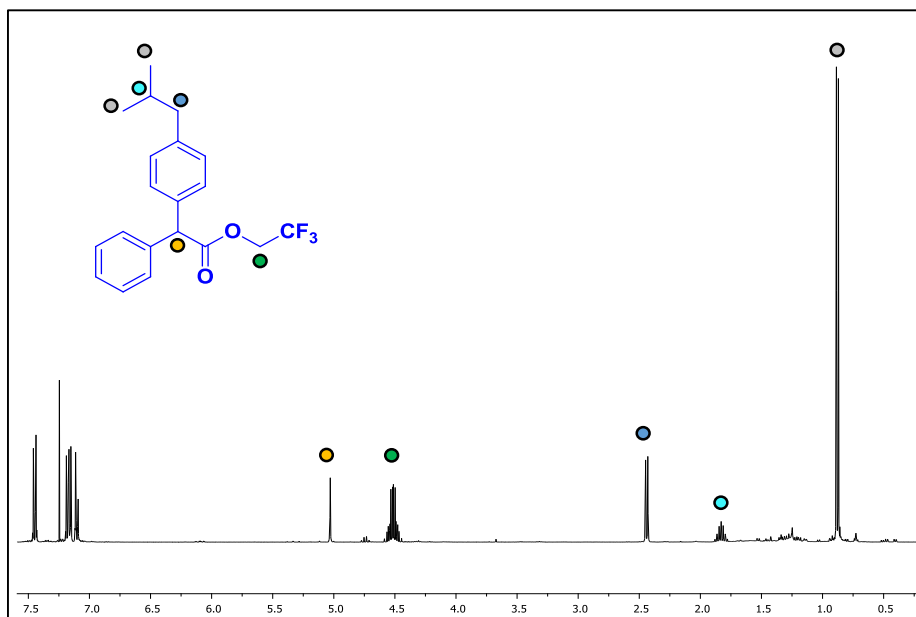


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

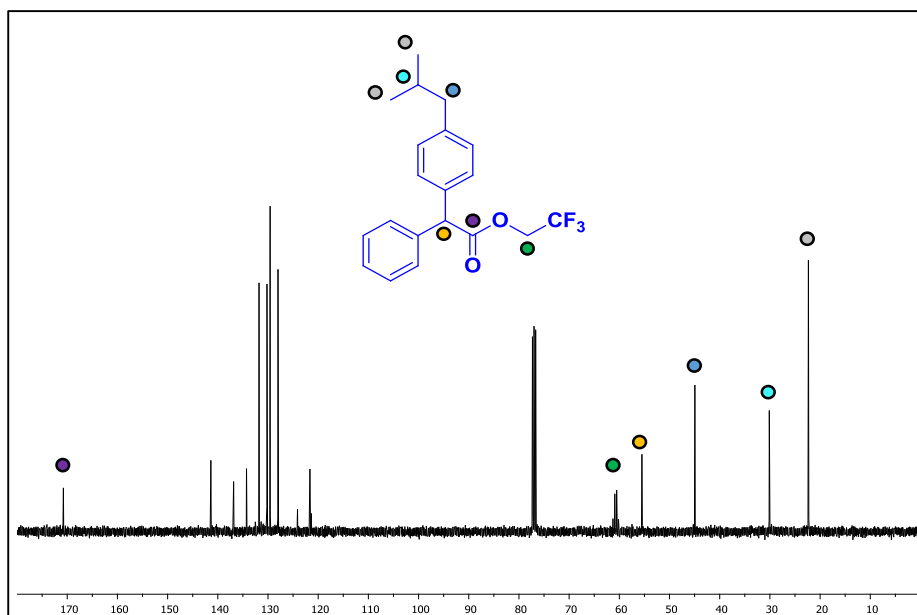


2,2,2-trifluoroetil 2-(4-isobutilfenil)-2-fenilacetato de etilo (**29**).

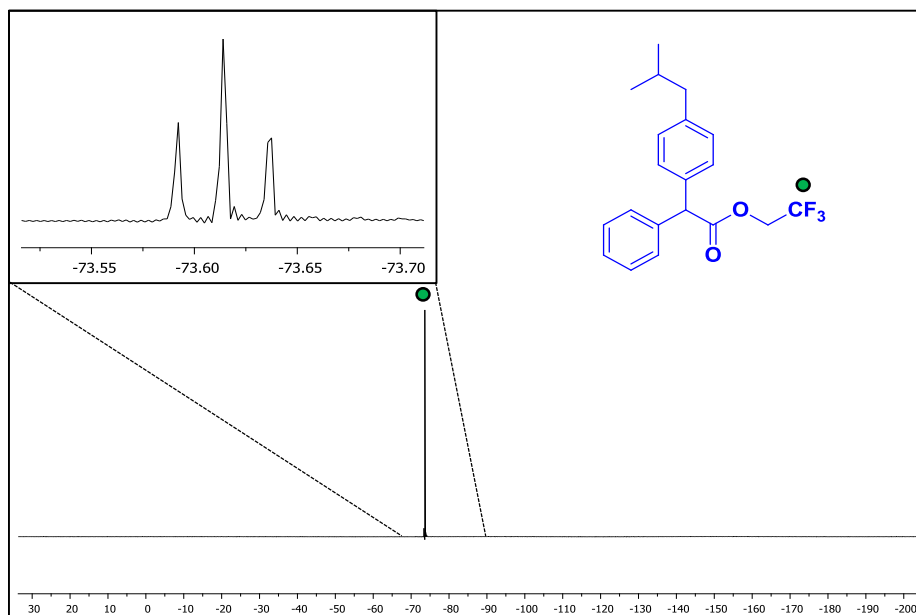
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)

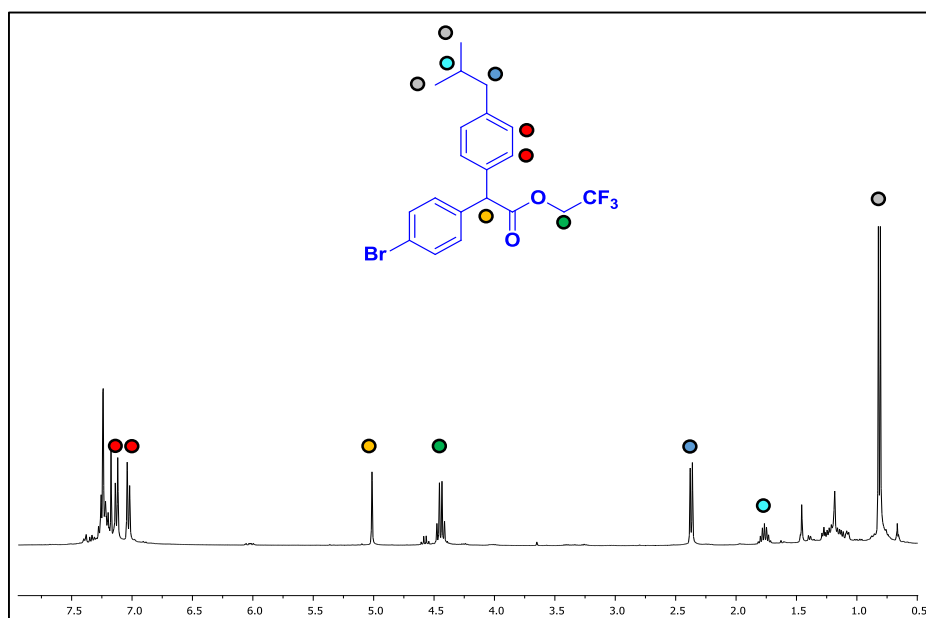


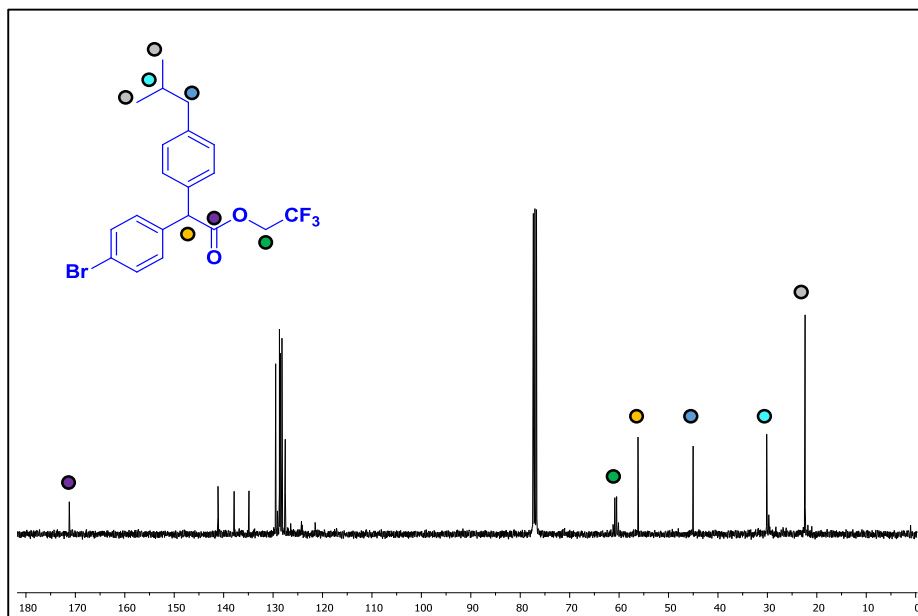
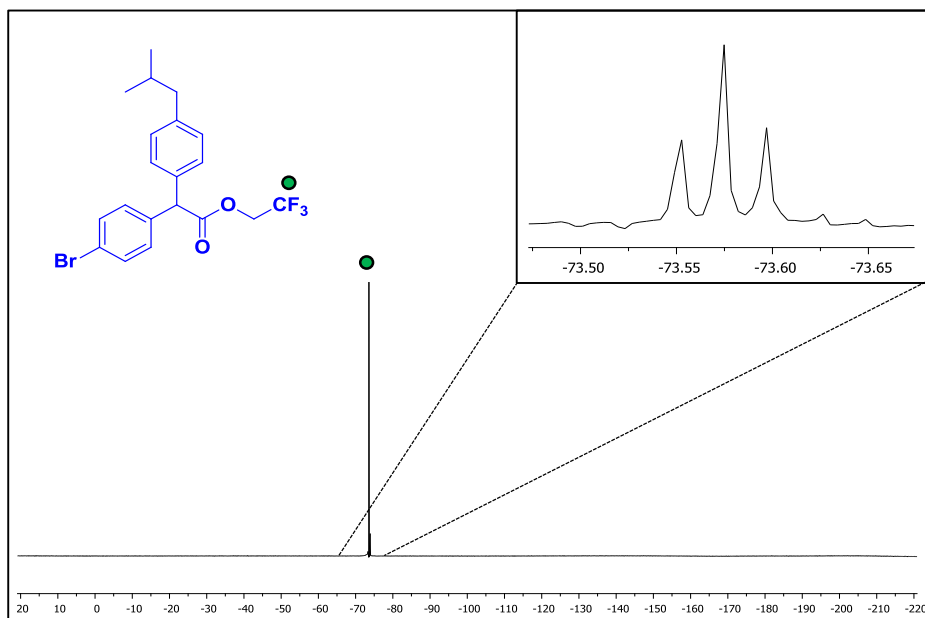
Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)



2,2,2-trifluoroetil-2-(4-bromofenil)-2-(4-isobutilfenil)acetato de etilo (**30**).

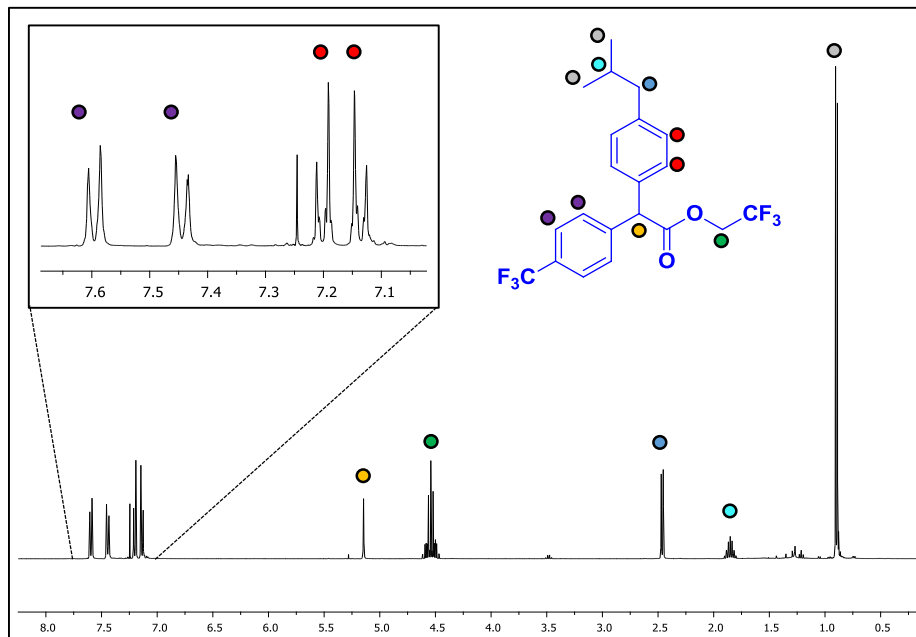
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



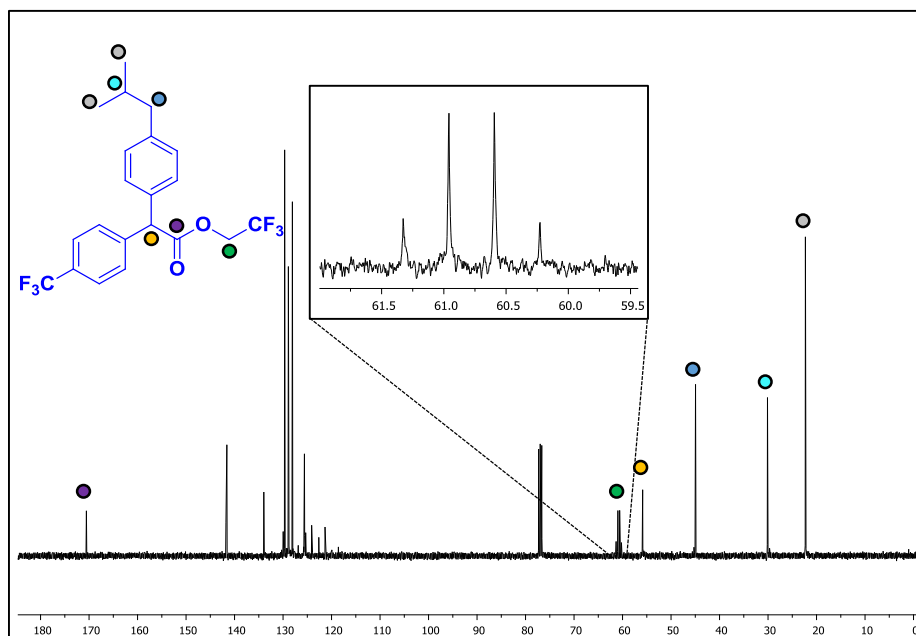
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)

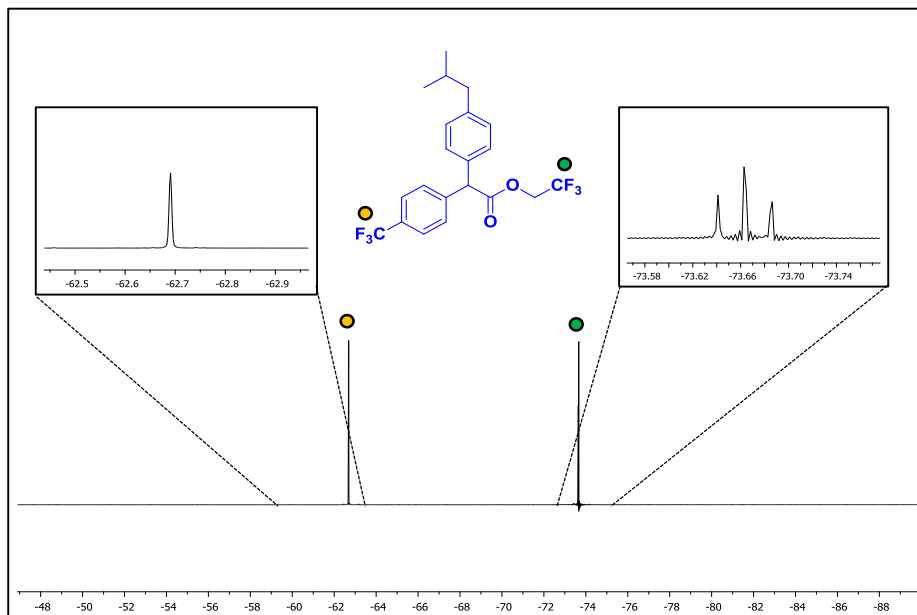
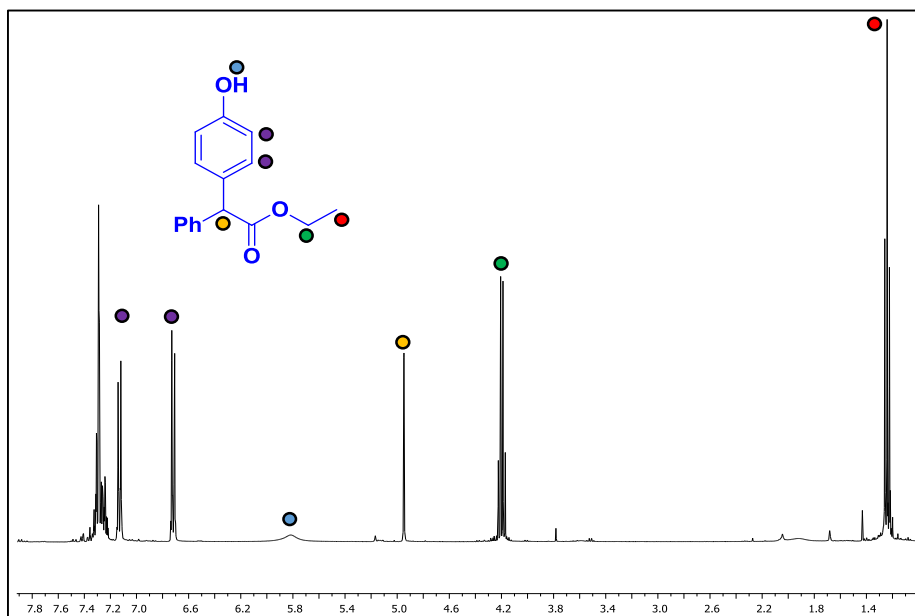
2,2,2-trifluoroetil-2-(4-isobutilfenil)-2-(4-(trifluorometil) fenil)acetato de etilo (31).

Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)

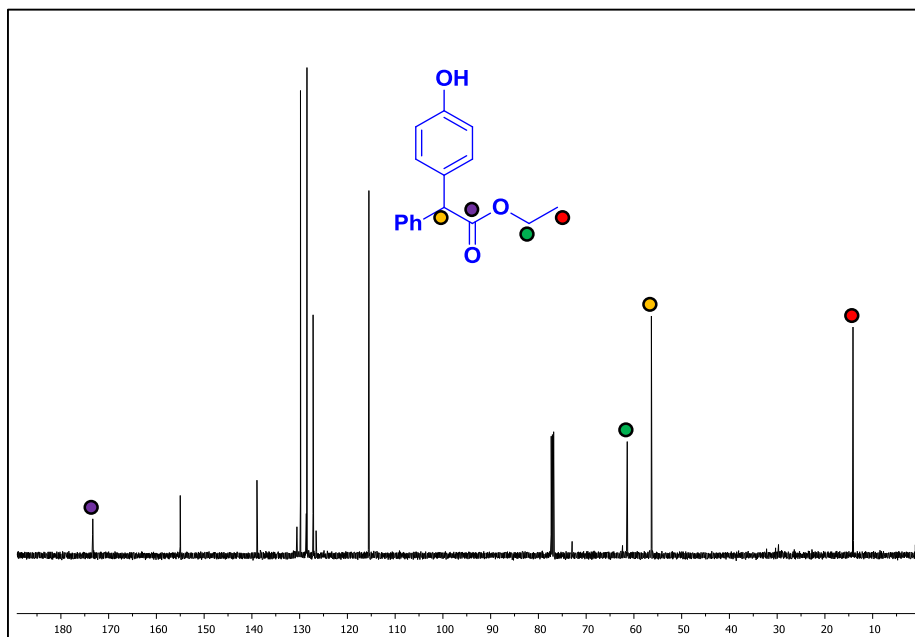


Espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$)



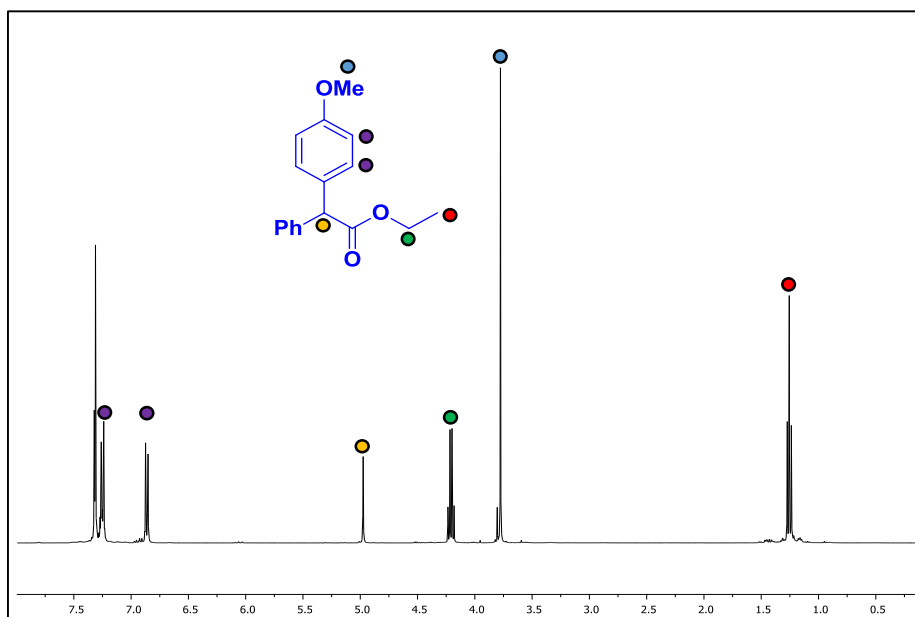
Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetato de etilo (**32**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

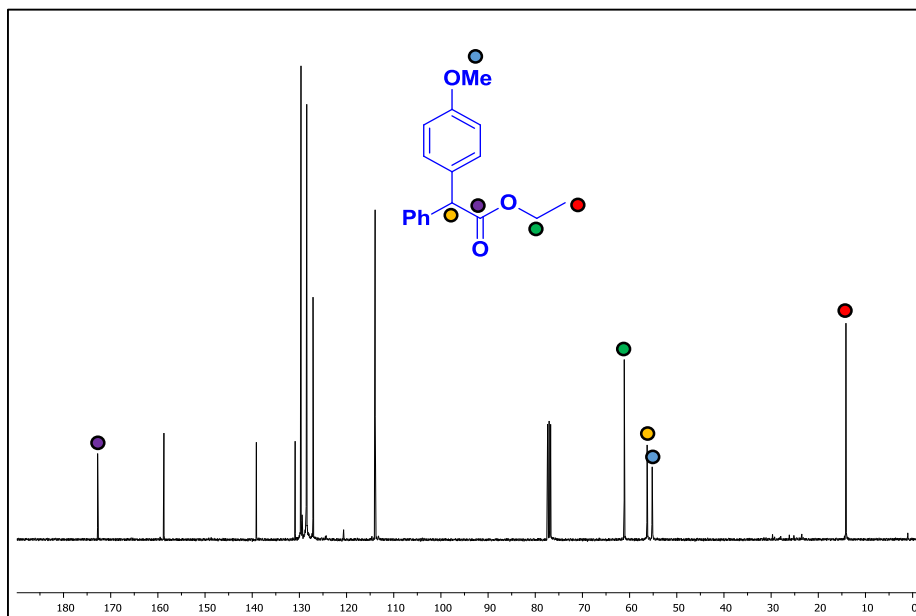
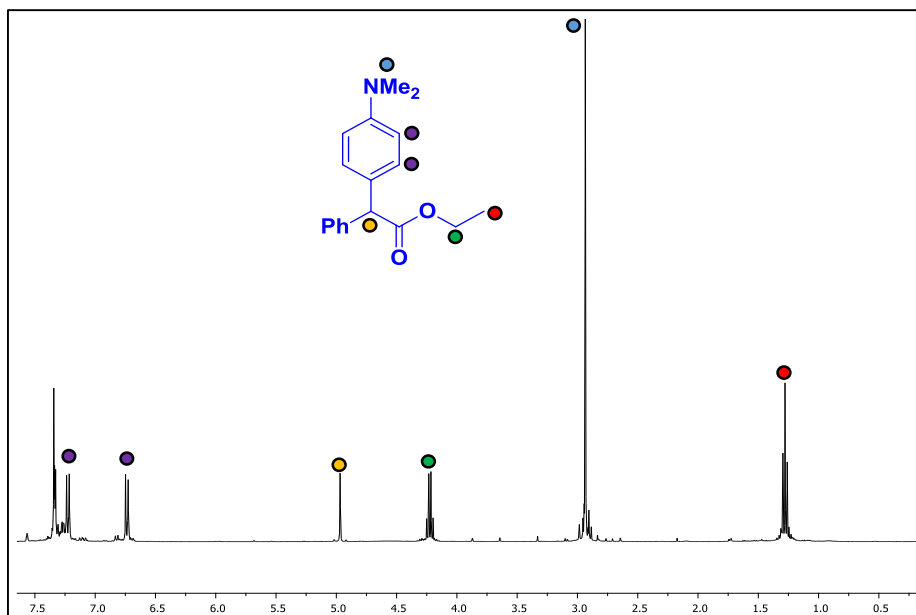
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



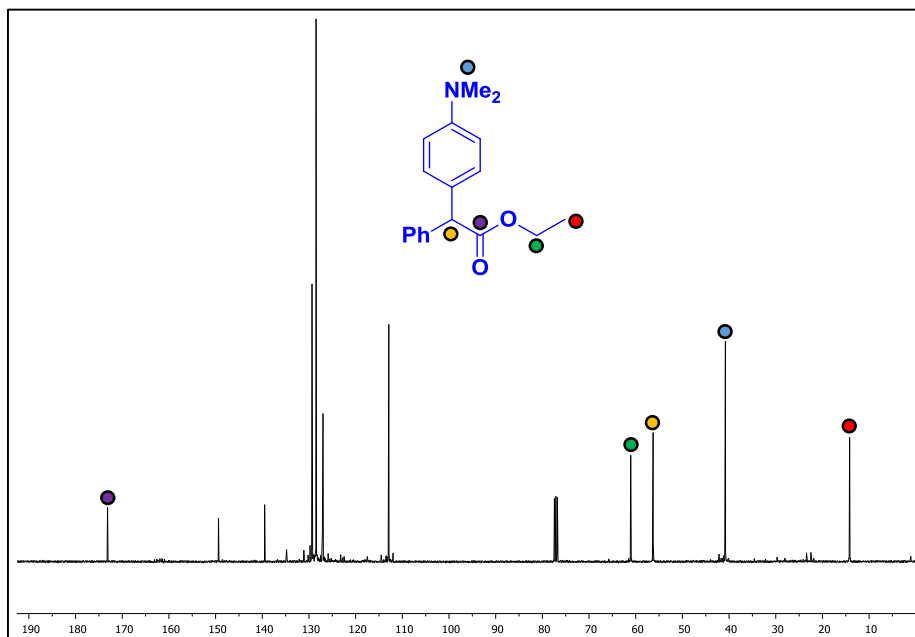
2-(4-metoxifenil)-2-fenilacetato de etilo (**33**).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



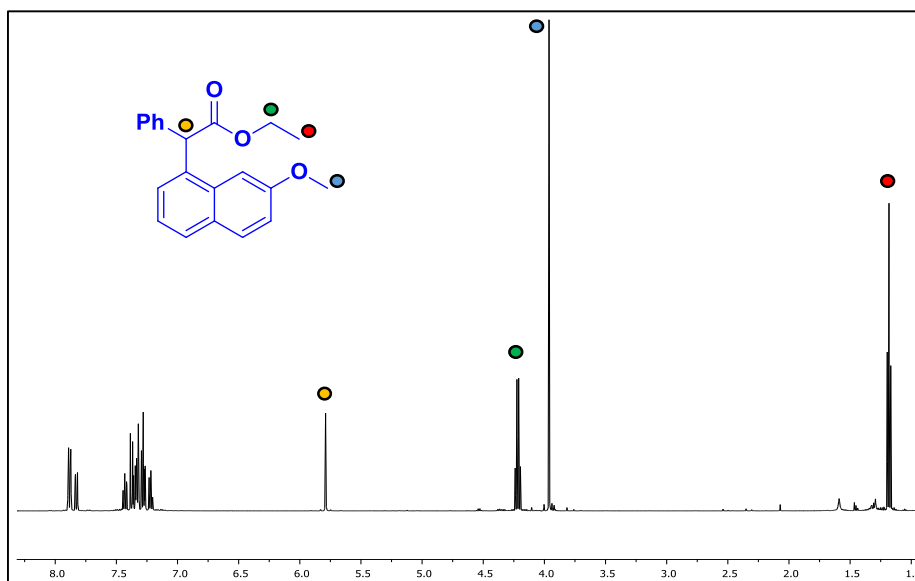
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)2-(4-(dimetilamino)fenil)-2-fenilacetato de etilo (**34**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

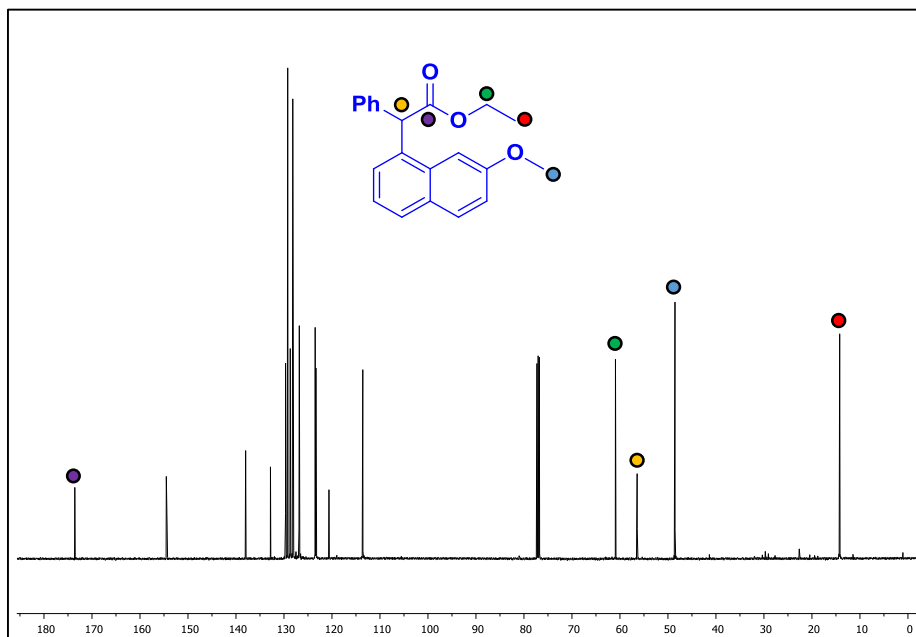
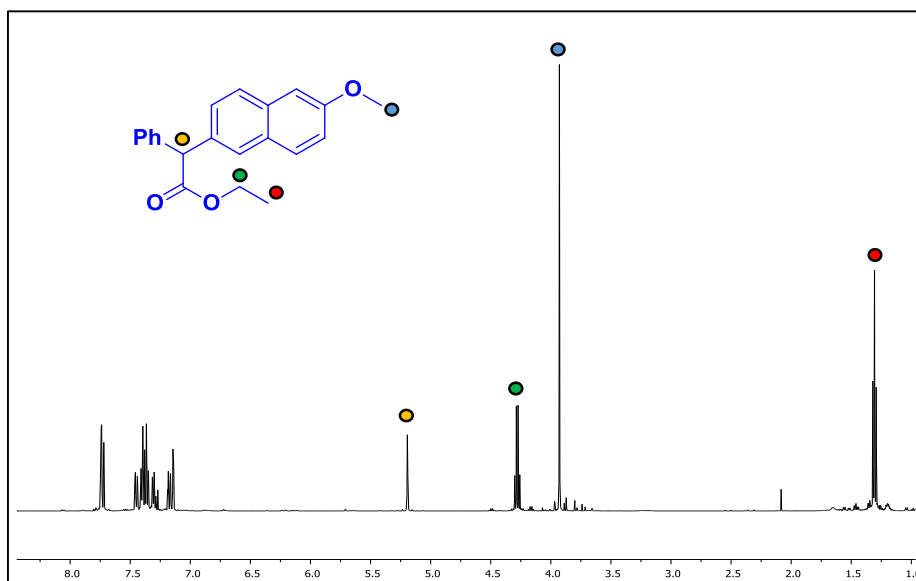
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)



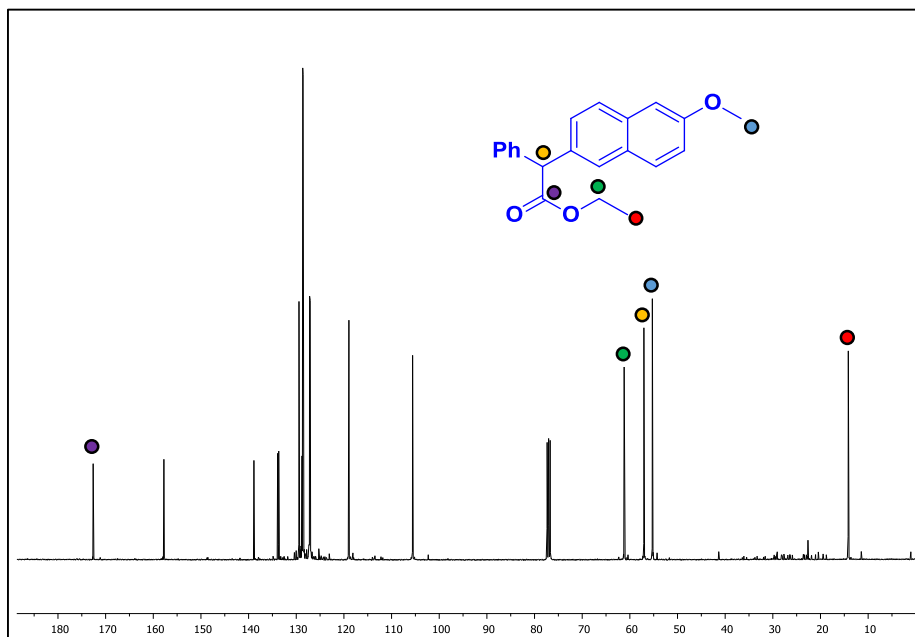
2-(8-metoxinaftalen-2-il)-2-fenilacetato de etilo (35).

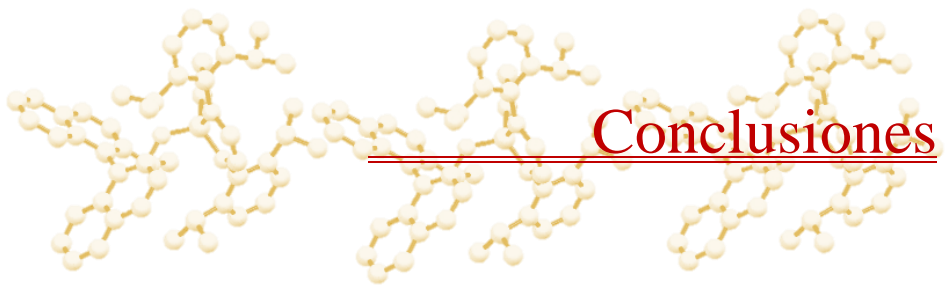
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)2-(6-metoxinaftalen-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**36**).Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3)





- ❖ Se ha aislado y caracterizado una nueva familia de ligandos alcoxidiaminofosfinas (ADAP), así como los complejos metálicos de Cu(I) y Au(I).
- ❖ Los complejos de Cu(I) han resultado ser más activos en catálisis que los análogos NHC en reacciones de transferencia de carbenos a alcanos y arenos, transferencia de nitrenos a alquinos y reacciones de cicloadición de alquinos a azidas.
- ❖ El estudio estructural de los complejos de Au(I) se ha llevado a cabo mediante difracción de rayos X. La cuantificación de la demanda estérica de los ligandos mediante el porcentaje de volumen ocupado ($\%V_{bur}$) alrededor del centro metálico se ha calculado empleando el software desarrollado por L. Carvallo y colaboradores. Esto ha permitido evaluar la influencia de la protección estérica en los complejos de Au(I) en la reacción de transferencia de carbenos a olefinas. Observándose una relación directa entre dicha protección y los valores de la quimio- y la regioselectividad.
- ❖ Los complejos de Cu(I) con ligandos ADAP catalizan de manera eficiente la inserción de carbenos, a partir de diazocompuestos, en enlaces C-H de índoles sin proteger de forma quimio- y regioselectiva, alcanzando rendimientos elevados. El exceso enantiomérico alcanza un valor del 50% al emplear el indol.
- ❖ Los complejos de Au(I) con ligandos ADAP funcionalizan la posición *para*- de arenos monosustituídos de manera regioselectiva mediante la reacción de inserción de carbenos en enlaces C_{sp^2} -H.
- ❖ Se ha funcionalizado de manera quimio- y regioselectiva el isobutilbenceno para la obtención de un derivado del Ibuprofeno, alcanzando rendimientos superiores al 95%. De forma similar, la funcionalización regioselectiva del 2-metoxinaftaleno ha permitido alcanzar otro derivado de profenos, el Naproxeno, con un rendimiento del 86%.

PUBLICACIONES

Los artículos publicados, debido a restricciones relativas a derechos de autor, han sido retirados de la tesis. En sustitución de los artículos ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace a la revista, versión postprint del artículo en Arias Montano, Repositorio Institucional de la Universidad de Huelva y resumen.

- Pizarro, J. D., Molina, F., Fructos, M. R., & Pérez, P. J. (2020). Alkoxydiaminophosphine Ligands as Surrogates of NHCs in Copper Catalysis. In *Chemistry – A European Journal* (Vol. 26, Issue 45, pp. 10330–10335). Wiley. <https://doi.org/10.1002/chem.202001517>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/chem.202001517>

Enlace a la versión postprint del artículo: <http://hdl.handle.net/10272/19647>

RESUMEN:

A family of phosphine ligands containing a five-membered ring similar to the popular N-heterocyclic carbene ligands and an alkoxy third substituent has been developed. These alkoxydiaminophosphine ligands (ADAP) can be generated in one pot and reacted with a copper(I) source leading to the high yield isolation of complexes [(ADAP)CuX]₂ (X=Cl, Br). The dinuclear nature of these compounds has been established by means of X-ray studies and DOSY experiments. A screening of the catalytic properties of these complexes toward carbene-transfer reactions from diazocompounds to C–H bonds (alkane, arene), olefins or N–H bonds, as well as in CuAAC or nitrene transfer reactions have shown a performance at least similar, if not better, than their (NHC)CuCl analogues, opening a new window in copper catalysis with these readily tunable ADAP ligands.

- Pizarro, J. D., Molina, F., Fructos, M. R., & Pérez, P. J. (2020). Gold Complexes with ADAP Ligands: Effect of Bulkiness in Catalytic Carbene Transfer Reactions (ADAP = Alkoxydiaminophosphine). In *Organometallics* (Vol. 39, Issue 13, pp. 2553–2559). American Chemical Society (ACS). <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00343>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00343>

Enlace a la versión postprint del artículo: <http://hdl.handle.net/10272/18912>

RESUMEN:

A family of gold(I) complexes of composition AuCl(ADAP) (ADAP = alkoxydiaminophosphine) has been synthesized through a one-pot simple protocol in

which the ADAP ligand is prepared in situ before reaction with the Au(I) source. Structural data demonstrate that these ADAP ligands exert a trans effect superior to those of phosphine or phosphite ligands. Evaluation of the buried volume (%V_{Bur}) indicates a steric hindrance higher than those of several NHC, PR₃, and P(OR)₃ ligands, in the context of AuCl(L) complexes. These complexes promote the catalytic transfer of a carbene group from ethyl diazoacetate to alkenes and alkanes. In the case of styrene, both the C_{sp}²-H bonds and the C=C bond are functionalized, the relative ratio depending on the catalyst employed and correlating well with the %V_{Bur} value. Data available allow proposing that these compounds display quite similar electronic properties but differ in steric properties, a variable that can be readily controlled upon modifying the alkoxy group at the ADAP ligand by simply replacing the starting alcohol employed in the synthesis.