

Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vilchez
Martín”



Estudio de sistemas catalíticos basados en cobre para reacciones de transferencia de grupos carbeno y de adición radicalaria

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

Ana Pereira Pérez

Fecha de lectura: 3 de junio de 2015

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

Tomás Rodríguez Belderráin

Huelva, 2015





**Universidad
de Huelva**

**ESTUDIO DE SISTEMAS CATALÍTICOS
BASADOS EN COBRE PARA REACCIONES
DE TRANSFERENCIA DE GRUPOS
CARBENO Y DE ADICIÓN RADICALARIA**

Programa de Doctorado: Ciencia y Tecnología Química

**Ana Pereira Pérez
Tesis Doctoral 2015**

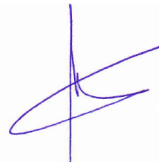
***ESTUDIO DE SISTEMAS CATALÍTICOS BASADOS EN
COBRE PARA REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE
GRUPOS CARBENO Y DE ADICIÓN RADICALARIA***

por

Ana Pereira Pérez

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctora en Ciencias Químicas

Huelva, Junio de 2015

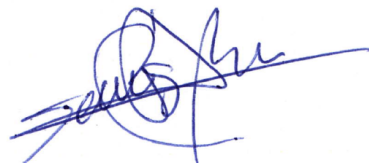


Fdo: Ana Pereira Pérez

Los Directores:



Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero



Fdo: Dr. Tomás Rodríguez Belderrain

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	5
Summary	13

CAPÍTULO I

Detección de Especies Metalocarbénicas en Reacciones de Funcionalización de Enlaces X–H con Complejos Tp^xCuL como Catalizadores.

I- Introducción	23
1- Especies Metalocarbénicas de Cobre.....	29
2- Aductos de Diazocompuestos con Metales de Transición.....	30
3- Reacciones de Inserción de Carbenos en Enlaces C–H Catalizadas por Complejos de Metales de Transición.....	32
4- Ligandos Hidrotrispirazolilborato.....	34
5- Complejos de Cu^I con Ligandos Hidrotrispirazolilborato.....	35
5.1- Reacciones de Inserción Intermolecular de Carbenos en Enlaces C–H Catalizadas por Complejos Tp^xCuL	35
5.2- Reacciones de Inserción Intramolecular de Carbenos en Enlaces C–H Catalizadas por Complejos Tp^xCuL	38
5.3- Reacciones de Inserción de Carbenos en Enlaces X–H Catalizadas por Complejos Tp^xCuL	39
Objetivos	43
II- Resultados y Discusión	45
1- Detección y Aislamiento de Intermedios Metalocarbénicos Procedentes de Diazocompuestos Empleando $Tp^{Ms}Cu(THF)$	47

1.1- Diazoacetato de Etilo como Diazocompuesto.....	47
1.2- 2-Fenil-diazoacetato de Etilo como Diazocompuesto. Síntesis y Caracterización de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$, 2 ..	49
1.3- Detección de las Especies Metalocarbénicas $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ Mediante Espectroscopia de RMN.....	55
2- Estudio Cinético de la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y Catalizada por $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu(THF)}$ (1).....	60
2.1- Efecto de la Concentración del Diazocompuesto PhEDA..	62
2.2- Efecto de la Concentración de H_2O presente en el medio..	63
2.3- Efecto de la Temperatura.....	65
2.4- Estudio Cinético de la Evolución de N_2 a partir del Aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ (2).....	68
3- Propuesta Mecánica Para la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y Catalizada por el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu(THF)}$ (1).....	70
4- N,N-dietil Diazoacetamida como Diazocompuesto. Síntesis y Aislamiento del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH(CONEt}_2\text{)}$ (13).....	72
<i>Valoración de este apartado</i>	79
 III- Métodos Experimentales	81
1- Materiales e Instrumentación.....	83
2- Síntesis y Caracterización del Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2$ -2-diazo-2- fenilacetato de etilo.....	84
3- Síntesis y Caracterización del Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2$ -2- diazoacetamida de N,N-dietilo.....	87
4- Síntesis y Caracterización del Complejo Aducto de 2-Fenil Diazoacetato de Etilo, $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ (2).....	90
5- Reacción del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu(THF)}$ con el Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA. Detección de los Complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-$	

$N_2^{13}C(Ph)(CO_2Et)$ (2) y $Tp^{Ms}Cu=^{13}C(Ph)(CO_2Et)$ (9).....	92
6- Reacción del Complejo $Tp^{iPr_2}Cu(NCMe)$ con el Diazocompuesto $^{13}C_2$ -PhEDA. Detección de los Complejos $Tp^{iPr_2}Cu[\eta^1-N_2^{13}C(Ph)(CO_2Et)]$ (6) y $Tp^{iPr_2}Cu=^{13}C(Ph)(CO_2Et)$ (10).....	97
7- Reacción del Complejo $(Tp^*Cu)_2$ con el Diazocompuesto $^{13}C_2$ -PhEDA. Detección de los Complejos $Tp^*Cu[\eta^1-N_2^{13}C(Ph)(CO_2Et)]$ (7) y $Tp^*Cu=^{13}C(Ph)(CO_2Et)$ (11).....	99
8- Síntesis y Caracterización de la Especie Metalacarbénica $Tp^{Ms}Cu=CH(CONEt_2)$ (13).....	101
8.1- Caracterización del complejo $Tp^{Ms}Cu=^{13}CH(CONEt_2)$, (13) usando $^{13}C_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo.....	103
9- Estudio Cinético de la Reacción de Agua y PhEDA catalizada por $Tp^{Ms}Cu(THF)$	105
a) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y $Tp^{Ms}Cu(THF)$ como Catalizador a Diferentes Temperaturas: 5, 15, 25 y 35 °C.....	106
b) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y $Tp^{Ms}Cu(THF)$ como Catalizador Variando la Concentración de H_2O a 25 °C.....	109
c) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y $Tp^{Ms}Cu(THF)$ como Catalizador Variando la Concentración de PhEDA a 25 °C.....	111
d) Cinética de la Reacción de Descomposición del Complejo Aducto $Tp^{Ms}Cu[\eta^1-N_2C(Ph)(CO_2Et)]$ a 5 °C.....	113
IV- Referencias	115

CAPÍTULO II

Reacciones de Epoxidación de Aldehídos vía Iluro de Azufre Catalizadas por Complejos $Tp^x CuL$.

I- Introducción	127
1- Síntesis de Epóxidos mediante la Reacción de Aldehídos y Diazocompuestos Catalizada por Complejos de los Metales de Transición y Tioéteres.....	131
2- Epoxidación Catalítica <i>vía</i> Iluro de Azufre Mediante la Generación <i>In Situ</i> del Diazocompuesto.....	133
3- Uso de Catalizadores de Cobre con Ligandos Hidrotrispirazolilborato, $Tp^x CuL$, en Reacciones de Transferencia de Carbeno.....	135
Objetivos	137
II- Resultados y Discusión	139
1- Reacciones Estudio de la Actividad Catalítica de Diferentes Complejos $Tp^x Cu(I)$ en Reacciones de Epoxidación.....	141
2- Reacciones de Epoxidación con $Tp^{Br3} Cu(NCMe)$ (1) como Catalizador.....	146
3- Efecto del Catalizador y Naturaleza del Sulfuro.....	148
4- Síntesis y Caracterización de los Complejos $Tp^{Ms} Cu$ (sulfuro)....	151
5- Estudio de Reacciones de Intercambio de Sulfuros.....	156
6- Reacciones de Epoxidación Generando el Diazocompuesto <i>In Situ</i>	158
<i>Valoración de este apartado</i>	163
III- Métodos Experimentales	165
1- Materiales e Instrumentación.....	167
2- Procedimiento General Para la Epoxidación Catalítica de Aldehídos.....	168

3- Procedimiento General Para la Epoxidación Catalítica de Cetonas.....	168
4- Síntesis y Caracterización del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (5).....	169
5- Síntesis y Caracterización de los Complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (6) y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMePh})$ (7).....	171
6- Estudio de los Equilibrios de Intercambio de Sulfuros.....	174
7- Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando <i>In Situ</i> el Diazocompuesto Usando 1,2-Dicloroetano Como Disolvente.....	176
8- Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando <i>In Situ</i> el Diazocompuesto Usando un Exceso de la Sal Precursora del Diazocompuesto.....	178
9- Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando <i>In Situ</i> el Diazocompuesto Usando <i>tert</i> -Butilmetil éter Como Disolvente.....	178
10- Síntesis y Caracterización de 2- <i>o</i> -toliltetrahidrotiofeno, 8	180
11- Activación de 1,2-Dicloroetano Catalizada por el Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$. Caracterización del Producto (2,3-dicloropropil)benceno, 9	182
12- Caracterización Mediante Espectroscopia RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los Compuestos Derivados de la Epoxidación Catalítica <i>Vía</i> Iluro de Azufre.....	184
IV- Referencias	193

CHAPTER III

Copper-catalyzed ATRA and ATRC Reactions.

I- Introduction	205
------------------------------	-----

1- Atom Transfer Radical Cyclization reactions (ATRC).....	212
<i>Goals</i>	217
II- Results and Discussion	219
1- Addition of CCl ₄ or CBr ₄ to olefins catalyzed by [TIMEN ^{tBu} Cu](PF ₆) (1).....	221
2- Synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes <i>vía</i> Atom Transfer Radical Cyclization (ATRC).....	226
<i>Summary of this section</i>	237
III- Experimental Section	239
1- Materials and Equipments.....	241
2- General Procedure for the ATRA of CCl ₄ y CBr ₄ to Olefins.....	242
3- General Procedure for the ATRA of CCl ₄ y CBr ₄ to Olefins Using AIBN as Reducing Agent.....	242
4- General Procedures for Atom Transfer Radical Cyclization of Trichloroacetamides.....	242
5- Characterization of Azabicyclo[3.3.1]nonane Compounds.....	243
6- ¹ H NMR Spectra of the Final Reaction Mixtures in ATRA Reactions.....	250
7- Kinetic studies.....	252
IV- References	255
Conclusiones	265
Conclusions	269
Publicaciones	273

Lista de abreviaturas empleadas

Å	Ångström
acac	Anión acetilacetato
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar	Aromático
ATRA	Atom Transfer Radical Addition
ATRC	Atom Transfer Radical Cyclization
ATRP	Atom Transfer Radical Polymerization
Bu	Grupo butilo
br s	Broad singlet
cal	Calorías
cm	Centímetro
C _q	Carbono cuaternario
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
DFT	Density Functional Theory
dt	Doble triplete
ec.	Ecuación
EDA	Diazoacetato de etilo
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equation
equiv.	Equivalentes
ESI-TOF	Electrospray-ionization Time-of-flight
Et	Grupo etilo
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
g	Gramos
g-COSY	Gradient Correlation Spectroscopy

g-HMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
g-HSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
h	Horas
Hz	Hercios
ⁱ Pr	Grupo isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento medida en Hz
Kcal	Kilocaloría
<i>K_{eq}</i>	Constante de equilibrio
<i>k_{obs}</i>	Constante de velocidad observada
L	Ligando
<i>m</i>	Multiplete
m	Metro
M	Metal
MA	Methyl acrylate
MMA	Methyl methacrylate
Me	Grupo metilo
mg	Miligramos
MHz	Megahercios
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetro
mmol	Milimoles
Ms	Grupo mesitilo
MS	Espectrometría de masas
NCMe	Acetonitrilo
Nu	Nucleófilo
OAc	Grupo acetato
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por millón
q	Cuartete
R	Radical de tipo orgánico
RCM	Ring Closing Metathesis
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r. t.	Room temperature
Rto	Rendimiento
s	Singlete
s a	Singlete ancho
sc	Condición de supercrítico
<i>t</i>	Triplete
t	Tiempo
t. a.	Temperatura ambiente
^t Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TIMEN	Tris-[2-(3-alquilmetilimidazolium-1-il)etil] amina
TOF	Turnover frequency
Tol	Grupo toliilo
TON	Turnover number
Tp [*]	Hidrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato, Tp ^{Me2}
Tp ^{Br3}	Hidrotris-(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{(iPr)2}	Hidrotris-(3,5-diisopropil-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	Hidrotris-(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp ^{Ph}	Hidrotris-(3-fenil-pirazolil)borato
Tp ^{^tBu}	Hidrotris-(3- <i>tert</i> -butil-pirazolil)borato
Tp ^x	Ligandos del tipo hidrotrospirazolilborato
F ₁₂ -Tp ^{4Bo,3Ph}	Hidrotris(3-fenil-4,5,6,7-tetrafluoroindazolil)borato
TPMA	Tris 2-piridil metilamina

Abreviaturas

Ts	Grupo tosilo (<i>p</i> -Toluensulfonilo)
tt	Triple triplete
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico (en ppm)
μ l	Microlitros
ν	Frecuencia de vibración de infrarrojo
η	Indicador de hapticidad de un ligando
κ	Indicador de denticidad de un ligando
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
δ	Desplazamiento químico
ΔH^{\ddagger}	Variación de entalpía de activación
ΔS^{\ddagger}	Variación de entropía de activación

Resumen

En esta *Memoria* se describe la actividad catalítica de complejos de cobre (I) y (II) en reacciones de transferencia de grupos carbeno y de adición radicalaria.

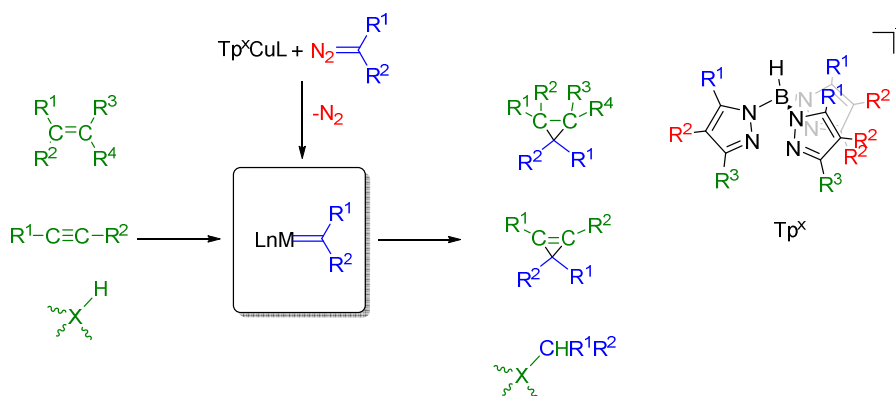
Esta Tesis Doctoral se divide en tres *Capítulos*. El primero de ellos está dedicado a la detección de intermedios metalocarbénicos en reacciones de transferencia de carbenos, procedentes de diazocompuestos, usando el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ como precursor catalítico. Además, se ha realizado un estudio cinético mediante la medición de la evolución de N_2 en la reacción de transferencia de carbeno al enlace O–H del agua.

El segundo *Capítulo* se centra en el estudio de las reacciones de epoxidación de aldehídos y cetonas *vía* iluro de azufre usando complejos del tipo $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$ como catalizadores. La existencia de un sulfuro como co-catalizador genera un iluro de azufre a partir de un diazocompuesto.

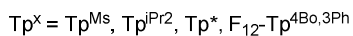
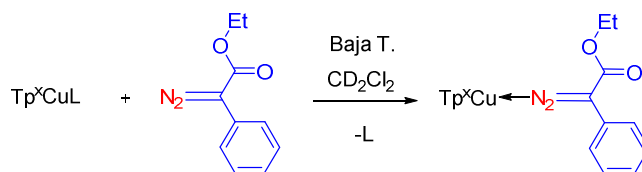
El tercer y último *Capítulo* consta de dos partes: i) estudio de la capacidad catalítica de diferentes complejos de Cu(I) con ligandos tripodales de tipo carbeno N-heterocíclicos en reacciones ATRA; ii) síntesis de estructuras de tipo 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos empleando tricloroacetamidas como material de partida mediante reacciones ATRC, catalizadas por complejos de cobre de tipo $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$. Para el desarrollo de este segundo apartado se ha contado con la colaboración del grupo del Prof. Bonjoch de la Universidad de Barcelona, proporcionando los materiales de partida.

Capítulo I. Detección de Especies Metalocarbénicas en Reacciones de Funcionalización de Enlaces X–H con Complejos $Tp^x CuL$ como Catalizadores.

Durante las últimas dos décadas, nuestro grupo de investigación ha estudiado la actividad catalítica de los complejos de cobre (I) con ligandos hidrotrospirazoliborato, $Tp^x CuL$, en reacciones de transferencia de carbeno, procedentes de diazocompuestos, tales como las reacciones de adición a dobles y triples enlaces o inserción X–H. A pesar de los numerosos sistemas catalíticos estudiados para este tipo de transformación, no se había detectado y/o aislado ninguna especie metalocarbénica presente en el medio de reacción.

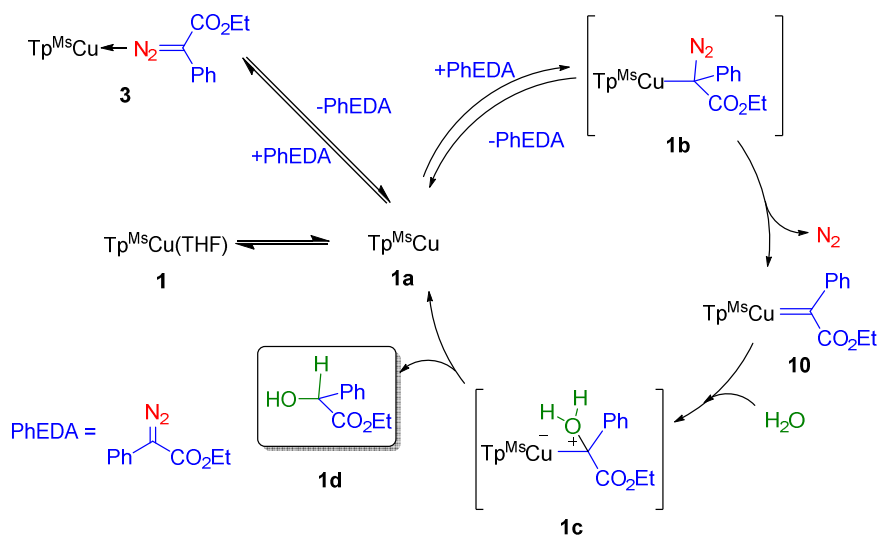


En las investigaciones desarrolladas en este *Trabajo* se ha podido detectar varios aductos de diazocompuesto de fórmula $Tp^x Cu[\eta^1-N_2C(Ph)(CO_2Et)]$ con ligandos Tp^x de naturaleza electrónica y estérica diferentes, así como las correspondientes especies metalocarbénicas, $Tp^x Cu=C(Ph)(CO_2Et)$, mediante la reacción de los correspondientes complejos $Tp^x CuL$ con 2-fenildiazoacetato de etilo, PhEDA. Asimismo, se ha encontrado una buena correlación entre los valores de $\nu(CO)$ para



los distintos complejos de cobre, $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$, y el desplazamiento químico de los carbonos carbénicos de las especies $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$. Dichas especies representan los primeros ejemplos de intermedios metalocarbénicos de Cu(I) detectados donde el centro metálico se encuentra unido a un ligando tridentado y presenta una geometría tetraédrica.

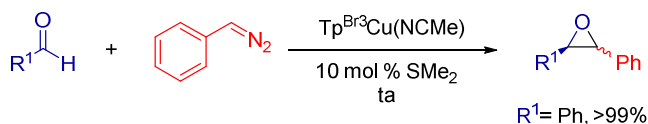
Para obtener mayor información acerca de los diferentes pasos de reacción, se han llevado a cabo estudios cinéticos mediante la medición de la evolución de N_2 de la reacción de funcionalización del enlace O–H del H_2O catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$. Estos estudios mecanísticos han permitido confirmar que el aducto de diazocompuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ es un reservorio de la especie catalíticamente activa. Sobre la base de los datos experimentales, se ha realizado una propuesta mecanística para dicha transformación.



Capítulo II. Reacciones de Epoxidación de Aldehídos *vía* Iluro de Azufre Catalizadas por Complejos Tp^xCuL .

El uso de sistemas basados en cobre en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre es muy limitado. Por ello, se decidió abordar el estudio de la capacidad catalítica de varios complejos Tp^xCuL en reacciones de epoxidación de aldehídos con iluros de azufre procedentes de la descomposición de un diazocompuesto.

El complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ presentó la actividad catalítica más alta cuando se usó fenildiazometano como diazocompuesto y el dimetilsulfuro como co-catalizador.

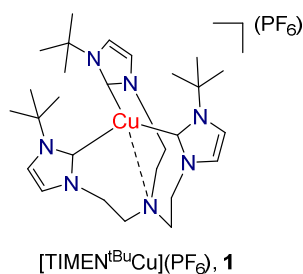
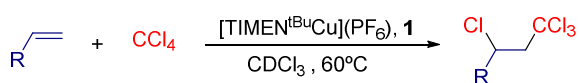


La capacidad del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ para formar aductos estables ha permitido la caracterización de varios aductos de sulfuros orgánicos de

fórmula $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SR}_2)$. Finalmente, se han llevado a cabo la epoxidación catalítica generando *in situ* el fenildiazometano, consiguiéndose resultados superiores a los observados con $\text{Cu}(\text{acac})_2$ y comparables con los del sistema basado en $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

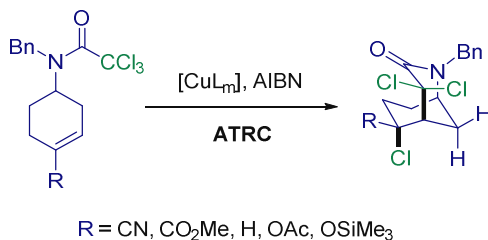
Capítulo III. Reacciones Radicalarias de Tipo ATRA y ATRC Catalizadas por Cobre.

Los sistemas catalíticos basados en cobre con ligandos nitrogenados han resultado ser muy eficientes en las reacciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRA). Por ello, en el presente estudio se decidió probar la capacidad catalítica de los complejos de Cu(I) con ligandos tripodales que contienen unidades carbeno N-heterocíclicos en este tipo de reacciones. El complejo $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ presentó una alta actividad catalítica en la reacción de tipo ATRA de 1-hexeno con CCl_4 en presencia de AIBN como agente reductor.



Por otro lado, se ha abordado el estudio de la capacidad catalítica de diferentes complejos $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$ en la síntesis de compuestos de tipo 2-

azabicyclo[3.3.1]nonanos, empleando tricloroacetamidas como material de partida mediante reacciones radicalarias ATRC.



Los complejos $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu(I)}$ y $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu(II)}$ permitieron alcanzar altos rendimientos en las reacciones ATRC empleando tricloroacetamidas activadas, esto es, con un sustituyente atractor de electrones en el alqueno. Sin embargo, estos mismos catalizadores no resultaron ser muy activos cuando se usaron tricloroacetamidas no activadas como material de partida. En el caso de estas últimas, para obtener rendimientos elevados, fue necesario emplear catalizadores del tipo $[(\text{TPMA})\text{CuCl}]$ y $[(\text{TPMA})\text{CuCl}]\text{Cl}$.

Los resultados obtenidos han mejorado significativamente aquellos en donde se usan organoestannanos como catalizadores en este tipo de transformaciones, con la consecuente desventaja que presenta el uso de éstos debido a problemas de toxicidad, coste y purificación de los productos obtenidos.

Summary

This *Memory* describes the use of copper(I) and copper(II) complexes as efficient catalysts for the carbene transfer and radical addition reactions.

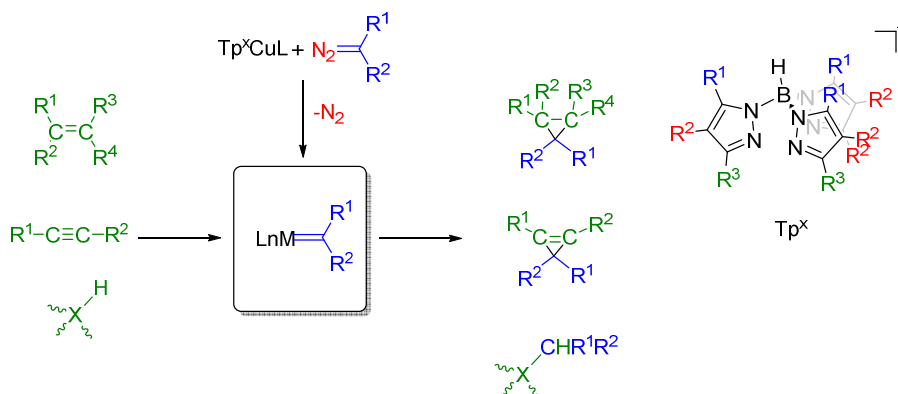
The Thesis is divided into three Chapters. The first one is concerned with the detection and characterization of copper-carbene and copper-diazo adducts as intermediates in carbene transfer reactions from diazocompounds using the complex $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ as catalytic precursor. Besides, the data obtained from the kinetic studies of the carbene insertion reaction into O–H bond of water by the measurement of the evolution of dinitrogen have allowed us to make a mechanistic proposal.

The second Chapter is focused on the epoxidation of aldehydes with diazocompounds *via* sulfur ylide catalyzed by $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$ complexes. The presence of an organic sulfide as co-catalyst generates a sulfur ylide from diazocompound.

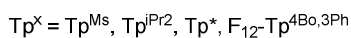
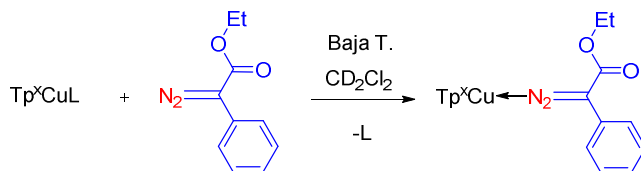
Finally, the third Chapter has two parts: i) the study of the catalytic capabilities of several Cu(I) complexes bearing strong electron donor tripodal N-heterocyclic carbene ligands in ATRA reactions; ii) the synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes using different trichloroacetamides as starting materials by copper-catalyzed ATRC reactions. These later results have been obtained during a collaboration with Prof. Bonjoch from Universidad de Barcelona, which has afforded the starting materials.

Chapter I. Detection of Copper-Carbene Intermediates in the Functionalization of X–H Bonds using Tp^xCuL Complexes as Catalysts.

During the last two decades, our research group has reported the catalytic capabilities of Cu(I) complexes bearing hydrotrispyrazolylborate ligands, Tp^xCuL , in carbene transfer reactions from diazocompounds such as the addition to double and triple bonds or X–H insertion. In spite of the wide number of catalytic systems studied, none copper-carbene intermediate was ever detected or isolated in the reaction mixtures.

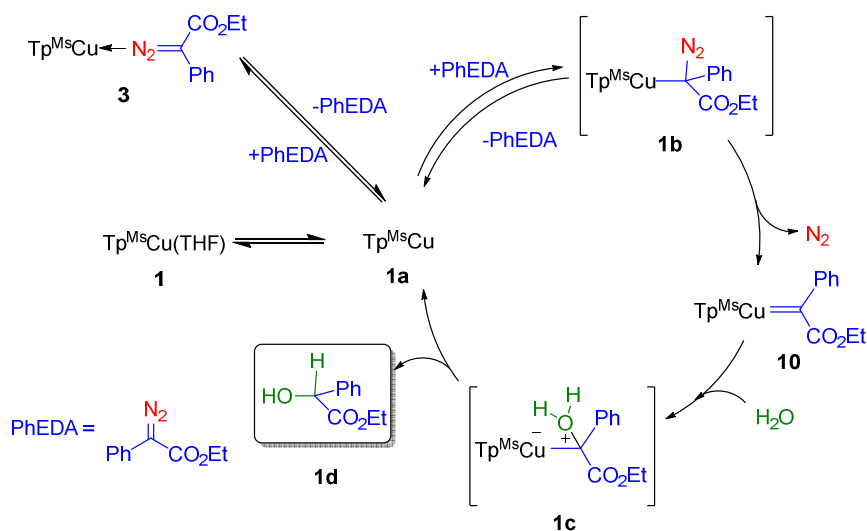


In the work herein presented, the reaction of the corresponding copper complex Tp^xCuL and ethyl 2-phenyldiazoacetate (PhEDA) has allowed to detect several copper-diazo adducts of composition $\text{Tp}^x\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ and copper-carbene intermediates, $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$. Interestingly, a good correlation between the values of $\nu(\text{CO})$ of the $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ complexes and the chemical shift of the carbenic carbon in $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ has been found. These intermediates represent the first examples of Cu(I)-carbene of this type



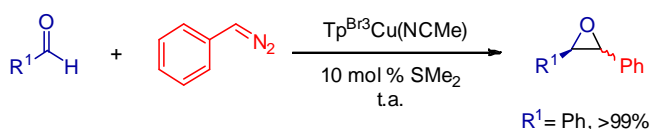
bearing tricoordinated ligands with a tetrahedral geometry around the metal center.

With the aim of gaining further information about the different steps in the catalytic cycle, we have carried out kinetic studies based on the measurement of the evolution of dinitrogen during the carbene insertion reaction into O–H bond of H_2O catalyzed by the complex $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$. These studies have shown that the copper-diazo adduct $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ constitutes a dormant species in this system, being the reservoir of the available copper species in solution. A mechanistic proposal has been made for this transformation on the basis of the collected data.



Chapter II. Epoxidation of Aldehydes *via* Sulfur Ylides Catalyzed by Tp^xCuL Complexes.

This Chapter describes the catalytic capabilities of several Tp^xCuL complexes in the reaction of phenyldiazomethane and aldehydes to form epoxides *via* sulfur ylide. The complex $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ showed the highest activity under mild conditions and in remarkable short reaction times.

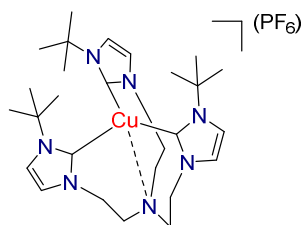
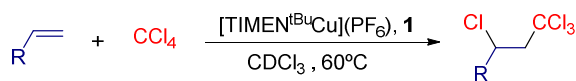


The capability of the complex $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ to form stable adducts has allowed the characterization of several copper-sulfide adducts of composition $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SR}_2)$. Finally, the *in situ* generation of the diazo reagent from benzaldehyde tosylhydrazone salt has led to the conversion of benzaldehyde into stilbene oxide in very high yields, exceeding the results reported with $\text{Cu}(\text{acac})_2$ and similar to those with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Chapter III. Copper-catalyzed ATRA and ATRC Reactions.

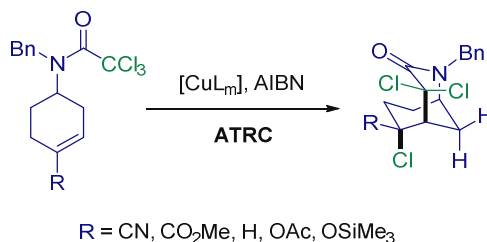
Copper-based catalytic systems with strong electron-donating multidentate nitrogen-based ligands have proven to be very efficient in ATRA reactions. With these precedents in mind, we decided to test in ATRA reactions other kind of Cu(I) complexes, containing polidentante N-heterocyclic carbene ligands.

Complex $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ showed a high catalytic activity in the ATRA reaction of 1-hexene with CCl_4 in the presence of AIBN as reducing agent.



[TIMEN^{tBu}Cu](PF₆), **1**

On the other hand, we have carried out the synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes using different trichloroacetamides as starting material by copper-catalyzed ATRC reactions.



Thus, high yields were obtained in the ATRC reactions of activated trichloroacetamides catalyzed by Tp^{tBu}Cu(NCMe) and Tp^{tBu}CuCl complexes. However, these catalysts provided poor results when non-activated trichloroacetamides were used. Therefore, we decided to employ [(TPMA)CuCl] and [(TPMA)CuCl]Cl complexes as catalysts for this kind of substrates, with significant yields enhancements.

Indeed, our results have improved significantly those reported by Bonjoch and co-workers using Bu₃SnH and AIBN, avoiding the disadvantages of these compounds such as their high neurotoxicity, high cost and purification problems.

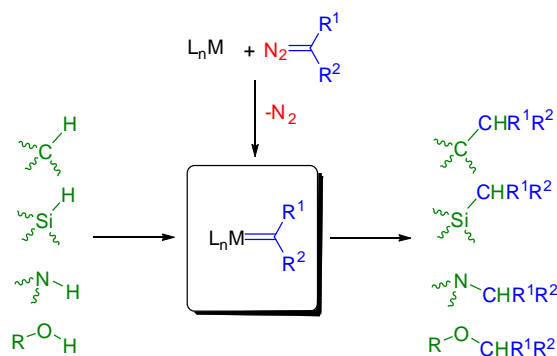
Capítulo I

Detección de Especies Metalocarbénicas en
Reacciones de Funcionalización de Enlaces
X–H con Complejos Tp^xCuL como
Catalizadores.

Introducción

INTRODUCCIÓN

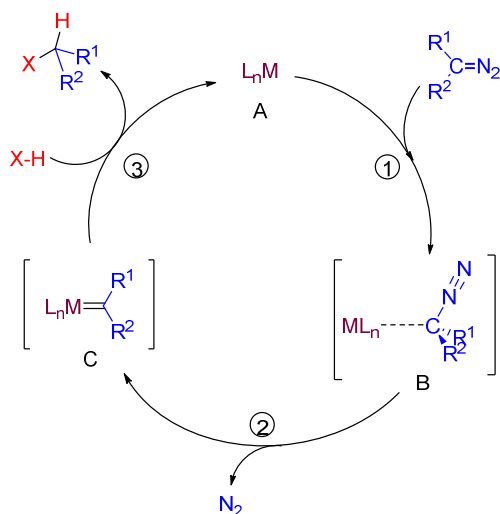
La reacción de transferencia de carbeno, procedente de un diazocompuesto, a un enlace X–H catalizada por un complejo de un metal de transición es uno de los métodos empleados en la formación de un enlace carbono–carbono (C–C) o carbono–heteroátomo (C–X siendo X = N, O, S, Si, etc.) (*Esquema I*).¹ Desde que, en 1958, el grupo de Jeger² describiese por primera vez la generación de una especie metalocarbénica en presencia de un complejo metálico, este procedimiento ha reemplazado los procesos térmicos y fotoquímicos, debido a la falta de selectividad y control en estos últimos.³



Esquema I. Reacciones de transferencia de carbeno catalizadas por complejos de los metales de transición.

Aunque se han logrado avances significativos en este campo, el desarrollo de catalizadores más eficientes y selectivos sigue siendo una de las líneas de investigación más importantes y atractivas de la síntesis

orgánica moderna.^{1c} En este contexto, este tipo de transformaciones a partir de diazocompuestos constituye una herramienta muy útil, por ejemplo, en la preparación de productos naturales con actividad biológica^{1,4} o en la funcionalización de esqueletos hidrocarbonados.⁵ Los metales de transición más empleados en este tipo de transformaciones son Cu, Rh, Pd, Fe y Ru. Mediante esta metodología se han podido funcionalizar una variedad de enlaces C–H poco reactivos,^{5a,b} incluyendo los del metano,^{5c} así como enlaces N–H⁶ y O–H⁷ más reactivos. La variante asimétrica, aunque menos extendida, también ha sido desarrollada para esos tres tipos de enlaces.^{8,9}



Esquema II. Mecanismo general propuesto para la reacción de transferencia de carbenos catalizada por un complejo de un metal de transición.

El mecanismo general de la descomposición catalítica de un diazocompuesto en presencia de un complejo de un metal de transición se muestra en el *Esquema II*.^{1a} En la primera etapa del ciclo catalítico tiene lugar la interacción del diazocompuesto con el centro metálico (**A**) dando lugar a un intermedio (**B**), uno de los varios posibles derivados de la

interacción metal-diazo, como se expondrá más adelante. La extrusión de una molécula de N_2 desde **B** induce la formación de la especie metalocarbénica **C** (Paso 2).¹⁰ El metalocarbeno, de naturaleza electrófila, reacciona con el sustrato nucleofílico transfiriéndole la unidad carbénica y, de esta forma, se regenera la especie catalíticamente activa inicial. La detección y/o aislamiento de dichos intermedios metalocarbénicos es de gran importancia ya que posibilita el entendimiento del mecanismo que opera en este tipo de transformaciones.

Durante las últimas dos décadas, nuestro grupo de investigación ha estudiado la capacidad catalítica de los complejos de cobre de fórmula $Tp^x CuL$ (Tp^x = ligando hidrotrospirazoliborato, *Figura I*), en reacciones de inserción de carbenos en enlaces X-H,¹¹ demostrando ser catalizadores muy activos en este tipo de transformaciones. Hay que recordar que existe

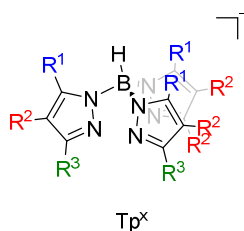
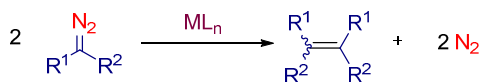


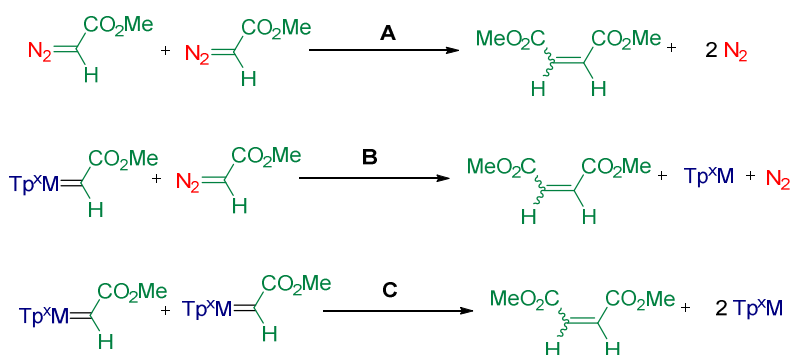
Figura I. Ligando hidrotrospirazoliborato, Tp^x .

una reacción colateral que compite con el proceso de transferencia del carbeno al sustrato: la reacción de acoplamiento de dos unidades de carbeno (*Esquema III*). La estrategia comúnmente empleada para minimizar los efectos de dicha reacción y aumentar los rendimientos de los productos deseados consiste en la adición lenta del diazocompuesto sobre la mezcla de reacción para mantener una baja concentración de dicho reactivo.



Esquema III. Reacción de acoplamiento de la unidad carbénica en presencia de un complejo metálico.

Existen tres posibles vías de formación de las olefinas procedentes del diazocompuesto (*Esquema IV*): i) la reacción de dos moléculas de diazocompuesto en presencia del metal (Ruta A); ii) la reacción del metalocarbeno con una molécula de diazocompuesto (Ruta B); y iii) la reacción de dos especies metalocarbénicas (Ruta C). En 2011, como resultado de una colaboración de nuestro grupo de investigación con el grupo del Prof. Maseras, se estudió el mecanismo del proceso de acoplamiento mediante métodos computacionales empleando catalizadores de cobre y plata con ligandos Tp^x .¹² De forma general, los cálculos teóricos revelaron que la formación del dímero tiene lugar mediante la interacción de la especie metalocarbénica con una molécula de diazocompuesto (Ruta B), originando los correspondientes derivados de fumarato y maleato.



Esquema IV. Posibles rutas de formación de las olefinas derivadas del acoplamiento de dos unidades carbénico.

1. Especies Metalocarbénicas de Cobre.

Aunque los sistemas catalíticos basados en cobre han sido ampliamente empleados en procesos de transferencia de carbeno, el número de especies carbénicas aisladas y/o detectadas de cobre procedentes de diazocompuestos descritas es muy escaso,^{13,14,15} al contrario que para otros metales de transición como Fe,¹⁶ Ru,¹⁷ Os,¹⁸ Co¹⁹ o Rh²⁰ (Figura II). En 2001, Straub y Hoffmann describieron la primera especie carbénica de cobre detectada mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a baja temperatura (-33 °C) (Figura III, a).^{13a} Años más tarde, el grupo de Hoffmann describió otros ejemplos usando di(*p*-nitrofenil)diazometano (Figura III, b)^{13b} o bis(4-clorofenil)metildiazo(4-metoxifenil)acetato (Figura III, c),^{13c} pudiendo confirmar incluso ambas estructuras mediante difracción de rayos X. La primera caracterización estructural de una especie metalocarbénica de cobre mediante difracción de rayos X fue publicada por el grupo de Warren en 2004 (Figura III, d).¹⁴ Finalmente, Peters y Mankad, en 2008,

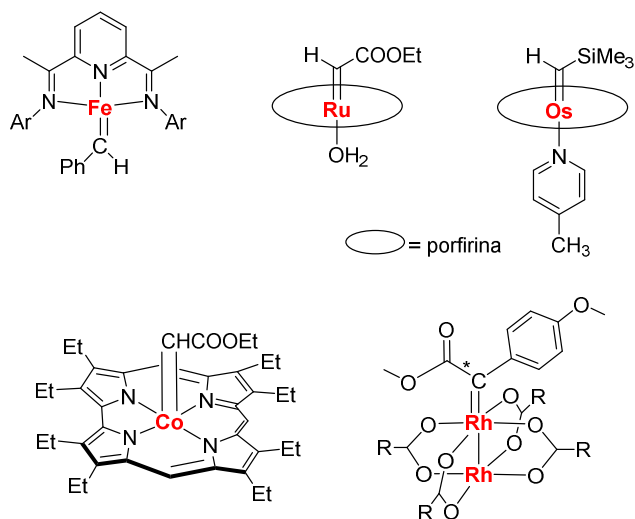


Figura II. Especies metalocarbénicas de Fe,^{16c} Ru,¹⁷ⁱ Os,^{18f} Co^{19a} y Rh^{20a}.

puedieron detectar la especie $[Ph_2B(CH_2P^{tBu}_2)_2]Cu=^{13}CPh_2$ mediante espectroscopia de RMN de ^{13}C usando un diazocompuesto enriquecido en ^{13}C , $N_2^{13}CPh_2$ (Figura III, e).¹⁵

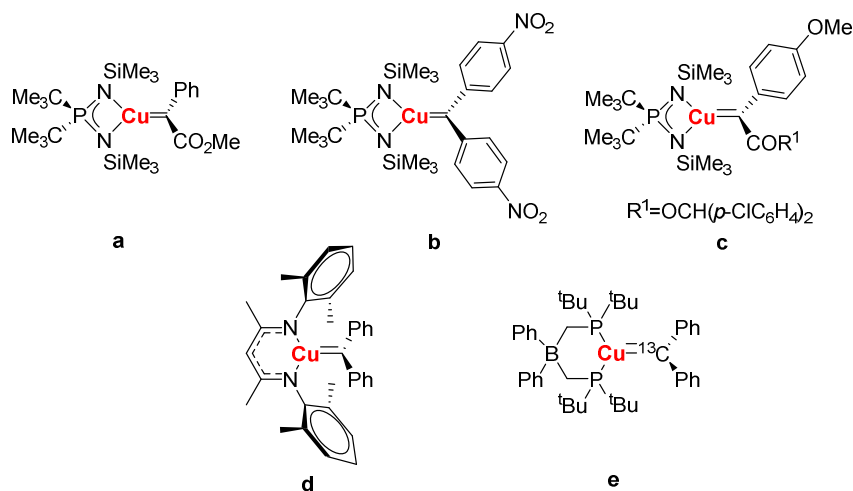


Figura III. Especies metalocarbénicas de cobre procedentes de diazocompuestos.

2. Aductos de Diazocompuestos con Metales de Transición.

En la década de los 80 se produjo un notable desarrollo en el área de la química de los complejos aductos de diazocompuestos,²¹ derribando los postulados existentes hasta entonces sobre la inestabilidad de estos compuestos. Los diazocompuestos pueden presentar diversos modos de coordinación al centro metálico (Figura IV).

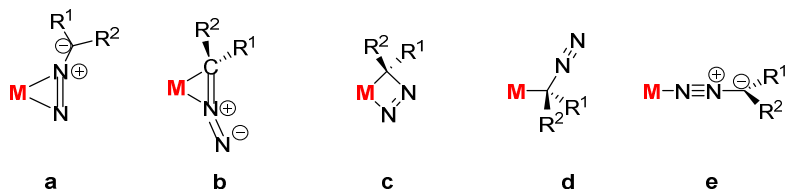


Figura IV. Modos de coordinación del diazocompuesto al centro metálico.

El primer modo de coordinación del diazocompuesto (*Figura IV, a*) consiste en un modo lateral, η^2 -NN. Existen numerosos ejemplos descritos en la bibliografía para la mayoría de los metales de transición. A modo de ejemplo, puede destacarse el aducto de níquel descrito por Hillhouse y Mindiola en 2002 (*Figura V, a*).²² Por otro lado, se han propuesto dos modos posibles de coordinación que todavía no han sido observados: un modo lateral η^2 -NC (*Figura IV, b*) y un metalaciclo de 4 miembros “MCNN” (*Figura IV, c*). Por último, la coordinación del diazocompuesto a través del átomo de carbono en modo η^1 -C (*Figura IV, d*) se propone como el intermedio previo a la pérdida de N_2 y formación del carbeno metálico. Este tipo de intermedio ha sido detectado para un sistema de rodio por el grupo de Kodadek,²³ empleando un diazoacetato de etilo que se coordina al metal a través de un enlace sigma (*Figura V, b*).

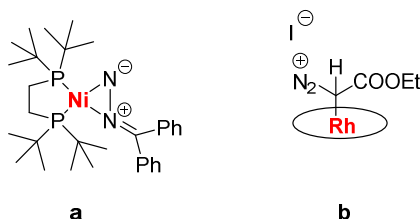


Figura V. Aductos de diazocompuestos con metales de transición.

Cabe indicar que Peters y Mankad describieron, junto con la especie carbénica, el primer ejemplo de un aducto de diazocompuesto de cobre (I) de fórmula $[\text{Ph}_2\text{B}(\text{CH}_2\text{P}^{\text{tBu}_2})_2]\text{Cu}(\eta^1\text{-N}_2\text{CMes}_2)$ (*Figura VI, a*), caracterizado mediante difracción de rayos X, donde el ligando diazo presentaba un modo terminal, η^1 -N (*Figura IV, e*).¹⁵ Este resultado con Cu(I) fue de gran relevancia ya que, en el caso del cobre, se desconocía el tipo de interacción que podría existir entre el diazocompuesto y el metal previa a la etapa de extrusión de nitrógeno a diferencia de lo que ocurría, como ya se ha mencionado, para otros metales de transición. Por último,

cabe señalar que con anterioridad a la contribución de Peters, Hoffmann y colaboradores describieron un aducto de diazocompuesto de cobre(III) resultante de la reducción de una unidad de diazocompuesto quelatante en presencia de un precursor de Cu(I) (*Figura VI, b*).²⁴

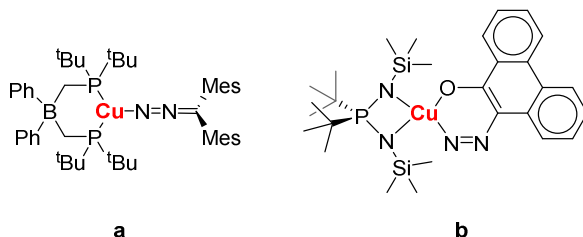


Figura VI. Aductos de Cu(I) y Cu(III) descritos por Peters (a)¹⁵ y Hoffmann (b),²¹ respectivamente.

3. Reacciones de Inserción de Carbenos en Enlaces C–H Catalizadas por Complejos de Metales de Transición.

El mayor reto de las reacciones de activación de enlaces C–H mediante inserción de carbenos se encuentra en la regioselectividad a la hora de activar distintos enlaces de una misma cadena hidrocarbonada. Los mayores avances se han conseguido en las reacciones de tipo intramolecular usando fundamentalmente complejos de rodio.¹ La explicación de la alta regioselectividad en el caso de reacciones intramoleculares se encuentra en el hecho de que el metalocarbeno y el enlace C–H que se va activar se encuentran conectados a través de una cadena carbonada, lo que permite la proximidad de ambos induciendo una reacción altamente regioselectiva en muchos de los casos (*Figura VII*).

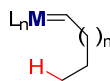
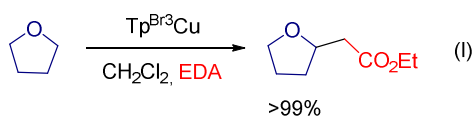


Figura VII. Activación C–H intramolecular.

No obstante, en términos de interés desde el punto de vista de su aplicación potencial, el control de la regioselectividad en las transformaciones intermoleculares es de mucha mayor importancia. Sin embargo, el diseño de sistemas catalíticos donde se alcance un alto control de la regioselectividad en inserciones intermoleculares de carbenos en enlaces C–H es difícil, sobre todo, porque los diazocompuestos más empleados han sido los diazoésteres. Como ya se ha mencionado, los metalocarbenos que se generan se comportan como especies muy electrófilas y el carácter aceptor de electrones del grupo éster refuerza la alta reactividad del carbeno, dando lugar a sistemas caracterizados por una baja regioselectividad entre diferentes enlaces C–H.²⁵ En los últimos años, se han hecho grandes esfuerzos para conseguir catalizadores más selectivos mediante la modificación de su naturaleza.

A diferencia de lo que ocurre con los hidrocarburos, la activación de enlaces C–H en moléculas que contienen heteroátomos, tipo éteres, es altamente regioselectiva, reaccionando preferentemente los enlaces en posición α al heteroátomo (ec. I).^{11e} Dicha regioselectividad se puede explicar sobre la base de la diferencia de los valores de la energía de enlace de un enlace C–H. Así, los valores de esta energía cuando el enlace se encuentra adyacente a un oxígeno²⁶ suelen ser significativamente inferiores (~ 10 kcal/mol) a los de un enlace C–H sin sustituyentes.



4. Ligandos Hidrotrispirazolilborato.

Los ligandos hidrotrispirazolilborato, Tp^x , de naturaleza aniónica, contienen un átomo de boro unido a tres anillos de pirazol (*Figura I*).²⁷ Desde el primer ejemplo descrito en 1966 por Trofimenko,²⁸ el uso de este tipo de ligandos ha ido en aumento y, con ello, la síntesis de una amplia gama de complejos con metales de transición. Hay que destacar la gran versatilidad que presentan debido a la posibilidad de modular las características electrónicas y estéricas del ligando en función de los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 de los anillos de pirazol.

Con el objeto de poder estimar la influencia electrónica que ejercen los sustituyentes en los anillos de pirazol, se hace uso de la espectroscopia infrarroja midiendo la frecuencia de vibración del enlace CO de los aductos de carbonilo, $Tp^x Cu(CO)$.²⁹ Así, los sustituyentes donadores aumentan la densidad electrónica sobre el metal favoreciendo la retrodonación π . Esto provoca una disminución del orden de enlace del ligando CO y, por consiguiente, una disminución del valor de $\nu(CO)$. En el caso de sustituyentes atractores, se produce un aumento del valor de $\nu(CO)$.

En cuanto al efecto estérico de los ligandos Tp^x , éste puede ser evaluado mediante dos parámetros: el ángulo cónico ($360-\alpha$) y el ángulo de cuña (β) (*Figura VIII*). Así, cuanto más grande sea el ángulo cónico y más pequeño el ángulo de cuña, más pequeña será la cavidad catalítica del complejo, como ocurre en el caso del $Tp^{Ms} Cu$.²⁷

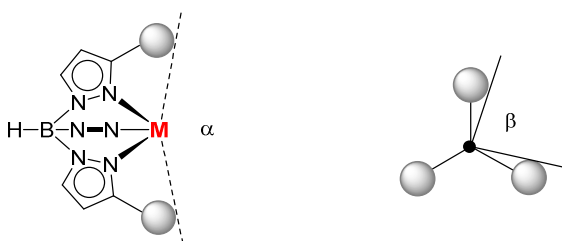


Figura VIII. Ángulos cónico y de cuña de los ligandos Tp^x .

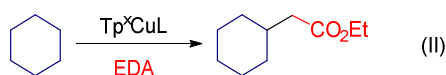
Por otro lado, la forma de coordinación al centro metálico más frecuente es el modo tripodal, observándose en complejos de tipo Tp^xCuL , siendo L un ligando coordinante de tipo olefina, alquino, éter, sulfuro, etc. Por todo ello, el uso de los ligandos Tp^x permite modular la actividad catalítica de los correspondientes complejos de cobre.

5. Complejos de Cu^I con Ligandos Hidrotrispirazolilborato como Catalizadores de Transferencia de Carbenos.

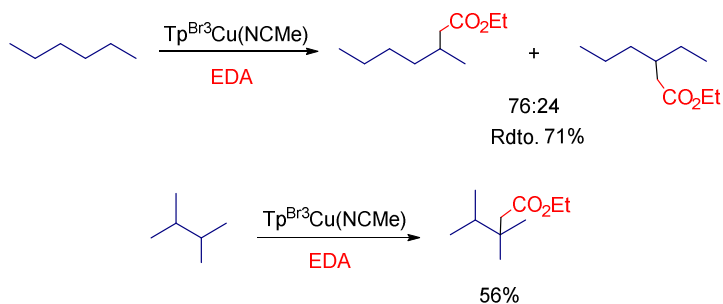
Durante las últimas dos décadas, nuestro grupo de investigación ha estudiado la capacidad catalítica de los complejos de cobre de fórmula Tp^xCuL en reacciones de transferencia de carbeno usando diazoacetato de etilo (EDA) como diazocompuesto en reacciones de adición a dobles y triples enlaces³⁰ o inserción en enlaces X-H.¹¹ La gran eficacia de estos catalizadores no ha permitido, como era de esperar, la observación de intermedios de reacción, lo que propició las investigaciones que se desarrollan en este *Capítulo*.

5.1 Reacciones de Inserción Intermolecular de Carbenos en Enlaces C-H Catalizadas por Complejos Tp^xCuL .

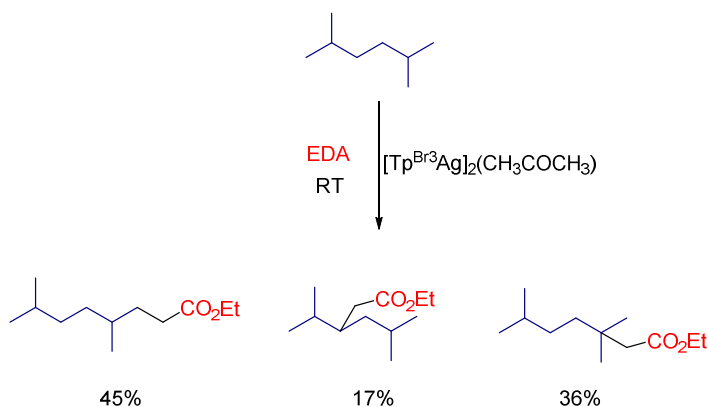
Al comienzo de la década pasada, nuestro grupo describió el uso de catalizadores basados en cobre,^{11c,11e} que contenían ligandos de tipo trispirazolilborato, para la funcionalización de cicloalcanos, obteniéndose rendimientos moderados (*ec. II*). Dichos trabajos constituyeron el resurgimiento del uso del cobre como catalizador para este tipo de transformaciones.



Las investigaciones realizadas por nuestro grupo y por el de Dias³¹ mostraron que algunos complejos de cobre y plata³² con ligandos Tp^x presentaban selectividades comparables con los catalizadores de rodio descritos anteriormente.³³ Los mejores catalizadores Tp^xCu y Tp^xAg descritos tienen una característica común: el metal se encuentra unido a ligando Tp^x que presenta una escasa capacidad donadora y, por tanto, la densidad electrónica del centro metálico es baja. Así, por ejemplo, se encontró que el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ podía promover la funcionalización de cicloalcanos (ciclopentano, ciclohexano) en un rendimiento moderado (50%).^{11c} Sin embargo, este catalizador no fue tan activo en el caso de alcanos con enlaces C–H con energías de enlace superiores.²⁶ Para mejorar la actividad catalítica de los complejos Tp^xCu , nuestro grupo se basó en el trabajo previo de Noël y colaboradores.³⁴ Estos autores descubrieron que los complejos de Rh(II) que contenían ligandos con grupos atractores de electrones unidos al centro metálico proporcionaban las conversiones más altas en la funcionalización de alcanos. Por esta razón, nuestro grupo decidió emplear el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ como catalizador. Este complejo proporcionó rendimientos de moderados a altos de los productos de inserción de la unidad $:\text{CHCO}_2\text{Et}$, procedente del diazoacetato de etilo (EDA), en enlaces C–H tanto de alcanos lineales como ramificados (*Esquema V*). Cabe destacar que, a diferencia del cobre, los complejos análogos de plata son capaces activar enlaces C–H primarios (*Esquema VI*).³²

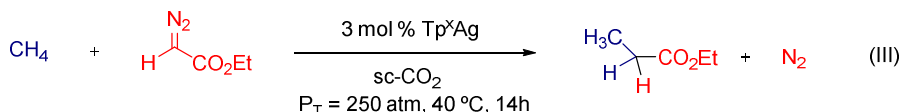


Esquema V. Funcionalización de enlaces C–H con $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador.



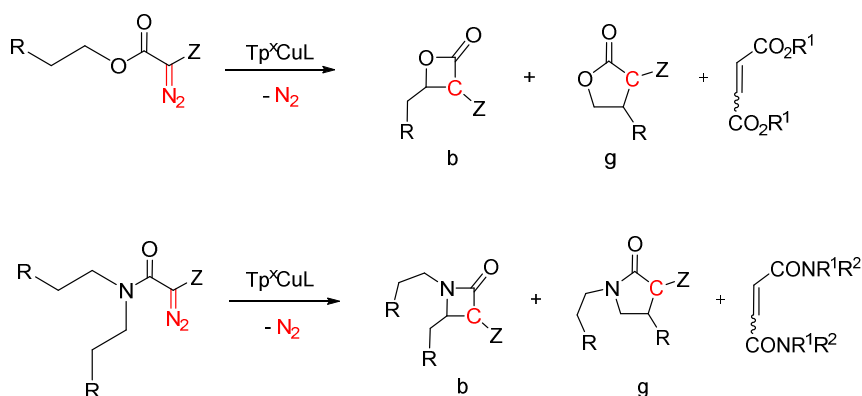
Esquema VI. Funcionalización de enlaces C–H con $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2(\text{CH}_3\text{COCH}_3)$ como catalizador.

Recientemente, en nuestro grupo se han preparado complejos de plata con ligandos Tp^{x} perfluorados que han resultado ser los únicos catalizadores conocidos capaces de inducir la funcionalización de metano y etano en el éster correspondiente, usando como disolvente CO_2 en condiciones supercríticas (*ec. III*).^{5d} Esta transformación es particularmente atractiva ya que permite la conversión de una materia prima C1 como el metano.



5.2 Reacciones de Inserción Intramolecular de Carbenos en Enlaces C-H Catalizadas por Complejos Tp^xCuL .

En el año 2009 nuestro grupo de investigación describió el uso de distintos complejos de tipo Tp^xCu como catalizadores eficientes en la síntesis de lactonas y lactamas vía inserción intramolecular de carbeno en enlaces C-H (*Esquema VII*),³⁵ en un ejemplo de interés dado el escaso uso de sistemas basados en cobre para este tipo de transformaciones.³⁶ Los complejos Tp^*Cu y $\text{Tp}^{\text{Cy,4Br}}\text{Cu}$ dieron lugar a conversiones bajas de los productos deseados y altas en los subproductos de acoplamiento carbeno-carbeno. Los catalizadores más eficientes en la síntesis de lactonas a partir de diazoésteres resultaron ser $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$, llegando, en algunos casos, a rendimientos cuantitativos a temperatura ambiente. La actividad catalítica de dichos catalizadores fue similar y, en algunos casos, superior a la del sistema basado en $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. De manera análoga, se procedió a

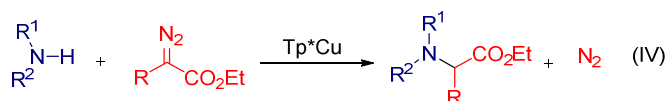


Esquema VII. Síntesis de lactonas y lactamas vía inserción intramolecular C-H.

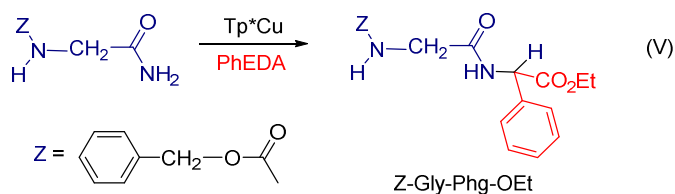
la síntesis de lactamas a partir de diazoacetamidas empleando los mismos catalizadores. Hay que señalar que en la reacción de la diazoacetamida de N,N-dietilo catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$, hubo que calentar a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ para que el diazocompuesto se consumiese por completo (conversión del 88% tras 12 h de reacción a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una relación 41:47 de las β - y γ -lactamas, respectivamente).

5.3 Reacciones de Inserción de Carbenos en Enlaces X–H Catalizadas por Complejos $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$.

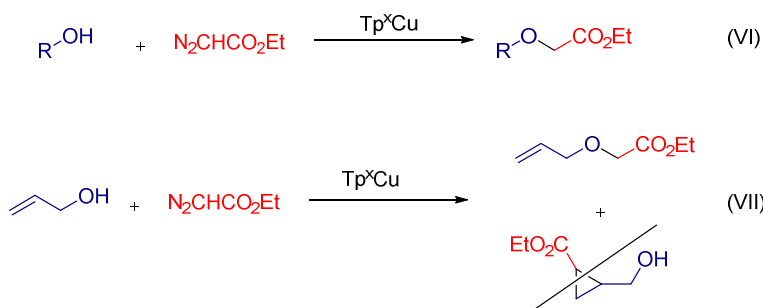
En nuestro grupo de investigación también se ha estudiado el uso de los complejos $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$ como catalizadores en la reacción de inserción de EDA en enlaces polares, tales como las aminas (N–H) o alcoholes (O–H). La inserción de diazoacetato de etilo en el enlace nitrógeno-hidrógeno de aminas condujo a la formación de derivados de glicina. En general, se encontró que el uso de diazocompuestos $\text{RC}(\text{N}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ y aminas en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Tp}^{\text{*}}\text{Cu}$ producía los derivados de aminoácidos correspondientes en rendimientos casi cuantitativos (*ec. IV*).^{6b}



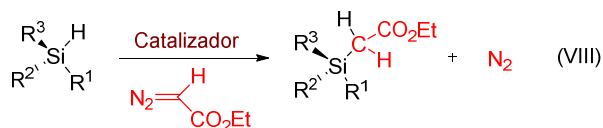
Esta metodología se aplicó también a la síntesis de dipéptidos, mediante la reacción de un aminoácido protegido (forma amido) y el diazocompuesto adecuado, por ejemplo, el fenil diazoacetato de etilo (PhEDA). De esta manera, la inserción exclusiva del compuesto diazo en un enlace N–H del amido proporcionaba el dipéptido Z-gly-Phg-OEt con altos rendimientos (*ec. V*).



Por otro lado, el uso de alcoholes saturados e insaturados como sustratos en la reacción de los mismos con EDA, usando complejos Tp^xCu como catalizadores,³⁷ condujo a la conversión del alcohol en el correspondiente éter con un rendimiento prácticamente cuantitativo. En las *ec. VI* y *VII* se muestran las reacciones de *n*-alcoholes, así como del alcohol alílico, con EDA. Hay que resaltar que en el caso del alcohol alílico no se obtuvo el producto de adición al doble enlace, es decir, la formación de ciclopropano, observándose tan sólo el producto de inserción en el enlace O–H. Este comportamiento no se había descrito con anterioridad para otros sistemas catalíticos.



Por último, nuestro grupo también ha descrito el uso de los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}]_2$ como catalizadores en la transferencia de carbeno a enlaces Si–H (*ec. VIII*).³⁸ Los rendimientos obtenidos fueron de moderados a buenos.



Como ya se ha indicado, en estos años de desarrollo de sistemas catalíticos no se han podido aislar o detectar intermedios de reacción. Sin embargo, sí se han obtenido aductos de la unidad $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ con olefinas,³⁹ alquinos⁴⁰ y sulfuros.⁴¹ (Figura IX). La estabilidad de estos complejos puede ser atribuida al hueco protector que genera los grupos mesitilo de los anillos de pirazol en torno al centro metálico.

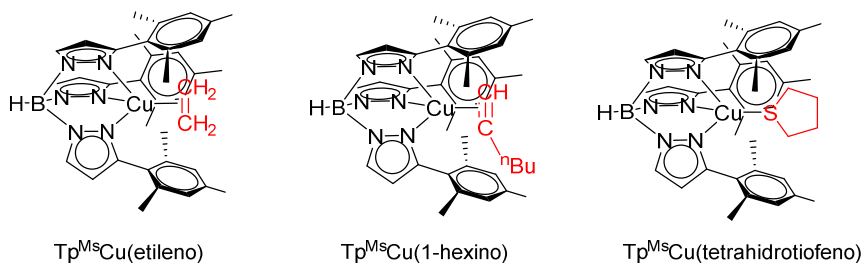


Figura IX. Aductos con el complejo $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}$.

Estas observaciones impulsaron el uso del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ para la detección y/o aislamiento de intermedios metalocarbénicos. En este *Capítulo* se presentan los resultados obtenidos en esta línea de investigación.

Objetivos

i) La detección y/o aislamiento de intermedios en reacciones de transferencia de carbeno desde diazocompuestos usando el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ como precursor catalítico.

ii) Estudiar el mecanismo de reacción de transferencia de carbenos a enlaces X-H (X = O, C).

Resultados y Discusión

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Detección y Aislamiento de Intermedios Metalocarbénicos Procedentes de Diazocompuestos Empleando $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$.

1.1 Diazoacetato de Etilo como Diazocompuesto.

Como se ha mencionado en la *Introducción* de este *Capítulo*, el diazoacetato de etilo (EDA) ha sido ampliamente utilizado en nuestro grupo de investigación en reacciones de transferencia de grupos carbeno con complejos $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$.¹¹ Por ello, el aislamiento de una especie metalocarbénica procedente del EDA resultaría de gran importancia.

Como primer paso de este estudio, se llevó a cabo la reacción del diazoacetato de etilo (EDA) con el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**1**) siguiendo la evolución de la misma mediante Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a baja temperatura. Para ello, se sintetizó $^{13}\text{C}_2$ -diazoacetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,⁴² para luego adicionar un equiv. del mismo sobre una disolución del complejo **1** (0.017 mmol) en 0.5 mL de CD_2Cl_2 a una temperatura de $-80\text{ }^\circ\text{C}$. La *Figura 1* muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Además de las señales del ligando Tp^{Ms} que aparecen ensanchadas debido a la temperatura, aparecen dos dobletes a 4.95 y 4.67 ppm que se corresponden con los protones N_2^{13}CH de los dos isómeros del EDA a baja temperatura, *s-cis* y *s-trans* (*Figura 2*).

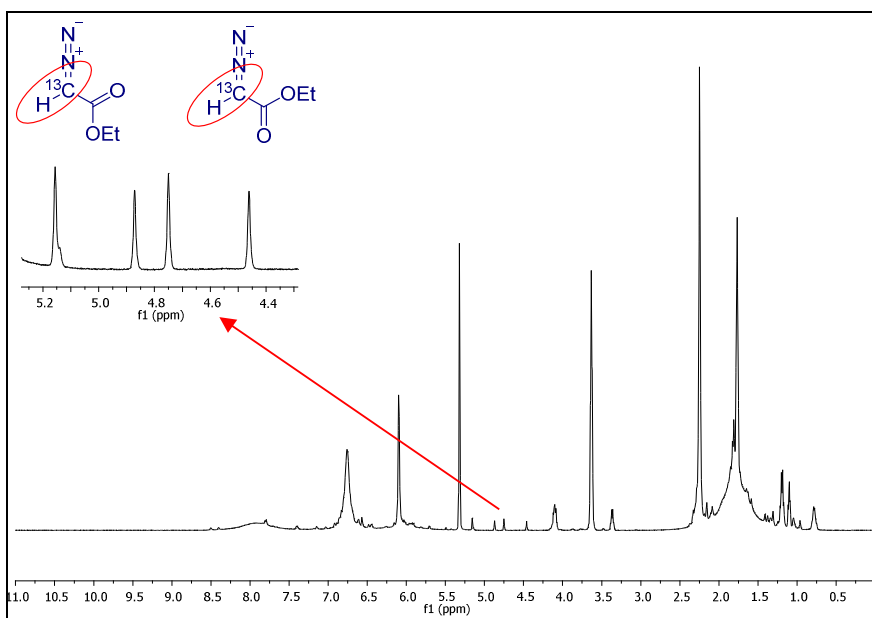


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H de la reacción entre $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -diazoacetato de etilo en CD_2Cl_2 (500 MHz, -70°C).

Por otro lado, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observa la aparición de las señales típicas de las olefinas derivadas del acoplamiento de dos unidades carbénicas (Figura 3). El incremento de la temperatura hasta la ambiente no supuso cambio alguno en la mezcla de reacción, a excepción de la desaparición del diazocompuesto y la subsiguiente formación de dichas olefinas. Por tanto, no se han observado intermedios de reacción con EDA como fuente de carbeno en el intervalo de temperaturas estudiado (-80°C a temperatura ambiente).

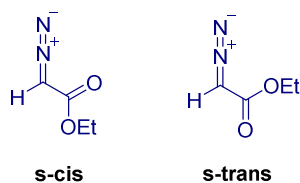


Figura 2. Isómeros *s-cis* y *s-trans* del EDA a baja temperatura.⁴²

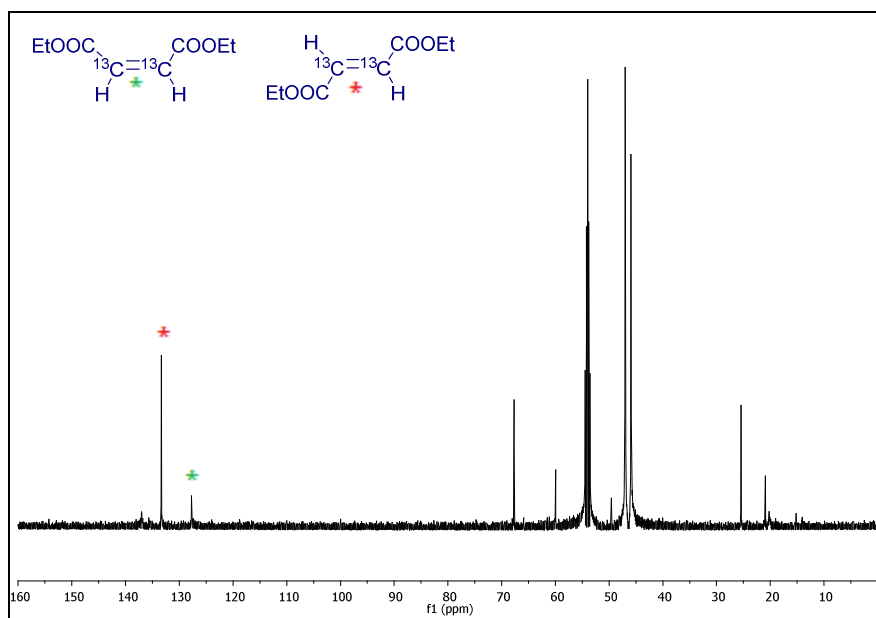


Figura 3. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -diazoacetato de etilo en CD_2Cl_2 (125 MHz, $-70\text{ }^\circ\text{C}$).

1.2 2-Fenil-2-Diazoacetato de Etilo como Diazocompuesto. Síntesis y Caracterización de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (2).

Se decidió emplear un diazocompuesto más voluminoso, como es el fenildiazoacetato de etilo (PhEDA), con el fin de evitar o, al menos, desfavorecer la reacción de dimerización. Para ello se llevó a cabo la reacción del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**1**) con PhEDA a baja temperatura (*ec. 1*). El procedimiento experimental consistió en la adición de un equiv. de PhEDA sobre una disolución del complejo **1** (0.14 mmol) disuelto en 5 mL de tolueno a $-35\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Durante ese tiempo, la disolución se vuelve de un color rojo intenso sin evolución aparente de nitrógeno molecular (*Figura 4*). Tras

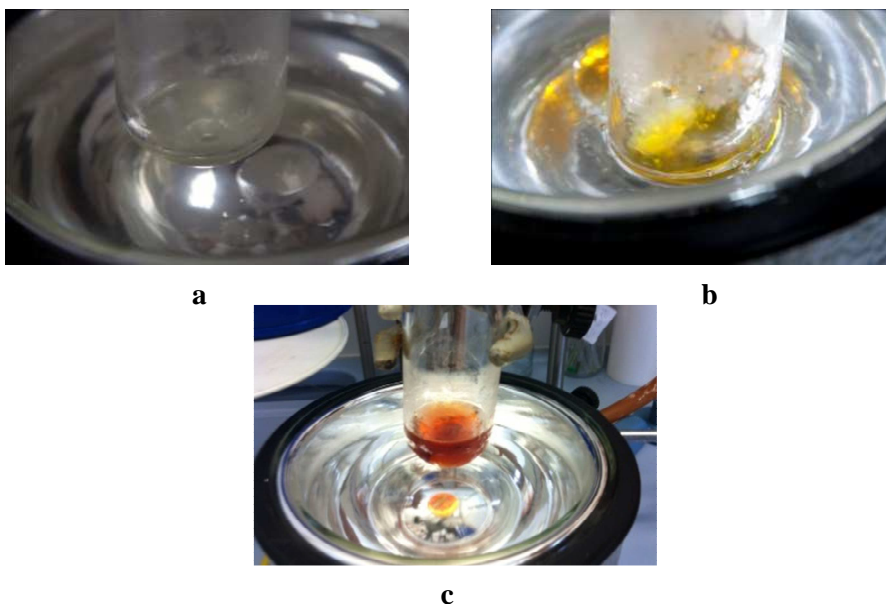
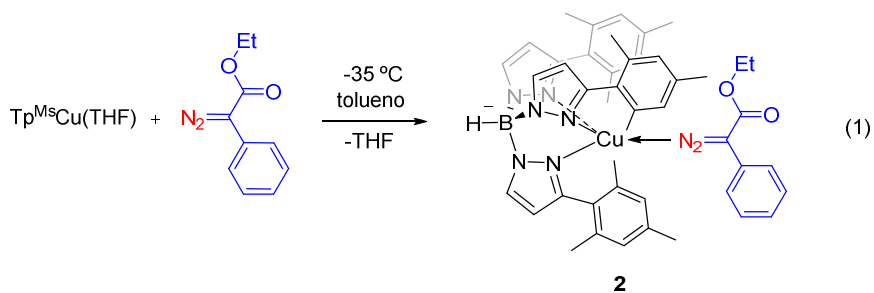


Figura 4. Reacción del complejo **1** con el PhEDA en CH_2Cl_2 : (a) disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$, (b) disolución de PhEDA y (c) mezcla de reacción.

crystalizar desde una mezcla de tolueno/éter de petróleo en proporciones 1:2, se obtuvo un sólido cristalino de color rojo intenso cuyos datos espectroscópicos de IR y RMN permiten proponer la composición $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**). El espectro FTIR del sólido cristalino muestra una absorción a 2046 cm^{-1} , atribuible al grupo $\text{N}_2\text{C-}$ coordinado, muy cercana a la observada en el espectro del PhEDA libre ($\nu_{\text{N}_2} = 2089\text{ cm}^{-1}$). Por otro lado, el espectro de RMN de ^1H es consistente con la

existencia del ligando Tp^{Ms} y una unidad $\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$. Así, la presencia de dos resonancias distintas correspondientes a los metilos del ligando Tp^{Ms} en proporciones 2:1 está de acuerdo con que los tres anillos de pirazol se igualen debido a la rotación del ligando diazo en disolución. En el espectro de RMN de ^1H registrado a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (*Figura 5*), los protones de los fragmentos CH_3 y CH_2 del grupo etoxi del ligando aparecen como un triplete a 1.26 ppm y un cuartete a 4.15 ppm, respectivamente. Las integrales de estas señales respecto a las de los metilos del grupo mesitilo a 1.88 y 2.04 ppm evidencian la presencia de una única molécula de diazocompuesto en el complejo.

Para localizar de manera fidedigna la resonancia del carbono que soporta el grupo diazo, se llevó a cabo la reacción a escala de RMN del complejo **1** con el diazocompuesto PhEDA enriquecido en ^{13}C , sintetizado mediante el procedimiento descrito ya en la bibliografía.^{42,43} De esta forma, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (*Figura 6*) se pudo observar la señal correspondiente a dicho carbono ($\text{N}_2^{13}\text{CPh}$) del aducto de diazocompuesto, que aparece como un singlete a 67.9 ppm, similar al carbono correspondiente del PhEDA libre (63.1 ppm).

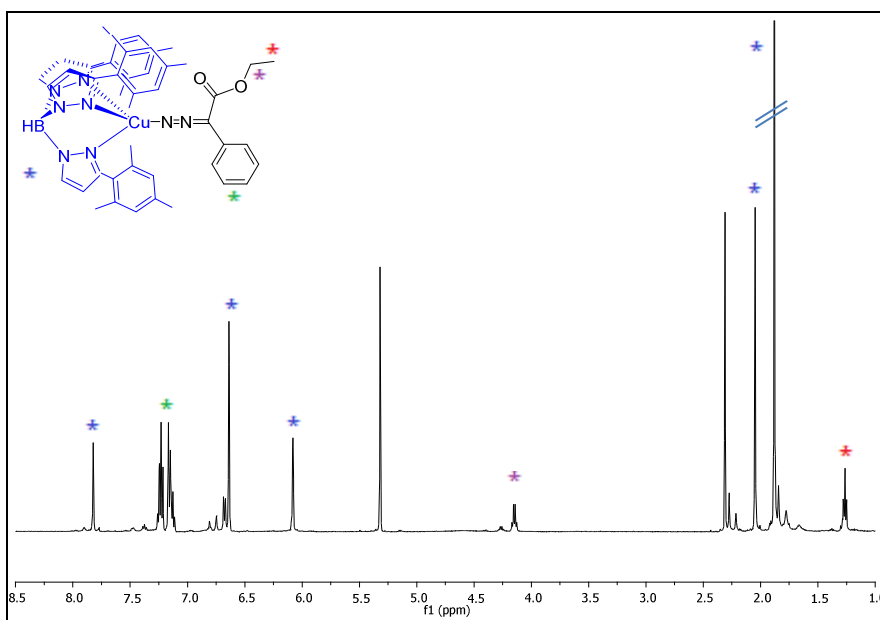


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**) (CD_2Cl_2 , -40 °C, 500 MHz)

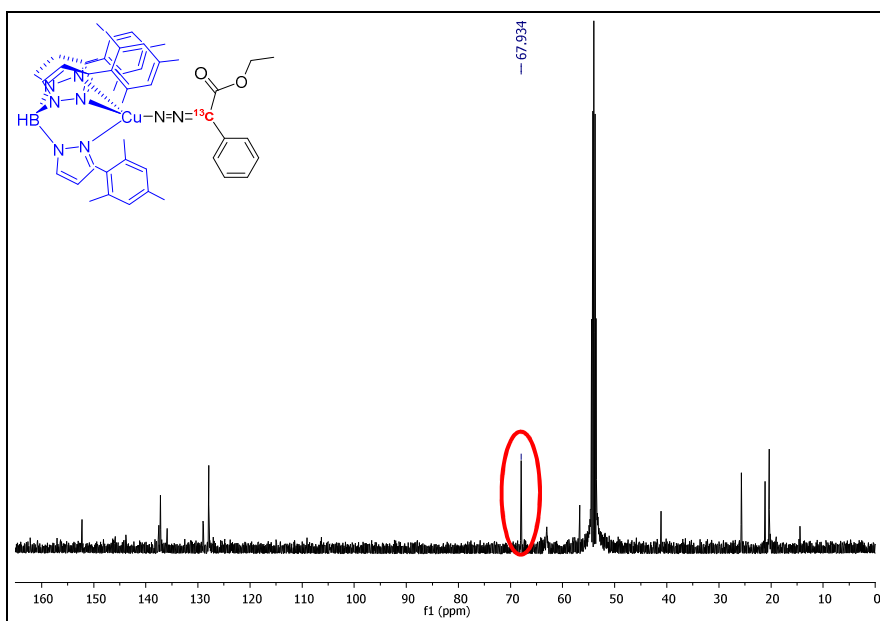


Figura 6. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -2-diazo-2-fenilacetato de etilo (CD_2Cl_2 , -40 °C, 125 MHz)

Como se muestra en la *Figura 7*, su estructura molecular se confirmó mediante análisis por difracción de rayos X. En ella se observa la presencia del ligando diazocompuesto unido al centro metálico a través de un átomo de nitrógeno en modo terminal η^1 . El complejo **2** representa el tercer ejemplo de diazoadocto de Cu(I) descrito en la bibliografía. Como

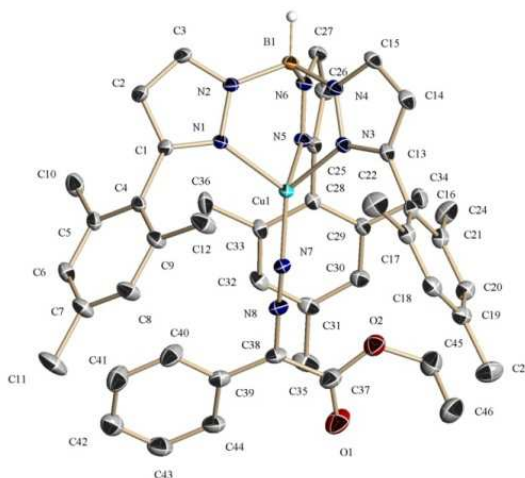


Figura 7. Estructura cristalina del aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**).

se ha mencionado en la *Introducción* de este *Capítulo*, los dos primeros ejemplos fueron descritos por el grupo de Peters usando ligandos voluminosos de tipo bis(fosfino)boratos, originando los complejos $[\text{Ph}_2\text{B}(\text{CH}_2\text{P}^{\text{tBu}})_2]\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{SiMe}_3)_2]$ y $[\text{Ph}_2\text{B}(\text{CH}_2\text{P}^{\text{tBu}})_2]\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{CMes}_2]$ (*Figura 8*).¹⁵ La geometría alrededor del centro metálico en estos dos aductos es trigonal plana, a diferencia del complejo **2** que presenta una geometría tetraédrica debido a la coordinación κ^3 del ligando Tp^{Ms} . De hecho, el complejo **2** es el primer ejemplo de aducto de diazocompuesto de Cu(I) con dicha geometría alrededor del centro metálico. Al igual que ocurre para otros aductos de diazocompuestos, tanto las distancias de enlace N(7)–N(8) (1.1371(18) Å) y N(8)–C(38)

(1.322(2) Å) como el ángulo de enlace N(7)-N(8)-C(38) (178.59(17)°) del complejo **2** presentan valores similares a los encontrados para el diazocompuesto libre.^{13b,13c,44} Por otro lado, y de manera análoga al complejo $[\text{Ph}_2\text{B}(\text{CH}_2\text{P}^{\text{tBu}})_2]\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{CMes}_2]$, el ángulo de enlace N(8)-N(7)-Cu(1) se desvía ligeramente de la linealidad (161.17(13)°). No obstante, los datos demuestran que los átomos de N(7) y N(8) presentan una hibridación aproximada a la de tipo sp y que el PhEDA se comporta como un ligando donador σ sin ninguna contribución significativa de retrodonación π desde el metal hasta el diazocompuesto.⁴⁵

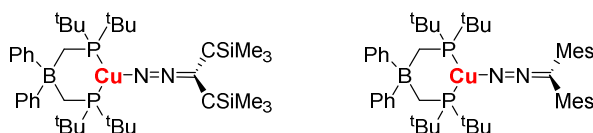


Figura 8. Aductos de diazocompuestos de Cu(I) descritos por el grupo de Peters.¹⁵

Para determinar si la existencia de este aducto era exclusiva del fragmento $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$, se decidió llevar a cabo la detección *in situ* de otros aductos de diazocompuestos empleando otros complejos de cobre con ligandos homoscorpionato, Tp^xCu : $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**3**), $(\text{Tp}^*\text{Cu})_2$ (**4**) y $[\text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}]\text{Cu}(\text{Acetona})$ (**5**) (Figura 9). Hay que señalar que el estudio con el complejo **5** se ha llevado a cabo en colaboración con el grupo del Prof. M. Etienne de la Universidad de Toulouse.

De manera general, la adición de 3 equiv. de $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$ a una disolución del correspondiente Tp^xCuL en 0.5 mL de diclorometano deuterado a baja temperatura dio lugar al aducto de diazocompuesto correspondiente $\text{Tp}^x\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{-}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (Véase los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en *Métodos Experimentales*). Las señales correspondientes al carbono $\text{N}_2\text{-}^{13}\text{CPh}$ de los diferentes aductos de

diazocompuesto se observaron a: 67.3 ppm en el caso del $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (a $-20\text{ }^\circ\text{C}$), 65.1 ppm para $\text{Tp}^*\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (a $10\text{ }^\circ\text{C}$) y 66.9 ppm para $[\text{F}_{12}\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{Ph}}]\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (a $-80\text{ }^\circ\text{C}$).

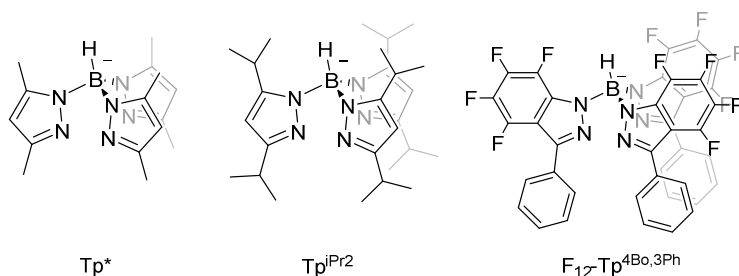
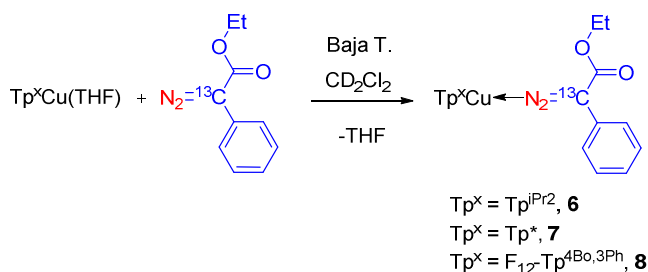


Figura 9. Formación de aductos de diazocompuestos del tipo $\text{Tp}^x\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**6-8**).

1.3 Detección de las Especies Metalcarbénicas de Tipo $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ Mediante Espectroscopia de RMN.

La generación *in situ* del complejo **2** a partir de **1** y 3 equiv. de PhEDA ha permitido realizar un estudio mediante espectroscopia de RMN a temperatura variable para detectar las diferentes especies que se forman en esta reacción. A $-40\text{ }^\circ\text{C}$, tan solo las resonancias de **2** y del PhEDA en exceso son observables. Cuando se incrementó la temperatura hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, apareció la señal correspondiente al producto de inserción del grupo

carbeno en el enlace O–H del agua (73.2 ppm, $^{13}\text{CH–OH}$),⁴⁶ si bien con una intensidad pequeña. Al aumentar progresivamente la temperatura hasta los +10 °C, la señal correspondiente al producto de activación O–H aumenta notablemente a la vez que aparecen las señales correspondientes a las olefinas derivadas del acoplamiento de dos grupos $\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ (137.8 ppm, $^{13}\text{C}=\text{C}$)⁴⁷ y la azina $\text{EtO}_2\text{C(Ph)C=N–N=C(Ph)CO}_2\text{Et}$ (163.0 ppm, $^{13}\text{C=N–N}=\text{C}$)⁴⁸ (Figura 10). Sin embargo, es la resonancia que aparece a 248.5 ppm la más interesante, que puede atribuirse al carbono carbénico de la especie metalocarbénica $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ (**9**). Dicha asignación surge de la comparación con los carbonos carbénicos de otras especies similares descritas en la bibliografía por Hofmann (δ 229.9 ppm),^{13a} Barluenga (δ 276.5 ppm)⁴⁹ y Warren (δ 253.1 ppm).¹⁴ El carbeno-complejo de Peters, no obstante, presenta un valor de δ significativamente superior, 331.5 ppm.¹⁵ La caracterización completa de la especie **9** se ha llevado a cabo mediante experimentos de heterocorrelación $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ del tipo g-HSQC y g-HMBC (Véase *Métodos Experimentales*).

La detección de la especie metalocarbénica $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ (**9**) no fue exclusiva para el fragmento $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$. De manera análoga, el incremento de la temperatura permitió observar, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, las señales correspondientes al carbono carbénico de las especies metalocarbénicas procedentes de los diazoadductos **6-8**: $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ (**10**, 0 °C, 233.9 ppm); $\text{Tp}^*\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$, (**11**, 20 °C, 236.9 ppm) y $[\text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}]\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$ (**12**, -20 °C, 268.4 ppm).

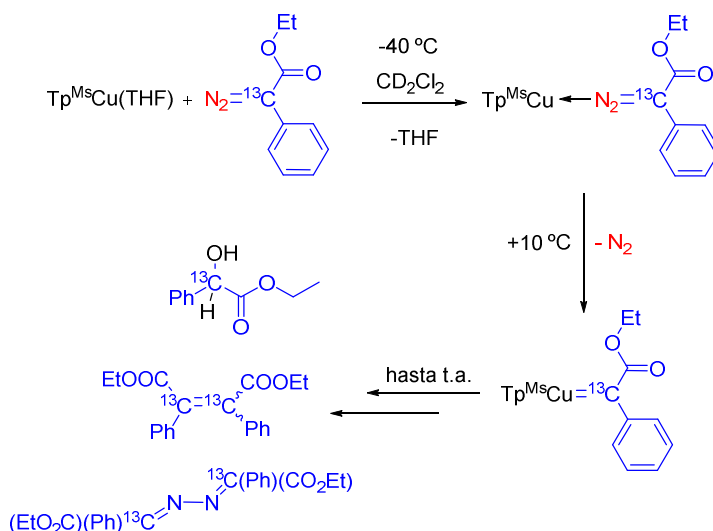


Figura 10. Reacción del $\text{N}_2=^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ y el complejo **1**. Formación de las diferentes especies observadas mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a diferentes temperaturas.

Sin embargo, a diferencia de la especie **9**, no se ha podido completar la caracterización mediante RMN de todos los intermedios metalcarbénicos detectados para los distintos complejos Tp^xCu , debido a la formación de los productos secundarios (*Figura 11*), como la azina $[(\text{CO}_2\text{Et})(\text{Ph})^{13}\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$,⁴⁸ las olefinas procedentes del acoplamiento de dos unidades carbénicas, 2,3-difenilmaleato de dietilo y 2,3-difenilfumarato de dietilo,⁴⁷ el producto de inserción en el enlace O–H del agua, mandelato de etilo,⁴⁶ y la doble inserción en el enlace O–H del agua, 2,3-difenilsuccinato de dietilo.⁵⁰ A pesar de ello, los experimentos bidimensionales de heterocorrelación $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ han permitido asignar algunas de las resonancias de las especies metalcarbénicas (Véase *Métodos Experimentales*).

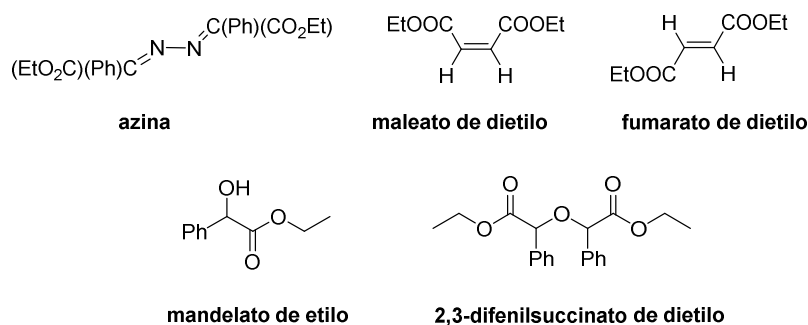


Figura 11. Productos secundarios detectados por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

La *Figura 12* muestra la región del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ donde aparecen las señales de los carbonos carbénicos ($\text{Cu}=\text{C}$) de las especies $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$. Como se puede apreciar, el desplazamiento químico del carbono carbénico aumenta en el sentido $\text{Tp}^{\text{iPr}_2} < \text{Tp}^{\text{Me}_2} < \text{Tp}^{\text{Ms}} < \text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}$. Además, existe una buena correlación entre la densidad electrónica del centro metálico y el desplazamiento químico del carbono carbénico encontrado para las distintas especies metalocarbénicas. Así, una disminución de la densidad electrónica sobre el metal debido a la presencia de grupos atractores en el ligando Tp^x provoca un desapantallamiento del carbono carbénico por lo que la señal en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se desplaza a frecuencias más altas. Como se ha mencionado en la *Introducción* de este *Capítulo*, la densidad electrónica sobre el centro metálico puede estimarse mediante la medición de la frecuencia de vibración del enlace CO de los aductos de tipo $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$.⁵¹ En efecto, existe una buena correlación entre los valores de $\nu(\text{CO})$ para los distintos complejos de cobre y el desplazamiento químico de los carbonos carbénicos de las especies $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$, como se muestra en la *Tabla 1* y *Figura 13*.

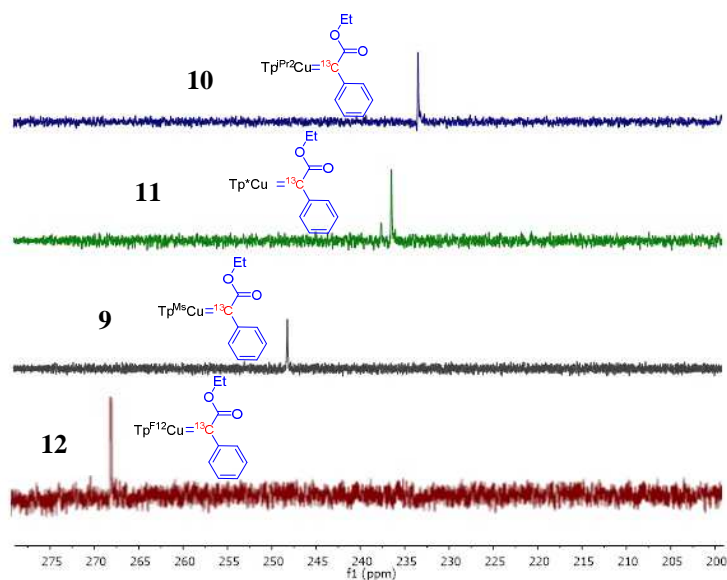


Figura 12. Región en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ donde aparecen los carbonos carbénicos de los complejos **9-12**.

Tabla 1. Valores de $\nu(\text{CO})$ de los aductos $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ y δ del carbono carbénico de las especies $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$.

Ligando Tp^x	$\nu(\text{CO})$ en $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ (cm^{-1})	δ ^{13}C carbénico (ppm)
Tp^{iPr_2}	2056	233.9
Tp^*	2060	236.8
Tp^{Ms}	2079	248.5
$\text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}$	2113	268.4

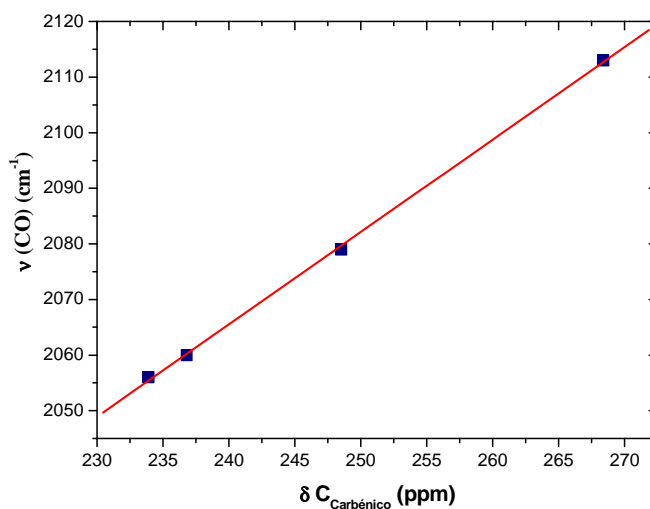
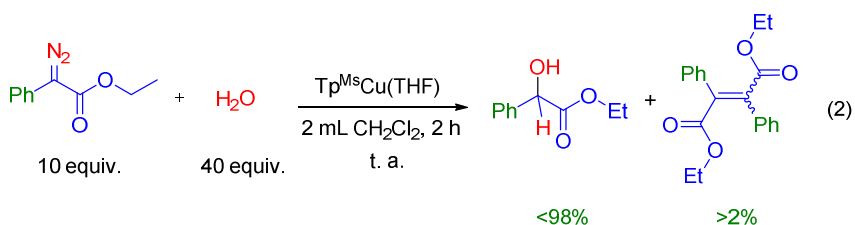


Figura 13. Plot de los valores de $\nu(\text{CO})$ de los aductos $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ vs δ del carbono carbénico de las especies $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$.

Es importante destacar que estas especies representan el primer ejemplo de especies metalocarbénicas de $\text{Cu}(\text{I})$, a partir de un diazocompuesto, en las que el metal se encuentra unido a un ligando tricoordinado y el centro metálico presenta una geometría tetraédrica. Por el contrario, los otros ejemplos descritos en la bibliografía contienen un ligando bidentado y su centro metálico exhibe una geometría trigonal plana.¹⁵

2. Estudio Cinético de la Reacción de Inserción en el Enlace O-H del Agua Usando PhEDA y Catalizada por $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (1).

La reacción entre el PhEDA y el H_2O catalizada por el complejo **1** a temperatura ambiente dio lugar mayoritariamente al producto de inserción en el enlace O–H del agua (98% de rendimiento) (*ec.* 2).



Para obtener información relativa al mecanismo de esta reacción, se han llevado a cabo estudios cinéticos en los que se han medido la evolución de dinitrógeno durante la reacción del PhEDA y el H₂O catalizada por el complejo **1**.

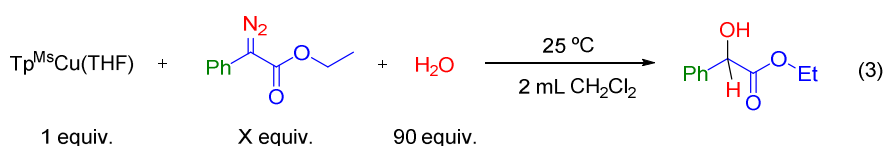
Los experimentos cinéticos se han realizado mediante el dispositivo que aparece en la *Figura 14*. Mediante el mismo se mide el aumento de la presión en el matraz de reacción debido al N₂ gas liberado en la descomposición catalítica del PhEDA. De esta forma se obtienen las gráficas de evolución de nitrógeno que aparecen en esta *Memoria*. Un ajuste de los datos experimentales en una función de crecimiento exponencial proporciona el valor de la constante k_{obs} para cada experimento realizado.



Figura 14. Dispositivo para la medición de la evolución de nitrógeno.

2.1 Efecto de la Concentración del Diazocompuesto PhEDA.

Para estudiar la influencia de la concentración de PhEDA sobre la velocidad de reacción, se llevaron a cabo tres experimentos adicionando tres cantidades distintas de PhEDA en cada uno de ellos (0.1 mmol, 0.3 mmol y 0.6 mmol) con la ayuda de una microjeringa, sobre una mezcla del catalizador $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.01 mmol) y 90 equiv. (0.9 mmol) de H_2O en 2 mL de diclorometano a 25 °C (*ec. 3*).



Así, a partir de los valores de las constantes k_{obs} (*Tabla 2*) que se extraen del ajuste de los datos experimentales (*Figura 15*) se puede afirmar que existe un efecto negativo en la velocidad de evolución de N_2 al aumentar la concentración de PhEDA en el medio de reacción. Ello podría estar de acuerdo con la formación del aducto de diazocompuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**), descrito previamente, en un paso que no está en el camino de liberación de nitrógeno.

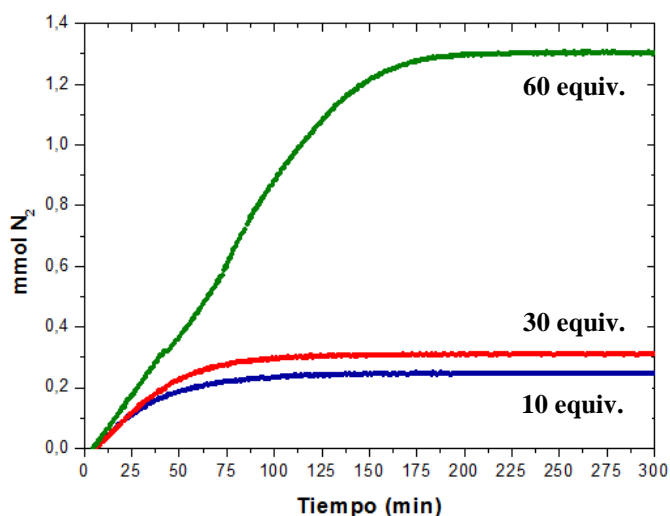


Figura 15. Curvas de la evolución de N_2 en la reacción de PhEDA y H_2O catalizada por el complejo **1** variando la concentración de PhEDA.

Tabla 2. Valores de k_{obs} obtenidos con diferentes cantidades de PhEDA añadido.

[1] (equiv.)	PhEDA (equiv.)	H_2O (equiv.)	T(°C)	k_{obs} (min^{-1})
1	10	90	25	$6.27(2) \times 10^{-4}$
1	30	90	25	$5.04(9) \times 10^{-4}$
1	60	90	25	$2.21(2) \times 10^{-4}$

2.2 Efecto de la Concentración de H_2O Presente en el Medio.

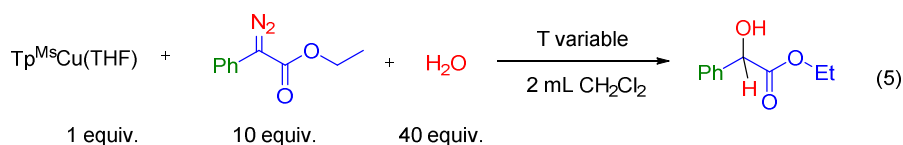
Mediante un procedimiento similar al anteriormente descrito se estudió la influencia de la cantidad de agua presente en el medio de reacción. Así, se adicionaron con la ayuda de una microjeringa 30 equiv. de PhEDA (0.3 mmol) sobre una disolución del catalizador $Tp^{Ms}Cu(THF)$ (0.01 mmol) y tres cantidades distintas de H_2O (0.9 mmol, 1.8 mmol y 2.7 mmol) en 2 mL de diclorometano a 25 °C (*ec.* 4).

Tabla 3. Valores de k_{obs} obtenidos con distintas concentraciones de H₂O.

[1] (equiv.)	PhEDA(equiv.)	H ₂ O (equiv.)	T(°C)	k_{obs} (min ⁻¹)
1	30	90	25	5.04(9) x 10 ⁻⁴
1	30	180	25	4.40(6) x 10 ⁻⁴
1	30	270	25	4.59(6) x 10 ⁻⁴

2.3 Efecto de la Temperatura.

Por último, se abordó el estudio del efecto de la temperatura sobre la reacción del PhEDA y H₂O catalizada por el complejo **1**. De esta manera, se realizaron 4 experimentos a 5, 15, 25 y 35 °C, respectivamente, añadiendo 10 equiv. de PhEDA (0.1 mmol) sobre una mezcla del catalizador Tp^{Ms}Cu(THF) (0.01 mmol) y 40 equivalentes (0.4 mmol) de H₂O en 2 mL de diclorometano (*ec.* 5).



La *Figura 17* muestra el efecto de la temperatura en la cinética de evolución de N₂. De los valores de k_{obs} (*Tabla 4*) a distintas temperaturas puede realizarse el ajuste a la ecuación de Eyring (*Figura 18*) a partir de la cual se obtuvieron los valores de entalpía y entropía de activación siguientes: $\Delta H^\ddagger = 10.3(1)$ Kcal·mol⁻¹ y $\Delta S^\ddagger = -47.4(4)$ cal·mol⁻¹·K⁻¹. Este último valor apunta hacia la naturaleza asociativa de la etapa determinante del mecanismo de reacción. Hay que señalar que este valor de entropía tan negativo se observa en reacciones similares descritas en la bibliografía. Así, los autores Kochi y Salomon describieron la reacción de

ciclopropanación de 1-hexeno con EDA catalizada por $\text{Cu}^{\text{I}}\text{OTf}$, proporcionando un valor de $\Delta S^\ddagger = -8.90 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Dicho valor se atribuyó a la formación de aductos de olefina, siendo la descoordinación de la misma el paso determinante de la velocidad.⁵² Por otro lado, Warren y colaboradores aportaron valores negativos de la entropía de activación ($\Delta S^\ddagger = 32.3(9) \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) en la reacción entre el carbeno de cobre $(\text{NN})\text{Cu}=\text{CPh}_2$ y estireno, por lo que se concluyó que la reacción

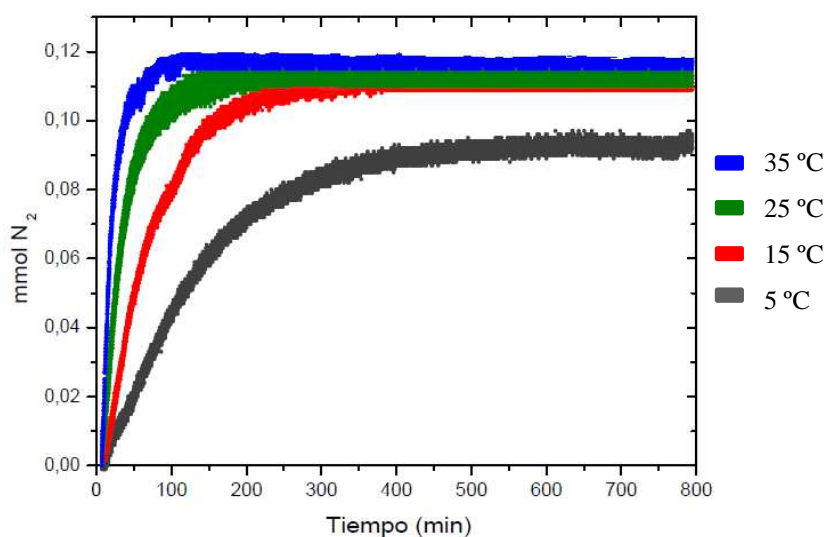


Figura 17. Curvas de la evolución de N_2 en la reacción de PhEDA y H_2O catalizada por el complejo **1** variando la temperatura.

Tabla 4. Valores de k_{obs} obtenidos a distintas temperaturas.

[1] (equiv.)	PhEDA(equiv.)	H_2O (equiv.)	T(°C)	k_{obs} (min^{-1})
1	10	40	5	$8.82(9) \times 10^{-5}$
1	10	40	15	$2.77(6) \times 10^{-4}$
1	10	40	25	$3.77(3) \times 10^{-4}$
1	10	40	35	$5.41(2) \times 10^{-4}$

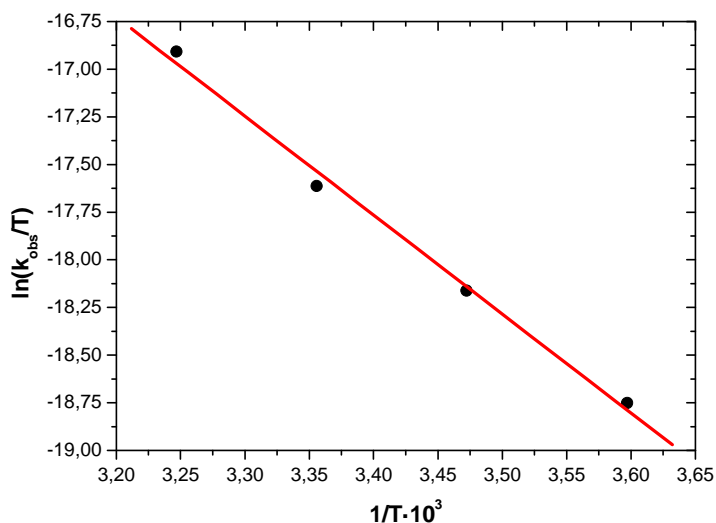
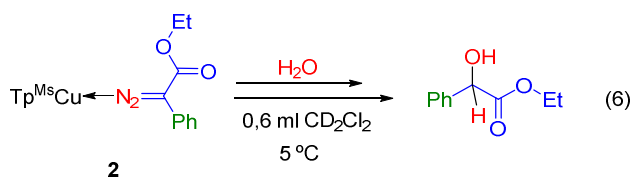


Figura 18. Representación de Eyring de la reacción de descomposición del PhEDA catalizada por el complejo **1** en presencia de H₂O.

transcurría mediante un mecanismo asociativo.¹⁴ Por último, cabe indicar que Alonso y García también determinaron una entropía de activación negativa ($\Delta S^\ddagger = -25 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) de la reacción de inserción de carbeno en enlaces C–H de dioxano catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, usando EDA como diazocompuesto,⁵³ lo que les llevó a proponer que la etapa determinante de la velocidad no involucraba pérdida de N₂. En buen acuerdo con estos precedentes bibliográficos, de los datos obtenidos en nuestro sistema catalítico también cabría postular un paso asociativo como el determinante de la velocidad de la reacción.

2.4 Estudio Cinético de la Evolución de N_2 a partir del Aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ (**2**).

De manera adicional, se llevó a cabo el estudio de la evolución de N_2 a partir del diazo-aducto aislado $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ (**2**). El procedimiento experimental consistió en la preparación, bajo atmósfera inerte, de una disolución del complejo **2** en 0.6 mL de CD_2Cl_2 ($[\mathbf{2}] = 7.8 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) a $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ (*ec. 6*). La mezcla de reacción se introdujo en un baño termostatzado a $5 \text{ }^\circ\text{C}$. La evolución de N_2 fue inmediata, cesando tras 5 minutos (*Figura 19*). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se analizó mediante RMN de ^1H y se observó la formación del producto derivado de la inserción de carbeno en el enlace O–H del H_2O , debido a la presencia de agua en el disolvente.



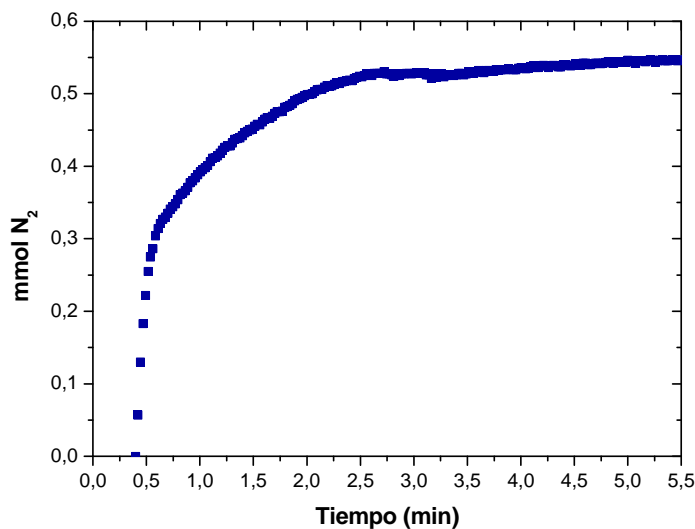


Figura 19. Cinética de descomposición del aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$, (2) en presencia de H_2O a $5\text{ }^\circ\text{C}$.

Hay que indicar que esta reacción se llevó a cabo en presencia de un 15% de diazocompuesto libre ya que cocrystaliza con el complejo **2**. A pesar de ello, la reacción de evolución de N_2 fue muy rápida ya que se requiere de un gran exceso de diazocompuesto (como en el caso de las condiciones catalíticas que se han descrito anteriormente) para enlentecer la velocidad de la reacción.

Sobre la base de los datos experimentales, podemos proponer que el aducto de diazocompuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ no está involucrado en el ciclo catalítico sino que es el reservorio de la especie catalíticamente activa. De esta forma, el equilibrio de formación de dicho aducto regula la cantidad de especie catalíticamente activa ($\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$) presente en el ciclo catalítico para llevar a cabo la funcionalización del enlace O–H del agua.

3. Propuesta Mecanística Para la Reacción de Inserción en el Enlace O–H del Agua Usando PhEDA y Catalizada por el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**1**).

Sobre la base de todos los datos obtenidos, se ha construido la propuesta mecanística que se muestra en la *Figura 20*. El primer paso consiste en la disociación del ligando THF del complejo **1** para generar el intermedio electrónica y coordinativamente insaturado de $16 e^-$, $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ (**1a**). Dicho intermedio interacciona con el PhEDA formando el aducto de diazocompuesto **2**. El intermedio **1a**, similar a otras especies que han sido propuestas por medio de cálculos de DFT⁵⁴ mediante una descoordinación de una base de Lewis, puede interaccionar con el diazocompuesto mediante la coordinación de éste a través del átomo de C en α al grupo N_2 , dando lugar al intermedio **1b**, el cual se encuentra en un equilibrio menos favorecido hacia su formación que en el caso de la formación del aducto **2**. Este hecho está de acuerdo con los datos cinéticos obtenidos de los estudios de evolución de N_2 , donde se observa que el aumento de la concentración de PhEDA provoca una disminución de la velocidad de la reacción de funcionalización del enlace O–H del agua. Ello también apoyaría una formación preferente del aducto **2**. En ausencia de PhEDA libre, la funcionalización del agua es rápida, indicando que las especies **1a**, **2** y **1b** en equilibrio garantizan la suficiente cantidad de **1b** para generar la especie metalocarbénica **9**. Recuérdese que dicha especie **9** se genera *in situ* con tan sólo 3 equiv. de PhEDA respecto al complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**1**). Por otro lado, el valor de la entropía de activación ($\Delta S^\ddagger = -47.4(4) \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) se puede atribuir a la formación de la especie **1b** a partir de **1a**, siendo la asociación del diazocompuesto en **1a** el paso determinante de la velocidad del proceso. Por último, hay que indicar que el valor encontrado para la energía libre de Gibbs a 25 °C,

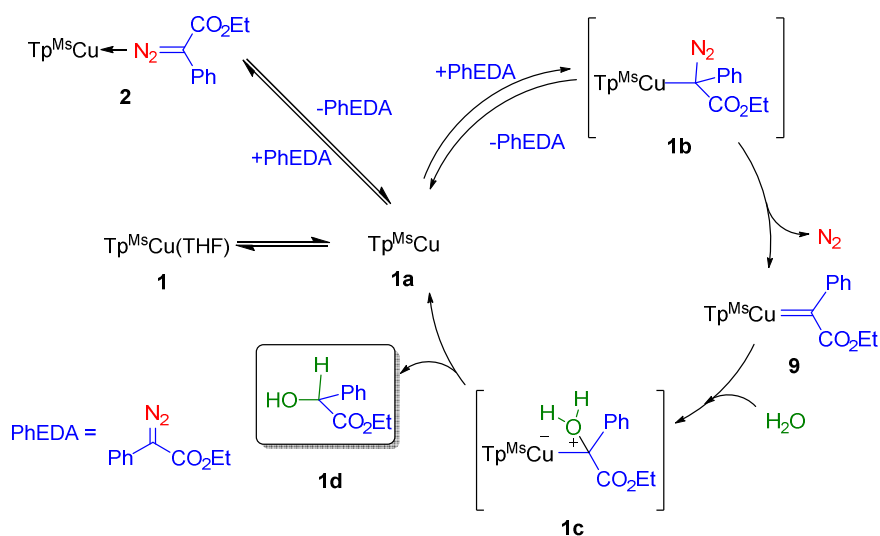


Figura 20. Mecanismo catalítico propuesto para la reacción de PhEDA y agua catalizada por el complejo **1**.

$\Delta G_{25^\circ\text{C}}^\ddagger = 24.4(4) \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, es similar a otros valores descritos en la bibliografía para reacciones de transferencia de grupos carbeno a partir de diazocompuestos catalizadas por metales de transición.⁵²

La última etapa del mecanismo consiste en el ataque electrofílico de la especie metalocarbénica **9** al átomo de oxígeno del H_2O , originando un intermedio de tipo iluro **1c** que evoluciona hasta el producto final **1d**. Los resultados de los cálculos teóricos de DFT realizados con anterioridad a este trabajo ya indicaban la existencia de este tipo de especies intermedias en el mecanismo de reacción de transferencia de carbeno usando complejos de tipo $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}$ como catalizadores.⁵⁵

4. N,N-Dietil Diazoacetamida como Diazocompuesto. Síntesis y Aislamiento del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (**13**).

Tras la detección y caracterización de los complejos carbénicos de cobre empleando $\text{N}_2=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$, se planteó la posibilidad de acceder a intermedios similares con diazocompuestos monosustituidos en el átomo de carbono. De esta manera, se podría acceder a complejos carbénicos de Cu con un H en el carbono carbénico que, hasta el momento, permanecen sin ser descritos.

En una Tesis Doctoral anterior de nuestro grupo de investigación, realizada por la Dra. Carmen Martín, se realizó el aislamiento y caracterización mediante espectroscopia de RMN de ^1H de la especie metalcarbénica $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (**13**). El procedimiento experimental llevado a cabo consistió en la adición de 5 equiv. de la diazoacetamida de N,N-dietilo (0.1 g, 0.71 mmol) sobre una disolución del complejo **1** (0.1 g, 0.14 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL). Tras 10 minutos de reacción, se llevó a sequedad y mediante cristalización se pudo aislar el complejo **13** como un sólido cristalino de color amarillo intenso. En la *Figura 21* se muestran los cambios de color que se producen en la reacción.



Figura 21. (a) Complejo **1** (disolución incolora) y diazoacetamida de N,N-dietilo (disolución amarilla). (b) Mezcla de la reacción (disolución naranja).

La *Figura 22* muestra el espectro de RMN de ^1H de los cristales aislados. El singlete que aparece a 8.02 ppm se atribuyó al protón del carbono carbénico con la ayuda de un experimento de heterocorrelación ^1H - ^{13}C del tipo g-HSQC. Por otro lado, las señales correspondientes a los protones de los grupos etilo de la acetamida aparecen a frecuencias más bajas respecto al desplazamiento químico encontrado para dichos protones en el diazocompuesto libre: los protones CH_3 aparecen como dos tripletes a 0.28 y 0.43 ppm y los protones CH_2 como dos cuartetos a 2.21 y 2.39 ppm (en el caso de la diazoacetamida de N,N-dietilo libre, los protones CH_3 aparecen como un único triplete a 1.14 ppm mientras que los protones CH_2 aparecen como un singlete ancho a un 3.26 ppm (Véase *Métodos Experimentales*). Un comportamiento similar ha sido observado en nuestro grupo de investigación para aductos de olefinas de tipo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{olefina})$.³⁹ Así, el δ de los protones de la olefina coordinada aparecían a campo más alto respecto de la olefina libre. Este hecho se atribuyó, en este caso, al efecto de anisotropía generado por los sistemas π de los anillos aromáticos de los mesitilos del ligando Tp^{Ms} , que ejercería un efecto de apantallamiento sobre los protones olefínicos.

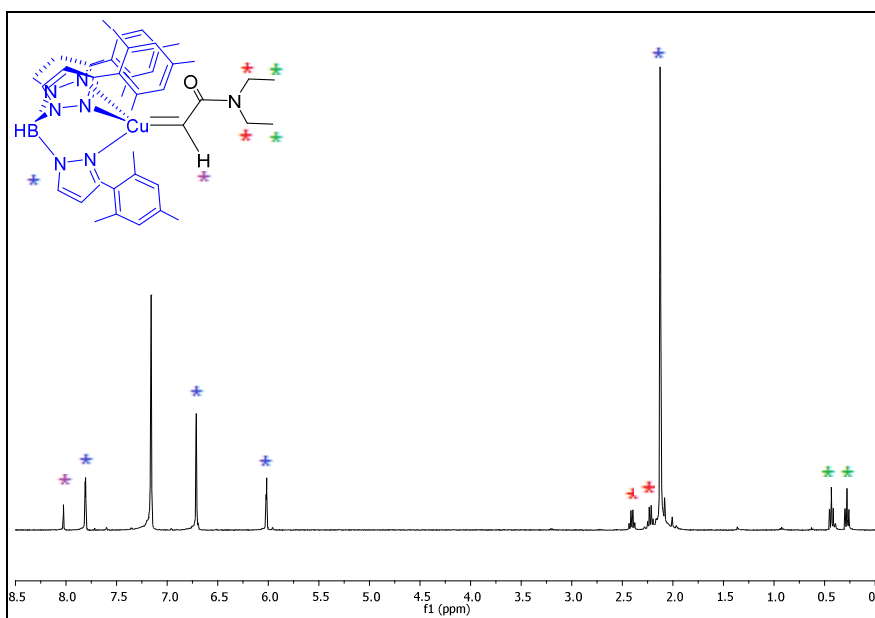
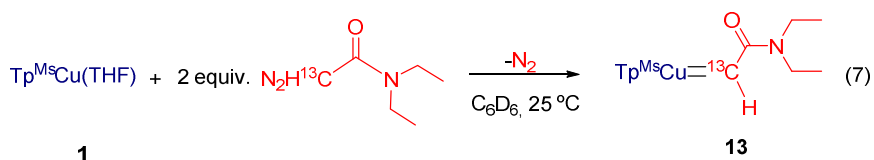


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (**13**) (C_6D_6 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 500 MHz).

En esta Tesis Doctoral se ha profundizado en la caracterización de este complejo. Para ello se ha preparado el mismo a partir de la diazoacetamida enriquecida en ^{13}C , $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo. La reacción se llevó a cabo a escala de RMN (*ec.* 7) y consistió en la



adición de 2 equiv. de $\text{N}_2^{13}\text{CHCONEt}_2$ sobre una disolución del complejo **1** (0.04 mmol) en 0.5 mL de C_6D_6 . Una vez añadido el diazocompuesto, la disolución viró a un color naranja intenso y se observó un leve burbujeo, indicativo de la evolución de N_2 .

La *Figura 23* muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción final donde se observa un doblete a 8.02 ppm ($^1J_{\text{HC}} = 115 \text{ Hz}$) correspondiente al protón del carbono carbénico acoplado con el carbono enriquecido en ^{13}C .

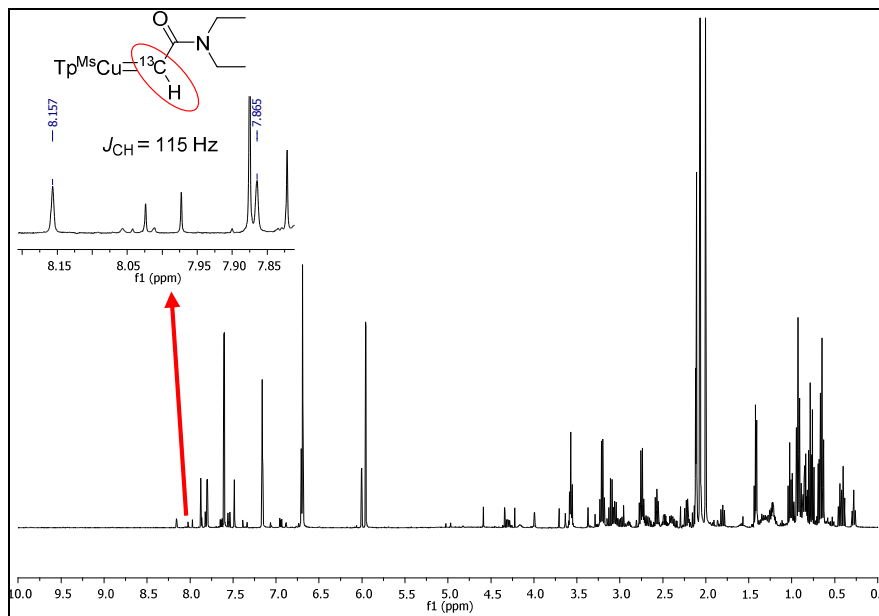


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de la reacción entre **1** y $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz)

Por otro lado, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción (*Figura 24*), se observa un pico intenso a 236.6 ppm que se puede atribuir al carbono carbénico de la especie **13** ($\text{Cu}=\text{C}^{13}\text{H}$). Por último, el experimento de heterocorrelación ^1H - ^{13}C permitió ratificar que el doblete a 8.02 ppm en el espectro de RMN de ^1H se correspondía con el protón unido al carbono carbénico (*Figura 25*).

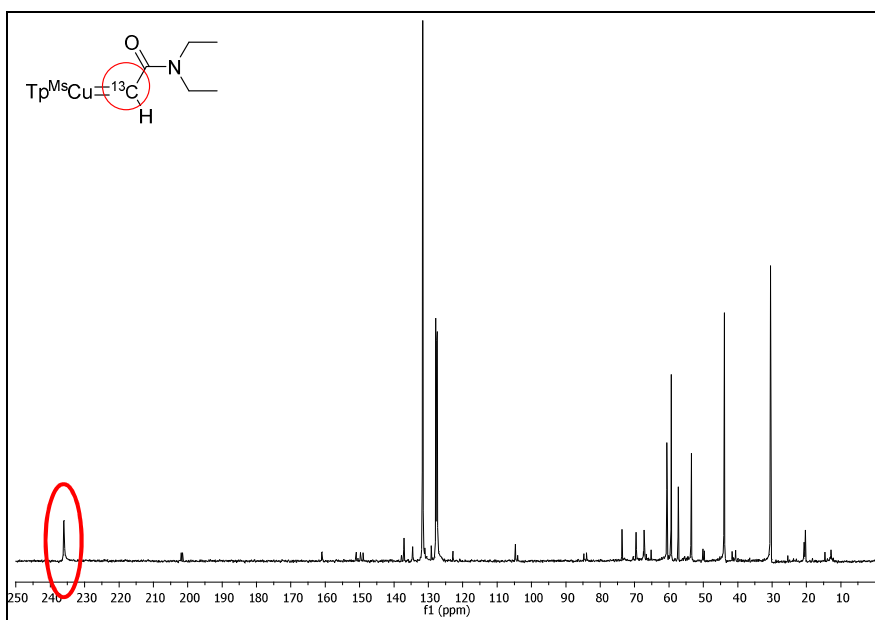


Figura 24. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre el **1** y $^{13}\text{C}_2$ -diazooacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz)

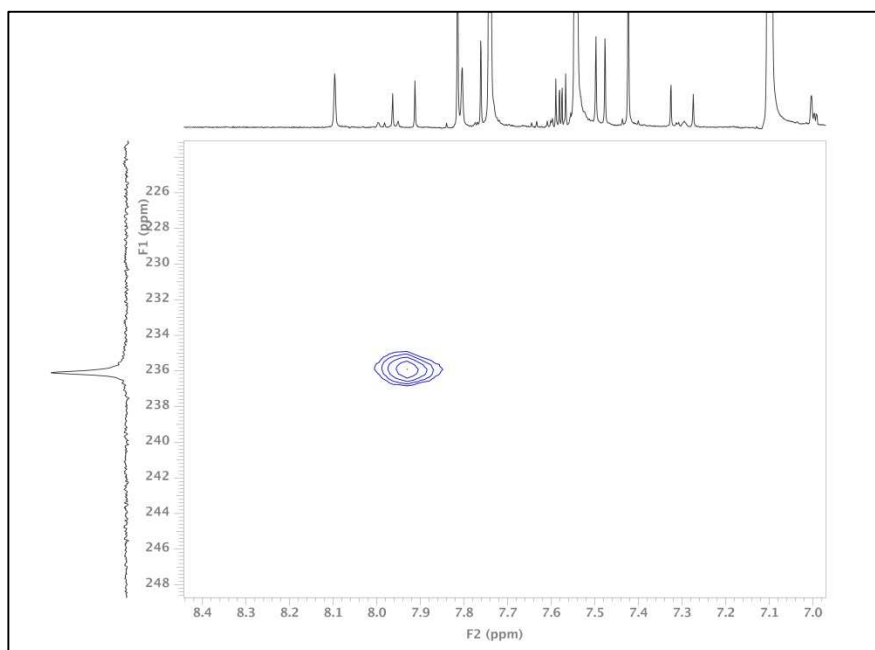


Figura 25. Región del espectro de heterocorrelación (g-HSQC) de la reacción entre **1** y $^{13}\text{C}_2$ -diazooacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz)

El valor del desplazamiento químico (236.6 ppm) encontrado para el carbono carbénico de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (**13**) es similar a los descritos por Hoffmann^{13a} $[\text{tBu}_2\text{P}(\text{NSiMe}_3)_2-\kappa^2\text{N}]\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ y Warren¹⁴ $[\beta\text{-dicetiminato}]\text{Cu}=\text{CPh}_2$ (*Figura III* de la *Introducción* de este *Capítulo*) (229.9 y 253.1 ppm, respectivamente). Hay que destacar que el complejo **13** representa el primer ejemplo de una especie metalocarbénica de Cu(I) monosustituída y con un ligando tridentado procedente de un diazocompuesto.

Valoración de este apartado

La reacción de los complejos Tp^xCuL con PhEDA ha permitido la detección de varios aductos de fórmula $\text{Tp}^x\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ ($\text{Tp}^x = \text{Tp}^{\text{Ms}}, \text{Tp}^{\text{iPr}_2}, \text{Tp}^{\text{Me}_2}, \text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}$), así como las correspondientes especies metalocarbénicas, $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$. El complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ pudo ser aislado y su estructura fue confirmada mediante difracción de rayos X.

Los complejos metalocarbénicos de Cu(I) detectados representan los primeros ejemplos donde el centro metálico se encuentra unido a un ligando tridentado y presenta una geometría tetraédrica.

Se ha encontrado una buena correlación entre los valores de $\nu(\text{CO})$ para los distintos complejos de cobre, $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$, y el desplazamiento químico de los carbonos carbénicos de los compuestos $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}$.

Los estudios cinéticos de la reacción de funcionalización del enlace O–H del H_2O catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**1**) han demostrado que el aducto de diazocompuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C(Ph)(CO}_2\text{Et)}]$ (**2**) constituye el reservorio de la especie catalíticamente activa y no está dentro del ciclo catalítico. Sobre la base de los datos experimentales obtenidos se ha realizado una propuesta mecanística para dicha transformación.

Métodos Experimentales

MÉTODOS EXPERIMENTALES

1. Materiales e Instrumentación.

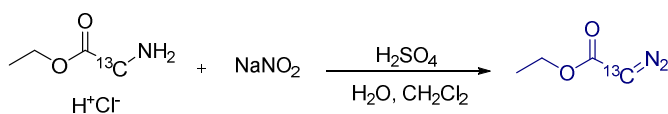
Todas las reacciones y operaciones descritas en este *Capítulo* se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, bien empleando las técnicas convencionales de Schlenk o utilizando una cámara inerte Mbraun-Unilab. Los reactivos utilizados se adquirieron de Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación previa. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o empleando un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente.

Las sales metálicas de los ligandos homoscorpionato Tp^{Ms} ,^{56a} Tp^* ,^{56b} y Tp^{iPr_2} ,^{56c} así como los correspondientes complejos de cobre $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$,^{57a} $(\text{Tp}^*\text{Cu})_2$,^{57b} y $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ ^{57c} se han sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. Los diazocompuestos empleados,^{43,58} el bromuro de [2-¹³C]-bromoacetilo⁵⁹ así como el diazoacetato de etilo enriquecido en ¹³C,⁴³ también se prepararon siguiendo los métodos de síntesis descritos en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en espectrómetros Agilent 400 MR y Agilent 500 DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ¹H y ¹³C se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Los espectros de IR fueron registrados en un espectrofotómetro Nicolet IR200 FTIR. Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental Perkin-Elmer Series II CHNS/O

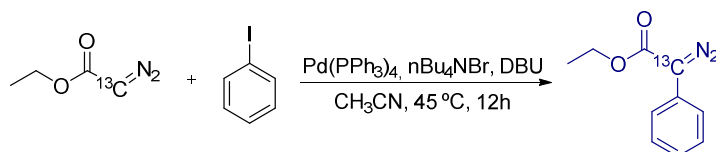
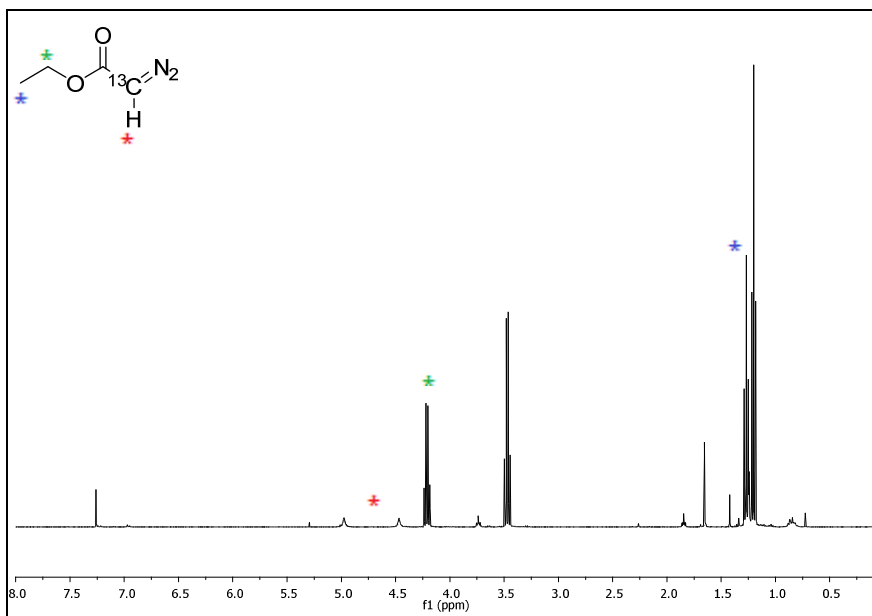
Analyzer 2400. Los análisis por difracción de rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-Universidad de Sevilla y en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Sevilla.

2. Síntesis y Caracterización del Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2$ -2-diazo-2-fenilacetato de etilo.



El diazoacetato de etilo enriquecido en ^{13}C , $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía.⁴²

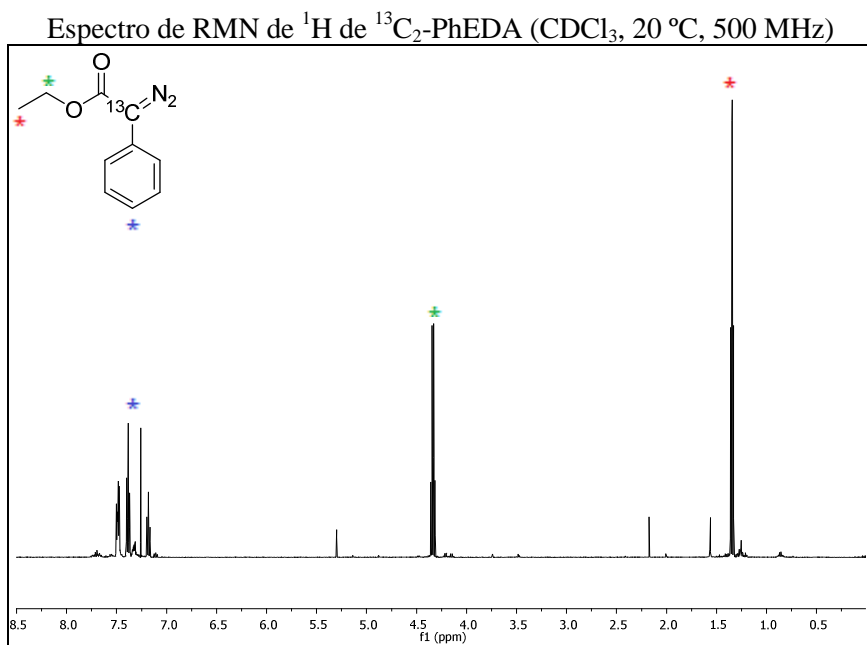
Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.22 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.73 (d, $J_{\text{CH}} = 203$ Hz, 1H, CHN_2). Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 46.1 (N_2^{13}C).

Espectro de RMN de ^1H de $^{13}\text{C}_2$ -EDA (CDCl_3 , 20°C , 400 MHz)

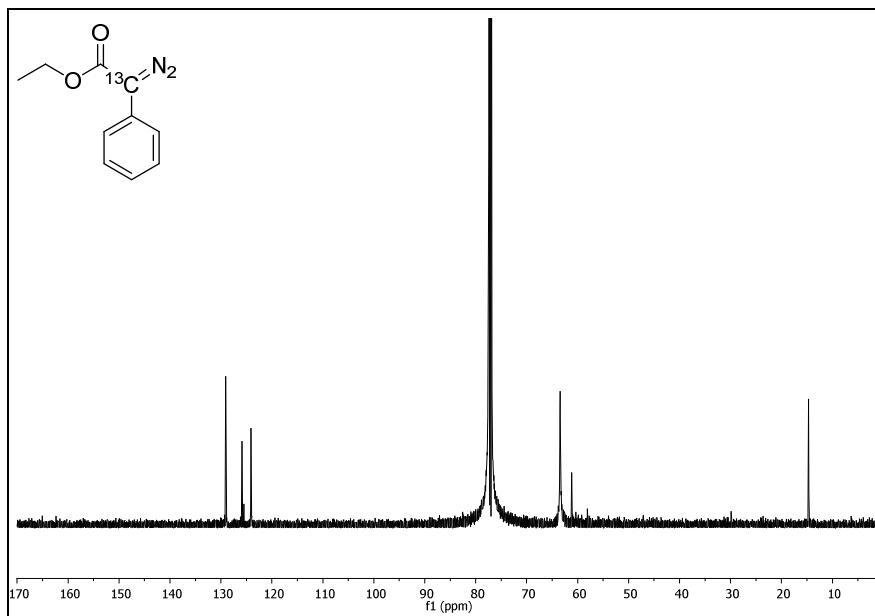
Tras obtener el $^{13}\text{C}_2$ -diazacetato de etilo marcado se llevó a cabo la preparación del $^{13}\text{C}_2$ -2-diazo-2-fenilacetato de etilo mediante el procedimiento descrito en la bibliografía para el PhEDA, una reacción de acoplamiento cruzado del EDA con iodobenceno catalizada por paladio.⁴³ Así, una mezcla de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 0.1 mmol), iodobenceno (204 mg, 1 mmol), $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetato de etilo recién sintetizado (285 mg, 2.5 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (228 mg, 1.5 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (322 mg, 1 mmol) en 5 mL de acetonitrilo anhidro se agitó durante 12 h en a 45°C . Tras este tiempo, la mezcla resultante se llevó a sequedad. El producto, $^{13}\text{C}_2$ -2-diazo-2-fenilacetato de etilo, se purificó por

cromatografía en columna empleando alúmina básica y, como eluyente, éter de petróleo/éter dietílico en proporciones 5:1, obteniéndose un aceite de color naranja intenso (152 mg, 80%).

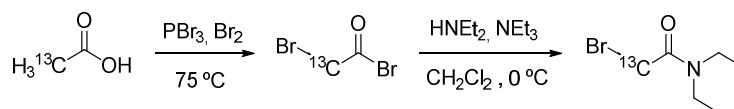
Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.34 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.33 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 7.18 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 1H, CH_{Ph}), 7.38 (t, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.48 (dd, $J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, 5.0 Hz, 2H, CH_{Ph}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.6 (CH_3), 61.1 (CH_2), 63.4 (N_2^{13}C), 124.1 (CH), 125.5 (C_q), 125.9 (CH), 129.1 (CH), 165.8 ($\text{C}=\text{O}$).



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA (CDCl_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz)

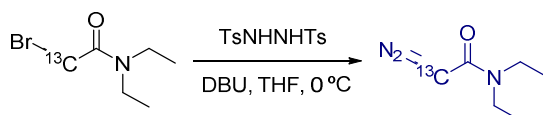


3. Síntesis y Caracterización del Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo.



Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía se sintetizó, en primer lugar, el precursor del diazocompuesto enriquecido en ^{13}C a partir del bromuro de $^{13}\text{C}_2$ -bromoacetilo.⁵⁹ Bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético y conectado a un sistema de reflujo se introdujo el ácido $^{13}\text{C}_2$ -acético (250 mg, 4.1 mmol) y el PBr_3 (0.5 mL, 4.1 mmol). A continuación, se añadió gota a gota bromo elemental (0.52 mL, 10.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a $75\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h (tras 1.5 h, se añadieron 0.52 mL de Br_2 adicionales). Transcurrido el tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

destiló bajo presión reducida calentando a 70 °C para dar bromuro de $^{13}C_2$ -bromoacetilo impurificado con el exceso de bromo. Posteriormente el destilado se redisolvió en 5 mL de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Una vez alcanzada dicha temperatura, se añadió gota a gota la dietilamina (1.2 mL, 12 mmol) y, tras 10 minutos, se añadió lentamente la trietilamina (1.6 mL, 12 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h permitiendo que la temperatura subiera progresivamente desde los 0 °C hasta RT. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua destilada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$, al 20 %, con salmuera y, por último, con agua destilada. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente, obteniéndose la bromodietilacetamida como aceite incoloro (680 mg, 3.49 mmol, 85%).

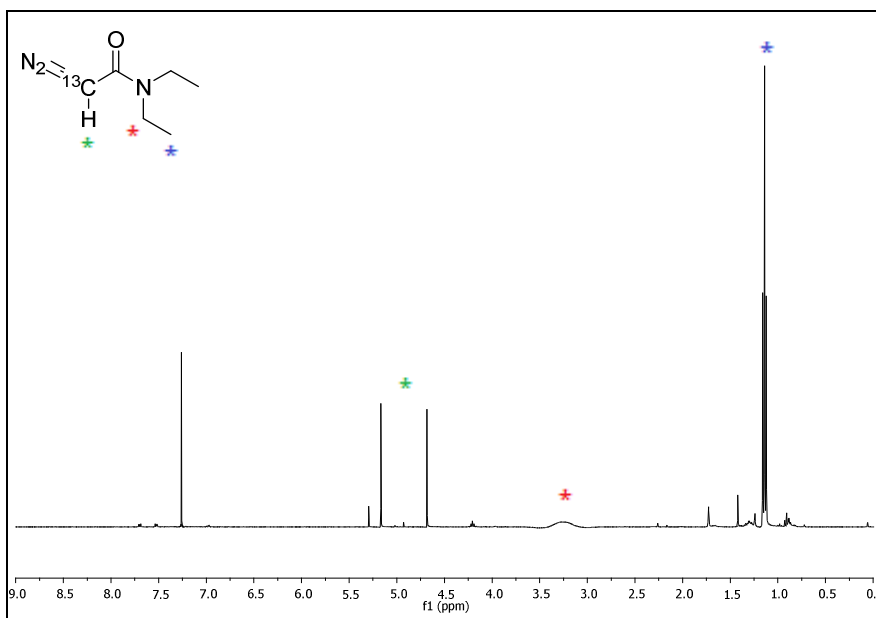


La bromoacetamida obtenida (195 mg, 1 mmol) se disolvió en 5 mL de THF y se añadió la N,N'-ditosilhidrazina (624 mg, 2 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota la DBU (0.75 mL, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Tras este tiempo, se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y agua destilada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró en el rotavapor. El producto, $^{13}C_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo, se purificó por

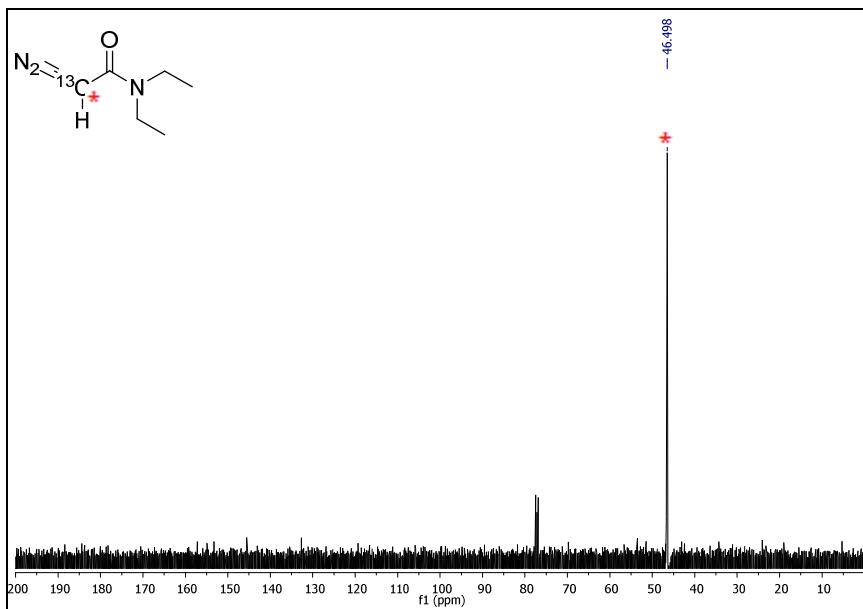
cromatografía en columna de alúmina básica utilizando dietil éter como eluyente, obteniéndose un aceite amarillo (136 mg, 96%).

Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H, NCH_2CH_3), 3.26 (s a, 4H, NCH_2CH_3), 4.92 (d, $J_{\text{CH}} = 194$ Hz, 1H, N_2CH). Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 46.5 (N_2^{13}CH).

Espectro de RMN de ^1H de $^{13}\text{C}_2$ -diazacetamida de N,N-dietilo (CDCl_3 , 20 °C, 400 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $^{13}\text{C}_2$ -diazacetamida de N,N-dietilo
(CDCl_3 , 20 °C, 100 MHz)



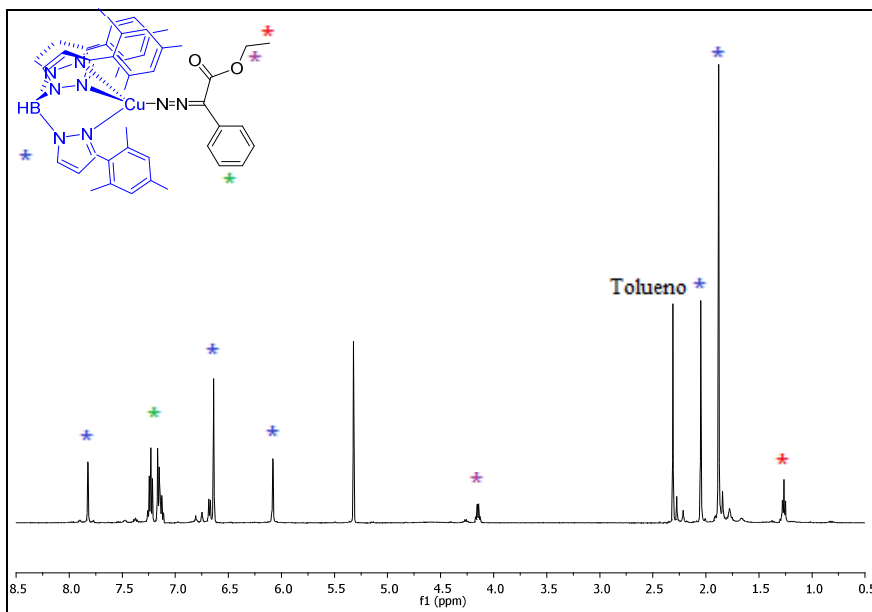
4. Síntesis y Caracterización del Complejo Adueto de 2-Fenil Diazoacetato de Etilo, $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**).

Se añadió 1 equiv. de PhEDA (0.026 g, 0.14 mmol) sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.1 g, 0.14 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro a -35 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura, antes de concentrar bajo presión reducida hasta un volumen de 1 mL. Tras añadir 2 mL de éter de petróleo a -35 °C, el complejo **2** se aisló como un sólido cristalino de color rojo intenso.

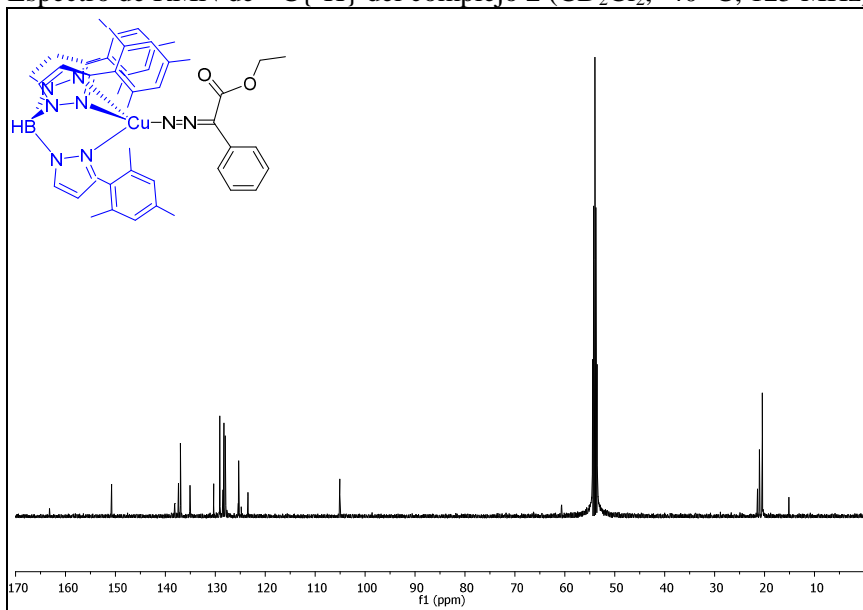
Datos de IR (KBr): 2046 cm^{-1} (ν_{N_2}). Datos de RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , -40 °C, 500 MHz): δ 1.26 (t, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.88 (s, 18H, CH_3), 2.04 (s, 9H, CH_3), 4.15 (q, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.08 (s a, 3H, CH), 6.63 (s a, 6H, CH), 7.16 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.23 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, CH_{Ph}), 7.82 (s a, 3H, CH). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_2Cl_2 , -40

°C, 125 MHz): δ 15.1 (OCH_2CH_3), 20.4 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 20.9 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 60.6 (OCH_2), 105.0 (CH_{Pz}), 128.2 (CH_{Ms}), 125.3 (CH_{Ph}), 128.5 (CH_{Ph}), 129.1 (CH_{Ph}), 130.3 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 135.0 (CH_{Pz}), 136.9 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 138.1 ($\text{C}_{\text{q,Pz}}$), 150.7 (C_{Ph}), 163.2 ($\text{C}=\text{O}$).

Espectro de RMN de ^1H del complejo **2** (CD_2Cl_2 , -40°C , 500 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **2** (CD_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz)



5. Reacción del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ con el Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$. Detección de los Complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (**2**) y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ (**9**).

Se añadieron, con ayuda de una microjeringa, 140 μL de una disolución stock del diazocompuesto $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$ (0.35 M en CD_2Cl_2) sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (12 mg, 0.017mmol) en 0.5 mL de CD_2Cl_2 en tubo de RMN a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción fue analizada mediante espectroscopia de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ desde esa temperatura hasta temperatura ambiente, aumentando gradualmente la temperatura.

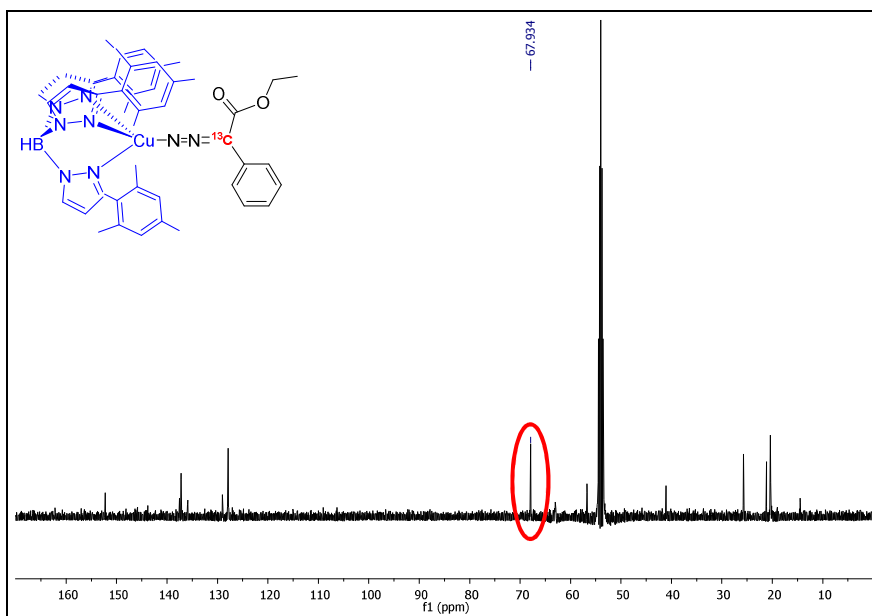
Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción (CD_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz): δ 67.9 (N_2^{13}C) para **2**.

Resonancias seleccionadas en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción (CD_2Cl_2 , $10\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz): δ 248.5 ($\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}$) para **9**,

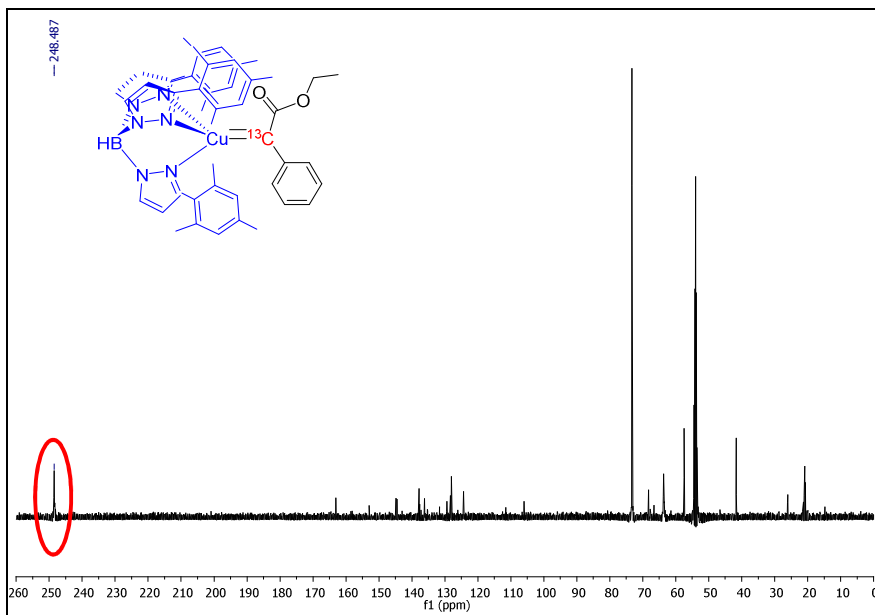
163.0 [azina,⁴⁸ (EtO₂C)(Ph)¹³C=N-N=¹³C(Ph)(CO₂Et)], 137.8 (2,3-difenilmaleato de dietilo,^{47a} ¹³C=¹³C), 73.2 (mandelato de dietilo,⁴⁶ ¹³CH-OH).

El experimento de heterocorrelación g-HMBC permitió asignar las resonancias correspondientes a la unidad carbénica ¹³C(Ph)(CO₂Et) de **9**: δ 1.08 (t, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OCH₂CH₃), 3.46 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OCH₂CH₃), 6.90 (dd, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, CH_{o-ph}), 7.45 (dd, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz CH_{m-ph}), 7.67 (tt, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, CH_{p-ph}).

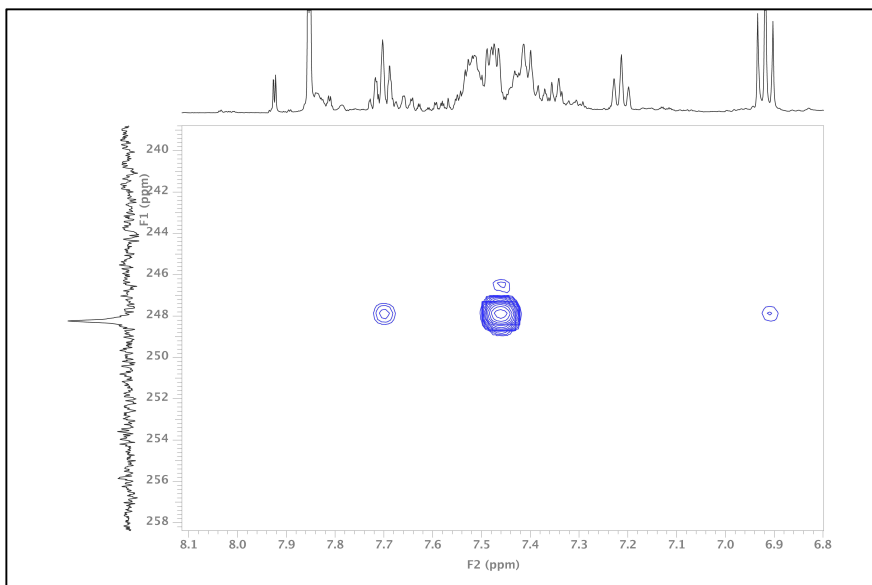
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} de la reacción entre el Tp^{Ms}Cu(THF) y ¹³C₂-PhEDA (CD₂Cl₂, -40 °C, 125 MHz)

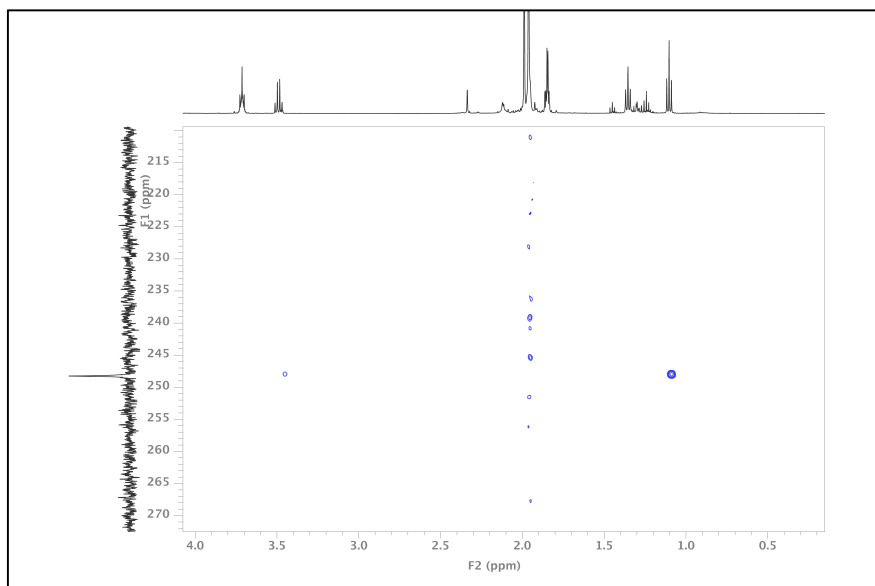


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA (CD_2Cl_2 , 10°C , 125 MHz)



Regiones en el experimento g-HMBC de la reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA (CD_2Cl_2 , 10°C)



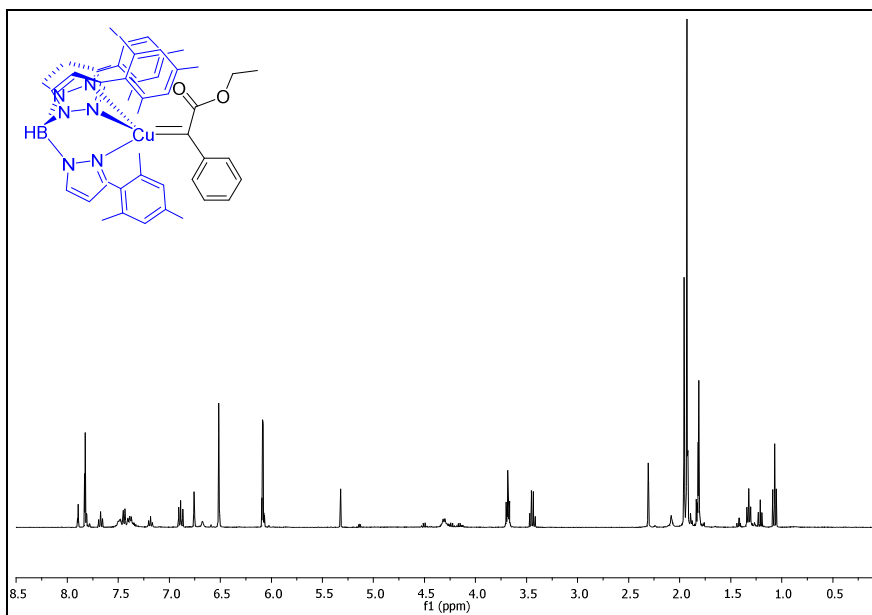


Una vez identificadas las señales correspondientes a la unidad carbénica [$^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$] de **9** se llevó a cabo la reacción a escala de RMN del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (10 mg, 0.014 mmol) y 70 μL de una disolución stock de PhEDA (0.06 M) en CD_2Cl_2 (0.5 mL). Un estudio por RMN a temperatura variable (10-20 $^\circ\text{C}$) permitió completar la caracterización de la especie metalocarbénica **9**.

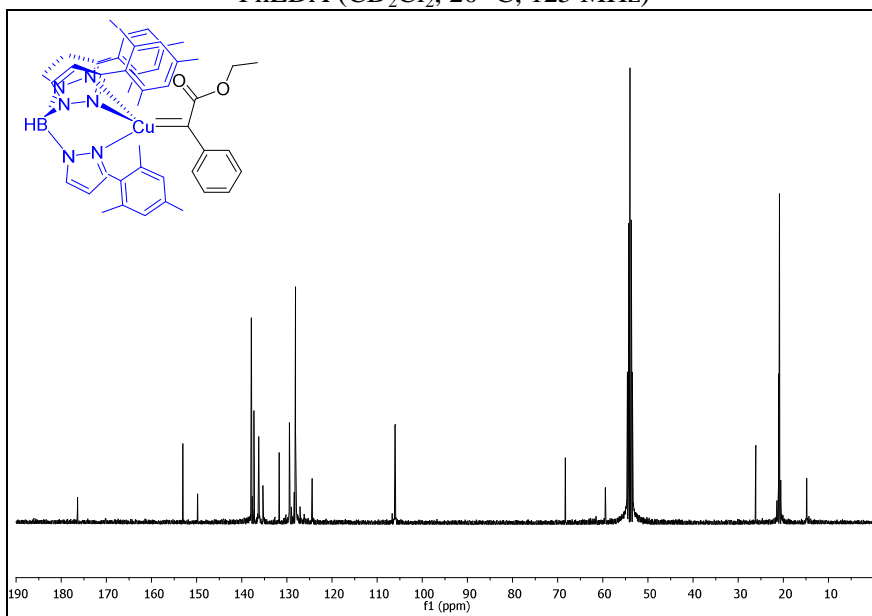
Datos de RMN de ^1H de **9** (CD_2Cl_2 , 20 $^\circ\text{C}$, 500 MHz): δ 1.08 (t, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.93 (s, 18H, CH_3), 1.96 (s, 9H, CH_3), 3.46 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 6.10 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, CH_{Pz}), 6.52 (s, 6H, CH_{Ms}), 6.90 (dd, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{CH}_{\text{o-Ph}}$), 7.45 (dd, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_{\text{m-Ph}}$), 7.67 (tt, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{CH}_{\text{p-Ph}}$), 7.83 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, CH_{Pz}).

Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **9** (CD_2Cl_2 , 20 $^\circ\text{C}$, 125 MHz): δ 14.8 (OCH_2CH_3), 20.9 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 21.1 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 59.4 (OCH_2CH_3), 106.0 (CH_{Pz}), 128.1 (CH_{Ms}), 129.4 (CH_{Ph}), 135.3 (CH_{Ph}), 136.2 (CH_{Ph}), 136.2 (CH_{Pz}).

Espectro de RMN de ^1H de la reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y PhEDA (CD_2Cl_2 , 20°C , 500 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y PhEDA (CD_2Cl_2 , 20°C , 125 MHz)



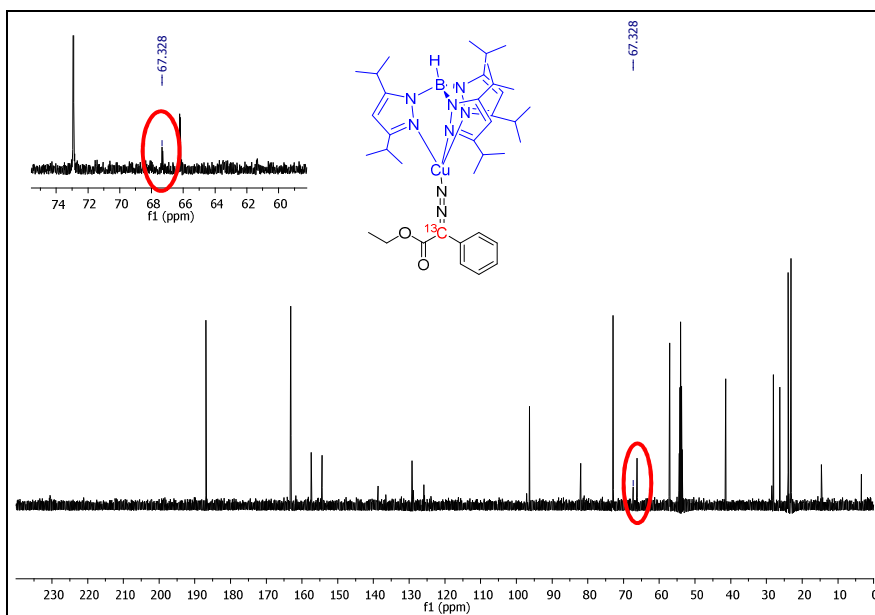
6. Reacción del Complejo $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ con el Diazocompuesto $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$. Detección de los Complejos $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{-}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ (6**) y $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ (**10**).**

Se añadieron, con ayuda de una microjeringa, 120 μL de una disolución stock del diazocompuesto $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$ (0.5 M en CD_2Cl_2) sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**3**) (12 mg, 0.022 mmol) en 0.5 mL de CD_2Cl_2 en tubo de RMN a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción fue analizada mediante espectroscopia de RMN desde $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente, aumentando gradualmente la temperatura.

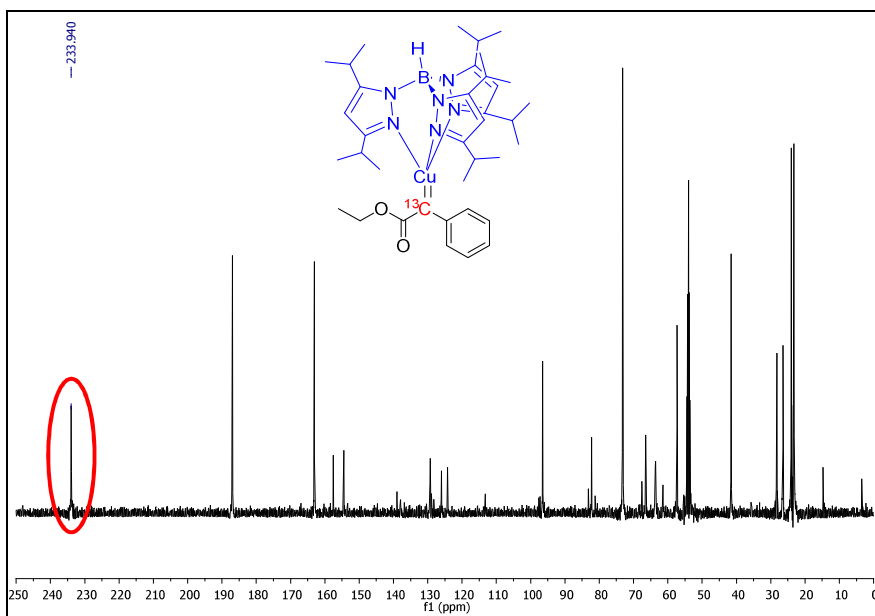
Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción (CD_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz): δ 67.3 ($\text{N}_2\text{}^{13}\text{C}$) para **6**.

Resonancias seleccionadas en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción (CD_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 125 MHz): δ 233.9 ($\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}$) para **10**, 163.1 [azina,⁴⁸ $(\text{EtO}_2\text{C})(\text{Ph})\text{}^{13}\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{}^{13}\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$], 138.9 (2,3-difenilmaleato de dietilo,^{47a} $^{13}\text{C}=\text{}^{13}\text{C}$), 73.1 (mandelato de dietilo,⁴⁶ $^{13}\text{CH-OH}$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción entre el $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$ (CD_2Cl_2 , -20°C , 125 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción entre el $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $^{13}\text{C}_2\text{-PhEDA}$ (CD_2Cl_2 , 0°C , 125 MHz)



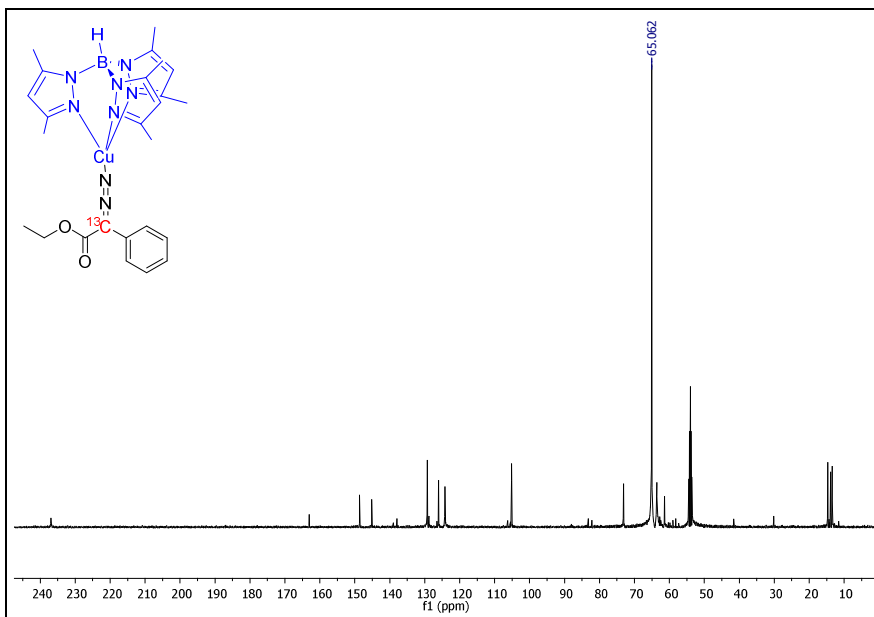
7. Reacción del Complejo (Tp*Cu)₂ y el Diazocompuesto ¹³C₂-PhEDA. Detección de los Complejos Tp*Cu[η¹-N₂¹³C(Ph)(CO₂Et)] (7) y Tp*Cu=¹³C(Ph)(CO₂Et) (11).

Se añadieron, con ayuda de una microjeringa, 200 μL de una disolución stock del diazocompuesto ¹³C₂-PhEDA (0.5 M en CD₂Cl₂) sobre una disolución del complejo (Tp*Cu)₂ (**4**) (12 mg, 0.017mmol) en 0.5 mL de CD₂Cl₂ a -30 °C. La mezcla de reacción fue analizada mediante espectroscopia de RMN variando la temperatura desde -30 °C hasta temperatura ambiente.

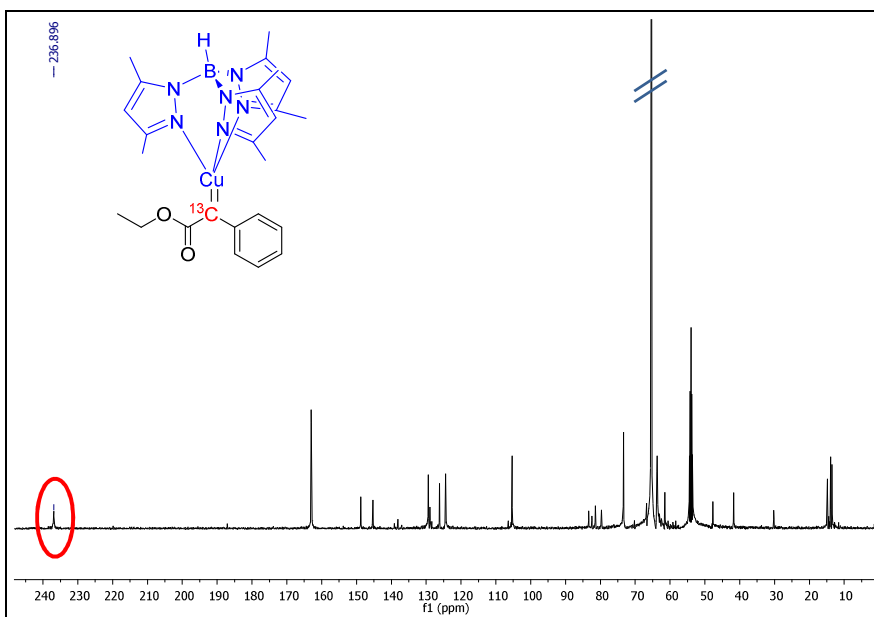
Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de ¹³C{¹H} de la mezcla de reacción (CD₂Cl₂, 10 °C, 125 MHz): δ 65.1 (N₂¹³C) para **7**.

Resonancias seleccionadas en el espectro de RMN de ¹³C{¹H} de la mezcla de reacción (CD₂Cl₂, 20 °C, 125 MHz): δ 236.9 (Cu=¹³C) para **11**, 162.9 [azina,⁴⁸ (EtO₂C)(Ph)¹³C=N-N=¹³C(Ph)(CO₂Et)], 138.1 (2,3-difenilmaleato de dietilo,^{47a} ¹³C=¹³C), 73.6 (mandelato de dietilo,⁴⁶ ¹³CH-OH).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción entre el $(\text{Tp}^*\text{Cu})_2$ y $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA (CD_2Cl_2 , 10°C , 125 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción entre el $(\text{Tp}^*\text{Cu})_2$ y $^{13}\text{C}_2$ -PhEDA (CD_2Cl_2 , 20°C , 125 MHz)

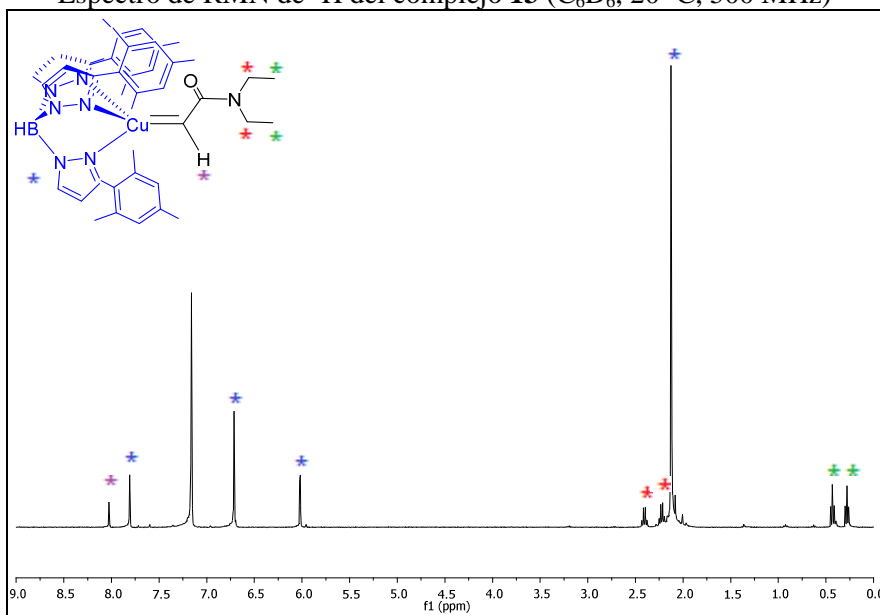


8. Síntesis y Caracterización de la Especie Metalocarbénica $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (**13**).

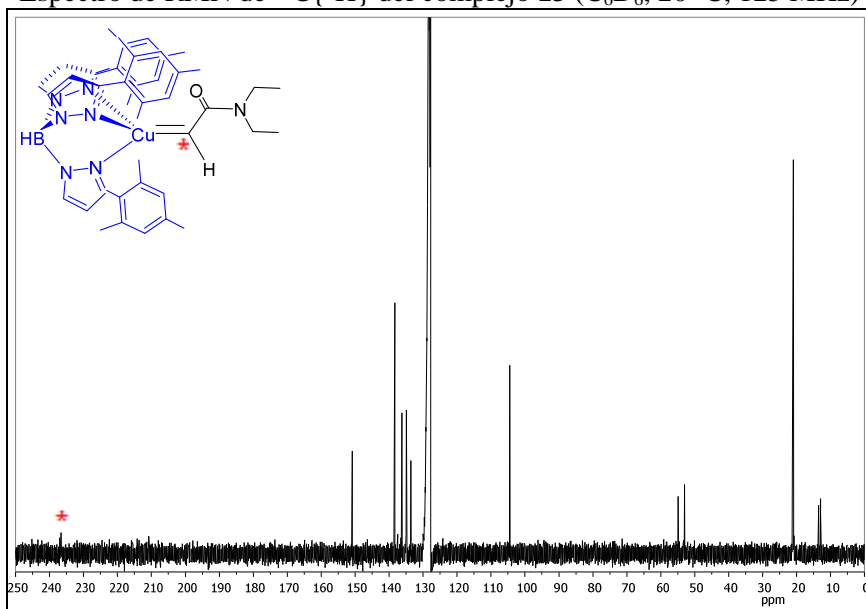
Se añadieron 5 equiv. de la diazoacetamida de N,N-dietilo (0.1 g, 0.71 mmol) sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.1 g, 0.14 mmol) en 5 mL de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, la disolución se llevó a sequedad bajo presión reducida y se cristalizó de una mezcla de tolueno/éter de petróleo en proporciones 5:2 a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. El complejo **13** pudo ser aislado como un sólido cristalino de color amarillo (0.101 mmol, 72%).

Datos de RMN de ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz): δ 0.28 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 0.43 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.12 (s, 27H, CH_3), 2.21 (q, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 2.39 (q, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 6.02 (d, $J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 3H, CH), 6.71 (s, 6H, CH), 7.80 (d, $J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, 3H, CH), 8.02 (s, 1H, $\text{Cu}=\text{CH}$). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6 , 125 MHz): δ 12.9 (CH_3), 13.5 (CH_3), 20.9 ($\text{CH}_{3,\text{Ms}}$), 21.1 ($\text{CH}_{3,\text{Ms}}$), 53.0 (NCH_2), 54.8 (NCH_2), 104.4 (CH_{Pz}), 127.8 (CH_{Ms}), 133.6 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 134.9 (CH_{Pz}), 136.2 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 137.5 (C_{q}), 138.3 ($\text{C}_{\text{q,Ms}}$), 150.9 ($\text{C}_{\text{q,Pz}}$), 236.6 ($\text{Cu}=\text{C}$).

Espectro de RMN de ^1H del complejo **13** (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **13** (C_6D_6 , 20 °C, 125 MHz)



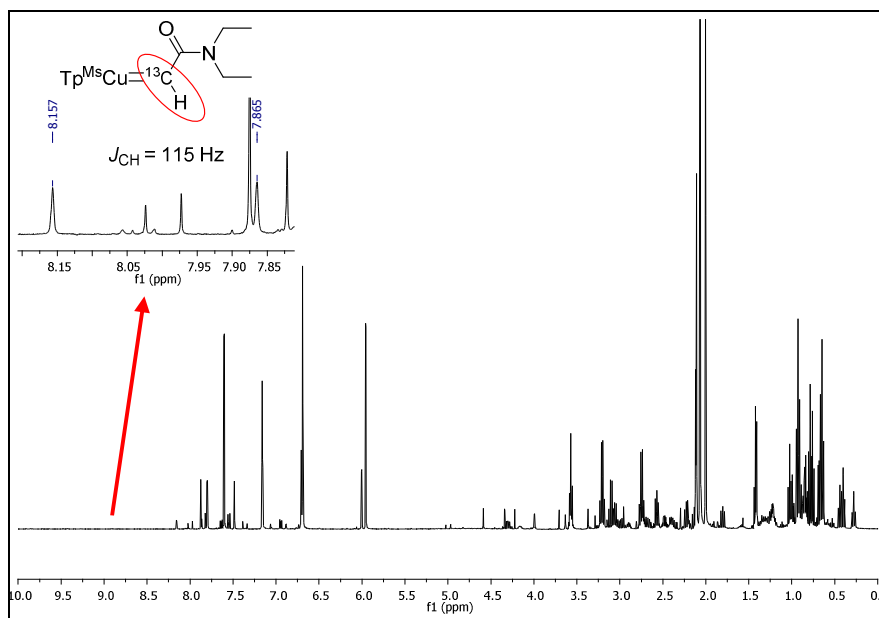
8.1 Caracterización del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}=\text{}^{13}\text{CH}(\text{CONEt}_2)$ (13), usando $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo.

Se añadió 0.1 mL de una disolución stock de la $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo (0.8 M en C_6D_6) sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (28 mg, 0.04 mmol) en 0.5 mL de C_6D_6 . La disolución tomó un color naranja intenso y se observó un leve burbujeo, indicativo de la evolución de N_2 .

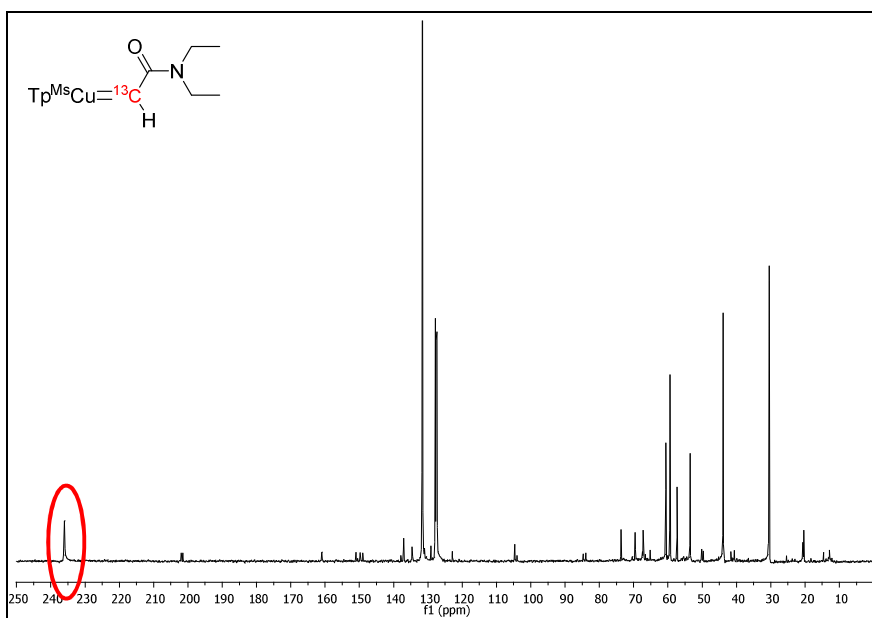
Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz): δ 8.02 (d, $J_{\text{CH}} = 115$ Hz, $\text{Cu}=\text{}^{13}\text{CH}$).

Resonancia seleccionada en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6 , 20 °C, 125 MHz): δ 236.6 ($\text{Cu}=\text{}^{13}\text{C}$).

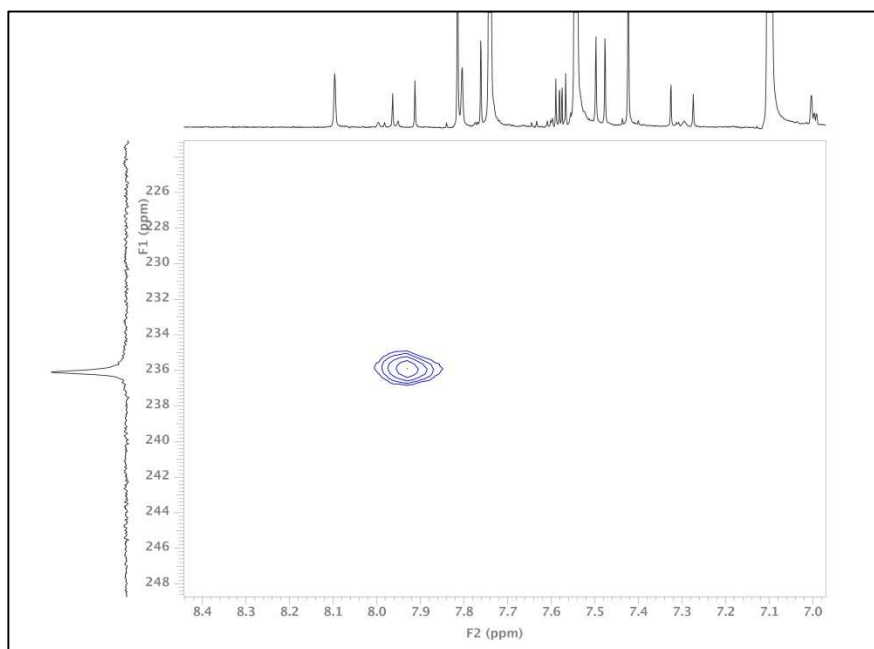
Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -2-diazoacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20 °C, 500 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -diazacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20°C , 125 MHz)



Región en el experimento g-HSQC de la mezcla de reacción entre el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ y $^{13}\text{C}_2$ -diazacetamida de N,N-dietilo (C_6D_6 , 20°C)



9. Estudio Cinético de la reacción de Agua y PhEDA catalizada por $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$.

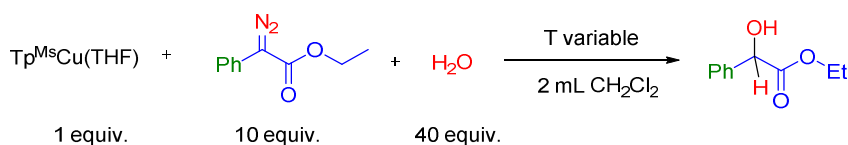
Los experimentos cinéticos que aparecen en este *Capítulo* se realizaron mediante un sistema que permite medir el aumento de presión de nitrógeno en el matraz de reacción (*Figura 26*). Dicho aumento viene determinado por la liberación de este gas cuando el catalizador descompone el diazocompuesto. Tras preparar una disolución del catalizador, el sustrato y el disolvente, el matraz de reacción se conectó al dispositivo. Una vez que la presión interior se estabilizó, se adicionó el diazocompuesto con ayuda de una microjeringa. El aumento de presión fue detectado por el presostato que está en la cabeza del matraz, y el ordenador efectuó una lectura cada cierto tiempo, según sea el programa empleado. De esta forma, se obtienen las gráficas de evolución de nitrógeno que aparecen en esta *Memoria*. El ajuste de los datos se realizó mediante el programa *Origin* empleando como función la siguiente:

$$[\text{N}_2] = e^{-t/k_{obs}}$$



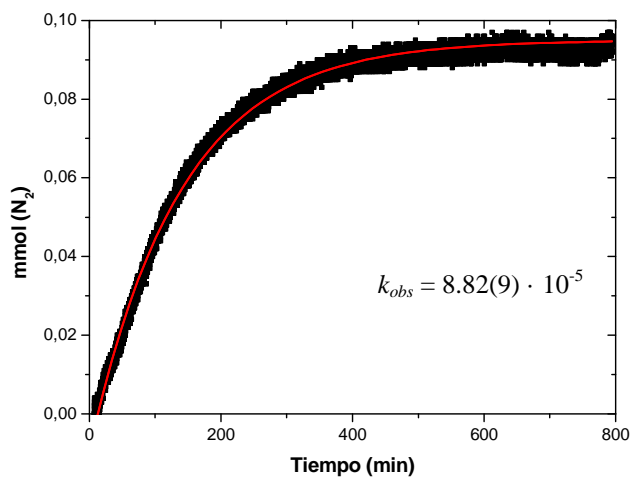
Figura 26. Sistema para la medición de la evolución de nitrógeno.

a) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O-H del Agua Usando PhEDA y $Tp^{Ms}Cu(THF)$ como Catalizador a Diferentes Temperaturas: 5, 15, 25 y 35 °C.

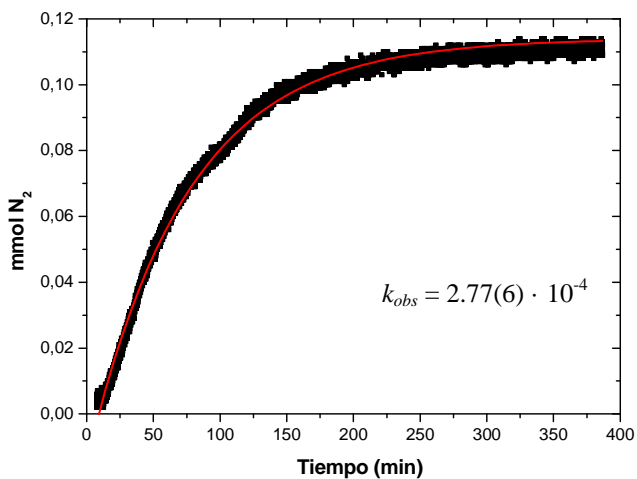


Sobre una disolución del catalizador $Tp^{Ms}Cu(THF)$ (0.01 mmol) en 2 mL de diclorometano anhidro se añadieron 40 equiv. (0.4 mmol) de H_2O . El sistema se conectó al dispositivo. Una vez que la presión interior se estabilizó, se adicionaron con microjeringa 10 equiv. de PhEDA (0.1 mmol). Este procedimiento se llevó a cabo a cuatro temperaturas distintas: 5, 15, 25 y 35 °C.

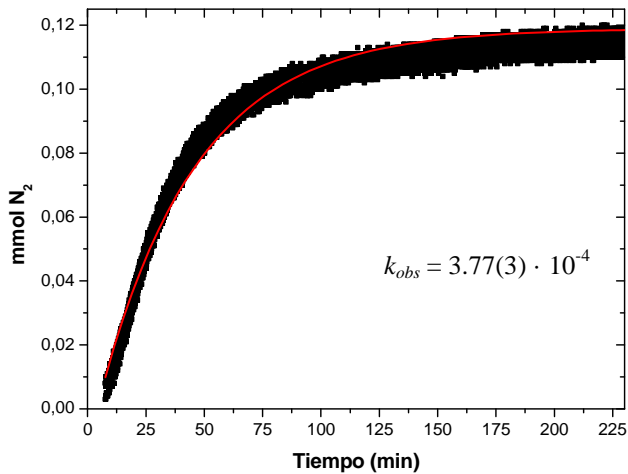
Curva de evolución de N₂ de la reacción de H₂O y PhEDA en presencia de Tp^{Ms}Cu(THF) a 5 °C



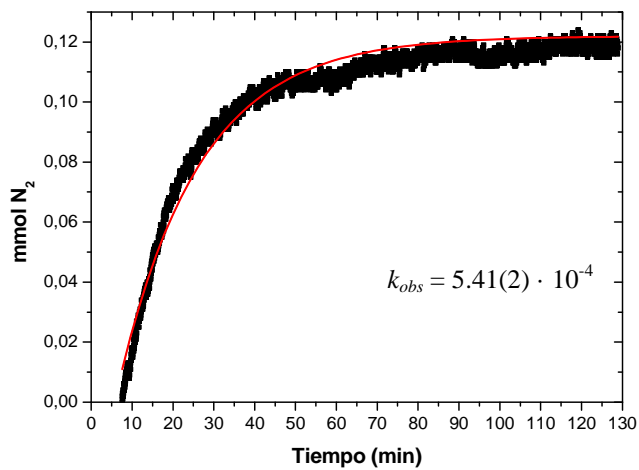
Curva de evolución de N₂ de la reacción de H₂O y PhEDA en presencia de Tp^{Ms}Cu(THF) a 15 °C



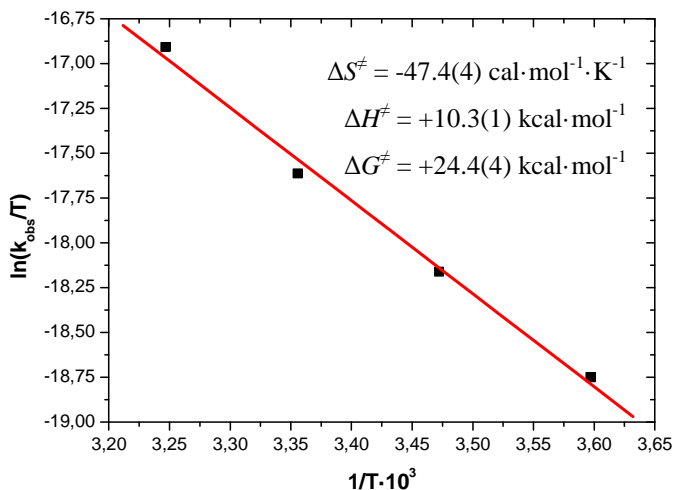
Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O y PhEDA en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$



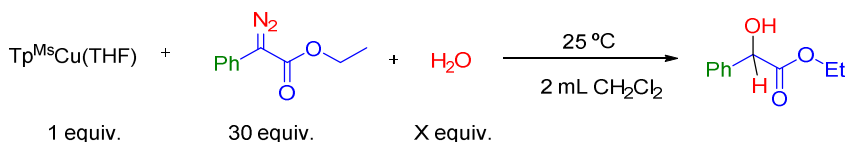
Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O y PhEDA en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a $35\text{ }^\circ\text{C}$



Representación de Eyring de la dependencia de la temperatura en la reacción de inserción en el enlace O-H del H₂O con PhEDA y Tp^{Ms}Cu(THF) como Catalizador

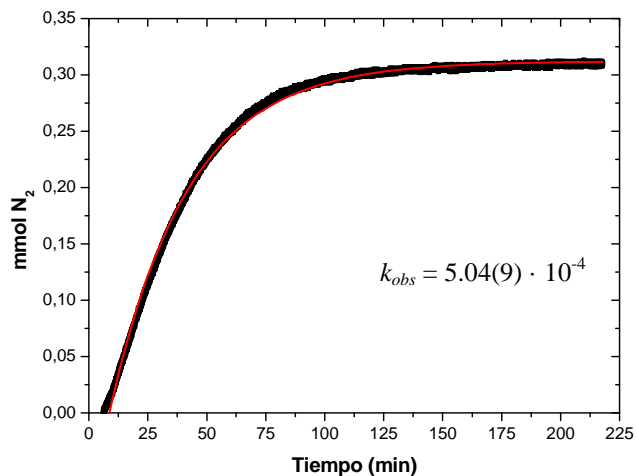


b) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O-H del Agua Usando PhEDA y Tp^{Ms}Cu(THF) como Catalizador Variando la Cantidad de H₂O a 25 °C.

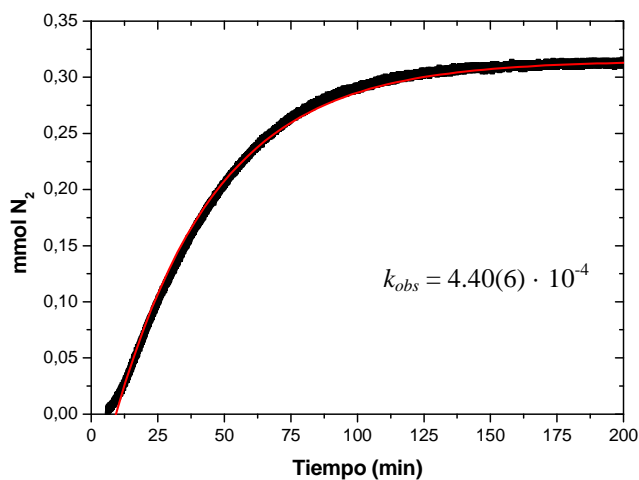


Sobre una disolución del catalizador Tp^{Ms}Cu(THF) (0.01 mmol) en 2 mL de diclorometano anhidro se añadieron X equiv. de H₂O (X = 90, 180, 270). Una vez que la presión interior se estabilizó, se adicionaron con microjeringa 30 equiv. de PhEDA (0.3 mmol). Este procedimiento se llevó a cabo a 25 °C.

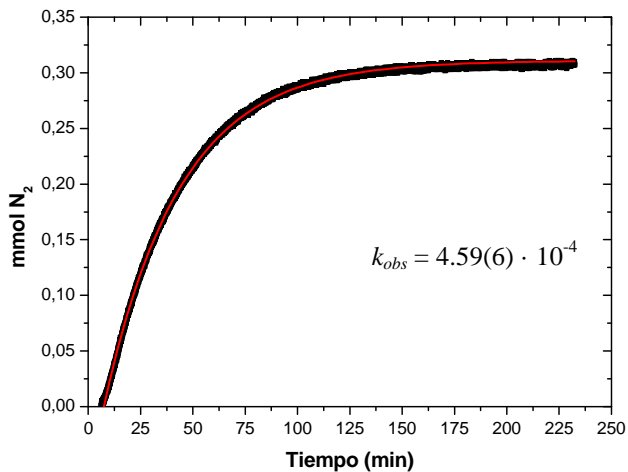
Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O (90 equiv.) y PhEDA en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a 25 °C



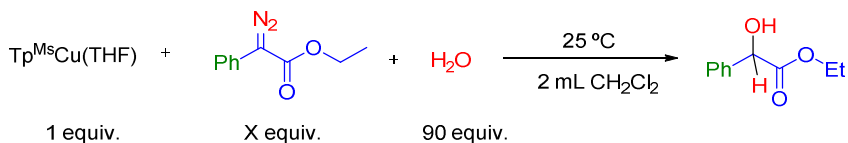
Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O (180 equiv.) y PhEDA en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a 25 °C



Curva de evolución de N₂ de la reacción de H₂O (270 equiv.) y PhEDA en presencia de Tp^{Ms}Cu(THF) a 25 °C

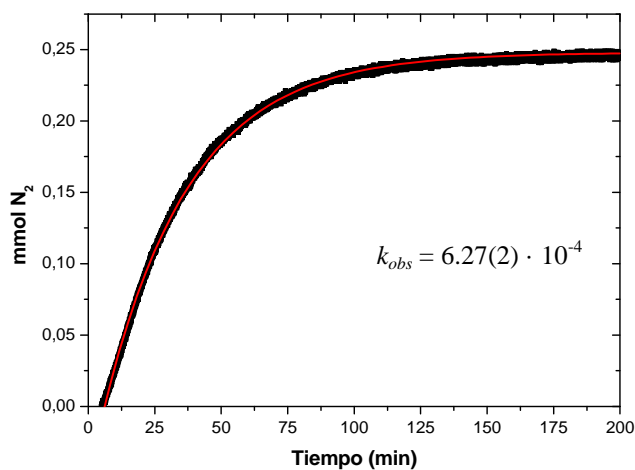


c) Cinética de la Reacción de Inserción en el Enlace O-H del Agua Usando PhEDA y Tp^{Ms}Cu(THF) como Catalizador Variando la Cantidad de PhEDA a 25 °C.

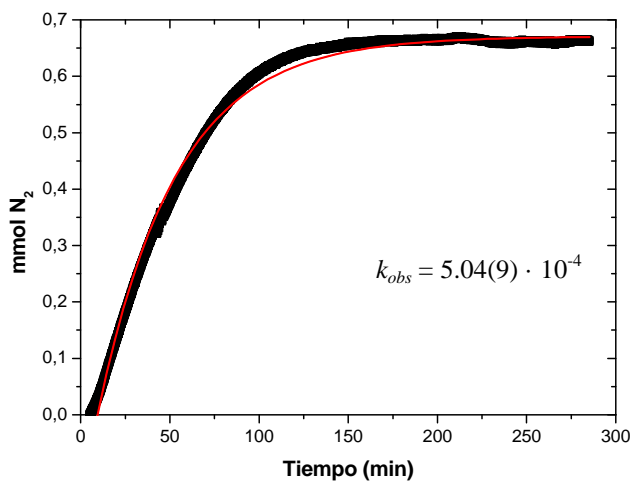


Sobre una disolución del catalizador Tp^{Ms}Cu(THF) (0.01 mmol) en 2 mL de diclorometano anhidro se añadió 90 equiv. (0.9 mmol) de H₂O. Una vez que la presión interior se estabilizó, se adicionaron con microjeringa la cantidad correspondiente de PhEDA, que fue de 0.1 mmol, 0.3 mmol y 0.6 mmol. Este procedimiento se llevó a cabo a 25 °C.

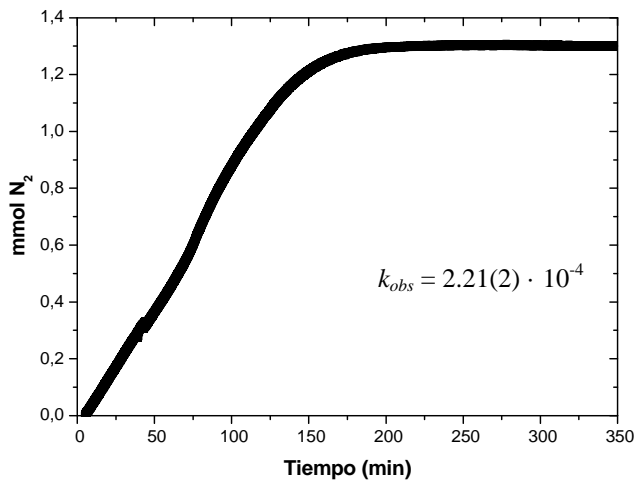
**Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O y PhEDA (10 equiv.)
en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a 25 °C**



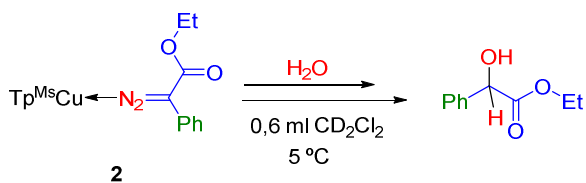
**Curva de evolución de N_2 de la reacción de H_2O y PhEDA (30 equiv.)
en presencia de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ a 25 °C**



**Curva de evolución de N₂ de la reacción de H₂O y PhEDA (60 equiv.)
en presencia de Tp^{Ms}Cu(THF) a 25 °C**

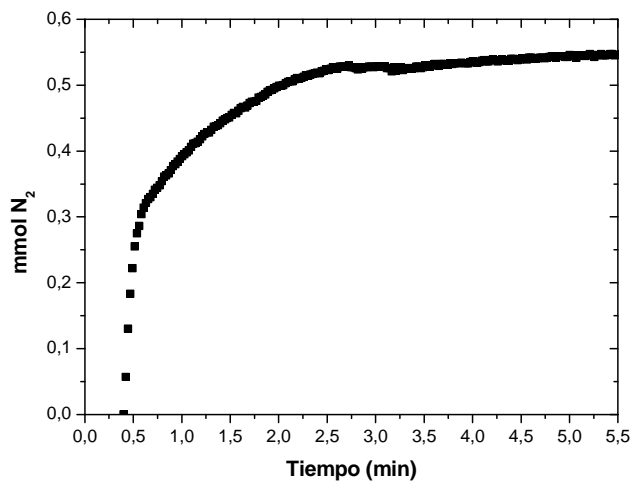


**d) Cinética de la Reacción de Descomposición del Complejo Aducto
Tp^{Ms}Cu[η¹-N₂C(Ph)(CO₂Et)] a 5 °C.**



Bajo atmósfera inerte, se preparó una disolución del aducto Tp^{Ms}Cu[η¹-N₂C(Ph)(CO₂Et)] (**2**) en 0,6 mL de CD₂Cl₂ a -40 °C. El sistema se conectó al dispositivo. Una vez que la presión interior se estabilizó, se cambió el baño termostatzado por otro a 5 °C y se midió la evolución de N₂.

Cinética de la evolución de N_2 en la descomposición de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ a 5°C



Referencias

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *66*, 919. (b) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091. (c) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, John Wiley & Sons, New York **1998**. (d) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. (e) Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918. (f) Doyle, M. P.; Forbes D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
2. Greuter, F.; Kalvoda, J.; Jeger, O. *Proc. Chem. Soc.* **1958**, 349.
3. (a) Rando, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6706. (b) Tomioka, H.; Kitagawa, H.; Izawa, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3072.
4. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
5. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Fructos, M. R.; Pérez, P. J. in *Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Ch. 6 Springer, **2012**. (c) Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559. (d) Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Solo Ojo, W.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835.
6. (a) Yang, M.; Wang, X.; Li, H.; Livant, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *66*, 6729. (b) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998. (c) Kantam, M. L.; Neelima, B.; Reddy, C. V. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *256*, 269. (d) Baumann, L. K.; Mbuvi, H. M.; Mbuvi, G.; Du,

- G.; Woo, L. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 3995. (e) Le Maux, P.; Nicolas, I.; Chevance, S.; Simonneaux, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4462.
7. (a) Noels, A. F.; Demonceau, A.; Petiniot, N.; Hubert, A.; Teyssie, P. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2733. (b) Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.
8. Enlaces C–H: (a) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063. (b) Thu, H.-Y.; Tong, G.-M.; Huang, J.-S.; Chan, S. L.-F.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9747.
9. Enlaces N–H: (a) Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044. (b) Liu, B.; Zhu, S. F.; Chen, W. Z. C.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834. (c) Xu, B.; Zhu, S. F.; Xie, X. L.; Shen, J. J.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11483. Enlaces O–H: (d) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594. (e) Zhu, S. -F.; Chen, Y. C. C.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 932.
10. Este tipo de especie metalocarbénica fue propuesta originariamente por Yates: Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
11. Enlaces C–H: (a) Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3167. (b) Diaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978. (c) Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896. (d) Caballero, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446. (e) Caballero, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145. (f) Braga, A. A. C.;

- Maseras, F.; Urbano, J.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 5292. Enlaces O–H: (g) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998. Enlaces N–H: (h) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 291. (i) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293.
12. Braga, A. A. C.; Caballero, A.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Maseras, F. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1646.
13. (a) Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288. (b) Hofmann, P.; Shishkov, I. V.; Rominger, F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11755. (c) Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 1049.
14. Dai, X. L.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10085.
15. Mankad, N.; Peters, N. P. *Chem. Commun.* **2008**, 1061.
16. (a) Hamaker, C. G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171. (b) Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M.; You, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13185. (c) Russell, S. K.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 36. (d) Khade, R. L.; Wenchao, F.; Ling, Y.; Yang, L.; Oldfield, E.; Zhang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 7574. (e) Lai, T. S.; Chan F. Y.; So, P. K.; Ma D. L.; Wong K. Y.; Che C. M. *Dalton Trans.* **2006**, 4845.
17. (a) Collman, J. P.; Brothers, P. J.; McElwee-White, L.; Rose, E.; Wright, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4570. (b) Galardon, E.; Le Maux, P.; Toupeto, L.; Simmoneaux, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 565. (c) Lee, H. M.; Bianchini, C.; Jia, G.; Barbaro, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 1961. (d) Che, C.-M.; Huang, J.-S.; Lee,

- F.-W.; Li, Y.; Lai, T.-S.; Kwong, H.-L.; Teng, P.-F.; Lee, W.-S.; Lo, W.-C.; Peng, S.-M.; Zhou, Z.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119.
- (e) Li, Y.; Huang, J. S.; Xu, G. B.; Zu, N.; Zhou, Z. Y.; Che, C. M.; Wong, K. Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3486. (f) Isawa, S.; Takezawa, F.; Tuchiya, Y.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* **2001**, 59.
- (g) Maux, P. L.; Roisnel, T.; Nicolas, I.; Simonneaux, G. *Organometallics* **2008**, *27*, 3037. (h) Simonneaux, G.; De Montigny, F.; Paul-Roth, C.; Guleac, M.; Masson, S. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3685. (i) Deng, Q.-H.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Chui, S. S.-Y.; Zhu, N.; Li, G.-Y.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10707.
18. (a) Woo, L. K.; Smith, D. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 2344. (b) Smith, D. A.; Reynolds, D. N.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2511. (c) Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303. (d) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071. (e) Hamaker, C. G.; Djukic, J.-P.; Smith, D. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171. (f) Che, C.-M.; Huang, J.-S. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *231*, 151.
19. (a) Chattopadhyay, P.; Matsuo, T.; Tsuji, T.; Ohbayashi, J.; Hayashi, T. *Organometallics* **2011**, *30*, 1869. (b) Lu, H.; Dzik, W. I.; Xu, X.; Wojtas, L.; de Bruin, B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518. (c) Belof, J. L.; Cioce, C. R.; Xu, X.; Zhang, X. P.; Space, B.; Woodcock, H. L. *Organometallics* **2011**, *30*, 2739.
20. (a) Kornecki, K. P.; Briones, J. F.; Boyarskikh, V.; Fullilove, F.; Autschbach, J.; Schrote, K. E.; Lancaster, K. M.; Davies, H. M. L.; Berry, J. F. *Science* **2013**, *342*, 351. (b) Maxwell, J. L.; Kodadek, T. *Organometallics* **1991**, *10*, 4. (c) Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Science* **1992**, *256*, 1544. (d) O'Malley, S.; Kodadek, T. *Organometallics* **1992**, *11*, 2299. (e) Bartley, D. W.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1656.

-
21. Dartiguenave, M.; Menu, M. J.; Deydier, E.; Dartiguenave, Y. Siebald, H. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 623.
 22. Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9976.
 23. Bartley, D. W.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1656.
 24. Straub, B. F.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2000**, *19*, 4305.
 25. (a) Wee, A. G. H.; Yu, Q. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 3324. (b) Wang, J.; Liang, F.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8589. (c) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 47.
 26. Yu-Rao, L., *Handbook of bond dissociation energies in organic compounds*. CRC Press, **2003**.
 27. (a) Trofimenko, S. *Scorpionates: The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*; Imperial College Press: London, **1999**. (b) Pettinari, C. *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*; Imperial College Press: London, **2008**.
 28. Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1842.
 29. Fujisawa, K.; Ono, T.; Ishikawa, Y.; Amir, N.; Miyashita, Y.; Okamoto, K.; Lehnert, N. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1698.
 30. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderraín, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978. (b) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1804. (c) Diaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5441.
 31. (a) Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 1200. (b) Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 5784. (c) Lovely, C. J.; Browning, R. G.; Badarinarayana, V.; Dias, H. V. R. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2453.

32. Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528.
33. (a) Doyle, M. P. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1995**, *12*, 421. (b) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. (c) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
34. (a) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 688. (b) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A.; Teyssié, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 945. (c) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Teyssié, P.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1988**, *49*, L13. (d) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1989**, *57*, 149. (e) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Costa, J. L.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 21.
35. Martín, C.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4777.
36. (a) Lim, H.-J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2326. (b) Flynn, C. J.; Elcoate, C. J.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1184.
37. Morilla, M. E.; Molina, M. J.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914.
38. Iglesias, M. J.; Nicasio, M. C.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1191.
39. Martín, C.; Muñoz-Molina, J. M.; Locati, A.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2010**, *29*, 3481.
40. Martín, C.; Sierra, M.; Álvarez, E.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 5319.
41. Pereira, A.; Martín, C.; Maya, C.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2942.

-
42. Ranocchiari, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 3611.
43. Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708.
44. Aller, E.; Brown, D. S.; Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4449.
45. Egloff, J.; Ranocchiari, M.; Schira, A.; Schotes, C.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2013**, *32*, 4690.
46. Enders, D.; Stöckel, B. A.; Rembiak, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4489.
47. (a) Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765. (b) Lei, Z.; WeiDe, Z.; HuanFeng, J. *Sci China Ser B-Chem.* **2008**, *51*, 241.
48. Schweizer, E. E.; Hayes, J. E.; Rheingold, A.; Wei, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1810.
49. Barluenga, J.; López, L. A.; Löber, O.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Álvarez-Rúa, C.; Borge, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3392.
50. Zeller, K.-P.; Haiss, P.; Hartmann, M.; Eicheleb, K. *Arkivoc* **2007**, *7*, 291.
51. (a) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428. (b) Despagnet-Ayoub, E.; Jacob, K.; Vendier, L.; Etienne, M.; Álvarez, E.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4779.
52. Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
53. Alonso, M. E.; García, M. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 69.
54. Muñoz-Molina, J. M.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2458.
55. (a) Urbano, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 5968. (b) Corro, M.; Besora, M.; Maya, C.; Álvarez, E.; Urbano, J.; Fructos, M. R.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 4215.

56. (a) Tp^{Ms} : Rheingold, A. L.; White, C. B.; Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3471. (b) Tp^* : Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3170. (c) Tp^{iPr_2} : Kitajima, N.; Fujisawa, K.; Fujimoto, C.; Moro-oka, Y.; Hashimoto, S.; Kitagawa, T.; Toriumi, K.; Tatsumi, K.; Nakamura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1277.
57. (a) $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$: Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11408. (b) $(\text{Tp}^*\text{Cu})_2$: Mealli, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 711. (c) $\text{Tp}^{\text{iPr}_2}\text{Cu}$: Fujisawa, K.; Ono, T.; Ishikawa, Y.; Amir, N.; Miyashita, Y.; Okamoto, K.-i.; Lehnert, N. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 1698.
58. (a) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3195. (b) Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4594.
59. McLean, N. J.; Gansmuller, A.; Concistre, M.; Brown, L. J.; Levitt, M. H.; Brown, R. C. D. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8404.

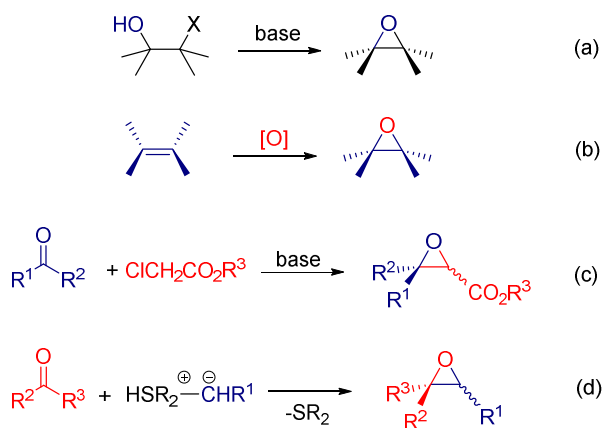
Capítulo II

Reacciones de Epoxidación *vía* Iluro de Azufre
Catalizadas por Complejos Tp^xCuL .

Introducción

INTRODUCCIÓN

Los epóxidos, u oxiranos, son compuestos de gran interés que se encuentran formando parte del esqueleto de numerosos compuestos bioactivos.¹ Asimismo, la apertura de un epóxido, empleando un nucleófilo, de forma regio y estereoselectiva, posibilita la generación de compuestos bifuncionales, lo que hace que estos anillos sean intermedios muy utilizados en síntesis orgánica.² Por esta razón, se han desarrollado distintos métodos para su síntesis, como los representados en el *Esquema I*: la ciclación de halohidrinas (*a*),³ la oxidación de alquenos (*b*),⁴ la alquilidenación de un compuesto carbonílico mediante la reacción de condensación de Darzens a partir de α -haloesteres (*c*),⁵ o la adición de un iluro de azufre a un grupo carbonilo de un compuesto carbonílico (*d*).^{6,7,8}



Esquema I. Principales métodos de síntesis de epóxidos.

En 1958, Johnson y LaCount describieron por primera vez la reacción de formación de epóxidos a través de iluros de azufre.⁹ Así, la reacción entre el 4-nitrobenzaldehído y el sulfuro **A** (*Figura I*) daba lugar a un epóxido en lugar de un alqueno como cabría esperar de lo observado en reacciones similares con iluros de fósforo. Posteriormente, Corey y Chaykovsky prepararon otros iluros de azufre¹⁰ (**B** y **C**, *Figura I*) que resultaron ser muy útiles en este tipo de transformaciones.¹¹

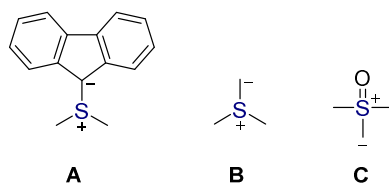
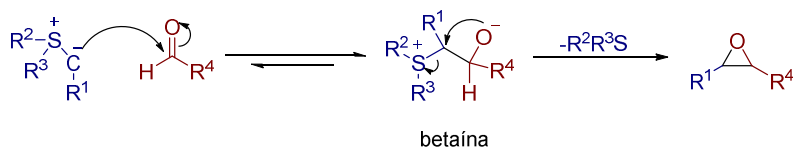
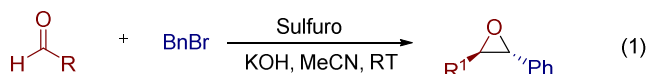


Figura I. Distintos iluros de azufre.

En el *Esquema II* se representa la formación de un epóxido mediante el ataque de un iluro de azufre a un aldehído generando un intermedio de tipo betaína que, por cierre del anillo, da lugar al correspondiente epóxido. La formación del iluro de azufre a partir del sulfuro puede llevarse a cabo siguiendo dos rutas. La primera de ellas consiste en la alquilación del sulfuro con un electrófilo adecuado seguido de una desprotonación de la sal de sulfonio resultante. El primer ejemplo de este tipo de reacciones con cantidades catalíticas de sulfuro fue descrito por Furukawa y colaboradores en 1987 empleando bromuros de bencilo sustituidos e hidróxido de sodio (o potasio) como base (*ec. I*).¹² Precisamente, la



Esquema II. Reacción de epoxidación usando un iluro de azufre.

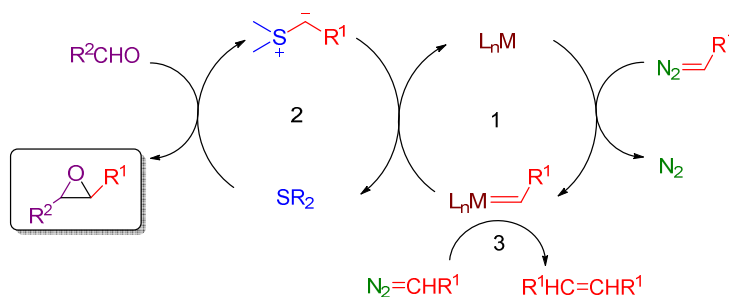


necesidad de emplear un medio básico impide la aplicación de esta reacción a aldehídos enolizables.

La segunda *vía* de generación del iluro de azufre es la reacción del sulfuro con un diazocompuesto en presencia de un metal como catalizador. El presente *Capítulo* se centra en reacciones de epoxidación siguiendo esta segunda *vía* de generación del iluro de azufre.

1. Síntesis de Epóxidos mediante la Reacción de Aldehídos y Diazocompuestos Catalizada por Complejos de los Metales de Transición y Tioéteres.

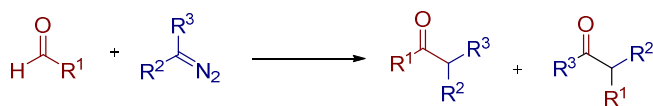
En 1994, Aggarwal y colaboradores desarrollaron la síntesis de epóxidos a través de un iluro de azufre, catalizada por un complejo de un metal de transición en condiciones suaves de reacción.¹³ El ciclo catalítico (*Esquema III*) se inicia con la descomposición del diazocompuesto en



Esquema III. Mecanismo general propuesto para obtención de epóxidos mediante la reacción de aldehídos y diazocompuestos, catalizada por un complejo metálico y un sulfuro.

presencia del complejo metálico, generándose una especie metalocarbénica. Este intermedio reacciona con el sulfuro orgánico dando lugar a un iluro de azufre que, a su vez, interacciona con el aldehído (o cetona) produciendo el correspondiente epóxido. De este modo, el sulfuro se regenera en el ciclo catalítico pudiendo así emplear cantidades catalíticas del mismo. Este tipo de proceso transcurre en ausencia de base, lo que permite no sólo el uso de sustratos con grupos funcionales sensibles a un medio básico, sino también el empleo de sulfuros menos reactivos y aldehídos o cetonas fácilmente enolizables.^{14,15}

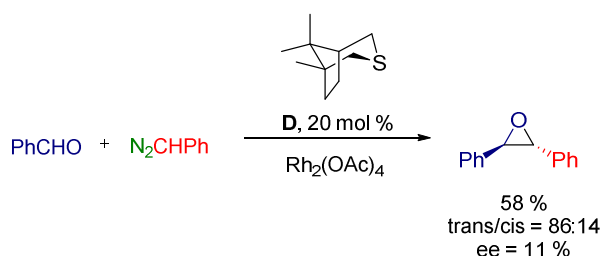
Existen factores que influyen en el rendimiento y la selectividad de este tipo de proceso. Así, la reacción de dimerización del diazocompuesto para producir las correspondientes olefinas (Ruta 3, *Esquema III*) compite con la reacción de transferencia del carbeno al sulfuro. El efecto de esta reacción se puede reducir mediante la adición lenta del diazocompuesto,^{13,15,16} y con una elección del sulfuro adecuado, ya que la transferencia del carbeno al tioéter para formar el iluro (Ruta 2, *Esquema III*) ha de ser más rápida que la reacción del diazocompuesto con el metalocarbeno.¹⁵ Por último, otro proceso no deseado consiste en la reacción directa del compuesto carbonílico con el diazocompuesto generando los productos de homologación correspondientes (*Esquema IV*).



Esquema IV. Reacción de formación de los productos de homologación.

Se puede llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de epóxidos mediante este tipo de proceso catalítico, haciendo uso para ello de sulfuros

enantioméricamente puros.^{6q} A modo de ejemplo, puede citarse el empleo del sulfuro **D** que permitió la obtención del óxido de *trans*-estilbeno con excesos enantioméricos (*Esquema V*)^{7a} muy similares a los descritos por Breau y Durst¹⁷ usando el mismo sulfuro bajo condiciones estequiométricas de la correspondiente sal de sulfonio. Por ello, uno de los retos en este campo de investigación es el diseño de nuevos sulfuros quirales que permitan la obtención de altas enantioselectividades en este tipo de transformaciones.

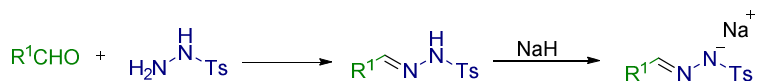


Esquema V. Epoxidación asimétrica, *vía* iluro de azufre, usando un sulfuro quiral.¹⁷

2. Epoxidación Catalítica *vía* Iluro de Azufre Mediante la Generación *In Situ* del Diazocompuesto.

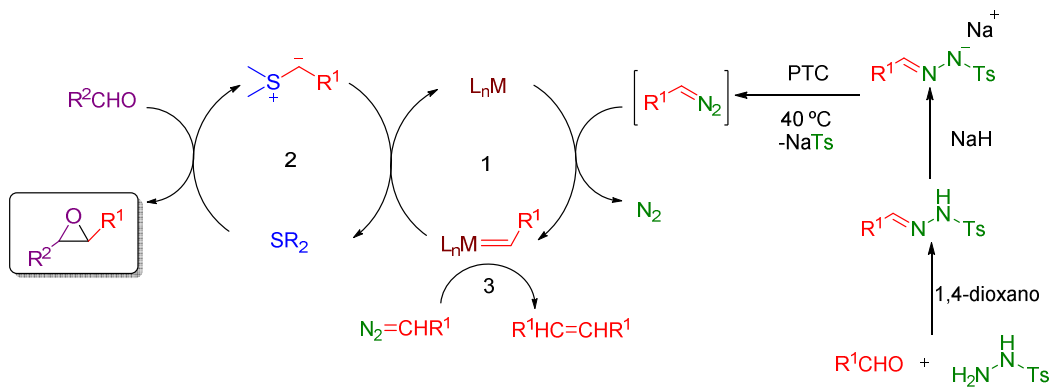
El principal inconveniente a la hora de emplear diazocompuestos para la síntesis de epóxidos se debe al peligro inherente que conlleva el manejo de este tipo de reactivos, ya que son productos tóxicos y potencialmente explosivos. A fin de evitar estos problemas, Aggarwal y colaboradores desarrollaron sistemas catalíticos en los cuales la generación del diazocompuesto tenía lugar *in situ* a partir de una sal de la tosilhidrazona precursora y en presencia de un agente transferente de fase (PTC, de las siglas en inglés “Phase-Transfer Catalyst”).¹⁸

La síntesis de una sal sódica de tosilhidrazona se muestra en el *Esquema VI*.¹⁸ De manera general, la reacción entre un aldehído y una hidrazida genera la correspondiente tosilhidrazona que, mediante desprotonación con una base, da lugar a la sal de tosilhidrazona deseada.



Esquema VI. Procedimiento general para la preparación de sales sódicas de tosilhidrazonas.

Las primeras reacciones descritas donde se hacía uso de este tipo de sales como fuente de los diazocompuestos se llevaron a cabo en acetonitrilo, a 30-40 °C, en presencia de un agente transferente de fase (PTC). El acetato de rodio(II), Rh₂(OAc)₄, resultó ser más activo en este tipo de sistemas que el acetilacetonato de cobre(II), Cu(acac)₂ (*Esquema VII*).^{18,19}



Esquema VII. Mecanismo propuesto para la epoxidación de aldehídos con diazocompuestos generados *in situ*.

La generación de diazocompuestos *in situ* presenta las siguientes ventajas adicionales: i) uso de cantidades catalíticas de sulfuro (hasta <5

mol % en algunos casos); ii) no es necesario que el diazocompuesto se adicione lentamente; iii) se consiguen rendimientos y estereoselectividades superiores a los obtenidos usando el diazocompuesto aislado y iv) el uso de una gran variedad de sales precursoras de diazocompuestos cuya inestabilidad impedían su utilización para este tipo de epoxidaciones.

3. Uso de Catalizadores de Cobre con Ligandos Hidrotrispirazolilborato, Tp^xCuL , en Reacciones de Transferencia de Carbeno.

El uso de sistemas basados en cobre en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre es muy limitado. En 1996, Aggarwal y colaboradores¹⁵ determinaron que para dicha transformación las sales de cobre tipo $\text{Cu}(\text{acac})_2$ presentaban una actividad catalítica superior al del $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ y, además, eran menos sensibles a la naturaleza del sulfuro empleado.

Como ya se ha indicado en el *Capítulo I* de esta *Memoria*, nuestro grupo de investigación ha desarrollado complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ de fórmula Tp^xCuL (Tp^x , ligando hidrotrispirazolilborato,²⁰ L = disolvente coordinante, *Figura II*) para diversas reacciones catalíticas.²¹⁻²⁵

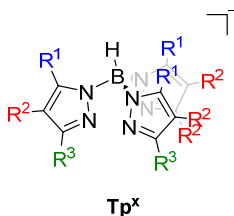


Figura II. Ligandos trispirazolilborato, Tp^x .

Sobre la base de estos precedentes, se decidió estudiar el uso de varios complejos Tp^xCuL como catalizadores en la reacción de aldehídos con iluros de azufre procedentes de la descomposición del fenildiazometano, tanto aislado como generado *in situ*, en presencia de sulfuros.

Objetivo

El objetivo de este *Capítulo* se centra en el estudio de la capacidad catalítica de los complejos de fórmula Tp^xCuL usando un sulfuro como co-catalizador, en las reacciones de aldehídos y cetonas con iluros de azufre, obtenidos estos últimos a partir de diazocompuestos.

Resultados y Discusión

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha mencionado en la *Introducción* de este *Capítulo*, el uso de sistemas catalíticos basados en cobre en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre es muy limitado. Por ello y, sobre la base de los estudios realizados previamente en nuestro grupo de investigación sobre el uso de complejos Tp^xCuL (L = disolvente coordinante) en reacciones de transferencia de carbeno, se decidió abordar el empleo de los mismos en reacciones de epoxidación de aldehídos *vía* iluro de azufre a partir de diazocompuestos. Los complejos de tipo Tp^xCuL empleados en este *Trabajo* se muestran en la *Figura 1*.

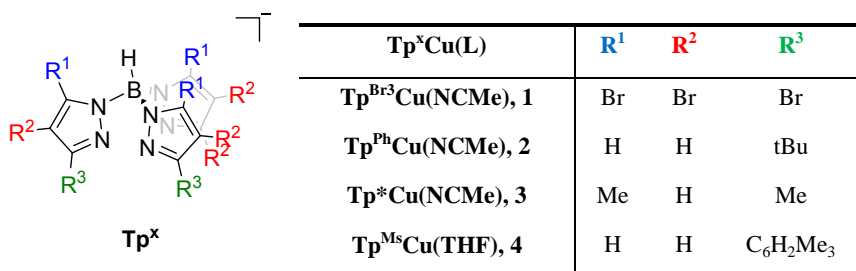
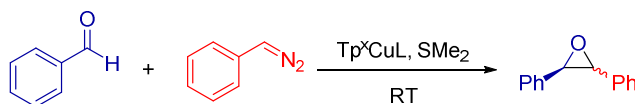


Figura 1. Complejos de cobre(I) con ligandos hidrotspirazolinilborato, $\text{Tp}^x\text{Cu(L)}$.

1. Estudio de la Actividad Catalítica de Diferentes Complejos $\text{Tp}^x\text{Cu(I)}$ en Reacciones de Epoxidación.

En primer lugar se llevó a cabo un estudio comparativo de la actividad catalítica de los complejos Tp^xCuL anteriormente relacionados y

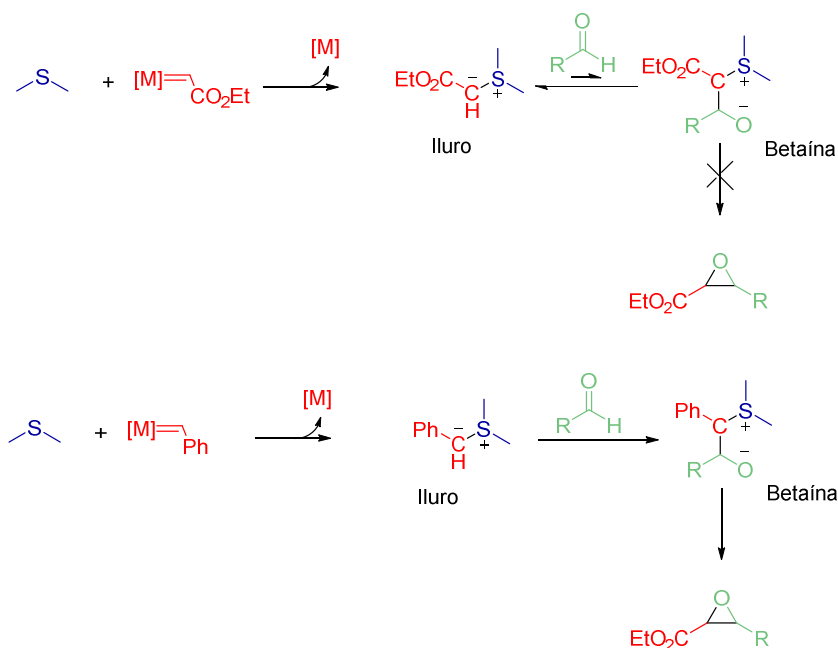
el acetato de rodio(II), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, en la reacción entre el benzaldehído y el fenildiazometano con dimetilsulfuro como co-catalizador.¹⁵ La optimización de las condiciones de reacción se detalla en el apartado *Métodos Experimentales* del presente *Capítulo*. El procedimiento general empleado para las reacciones de epoxidación consistió en la adición lenta, durante 1 hora, de fenildiazometano (PhCHN_2 , 0.5 mmol en 5 mL de tolueno, 0.1 M) sobre una disolución del complejo Tp^xCuL (0.005 mmol), dimetilsulfuro (0.05 mmol) y benzaldehído (0.5 mmol) en 1 mL de CH_2Cl_2 (*Esquema 1*). Los rendimientos obtenidos y la proporción de los isómeros *cis:trans* del epóxido se determinaron mediante espectroscopia de RMN de ^1H . Se ha empleado fenildiazometano como diazocompuesto



Esquema 1. Reacción de epoxidación de benzaldehído con fenildiazometano.

debido a su baja tendencia a la dimerización y a su mayor estabilidad con respecto a otros diazocompuestos descritos en la bibliografía.²⁶ Asimismo, la reacción del PhCHN_2 con los tioéteres comúnmente empleados en este tipo de procesos proporcionan iluros de azufre que reaccionan fácilmente con el aldehído para dar lugar a epóxidos.²⁷

Hay que indicar que no se han empleado diazoésteres debido a que los iluros de azufre estabilizados por grupos funcionales de tipo éster son muy estables y no reaccionan con aldehídos. Esta diferencia en la reactividad de los iluros se ha atribuido a la diferencia en la posición del equilibrio para la formación de una betaína mediante la reacción del iluro con el aldehído (*Esquema 2*).²⁸



Esquema 2. Mecanismo de formación del epóxido a través de la formación de la betaína.

Como se puede comprobar en los resultados recogidos en la *Tabla 1*, el rendimiento depende del catalizador empleado. Así, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) (5 mol % respecto al aldehído) es el catalizador que presentó una mayor actividad catalítica, proporcionando un rendimiento del 85% de epóxido (entrada 1). Este porcentaje aumentó hasta el 95% (entrada 2) cuando se redujo la cantidad de disolvente empleado (1 mL), debido al aumento de la concentración de la especie catalíticamente activa. Conviene señalar que el experimento llevado a cabo en ausencia de sulfuro dio lugar a los productos de dimerización del fenildiazometano. Por otro lado, en ausencia del complejo de cobre, el diazocompuesto no se consumió tras una semana de reacción.

Los resultados obtenidos con el catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ son mejores que los descritos para el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (76%, entrada 6). Además, en

el caso del complejo de rodio fue necesario una mayor carga de sulfuro y de diazocompuesto, así como un mayor tiempo de reacción.¹⁵ También hay que señalar que cuando se empleó $\text{Cu}(\text{acac})_2$ como catalizador se obtuvo un rendimiento de epóxido del 97%, si bien en este caso fue necesaria una cantidad estequiométrica del sulfuro respecto del aldehído (entrada 7).¹⁵

Por otro lado, la frecuencia de repetición (Turnover Frequency, TOF) del catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ fue de 46 h^{-1} , significativamente superior a la del $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.2 h^{-1}) o $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5.4 h^{-1}), descritas previamente.^{7d}

Tabla 1. Reacción de epoxidación de benzaldehído empleando diferentes catalizadores del tipo $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$.^a

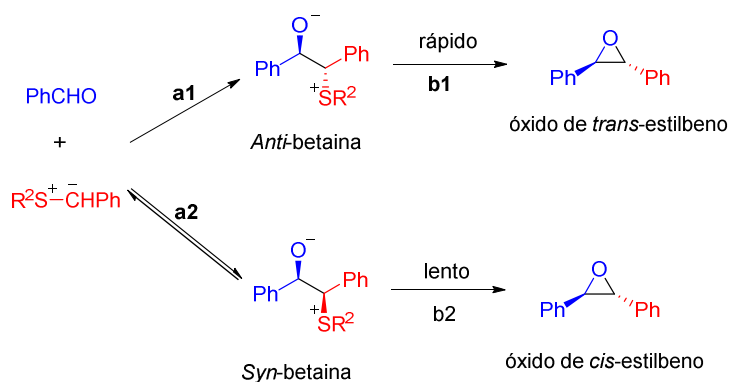
Entrada	Catalizador	Rdto. (%)	<i>Cis:Trans</i> (%)
1	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, 1	85	4:96
2	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, 1^b	92	4:96
3	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$, 2	57	3:97
4	$\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCMe})$, 3	19	5:95
5	$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$, 4	5	2:98
6	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4^{\text{c}}$	76	12:88 ¹⁵
7	$\text{Cu}(\text{acac})_2^{\text{d}}$	97	10:90 ¹⁵

^a $[\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}]:[\text{SMe}_2]:[\text{PhCHN}_2]:[\text{PhCHO}] = 1:10:100:100$. Ad. lenta del PhCHN_2 (0.5 mmol en 5 mL de tolueno): 1 h. Disolvente: 5 mL de CH_2Cl_2 . Rendimientos determinados mediante espectroscopia de RMN de ^1H empleando furano como patrón interno. ^b1 mL de CH_2Cl_2 como disolvente. ^c $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]:[\text{SMe}_2]:[\text{PhCHN}_2]:[\text{PhCHO}] = 1:20:100:150$. Ad. lenta del PhCHN_2 : 24 h. Disolvente: 4 mL de CH_2Cl_2 . ^d $[\text{Cu}(\text{acac})_2]:[\text{SMe}_2]:[\text{PhCHN}_2]:[\text{PhCHO}] = 1:100:100:150$. Ad. lenta del PhCHN_2 : 3 h. Disolvente: 4 mL de CH_2Cl_2 .

En contraste con los buenos resultados obtenidos con el catalizador **1**, los rendimientos observados con el catalizador $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ fueron moderados (57%, entrada 3), y bajos con $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (19 y 5%, respectivamente). Los bajos rendimientos obtenidos con este

último complejo contrastan con el hecho de que el mismo sea un catalizador muy activo en ciclopropanación de olefinas usando diazoacetato de etilo (EDA) como diazocompuesto, con un TOF de 250 h^{-1} .^{22a,b}

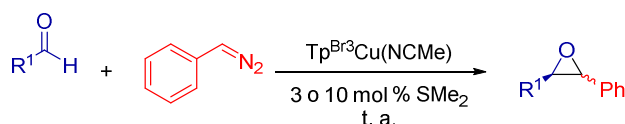
Tal y como se recoge en la *Tabla 1*, se ha obtenido una alta selectividad hacia el isómero *trans* del epóxido en todos los casos, sin que exista, como cabría esperar, influencia de la naturaleza del ligando sobre las proporciones *cis:trans* obtenidas. Aggarwal y otros autores²⁹ han descrito que la selectividad hacia el isómero *trans* se puede atribuir a que el intermedio *anti*-betaína, formado mediante la reacción entre el iluro y el aldehído (Paso **a1**, *Esquema 3*), da rápidamente el óxido de *trans*-estilbeno (Paso **b1**). Sin embargo, la *syn*-betaína se transforma lentamente en el óxido de *cis*-estilbeno (Paso **b2**) y, además, puede revertir mediante el correspondiente equilibrio inicial hacia el aldehído y el iluro (Paso **a2**), pudiendo conducir, de nuevo, a la formación de la *anti*-betaína.



Esquema 3. Rutas de formación de la *anti* y *syn*-betaína.

2. Reacciones de Epoxidación con $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) como Catalizador.

Una vez comprobada la alta actividad catalítica del complejo **1** en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre, se decidió extender su aplicación a otros sustratos (aldehídos y cetonas), así como estudiar la influencia de la cantidad de sulfuro empleada (3 o 10 mol %) (*Esquema 4*). Los resultados obtenidos con este sistema catalítico se recogen en la *Tabla 2*. De forma general, no existe una mejoría significativa cuando

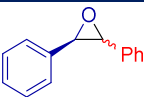
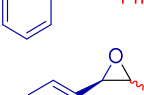
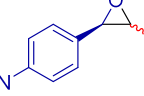
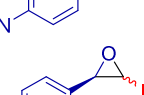
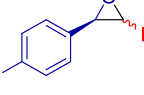
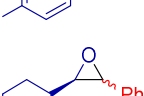
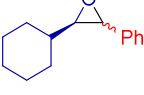
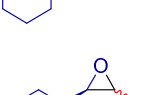
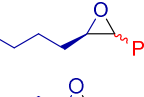
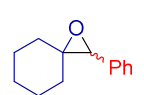
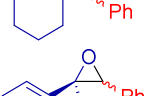
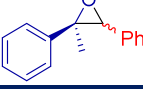


Esquema 4. Reacción de epoxidación con $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) como catalizador.

se aumenta la carga de sulfuro hasta un 10 mol %. Asimismo, los rendimientos son superiores en el caso de aldehídos aromáticos frente a los alifáticos, alcanzándose rendimientos prácticamente cuantitativos en el caso de aldehídos aromáticos con un grupo atractor de electrones en la posición *para*, debido a que el ataque por parte del iluro de azufre a un carbonilo con un grupo electrón-atrayente está más favorecido.

Cabe destacar que estos resultados superan aquellos que se han descrito con $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ por el grupo de Aggarwal empleando 20 mol % de sulfuro y tiempos de adición del fenildiazometano de 24 h.¹⁵

Tabla 2. Reacciones de epoxidación de diferentes aldehídos y cetonas usando **1** como catalizador.^a

Entrada	Aldehído	SMe ₂	Producto	Rdto. (%)	Cis:Trans (%)
1	Benzaldehído	3		85	4:96
2	Benzaldehído	10		>99 (95 ^b)	3:97
3	p-nitrobenzaldehído	3		>99	3:97
4	p-nitrobenzaldehído	10		92	8:92
5	p-clorobenzaldehído	3		85	4:96
6	p-clorobenzaldehído	10		97	3:97
7	Ciclohexano-carboxaldehído	3		77	30:70
8	Ciclohexano-carboxaldehído	10		70	25:75
9	Valeraldehído	3		78	15:85
10	Valeraldehído	10		77	11:89
11	Ciclohexanona	100		31 ^c	---
12	Acetofenona	100		8 ^c	---

^a[1]:[SMe₂]:[PhCHN₂]:[PhCHO] = 1:X:100:100. Ad. lenta del PhCHN₂ (0.5 mmol en 5 mL de tolueno): 1 h. Disolvente: 1 mL de CH₂Cl₂. Rdtos. y proporciones *cis:trans* determinados mediante espectroscopia de RMN de ¹H empleando furano como patrón interno. ^bRdto. aislado. ^c[1]:[THT]:[PhCHN₂]:[Cetona] = 1:100:100:150. Ad. lenta de PhCHN₂ (1.5 mmol en 1 mL de tolueno): 6 h. Disolvente: 1 mL de CH₂Cl₂. Temp.: 35 °C.





En el caso del empleo de cetonas como ciclohexanona y acetofenona y **1** como catalizador, los rendimientos obtenidos fueron más bajos que los obtenidos con los aldehídos. Se decidió entonces emplear una adición lenta del diazocompuesto y tetrahidrotiofeno, THT, como sulfuro calentando la mezcla de reacción a 35 °C. Se utilizó THT en lugar de SMe₂ debido a que ambos sulfuros presentan efectos estéricos similares pero puntos de ebullición muy diferentes (35 °C para el SMe₂ y 119 °C para el THT). Desafortunadamente, la adición lenta, durante 6 h, de fenildiazometano (1.5 mmol en 1 mL de tolueno) sobre una disolución de

THT (1 mmol), $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (0.1 mmol) y la cetona correspondiente (1 mmol) en 1 mL de CH_2Cl_2 a 35 °C no condujo a una mejora significativa de los rendimientos del correspondiente epóxido (entradas 11 y 12).

3. Efecto del Catalizador y Naturaleza del Sulfuro.

Aggarwal y colaboradores establecieron que cuando se emplea $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador, el volumen estérico del sulfuro empleado como co-catalizador influye en el rendimiento de epóxido.¹⁵ Con el objeto de estudiar si esto ocurría cuando se usaba $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador, se llevaron a cabo una serie de experimentos empleando distintos sulfuros (*Tabla 3*). De los resultados observados se deduce que un aumento del tamaño del sulfuro provoca una disminución en el rendimiento del epóxido, en buen acuerdo con lo descrito por el grupo de

Tabla 3. Reacción de epoxidación de benzaldehído con $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (1) como catalizador y diferentes sulfuros.^a

Entrada	Sulfuro	Rdto. (%)	<i>Cis:Trans</i> (%)
1		92	4:96
2		97	3:97
3		16	5:95
4		46	15:85

^a[1]:[SR¹R²]:[PhCHN₂]:[PhCHO] = 1:10:100:100. Ad. lenta del PhCHN₂ (0.5 mmol en 5 mL de tolueno): 1 h. Disolvente: 1 mL de CH_2Cl_2 . Rdtos. y proporciones *cis:trans* determinados mediante espectroscopia de RMN de ¹H empleando furano como patrón interno.

Aggarwal, aunque el efecto es algo más significativo en el caso del catalizador de cobre que para el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. A modo de ejemplo, cuando se usa el diisopropilsulfuro se obtiene un 16% de rendimiento con el $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y un 24% con el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.¹⁵ Este comportamiento se puede atribuir a una mayor influencia del efecto estérico de los ligandos Tp^x durante la etapa de transferencia del carbeno. Dicho efecto se estima sobre la base de los valores de ángulos cónicos observados para los distintos ligandos Tp^x .²⁰ Así, los sustituyentes R^3 de los anillos de pirazol (Figura 1) condicionan el tamaño del hueco catalítico en los complejos Tp^xCu .

Un sistema donde se pudo comprobar la influencia de estos efectos fue en el estudio del control de la quimioselectividad en ciclopropanación de alquinos empleando EDA como diazocompuesto.³⁰ A modo de ejemplo, en el caso del $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ cuyo hueco catalítico está muy protegido, la ciclopropanación del 3-hexino está desfavorecida respecto a la reacción de dimerización del EDA. Este comportamiento se atribuyó a la existencia de repulsiones de los anillos de mesitilo del ligando Tp^{Ms} y el 3-hexino, lo cual podía impedir el acercamiento del alquino a la especie metalocarbénica (Figura 2, izquierda). Por todo ello, parece razonable proponer que el acercamiento de un sulfuro voluminoso a la especie metalocarbénica (Figura 2, derecha) controle el rendimiento de epóxido

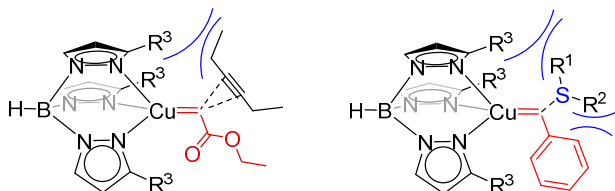
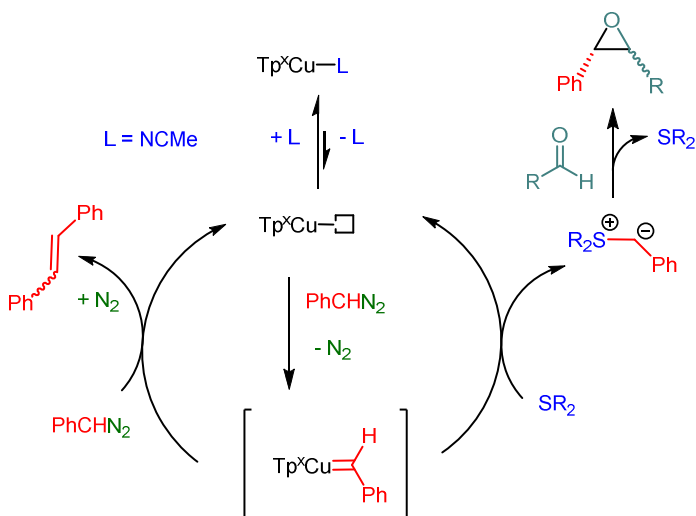


Figura 2. Interacciones estéricas entre los grupos R^3 del ligando Tp^x y el 3-hexino (izquierda) o sulfuro (derecha) durante el paso de transferencia del grupo carbeno.

para este sistema catalítico.

De este modo, el sulfuro menos impedido estéricamente, dimetilsulfuro (SMe_2), es el más apropiado en la obtención de epóxidos *vía* iluro de azufre, dando lugar a los rendimientos más elevados. Como se ha mencionado anteriormente, los efectos estéricos del dimetilsulfuro y el tetrahidrotiofeno (THT) son muy similares y, consecuentemente, los rendimientos obtenidos con estos sulfuros muy parecidos (entradas 1 y 2, *Tabla 3*).

Los datos anteriores permiten proponer un mecanismo general para las reacciones de epoxidación con complejos Tp^xCuL y sulfuro como co-catalizador (*Esquema 5*). El ciclo catalítico se inicia con la disociación de ligando L del precursor catalítico Tp^xCuL ($\text{L} = \text{acetonitrilo}$, en el caso del $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, **1**) generando la especie de cobre electrónica y coordinativamente insaturada de 16 electrones, Tp^xCu . Dicha especie interacciona con el diazocompuesto originando la especie metalocarbénica que, a su vez, reacciona con una segunda molécula de diazocompuesto



Esquema 5. Mecanismo general propuesto para reacciones de epoxidación catalizadas por complejos Tp^xCuL y SR_2 .

(reacción de acoplamiento) o con el sulfuro, generando el iluro de azufre. De esta forma, la especie insaturada de 16 electrones, Tp^xCu , se regenera, iniciándose de nuevo el ciclo catalítico. El epóxido se forma, en una etapa que no depende del complejo metálico, mediante la reacción entre el iluro de azufre y el aldehído, regenerándose el sulfuro disponible de nuevo en el ciclo catalítico.

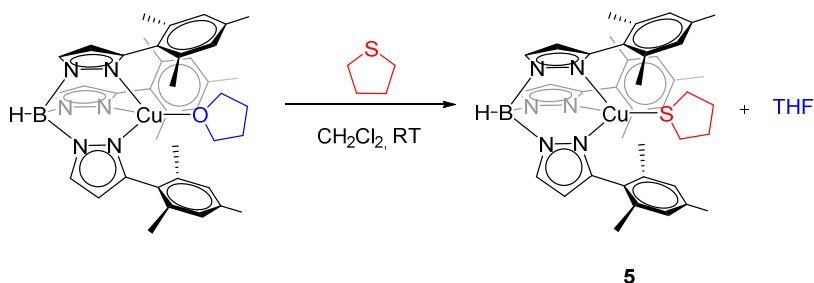
Finalmente, hay que señalar que la especie Tp^xCu , además de estar en equilibrio con el complejo Tp^xCuL ($L = \text{disolvente}$), se encuentra en equilibrio con el aducto de sulfuro, $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{SR}_2)$, procesos estos que controlarían la cantidad de la especie catalíticamente activa en disolución.

4. Síntesis y Caracterización de los Complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{sulfuro})$.

Como se ha mencionado anteriormente, el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**4**) presenta una actividad catalítica muy baja para este tipo de transformaciones, a diferencia de su elevada eficacia como catalizador en reacciones de ciclopropanación de estireno con EDA ($\text{TOF} = 250 \text{ h}^{-1}$).²¹ La falta de reactividad en este sistema está de acuerdo con otras observaciones previas descritas en nuestro grupo de investigación. Así, en la reacción de ciclopropanación con EDA del aliletil éter catalizada por el complejo **4**, el diazocompuesto no se consume tras 24 horas de reacción.³¹ Ese comportamiento no esperado se atribuyó a la formación de un aducto cobre-olefina muy estable, bloqueándose la posición de coordinación necesaria para la interacción con el diazocompuesto (EDA) y, por tanto, impidiendo la formación de la especie metalocarbénica.

Con el objeto de estudiar si la baja actividad catalítica del $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ se debía a la coordinación del sulfuro dando lugar a aductos muy estables de tipo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{sulfuro})$, se llevó a cabo la reacción del complejo **4** con tetrahidrotiofeno (THT). Así, el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$

(**5**) se obtuvo mediante la reacción de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ en diclorometano y un exceso de tetrahidrotiofeno (*Esquema 6*). Tras una hora de reacción a temperatura ambiente, se cristalizó de CH_2Cl_2 apareciendo un sólido blanco cristalino, el cual se identificó como el complejo **5** sobre la base de sus datos espectroscópicos de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y de IR.



Esquema 6. Reacción de formación del aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$.

Como se observa en el espectro de RMN de ^1H de **5** (*Figura 3*), las dos señales correspondientes a los protones del THT coordinado al metal aparecen a frecuencia más baja (1.00 y 1.66 ppm) con respecto al THT libre (1.50 y 2.55 ppm, respectivamente). Este hecho puede ser atribuido al efecto de anisotropía que genera la nube π de los anillos de mesitilo del ligando Tp^{Ms} . Un efecto similar ya fue descrito anteriormente en nuestro grupo de investigación en el caso de los protones del ligando etileno en el aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\eta^2\text{-CH}_2\text{=CH}_2)$.³¹

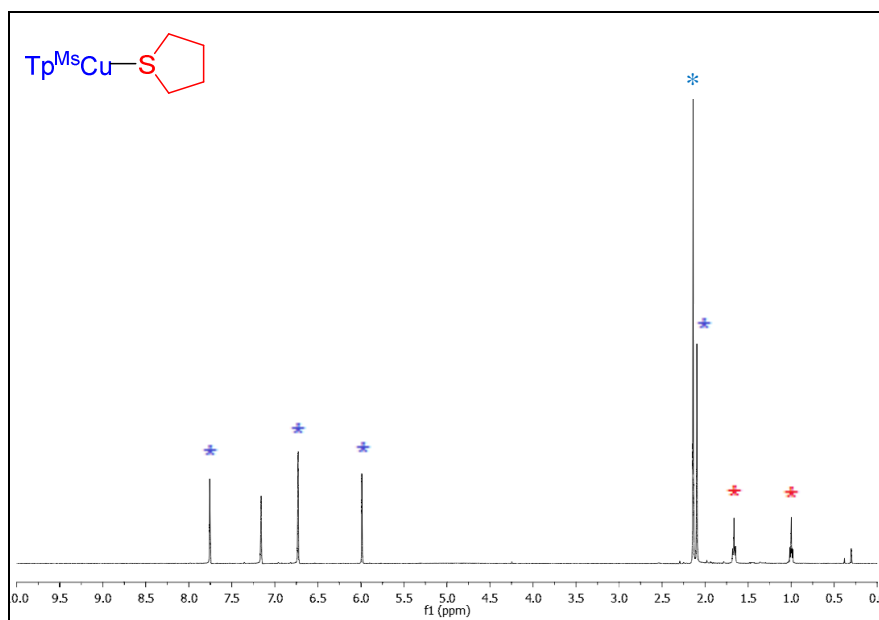


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (**5**) (C_6D_6 , 400 MHz).

La estructura molecular de **5** se confirmó mediante un estudio de difracción de rayos X, cuyo diagrama de ORTEP se muestra en la *Figura 4*. Este estudio ha sido realizado por la Dra. Celia Maya del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Sevilla. El complejo cristaliza en una red cristalina de tipo ortorrómbica con un grupo especial $\text{Pna}2(1)$. Como ya se ha descrito para otros complejos similares, el ligando Tp^{Ms} se encuentra coordinado al centro metálico en modo tridentado. La cuarta posición de coordinación del metal está ocupada por el átomo donador de azufre del ligando THT, encontrándose el cobre situado en un entorno tetraédrico distorsionado. Tanto las distancias de enlace $\text{Cu}-\text{N}(\text{pz})$ como los ángulos $\text{N}(\text{pz})-\text{Cu}-\text{N}(\text{pz})$ (*Tabla 4*) presentan valores similares a los encontrados para otros complejos análogos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{CuL}$.^{30,31}

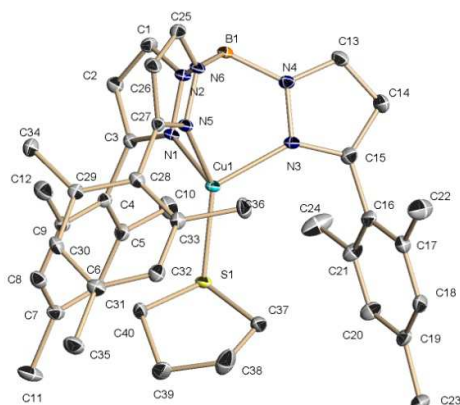


Figura 4. Estructura cristalina del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (**5**).

Tabla 4. Distancias y ángulos seleccionados de enlace en el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (**5**).

Distancias de enlace	(Å)	Ángulos de enlace	(°)
Cu(1)-N(1)	2.0889(15)	N(3)-Cu(1)-N(5)	92.09(6)
Cu(1)-N(3)	2.0460(15)	N(3)-Cu(1)-N(1)	91.47(6)
Cu(1)-N(5)	2.0836(14)	N(5)-Cu(1)-N(1)	89.22(6)
Cu(1)-S(1)	2.1775(5)	N(3)-Cu(1)-S(1)	123.21(4)
		N(5)-Cu(1)-S(1)	133.05(4)
		N(1)-Cu(1)-S(1)	116.63(4)

Finalmente, hay que destacar que la distancia de enlace Cu–S, 2.1775(5) Å, se encuentra en el límite inferior del rango encontrado (2.158–2.876 Å) para enlaces Cu(I)–S de complejos con tioéteres en la *Cambridge Structural Database (CSD, versión 5.31, May 2010)*.³² Sin embargo, esta distancia de enlace es algo más corta que las observadas en complejos de cobre (I) con ligandos THT (2.181–2.369 Å).³³

Una vez comprobada la estabilidad del complejo **5**, se decidió ampliar el estudio empleando otros dos sulfuros: dimetilsulfuro (SMe_2) y fenil metilsulfuro (SMePh). De manera análoga al procedimiento de síntesis descrito para el complejo **5**, se obtuvieron los complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (**6**) y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMePh})$ (**7**) los cuales se caracterizaron mediante espectroscopia de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e IR. Las características espectroscópicas fueron similares a las descritas para el complejo **5**. Por ejemplo, en el espectro de RMN de ^1H de **6** (Figura 5), la señal característica de los protones del ligando SMe_2 (0.87 ppm) aparece a una frecuencia más baja que el SMe_2 libre (2.06 ppm en CD_2Cl_2), de manera análoga a los protones de los grupos metilenos del THT en el complejo **5** (Figura 3).

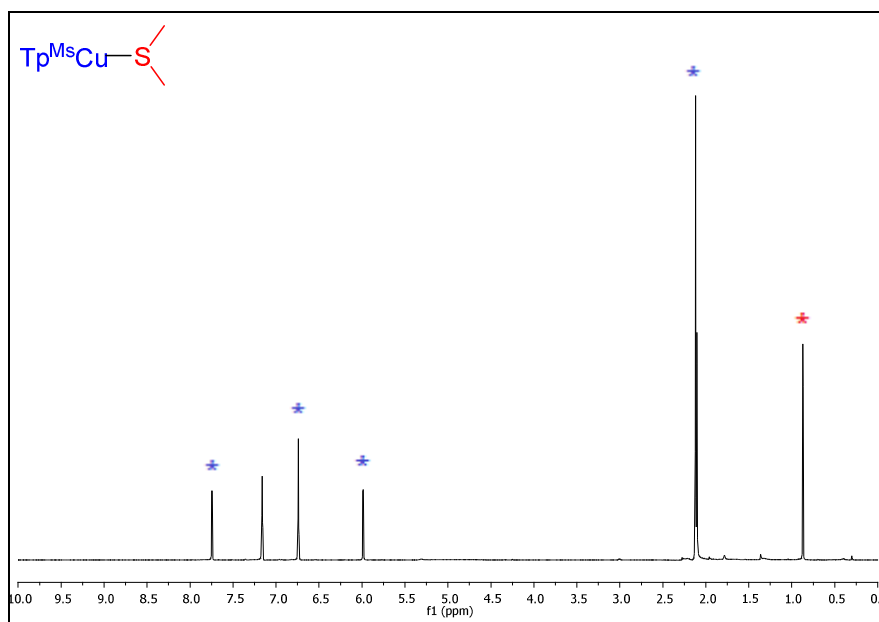
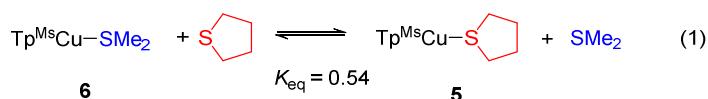


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (**6**) (C_6D_6 , 400 MHz).

5. Estudio de Reacciones de Intercambio de Sulfuros.

Se ha llevado a cabo un estudio de las reacciones de intercambio de sulfuros para poder determinar las constantes de equilibrio de dichos procesos. En un primer experimento se añadió un equivalente de THT a una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (**6**) en CD_2Cl_2 (*ec. 1*). La evolución de la reacción se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H a temperatura ambiente. Una vez alcanzado el equilibrio, se determinó la constante estimada de equilibrio, $K_{eq} = 0.54$, mediante las proporciones



relativas de los sulfuros en su forma libre y coordinada (*Figura 6*). De este valor se deduce que la estabilidad de ambos aductos de sulfuro es muy similar. Este hecho está de acuerdo con la obtención de rendimientos similares en las reacciones de epoxidación llevadas a cabo empleando ambos sulfuros (*Tabla 3*).

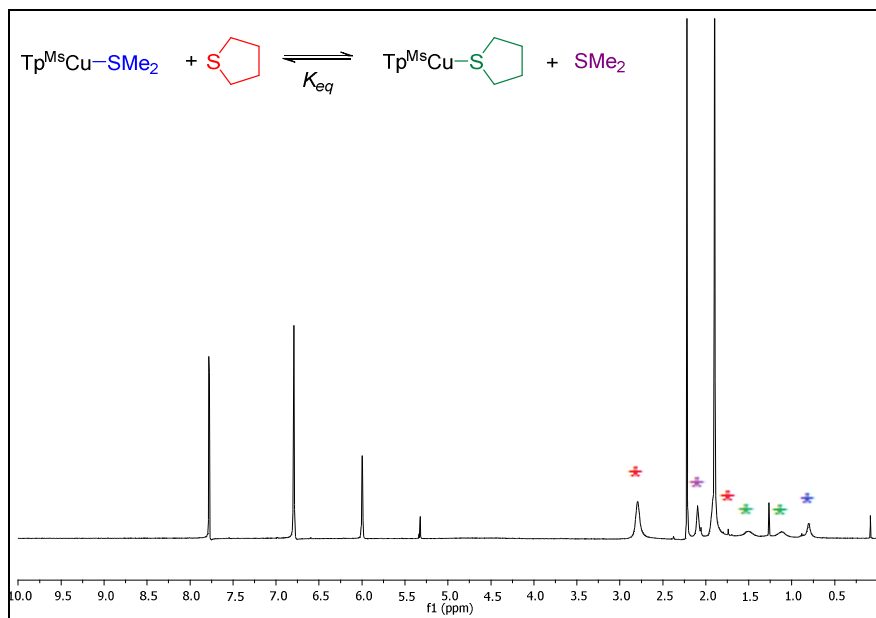
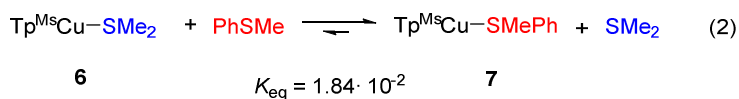
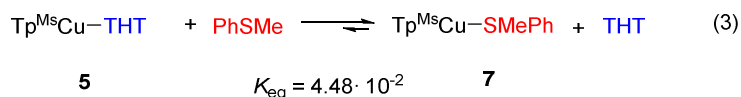


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H de la reacción de intercambio de sulfuros entre el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (**6**) y THT una vez alcanzado el equilibrio (CD_2Cl_2 , 400 MHz).

Por otro lado, con el fin de evaluar la influencia del efecto estérico sobre la estabilidad de estos aductos, se hizo reaccionar el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (**6**) y un sulfuro más voluminoso como es el tioanisol, SMePh (*ec.* 2). En este caso, cuando se añadió un equivalente de tioanisol sobre el complejo **6**, se observó la formación del aducto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMePh})$ (**7**) en muy pequeña proporción, con un valor bajo de K_{eq} . Este dato pone de manifiesto la mayor estabilidad del aducto de SMe_2 frente al de SMePh . De manera análoga y tal y como cabría esperar, cuando se llevó a cabo la reacción del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (**5**) con 1 equiv. de tioanisol (*ec.* 3), de nuevo el valor determinado para K_{eq} fue bajo.



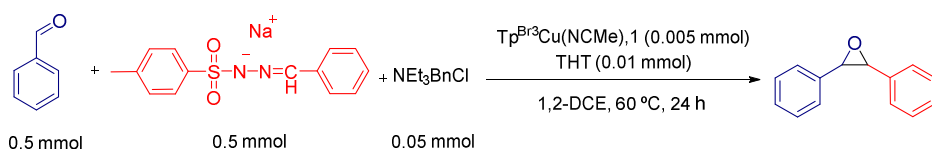


Sobre la base de los resultados obtenidos se puede concluir que los factores estéricos controlan la estabilidad relativa de los diferentes complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{sulfuro})$, en buen acuerdo con lo previamente descrito por nuestro grupo de investigación para los aductos de olefinas $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{olefina})$.³¹

6. Reacciones de Epoxidación Generando el Diazocompuesto *In Situ*.

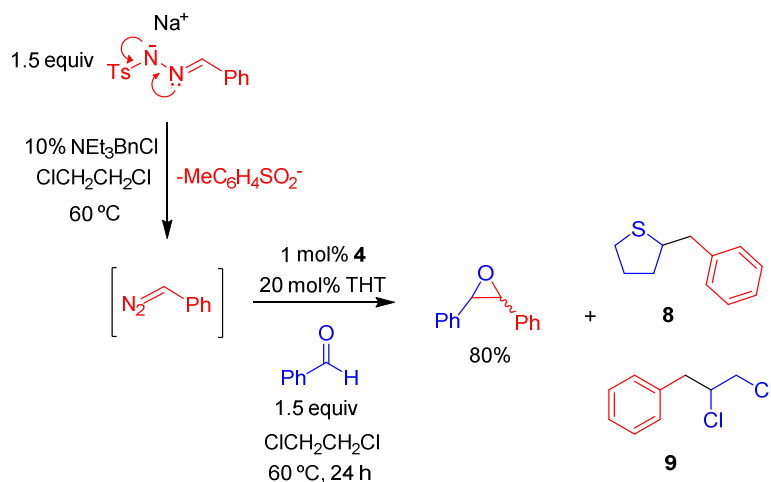
Como se ha mencionado en la *Introducción* de este *Capítulo*, Aggarwal y colaboradores desarrollaron una metodología que evitaba el uso del diazocompuesto aislado, mediante la generación *in situ* del mismo a partir de la sal de tosilhidrazona correspondiente en presencia de un agente transferente de fase (PTC).¹⁸ En el presente *Trabajo* se decidió aplicar dicha estrategia metodológica a los sistemas catalíticos basados en complejos de $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}(\text{I})$, para lo que se ha estudiado la reacción entre el benzaldehído y la sal de sodio precursora del diazocompuesto, empleando $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) y THT (*Esquema 7*).

Las condiciones de reacción empleadas fueron análogas a las descritas por Aggarwall,¹⁸ a excepción del disolvente empleado, que en este caso ha sido 1,2-dicloroetano. El rendimiento obtenido fue del 20% tras 24 horas de reacción a 60 °C, muy inferior al 97% observado cuando se emplea el fenildiazometano (PhCHN_2) aislado (*Tabla 3*). Se decidió,



Esquema 7. Reacción de epoxidación de benzaldehído generando *in situ* el fenildiazometano catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, **1**.

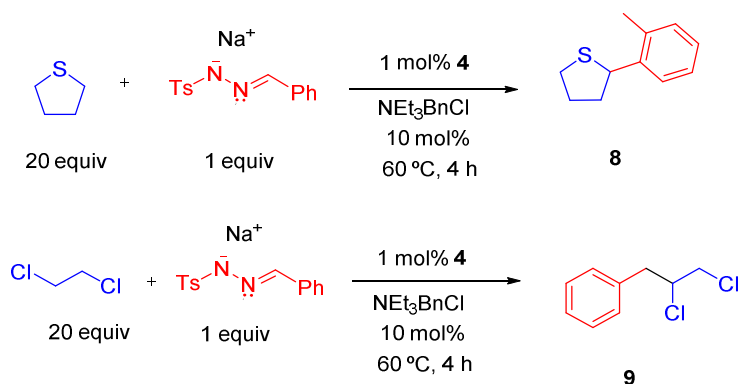
por tanto, emplear otro catalizador, en este caso, el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**4**) debido a su estabilidad a altas temperaturas, como ya se ha indicado en el *Capítulo* anterior. Así, se hizo reaccionar el benzaldehído, la sal de sodio precursora del diazocompuesto y el cloruro de benciltriethylamonio como agente transferente de fase, en presencia del complejo **4** y THT a 60 °C (*Esquema 8*). Tras 24 horas de reacción, se obtuvo un rendimiento de epóxido del 80% (con una proporción *cis:trans* de 4:96) determinado mediante espectroscopia de RMN de ^1H .



Esquema 8. Reacción de epoxidación de benzaldehído generando *in situ* el fenildiazometano catalizada por $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$, **4**.

Además del epóxido, se identificaron los productos procedentes de otras dos reacciones colaterales no deseadas: por un lado, el reordenamiento de tipo Somelet-Hauser^{18,34} que genera como producto 2-*o*-toliltetrahidrotiofeno (**8**) y, por otro, la reacción de inserción en el enlace C–H del 1,2-dicloroetano,³⁵ que produce el (2,3-dicloropropil)benceno (**9**) (*Esquema 8*).

Para confirmar la asignación de los productos **8** y **9**, se usó el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ como catalizador en ausencia de benzaldehído (*Esquema 9*). De este modo, el producto **8** se pudo aislar con un rendimiento del 90%. El espectro de RMN de ^1H de **8** se muestra en la *Figura 7*. Por otro lado, en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción del 1,2-dicloroetano con la sal de sodio de la tosilhidrazona se han podido asignar, entre las de otros compuestos no identificados, las resonancias correspondientes al compuesto **9**.



Esquema 9. Síntesis de los productos **8** y **9** catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**4**).

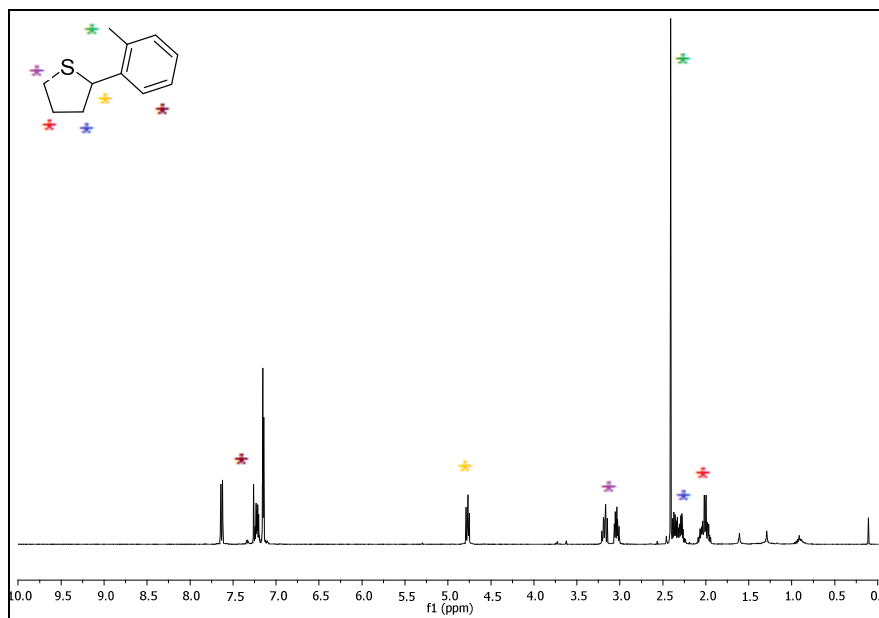
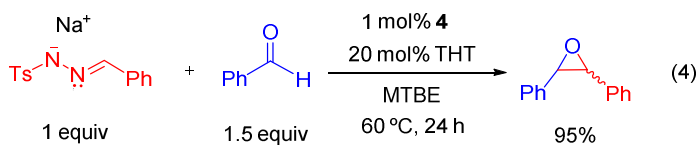


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 2-*o*-toliltetrahidrotiofeno (**8**) (CDCl_3 , 400 MHz).

Una vez determinada la naturaleza de los subproductos formados, se diseñaron dos experimentos con el fin de minimizar la cantidad obtenida de los mismos y, por lo tanto, optimizar la reacción de epoxidación generando *in situ* el diazocompuesto. El primero de ellos consistió en la adición de un importante exceso de la sal precursora del diazocompuesto (2.5 equivalentes respecto al benzaldehído), obteniéndose un rendimiento de epóxido del 90%.

En el segundo experimento se decidió modificar el disolvente de la reacción empleando, en este caso, *tert*-butilmetil éter. La elección de este éter como disolvente se debió a su baja actividad en reacciones de funcionalización de los enlaces C–H con diazoacetato de etilo (EDA).^{23c} De este modo, cuando la reacción se llevó a cabo en 2 ml de *tert*-butilmetil éter bajo las condiciones que se muestran en la *ec.* 4, se obtuvo el óxido de *trans*-estilbeno (proporción *cis:trans* 3:97) con un rendimiento

del 95%, determinado mediante espectroscopia de RMN de ^1H (88% de rendimiento aislado por cromatografía en columna de gel de sílice). Estos resultados superan a los obtenidos empleando $\text{Cu}(\text{acac})_2$ y son comparables a los obtenidos con acetato de rodio.¹⁸



Valoración de este apartado

Sobre la base de los datos experimentales, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) presenta una excelente actividad catalítica en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre usando fenildiazometano como diazocompuesto y dimetilsulfuro como co-catalizador.

La actividad catalítica de **1** (TOF= 46 h⁻¹) es superior a la de los sistemas descritos en la bibliografía basados en $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.2 h⁻¹) o $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5.4 h⁻¹).

Se ha llevado a cabo la reacción de epoxidación de benzaldehído *vía* iluro de azufre generando *in situ* el diazocompuesto. La optimización de las condiciones de reacción han permitido resultados superiores a los descritos con el $\text{Cu}(\text{acac})_2$ y comparables al sistema basado en $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Métodos Experimentales

MÉTODOS EXPERIMENTALES

1. Materiales e Instrumentación.

Todas las reacciones y operaciones descritas en este *Capítulo* se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, bien empleando las técnicas convencionales de Schlenk o utilizando una caja seca Mbraun-Unilab. Los reactivos utilizados se adquirieron de Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación previa, a excepción de los aldehídos, que fueron destilados secándolos previamente sobre MgSO_4 . Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o empleando un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente.

Los complejos de cobre $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$,³⁶ $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$,³⁷ $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCMe})$,³⁸ y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ ³⁹ se han sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. El diazocompuesto fenildiazometano,⁴⁰ así como la sal de sodio¹⁸ precursora del diazocompuesto empleada en el sistema *in situ*, se prepararon siguiendo los métodos de síntesis descritos en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron empleando dos espectrómetros Agilent 400 MR and Agilent 500 DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Los espectros de FTIR se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet IR200. Los análisis elementales se realizaron en el analizador elemental Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400. El análisis por difracción de rayos X de las

estructuras cristalinas se llevó a cabo en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Sevilla.

2. Procedimiento General Para la Epoxidación Catalítica de Aldehídos.

Se adicionó fenildiazometano (0.5 mmol en 5 mL de tolueno), durante un hora, sobre una disolución de $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (0.005 mmol), dimetilsulfuro (3 ó 10 mol %) y el aldehído correspondiente (0.5 mmol) en 1 mL de diclorometano anhidro. Tras la adición del diazocompuesto, se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y el crudo de reacción se analizó por espectroscopia de RMN de ^1H , identificándose las señales características del epóxido obtenido por comparación con los datos publicados.¹⁵ El rendimiento de epóxido se determinó mediante la adición de furano como patrón interno y, además, se obtuvo la proporción *cis:trans* de los diastereoisómeros. Los rendimientos aislados se obtuvieron tras purificación por cromatografía en columna usando gel de sílice y, como eluyente, éter de petróleo/ trietilamina en proporciones 100:1.

3. Procedimiento General Para la Epoxidación Catalítica de Cetonas.

Se adicionó fenildiazometano (1.5 mmol en 1 mL de tolueno), durante 6 h, sobre una disolución de $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (0.1 mmol), THT (1 mmol) y la cetona (ciclohexanona o acetofenona) (1 mmol) en 1 mL de diclorometano anhidro a 35 °C. Tras la adición del diazocompuesto, la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y el crudo de

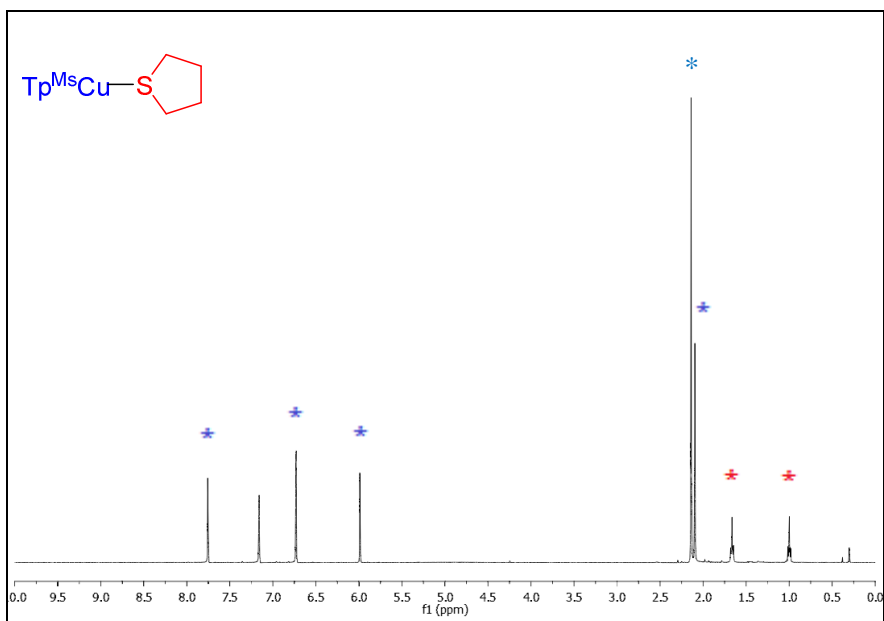
reacción se analizó por espectroscopia de RMN de ^1H , identificándose las señales características del epóxido obtenido por comparación con los datos publicados.¹⁵ El rendimiento de epóxido se determinó mediante la adición de estireno como patrón interno y, además, se obtuvo la proporción *cis:trans* de los diastereoisómeros.

4. Síntesis y Caracterización del Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (5).

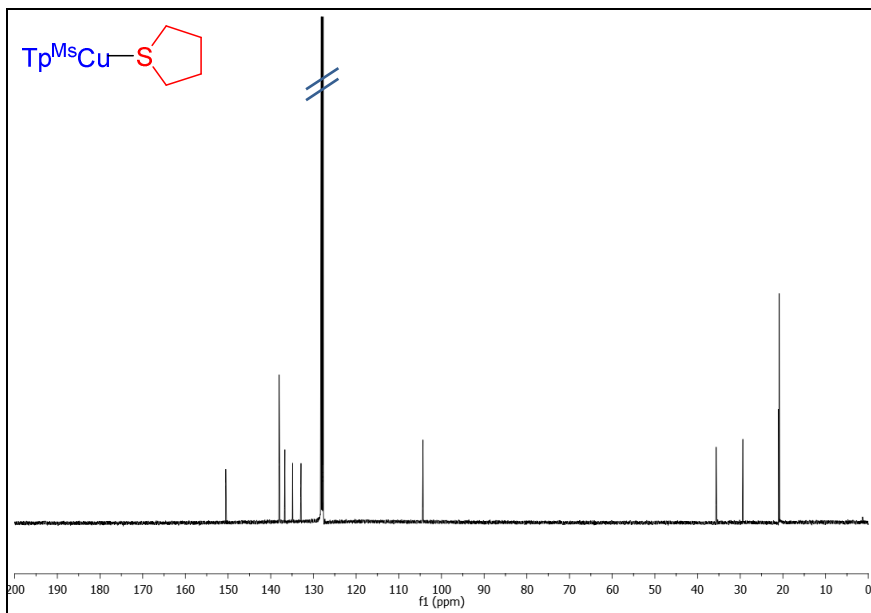
Sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (4) (0.14 mmol) en 10 mL de diclorometano se añadió el tetrahidrotiofeno (30 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, obteniéndose el compuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THT})$ (5) el cual fue aislado directamente desde la disolución concentrada de diclorometano como un sólido cristalino de color blanco (0.101 mmol, 72%).

Datos de IR (KBr): $\nu(\text{B-H})$ 2440 cm^{-1} . Datos de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6): δ 1.00 (m, 4H, CH_2), 1.66 (m, 4H, CH_2), 2.10 (s, 9H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 2.14 (s, 18H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 5.98 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, CH_{Pz}), 6.73 (s, 6H, CH_{Ms}), 7.76 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, CH_{Pz}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 20.8 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 20.9 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 29.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 104.3 (CH_{Pz}), 128.3 (CH_{Ms}), 132.9, 134.9 (CH_{Pz}), 136.7, 138.0, 150.5. Datos de Análisis Elemental: calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{BCuN}_6\text{S}\cdot\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (761.74): 63.86% C, 6.48% H, 11.03% N. Datos experimentales: 64.27% C, 6.96% H, 10.62% N.

Espectro de RMN de ^1H del complejo **5** (C_6D_6 , 400 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **5** (C_6D_6 , 100 MHz)

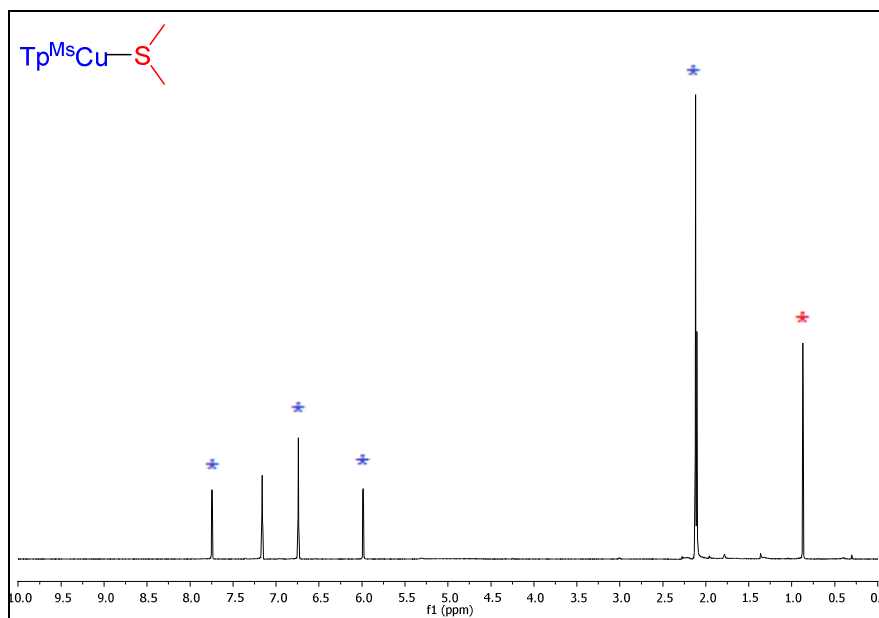


5. Síntesis y Caracterización de los Complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (6) y $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMePh})$ (7).

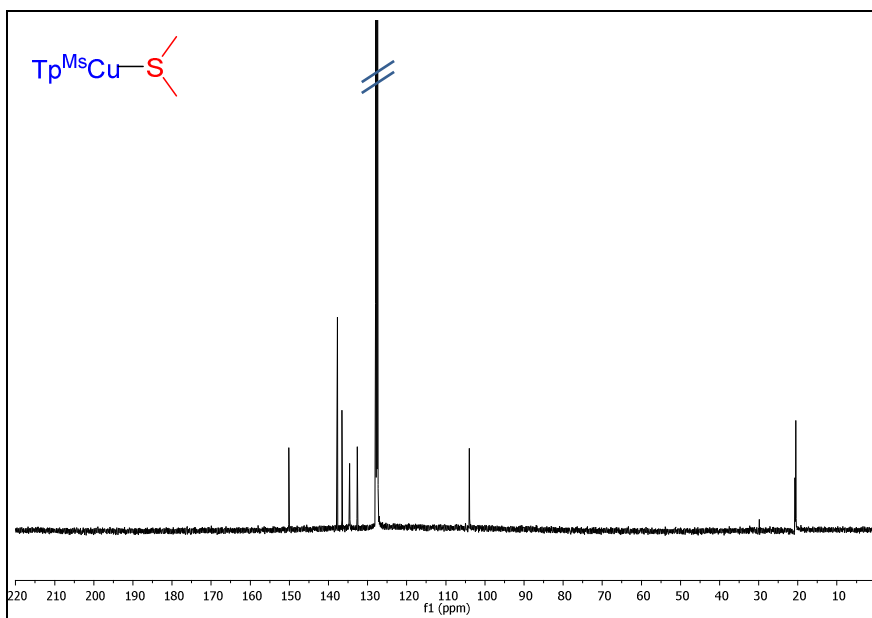
Los complejos **6** y **7** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el complejo **5** detallado en el apartado anterior.

$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SMe}_2)$ (6): sólido blanco (0.109 mmol, 78%). Datos de IR (KBr): 2419 $\nu(\text{B-H}) \text{ cm}^{-1}$. Datos de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6): δ 0.87 (s, 6H, SCH_3) 2.10 (s, 9H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 2.12 (s, 18H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 5.98 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH_{Pz}), 6.74 (s, 6H, CH_{Ms}), 7.75 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH_{Pz}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 20.5 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 20.7 ($\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 20.8 (SCH_3), 103.9 (CH_{Pz}), 128.3(CH_{Ms}), 132.7, 134.6 (CH_{Pz}), 136.5, 137.7, 150.1. Datos de Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{BCuN}_6\text{S}$ (693.23): 65.84% C, 6.69% H, 12.12% N. Experimental: 65.54% C, 6.90% H, 11.90% N.

Espectro de RMN de ^1H del complejo **6** (C_6D_6 , 400 MHz)

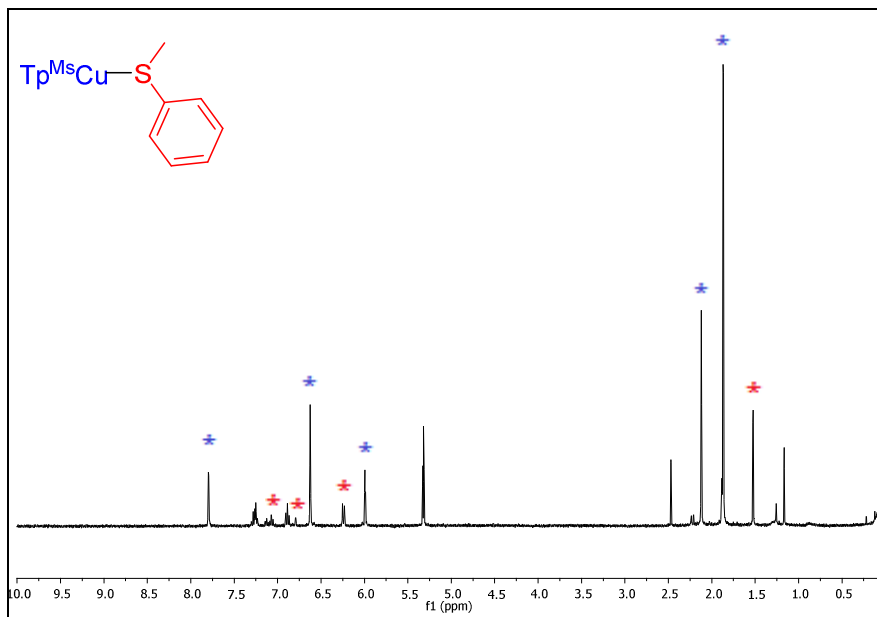


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **6** (C_6D_6 , 100 MHz)

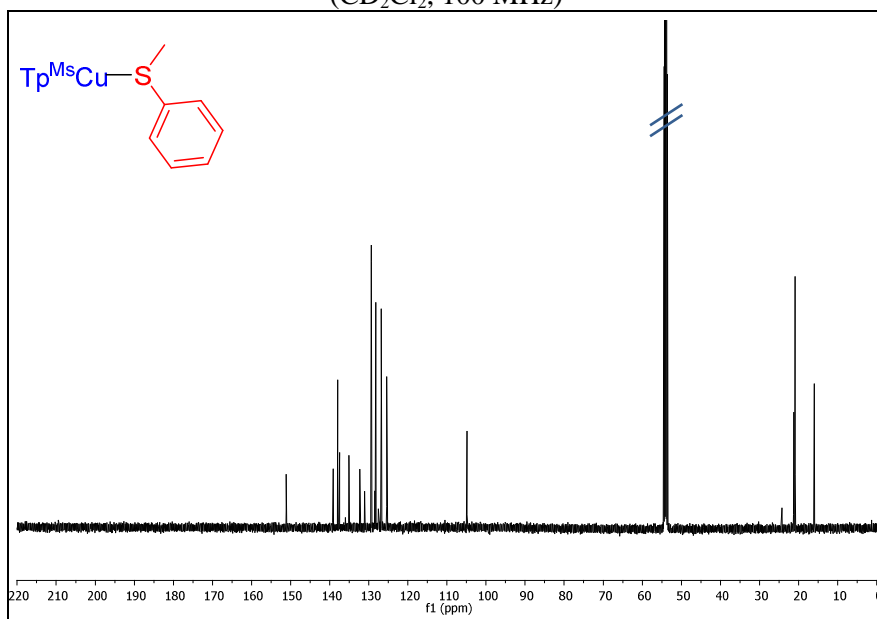


Tp^{Ms}Cu(SMePh) (7): Datos de IR(KBr): 2444 $\nu(\text{B-H}) \text{ cm}^{-1}$. Datos de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 1.17 (s, 3H, SCH_3) 1.87 (s, 18H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 2.12 (s, 9H, $\text{CH}_{3\text{Ms}}$), 6.00 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH_{Pz}), 6.24 (d, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.7 \text{ Hz}$, CH_{Ph}), 6.62 (s, 6H, CH_{Ms}), 6.89 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$, CH_{Ph}), 7.08 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_{Ph}), 7.80 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH_{Pz}). Datos de RMN de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 20.9, 21.2, 24.2, 104.8, 127.5, 128.4, 129.3, 131.1, 132.3, 135.1, 137.5, 137.9, 139.1, 151.1. Debido al exceso de sulfuro que hay que emplear en este caso, no se obtuvieron datos de análisis elemental adecuados.

Espectro de RMN de ^1H del complejo **7** y exceso de SMePh (CD_2Cl_2 , 400 MHz,)

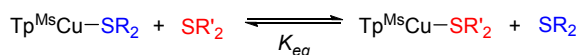


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **7** y exceso de SMePh (CD_2Cl_2 , 100 MHz)

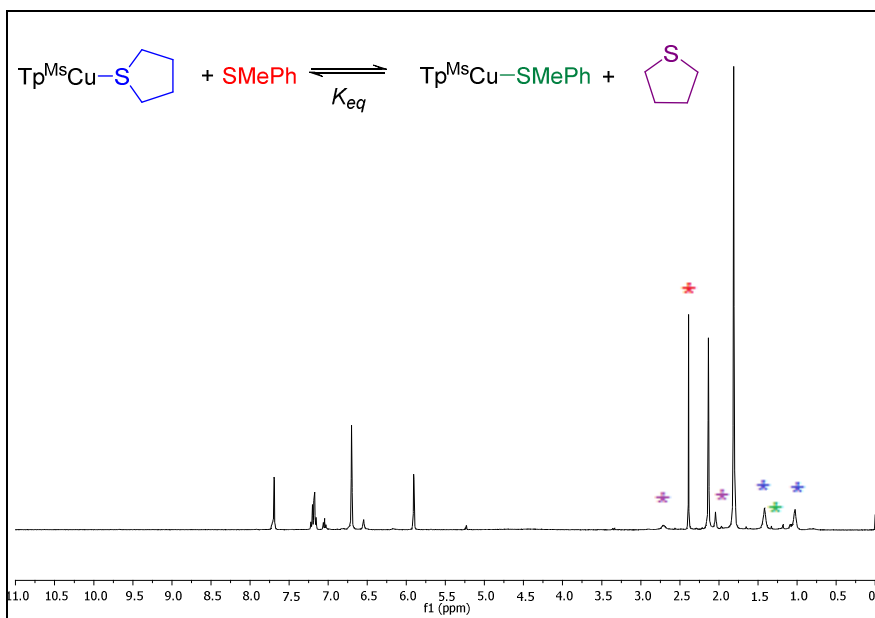


6. Estudio de los Equilibrios de Intercambio de Sulfuros.

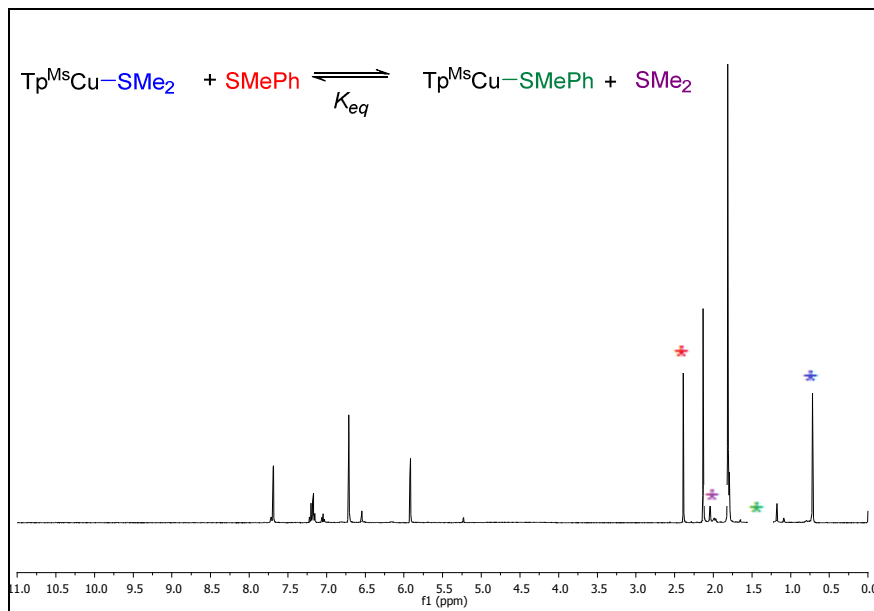
Sobre una disolución del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{SR}_2)$ en 0.6 mL de CD_2Cl_2 se añadió un equivalente del sulfuro SR'_2 . La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de RMN provisto de un cierre de Teflon. La evolución de la reacción se siguió mediante espectroscopia de RMN de ^1H a temperatura ambiente hasta que se observó que el equilibrio entre ambas especies se había alcanzado, momento en el cual, se integraron las señales correspondientes a los sulfuros en su forma libre y coordinada y, por tanto, se determinó la constante de equilibrio, K_{eq} .



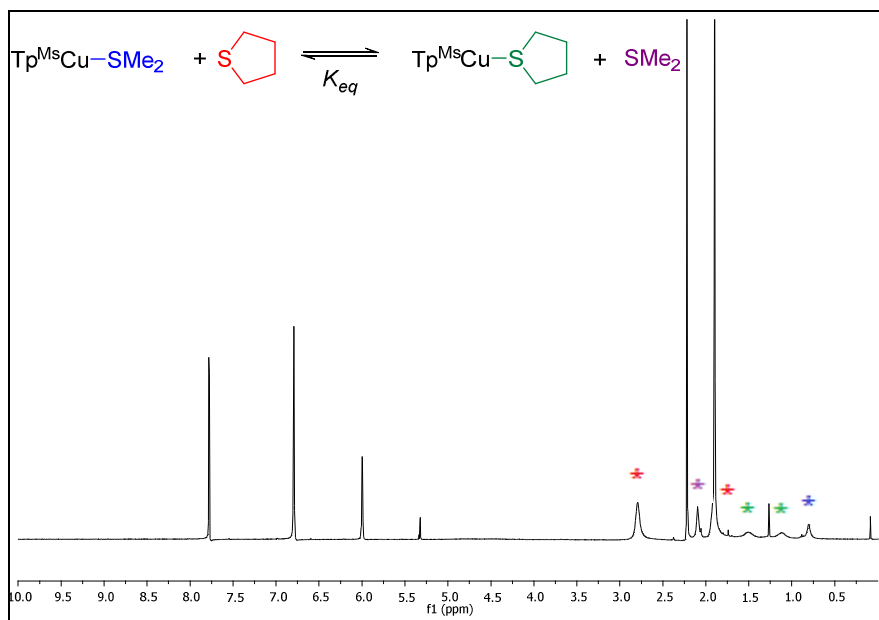
Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción del intercambio del complejo **5** y SMePh en el equilibrio (CD_2Cl_2 , 400 MHz)



Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción del intercambio del complejo **6** y SMePh en el equilibrio (CD_2Cl_2 , 400 MHz)



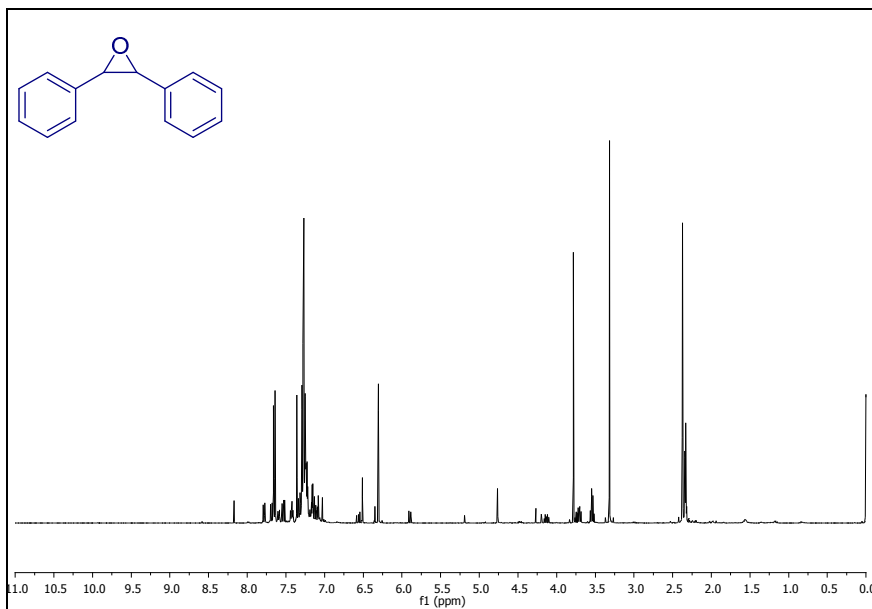
Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción del intercambio del complejo **6** y THT en el equilibrio (CD_2Cl_2 , 400 MHz)



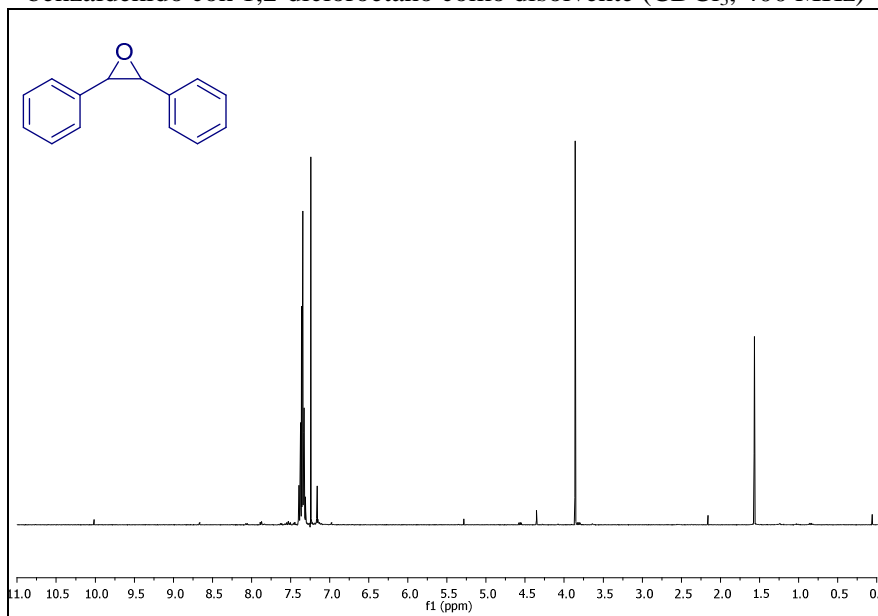
7. Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando *In Situ* el Diazocompuesto Usando 1,2-Dicloroetano Como Disolvente.

Se añadieron 0.5 mmol de benzaldehído sobre una disolución de la sal de sodio precursora del diazocompuesto (0.75 mmol, 1.5 equiv.), cloruro de benciltrietilamonio (0.05 mmol), $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (**4**) (0.005 mmol) y tetrahidrotiofeno (0.1 mmol) en 2 mL de 1,2-dicloroetano anhidro. La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó sobre la reacción una pequeña cantidad de agua (5 mL aproximadamente). La mezcla se extrajo con 3 porciones de diclorometano de 5 mL. La fase orgánica resultante se secó empleando Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H , determinándose tanto el rendimiento de epóxido como la proporción *cis:trans* utilizando furano como patrón interno.

Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de la epoxidación de benzaldehído con 1,2-dicloroetano como disolvente (CDCl_3 , 400 MHz)



Espectro de RMN de ^1H del producto purificado de la epoxidación de benzaldehído con 1,2-dicloroetano como disolvente (CDCl_3 , 400 MHz)



8. Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando *In Situ* el Diazocompuesto Usando un Exceso de la Sal Precursora del Diazocompuesto.

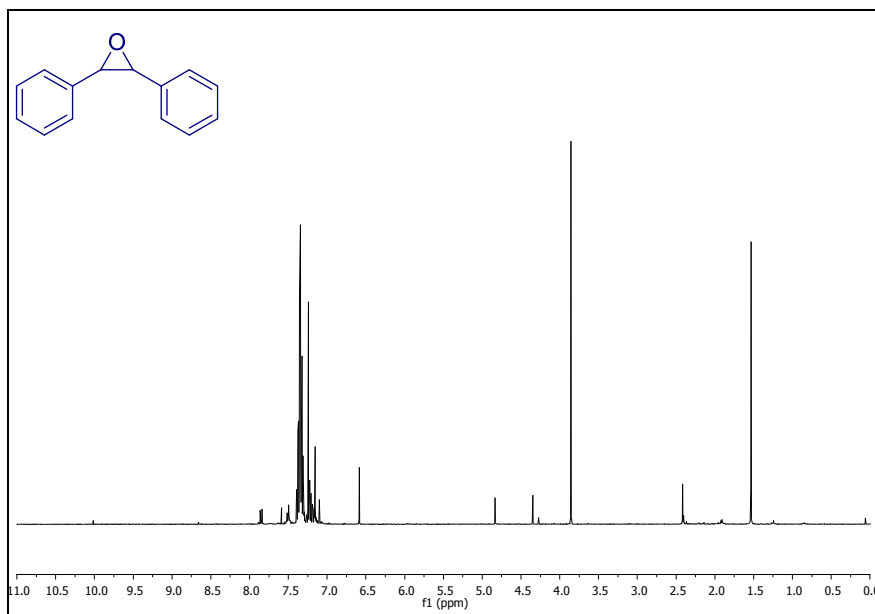
Se llevó a cabo el mismo procedimiento descrito en el *Apartado 7* modificando únicamente la cantidad de la sal de sodio precursora del diazocompuesto añadida, en este caso, 1.25 mmol (2.5 equiv.). El crudo de la reacción se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H , determinándose tanto el rendimiento de epóxido como la proporción *cis:trans* utilizando furano como patrón interno. El producto resultante de la reacción, óxido de estilbena, se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y como eluyente: éter de petróleo/trietilamina en proporciones 100: 1. Rendimiento: 90%.

9. Procedimiento General Para la Epoxidación de Benzaldehído Generando *In Situ* el Diazocompuesto Usando *tert*-Butilmetil Éter Como Disolvente.

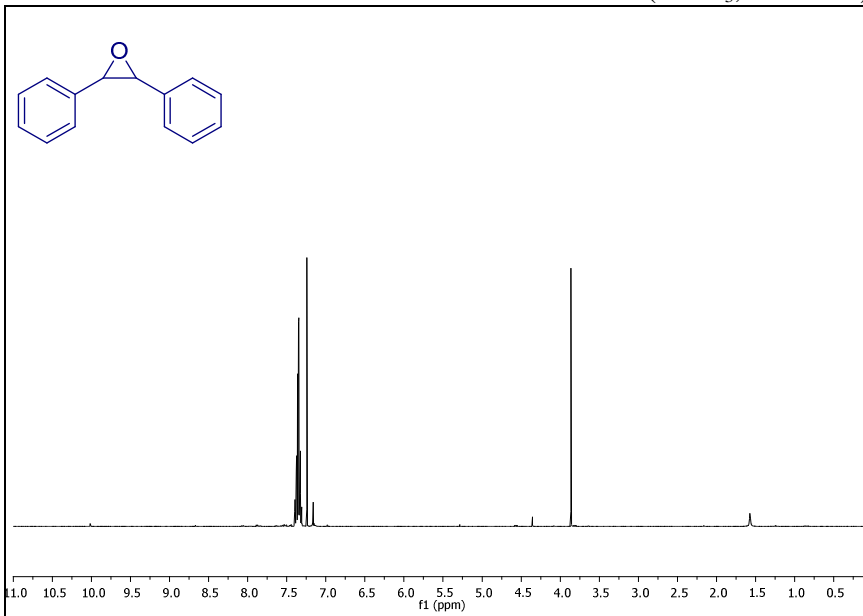
Se añadieron 0.5 mmol de benzaldehído sobre una disolución de la sal de sodio precursora del diazocompuesto (0.75 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (0.05 mmol), $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.005 mmol) y tetrahidrotiofeno (0.1 mmol) en 2 mL de *tert*-butilmetiléter anhidro. La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. Tras este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo de reacción se disolvió en 5 mL de diclorometano. El residuo orgánico se lavó con 3 porciones de agua de 5 mL aproximadamente. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El crudo de la reacción se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H , determinándose tanto el rendimiento de epóxido como la proporción *cis:trans* utilizando furano como patrón interno. El producto resultante de

la reacción, óxido de estilbeno, se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y como eluyente: éter de petróleo/trietilamina en proporciones 100: 1. Rendimiento: 88%

Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de la epoxidación de benzaldehído con *tert*-butilmetil éter como disolvente (CDCl_3 , 400 MHz)

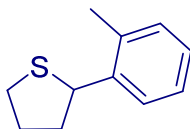


Espectro de RMN de ^1H del producto purificado de la epoxidación de benzaldehído con *tert*-butilmetil éter como disolvente (CDCl_3 , 400 MHz)

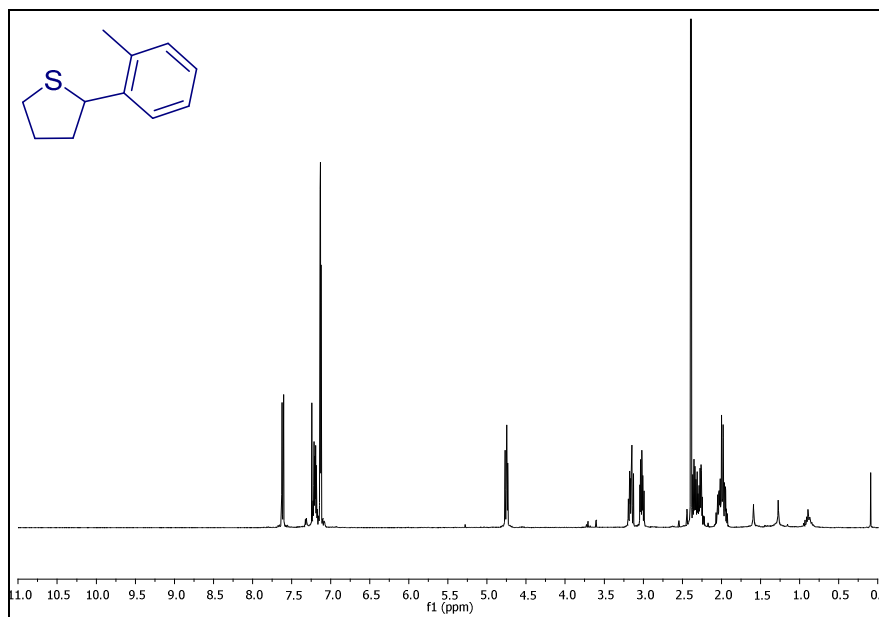


10. Síntesis y Caracterización de 2-*o*-toliltetrahidrotiofeno (**8**).

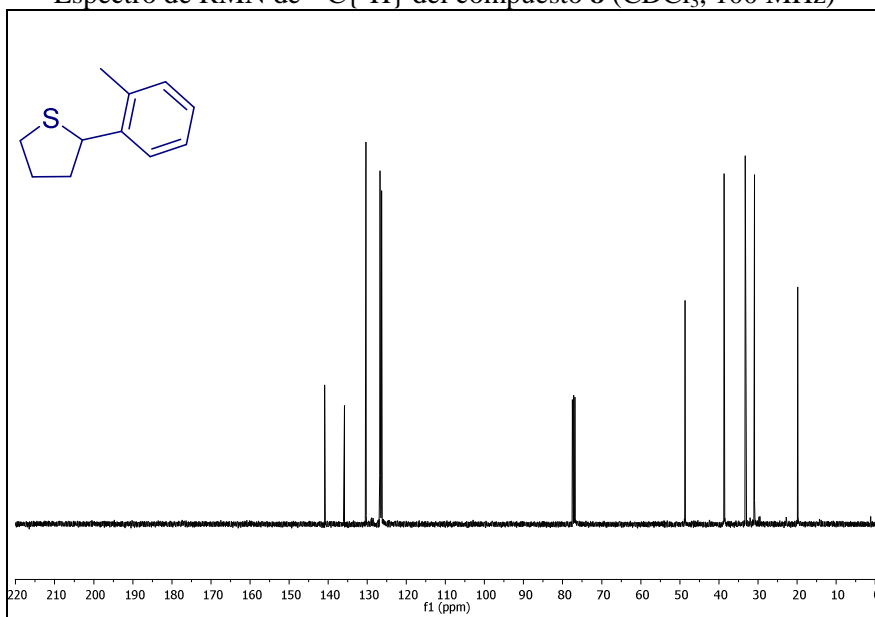
Se adicionaron 2 mL de tetrahidrotiofeno sobre una mezcla de la sal de sodio precursora del diazocompuesto (1.13 mmol), cloruro de bencil trietilamonio (0.113 mmol) y el catalizador $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.0113 mmol), y se agitó a 60 °C durante 4 h. Tras este tiempo, el exceso de sulfuro se eliminó bajo presión reducida. El crudo resultante se redisolvió en diclorometano y se filtró a través de una columna pequeña de celita. El crudo resultante se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H observándose las señales características del producto por comparación con los datos publicados.³⁴ El producto, 2-*o*-toliltetrahidrotiofeno (**8**), se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y éter de petróleo como eluyente, obteniéndose el compuesto **8** como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 90%.

2-*o*-tolil tetrahidrotiofeno, 8

Datos de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (m, 2H, CH_2), 2.32 (m, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3) 3.08 (m, 2H, CH_2), 4.75 (m, 1H, CH), 7.12-7.62 (m, 4H, CH_{Ph}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 19.8 (CH_3), 30.9 (CH_2), 33.3 (CH_2), 38.7 (CH_2), 48.6 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 130.2 (CH), 135.9 (C), 140.9 (C). GC-MS: M = 178.08 calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}$; experimental = 178. Datos de Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{S}$: 74.10% C, 7.91% H. Experimental: 74.12% C, 8.02% H.

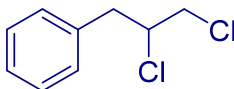
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** (CDCl_3 , 400 MHz)

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **8** (CDCl_3 , 100 MHz)



11. Activación de 1,2-Dicloroetano Catalizada por el Complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$. Caracterización del Producto (2,3-dicloropropil)benzeno (**9**).

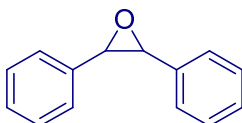
Se adicionaron 2 mL de 1,2-dicloroetano sobre una mezcla de la sal de sodio precursora del diazocompuesto (1.13 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (0.113 mmol) y el catalizador $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ (0.0113 mmol), y se agitó a 60 °C durante 4 h. Tras este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo se redisolvió en diclorometano y se filtró a través de una mini columna de celita. El crudo resultante se analizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H observándose las señales características del producto por comparación con los datos publicados.³⁵

(2,3-Dicloropropil)benceno, 9

Resonancias seleccionadas del espectro de RMN de ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.07 (m, 1H, CH_2Ph), 3.35 (m, 1H, CH_2Ph), 3.60 (m, 1H, CH_2Cl), 3.78 (m, 1H, CH_2Cl), 4.21 (m, 1H, CHCl). Resonancias seleccionadas del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 40.6 (CH_2), 42.2 (CH_2), 61.1 (CH).

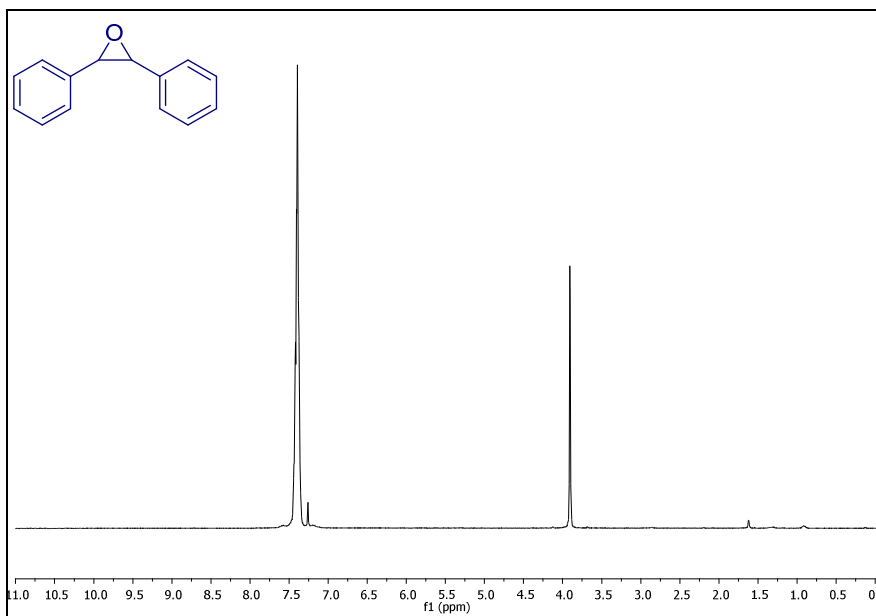
12. Caracterización Mediante Espectroscopia de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los Compuestos Derivados de la Epoxidación Catalítica *Vía* Iruo de Azufre.

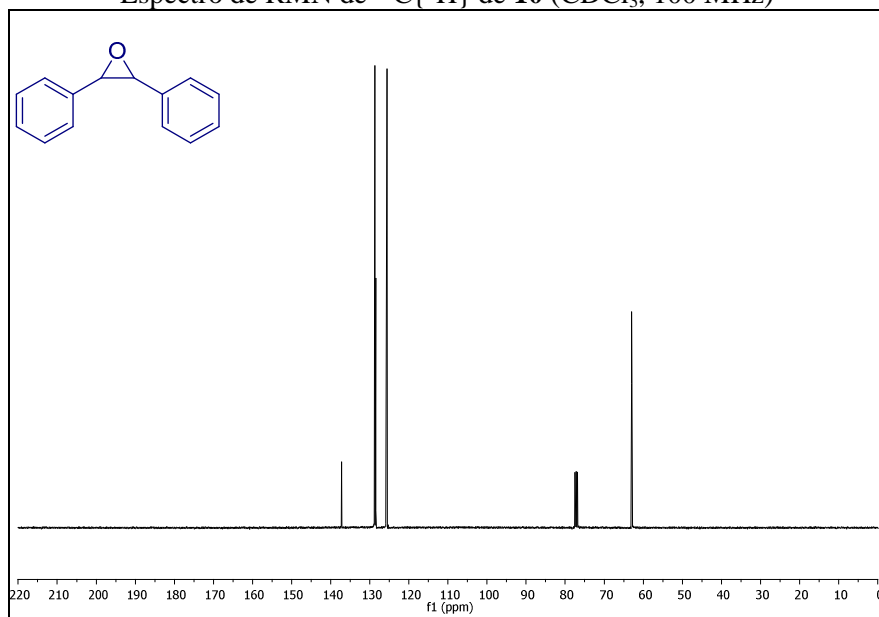
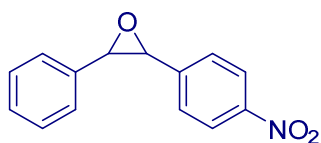
Óxido de estilbena, **10**



Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para *trans*-**10**: δ 3.91 (s, 2H, CH), 7.39 (m, 10H, CH_{Ph}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 62.8 (CH), 125.5 (CH_{Ph}), 128.3 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 137.0 (CH_{Ph}).

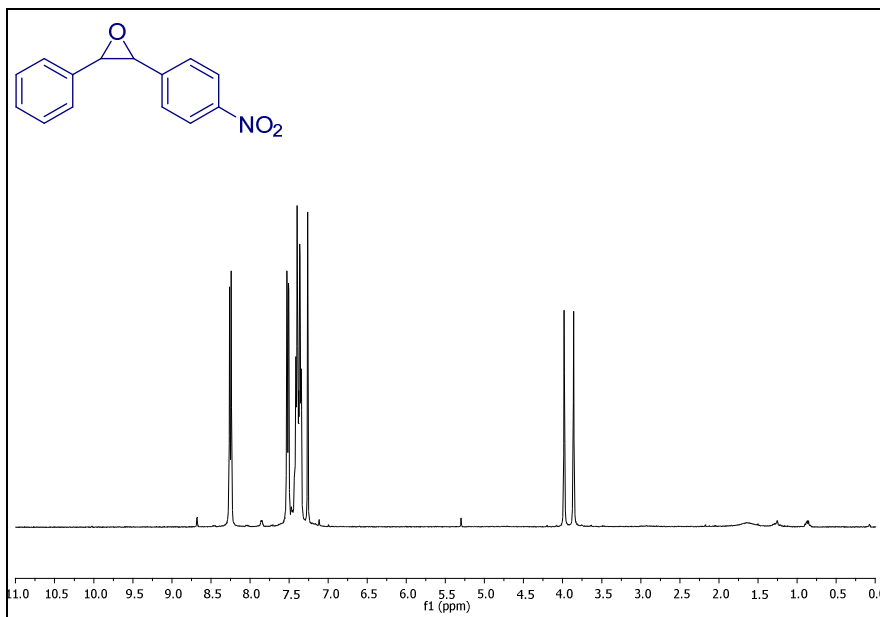
Espectro de RMN de ^1H de **10** (CDCl_3 , 400 MHz)



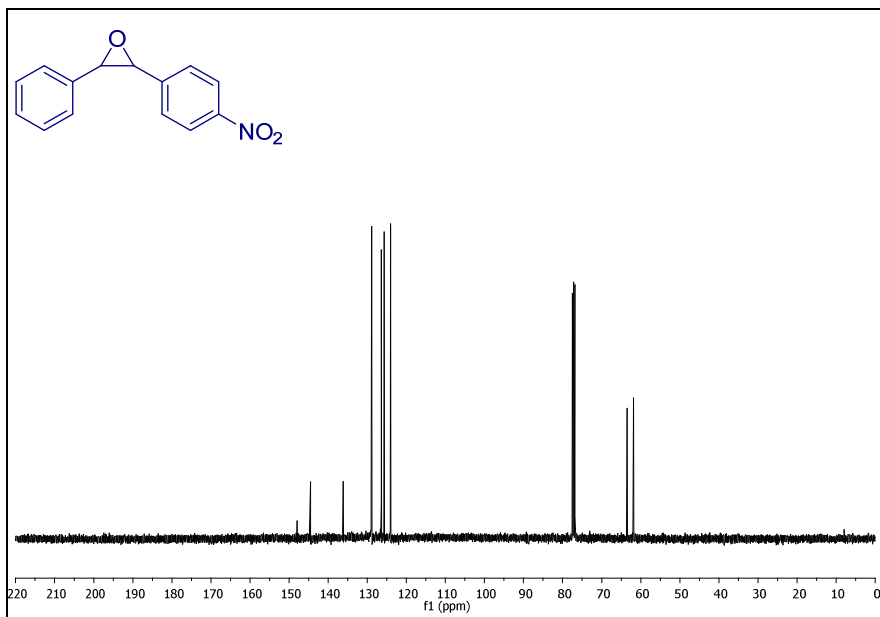
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **10** (CDCl_3 , 100 MHz)**2-(4-nitrofenil)-3-feniloxirano, 11**

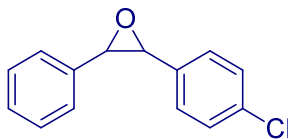
Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para *trans*-**11**: δ 3.86 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 1H, CH), 7.35-7.43 (m, 5H, CH_{Ph}), 7.53 (d, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, CH_{Ph}), 8.25 (d, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, CH_{Ph}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 61.8 (CH), 63.5 (CH), 124.0 (CH_{Ph}), 125.7 (CH_{Ph}), 126.4 (CH_{Ph}), 128.9 (CH_{Ph}), 128.9 (C), 136.2 (C), 144.6 (C).

Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de formación de **11**
(CDCl_3 , 400 MHz)



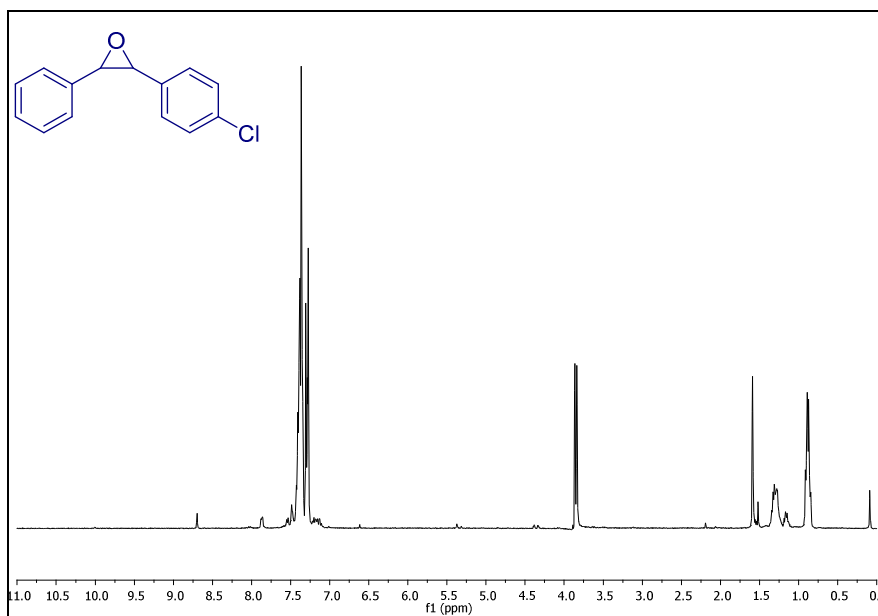
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del crudo de la reacción de formación de **11**
(CDCl_3 , 100 MHz)



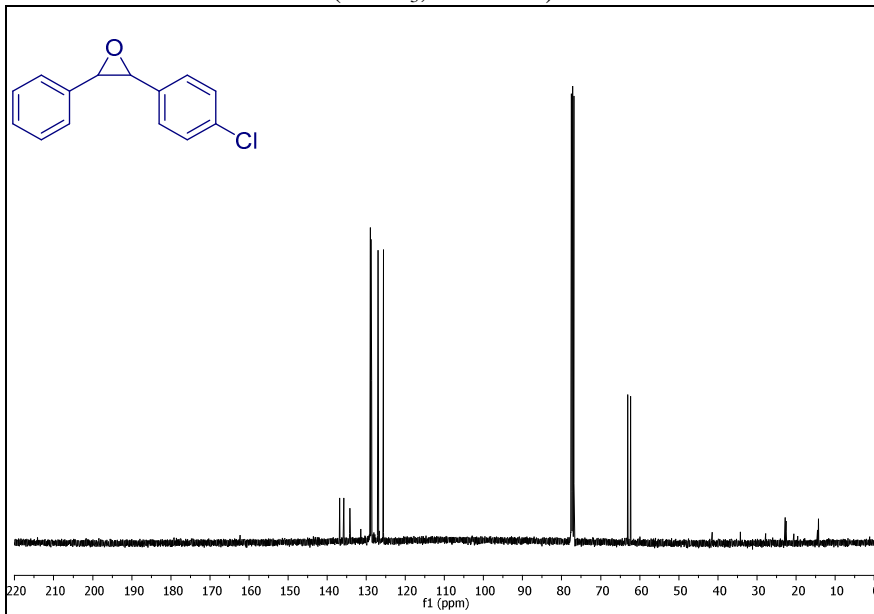
2-(4-clorofenil)-3-feniloxirano, 12

Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) mezcla *cis* y *trans*: δ 3.84 (s, 1H, CH isómero *trans*), 3.86 (s, 1H, CH isómero *trans*), 4.33 (s, 1H, CH isómero *cis*), 4.39 (s, 1H, CH isómero *cis*), 7.20-7.49 (m, 9H, CH_{Ph} isómero *trans*). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 62.3 (CH), 63.1 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 134.2 (C), 135.7 (C), 136.8 (C).

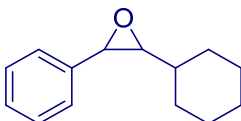
Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de formación de **12** (CDCl_3 , 400 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del crudo de la reacción de formación de **12** (CDCl_3 , 100 MHz)

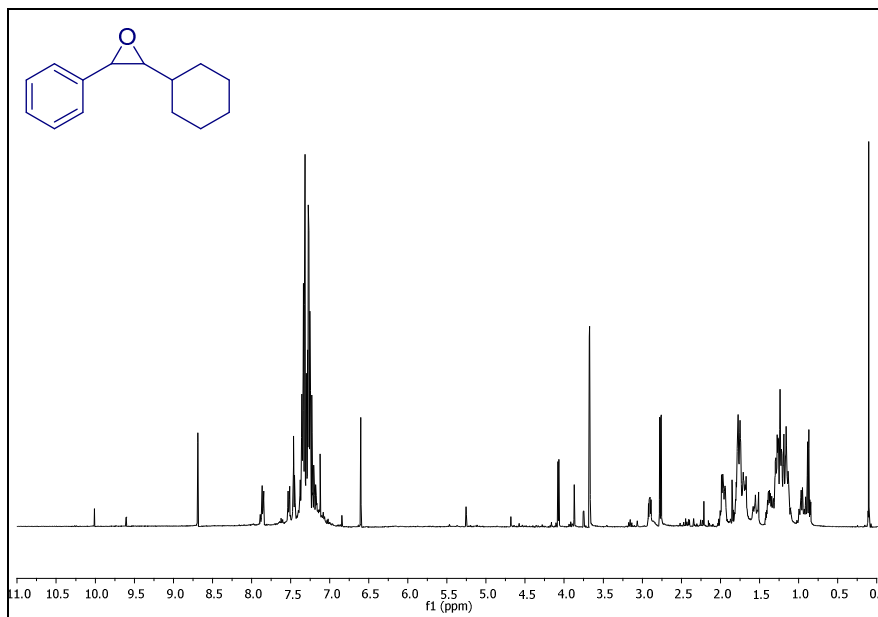


2-ciclohexil-3-feniloxirano, **13**

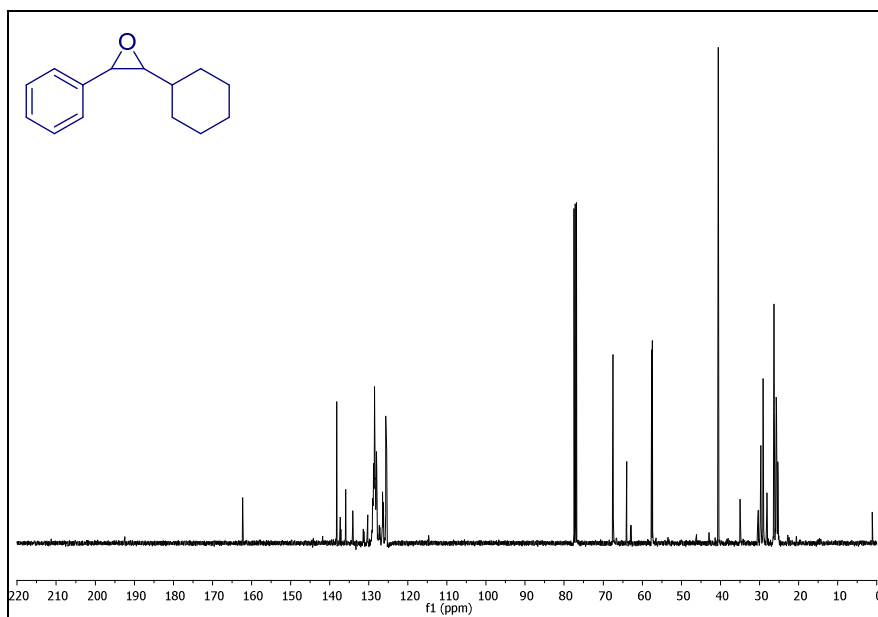


Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) mezcla *cis* y *trans*: δ 0.84-2.02 (m, 10H, CH_2), 2.76 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, CH, isómero *trans*), 2.91 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, CH, isómero *cis*), 3.68 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, CH, isómero *trans*), 4.08 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, CH, isómero *cis*), 7.32 (m, 5H, CH_{Ph}). Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 25.4 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.3 (CH_2), 34.9 (CH), 40.6 (CH), 57.4 (CH), 63.9 (CH), 67.5 (CH), 125.6 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 135.9 (C), 138.2 (C).

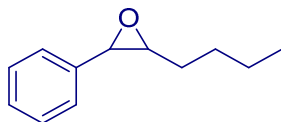
Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de formación de **13**
(CDCl_3 , 400 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del crudo de reacción de formación de **13**
(CDCl_3 , 100 MHz)

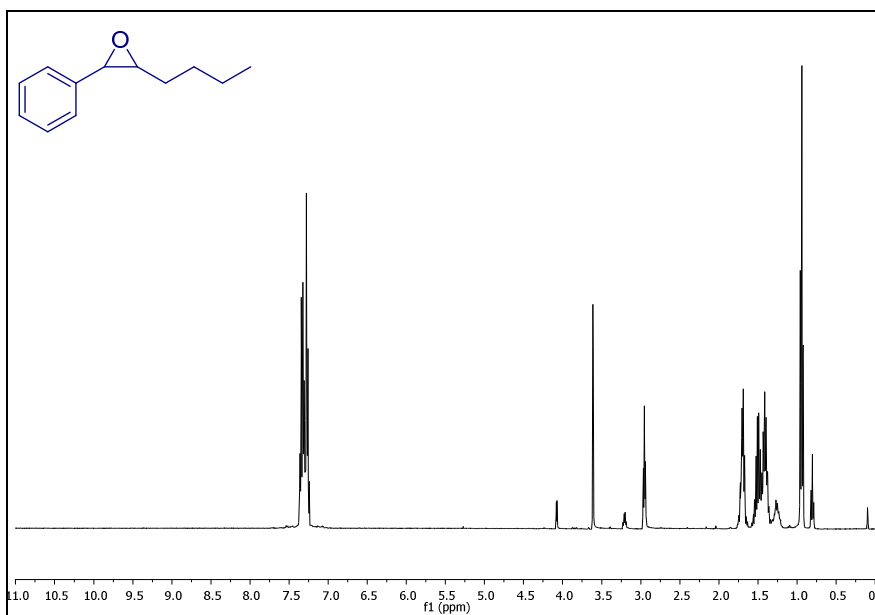


2-n-butil-3-feniloxirano, 14

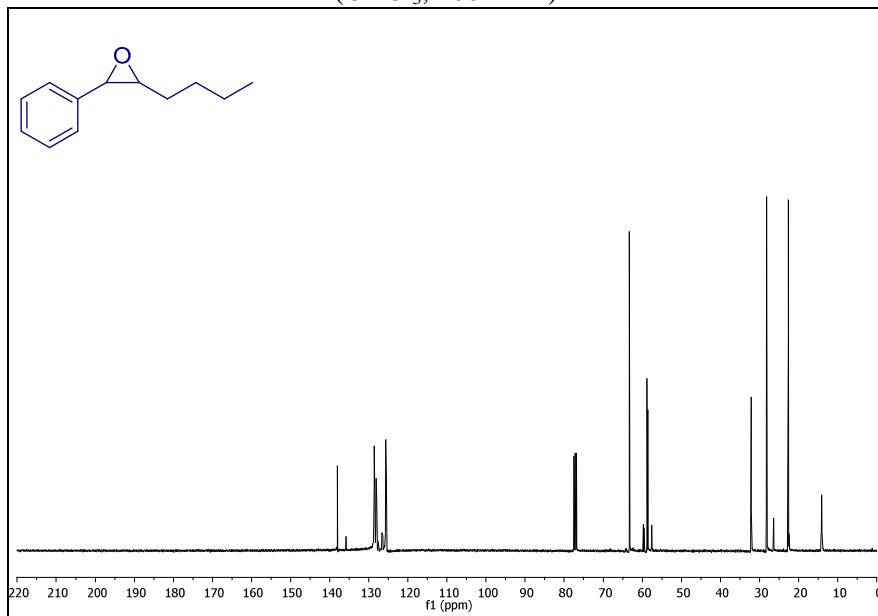


Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) mezcla *cis* y *trans*: δ 0.78-1.74 (m, 9H, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, isómero *trans*), 2.95 (dt, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.9$, $J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, CH, isómero *trans*), 3.21 (m, 1H, CH, isómero *cis*), 3.61 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, CH, isómero *trans*), 4.08 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, CH, isómero *cis*), 7.31 (m, 5H, CH_{Ph} , isómero *trans*). Resonancias seleccionadas en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) para **14**: δ 14.1 (CH_3), 14.2 (CH_3), 22.6 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 57.5 (CH), 58.6 (CH), 58.8 (CH), 59.6 (CH), 63.3 (CH), 125.7 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 135.8 (C), 138.0 (C).

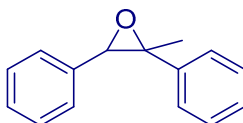
Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de formación de **14**
(CDCl_3 , 400 MHz)



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del crudo de la reacción de formación de **14**
(CDCl_3 , 100 MHz)

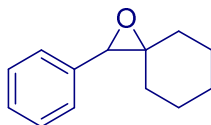


2-metil-2,3-Difeniloxirano, **15**



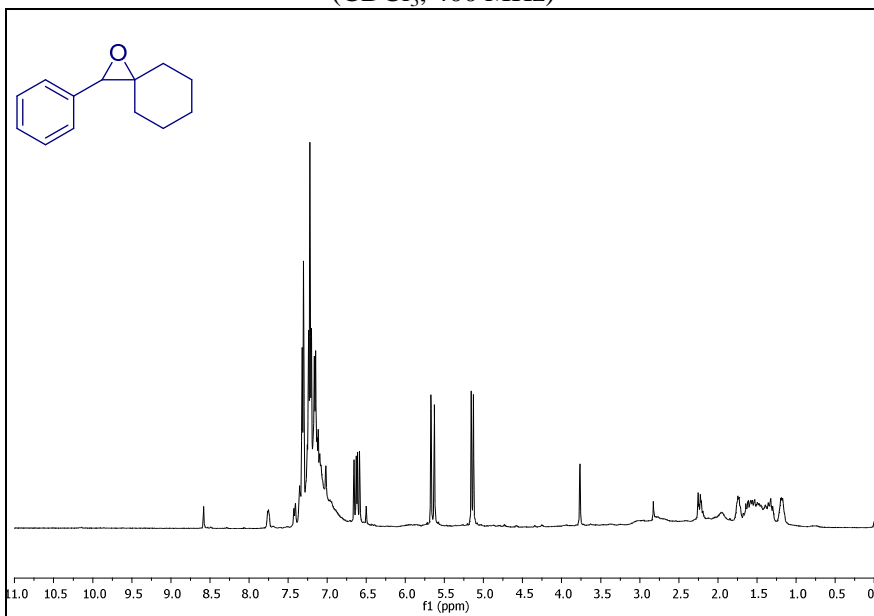
Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.80 (s, 3H, CH_3), 4.36 (s, 1H, CH), 7.14-7.53 (m, 10H, CH_{Ph}).

2-fenil-1-oxaspiro[2.5]octano, **16**



Datos de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19-1.74 (m, 10H, CH_2), 3.77 (s, 1H, CH), 7.20-7.32 (m, 5H, CH_{Ph}).

Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de formación de **16**
(CDCl_3 , 400 MHz)



Referencias

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Taunton, J.; Hassig, C. A.; Schreiber, S. L. *Science* **1996**, *272*, 408. (b) Meng, L. H.; Mohan, R.; Kwok, B. H. B.; Eloffsson, M.; Sin, N.; Crews, C. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10403. (c) Sin, N.; Meng, L. H.; Wang, M. Q. W.; Wen, J. J.; Bornmann, W. G.; Crews, C.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 6099. (d) Albert, B. J.; Koide, K. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1912. (e) Rokach, J.; Young, R. N.; Kakushima, M.; Lau, C.K.; Seguin, R.; Frenette, R.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 979. (f) Becker, A. R.; Janusz, J. M.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5679. (g) Sato, F.; Kobayashi, Y. *Synlett* **1992**, 849.
2. (a) Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737. (b) Buchanan, J. G.; Sable, H. Z. *Selective Organic Transformations*, (Ed.: B. S. Thyagarajan), John Wiley and Sons, New York, **1972**, 2, 1. (c) Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, 1st edn. , Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
3. (a) Berkessel, A.; Rollmann, C.; Chamouleau, F.; Labs, S.; May, O.; Gröger, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2697. (b) Poessl, T. M.; Kosjek, B.; Ellmer, U.; Gruber, C. C.; Edegger, K.; Faber, K.; Hildebrandt, P.; Bornscheuer, U. T.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1827. (c) Seisser, B.; Lavander, I.; Faber, K.; Lutje Spelberg, J. H.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1399.
4. (a) Grigoropoulou, G.; Clark, J. H.; Elings, J. A. *Green Chem.* **2003**, *5*, 1. (b) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457. (c) Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 131. (d) Hereijgers, B. P.

- C.; Parton, R. F.; Weckhuysen, B. M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 951. (e) Herbert, M.; Montilla, F.; Galindo, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *338*, 111. (f) Chowdhury, A. D.; Das, A.; Mobin, I. K. S.M.; Lahiri, G. K. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1775.
5. (a) Rosen, T. *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, *2*, 409. (b) North, M.; Pizzato, F. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *67*, 552. (c) Watanabe, S.-i.; Hasebe, R.; Ouchi, J.; Nagasawa, H.; Kataoka, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5778. (d) Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503. (e) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. (f) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M.; Pirkin, E.; Akca, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8992. (g) Rapi, Z.; Szabó, T.; Keglevich, G.; Szöllosy, Á; Drahos, L.; Bakó, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1189.
6. (a) Furukawa, N.; Sugihara, Y.; Fujihara, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4222. (b) Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4532. (c) Zanardi, J.; Leriverend, C.; Aubert, D.; Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5620. (d) Zanardi, J.; Lamazure, D.; Minire, S.; Reboul, V.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9083. (e) Davoust, M.; Brire, J.-F.; Jaffrs, P.-A.; Metzner, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4166. (f) Minire, S.; Reboul, V.; Metzner, P. *Arkivoc* **2005**, 161. (g) Solladi-Cavallo, A.; Diep-Vohuule, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3494. (h) Diep-Vohuule, A.; Solladi-Cavallo, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1783. (i) Solladi-Cavallo, A.; Bourat, L.; Roje, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7309. (j) Solladi-Cavallo, A.; Roje, M.; Isarno, T.; Sunjic, V.; Vinkovic, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1077. (k) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Huang, Y.-Z.; Li, F.-W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 489. (l) Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 77. (m) Piccinini, A.; Kavanagh, S. A.; Connon, P. B.; Connon, S. J. *Org.*

- Lett.* **2010**, *12*, 608. (n) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7004. (o) Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Fonquerna, S.; Adams, H.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8328. (p) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341. (q) Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611. (r) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (s) Badine, D. M.; Hebach, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 438. (t) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828. (u) Midura, W. H.; Cypryk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 177. (v) Piccinini, A.; Kavanagh, S. A.; Connon, P. B.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 608. (w) Gui, Y.; Li, J.; Guo, C.-S.; Li, X.-L.; Lu, Z.-F.; Huang, Z.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 248. (x) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Molecules* **2012**, *17*, 1617. (y) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078.
7. (a) Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Lee, H. Y.; Reid, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5973. (b) Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1731. (c) Aggarwal, V. K.; Kalomiri, M.; Thomas, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 723. (d) Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Fan, L.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1024. (e) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430. (f) Aggarwal, V. K.; Angelaud, R.; Bihan, D.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Fonquerna, S. J.; Ford, G. D.; Hynd, G.; Jones, E.;

- Jones, R. V. H.; Jubault, P.; Palmer, M. J.; Ratcliffe, R. D.; Adams, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2604.
8. (a) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y.; Richardson, J.; Williams, D. *T. Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3274. (b) Unthank, M. G.; Hussain, N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7224; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7066. (c) Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9725. (d) Hadfield, J. A.; Gaukroger, K.; Hirst, N.; Weston, A. P.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 529. (e) Lupattelli, P.; D'Auria, M.; Di Blasio, N.; Lenti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 141.
9. Johnson, A. W.; LaCount, R. B. *Chem. Ind. (London)* **1958**, 1440.
10. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
11. (a) Gololobov, Y. G.; Lysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609. (b) Okazaki, R.; Tokitoh, N.; Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, **2006**; DOI: 10.1002/047084289X.rd372.pub2 (accessed Oct 2007).
12. Furukawa, N.; Okano, K.; Fujihara, H. *Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 1353.
13. Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Lee, H. Y.; Reid, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5973.
14. Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1731.
15. Aggarwal, V. K.; Abdel-Rahman, H.; Fan, L.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1024.
16. (a) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2557. (b) Aggarwal, V. K.; Arangoncillo, C.; Winn, C. L. *Synthesis* **2005**, *8*, 1378.
17. Breau, L.; Durst, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 367.

-
18. (a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J. L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926. (b) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.
19. Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.
20. (a) Trofimenko, S.; *Scorpionates: The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*, Imperial College London, **1999**. (b) Pettinari, C. *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*, Imperial College London, **2008**.
21. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3167. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978. (c) Díaz-Requejo, M. M.; Mairena, M. A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1804.
22. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896. (b) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446. (c) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145.
23. Morilla, M. E.; Molina, M. J.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914.
24. Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998.
25. Iglesias, M. J.; Nicasio, M. C.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1191.

26. (a) Overberger, G. C.; Anselme, J. P. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 592.
(b) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53. (c) Shankar, B. K. R.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2277.
27. Hatch, M. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2133.
28. (a) Aggarwal, V. K.; Calamai, S.; Ford, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 593. (b) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1635.
29. (a) Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2644. (b) Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N.; Richardson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5747. (c) Lindvall, M. K.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4596. (d) Lee, H. Y.; Bae, I.; Min, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2051.
30. Martín, C.; Sierra, M.; Alvarez, E.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5319.
31. Martín, C.; Muñoz-Molina, J. M.; Locati, A.; Alvarez, E.; Maseras, F.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2010**, *29*, 3481.
32. (a) Allen, F. H. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 380. (b) Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Edgington, P. R.; Kessler, M.; Macrae, C. F.; McCabe, P.; Pearson, J.; Taylor, R. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 389.
33. (a) Gambarotta, S.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1156. (b) Groysman, S.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 621. (c) Maelger, H.; Olbrich, F.; Kopf, J.; Abeln, D.; Weiss, E. *Z. Naturforsch B: Chem. Sci.* **1992**, *47*, 1276.
34. Phillips, D. J.; Kean, J. L.; Graham, A. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6196.
35. Denton, R. M.; Tang, X.; Przeslak, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4678.
36. Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Incarvito, C. L.; Trofimenko, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2297.

-
37. Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914.
 38. Li, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711.
 39. Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408.
 40. Wulfman, D. S.; Yousefian, S.; White, J. M. *Synthetic Communications* **1988**, *18*, 2349.

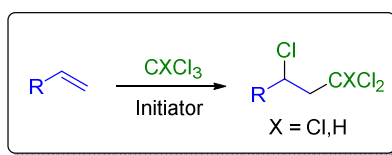
Chapter III

Copper-catalyzed ATRA and ATRC reactions.

Introduction

INTRODUCTION

The Kharasch reaction has become a powerful tool for the generation of carbon–carbon bonds in organic synthesis.^{1,2} This process takes place by the addition of a polyhalogenated saturated hydrocarbon to an alkene in the presence of a radical initiator (original Kharasch reaction, *Scheme I*) or a transition metal catalyst.

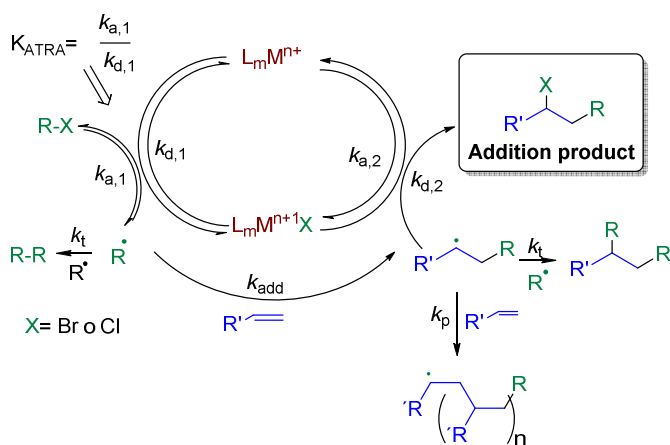


Scheme I. The Kharasch addition reaction.

In fact, the main drawback of the original Kharasch reaction (non-transition metal catalyzed) was the lack of control of the chain transfer step when substrates that are highly active in free-radical polymerization (styrene, methyl acrylate, methyl methacrylate, etc) were used. However, in 1956, Minisci and co-workers observed the formation of the corresponding addition product in significant amounts when they studied the polymerization of acrylonitrile in halogenated solvents (CCl_4 and CHCl_3).³ This finding was explained by the formation of iron salts from the corrosion of the autoclave which were responsible for the control of the process. The discovery marked the beginning of the transition metal-catalyzed Kharasch reaction, called nowadays as Atom Transfer Radical Addition (ATRA).⁴ Complexes of Fe,³ Ru,⁵ Ni,⁶ or Cu⁷ have been

typically used as catalysts, either in the inter- or intramolecular version of the reaction.⁸

Scheme II shows the commonly accepted mechanism for ATRA process.⁹ An essential condition in these systems is that the metal center must have an accessible and consecutive oxidation state to achieve the reversible oxidation-reduction process. In the first step of the catalytic cycle, the homolytic cleavage of the carbon-halogen bond of the polyhalogenated hydrocarbon ($R-X$) takes place induced by the metal complex, leading to the formation of a metal-halide complex ($L_mM^{n+1}X$) and a carbon-centered radical (R^\cdot). This radical species reacts with the olefin affording a more reactive radical ($R'CH^\cdot CH_2R$) that abstracts the halogen from the metal-halide compound. Accordingly, the addition product ($R'CHXCH_2R$) is formed and the metal center is reduced to the initial oxidation state ready to start the catalytic cycle.

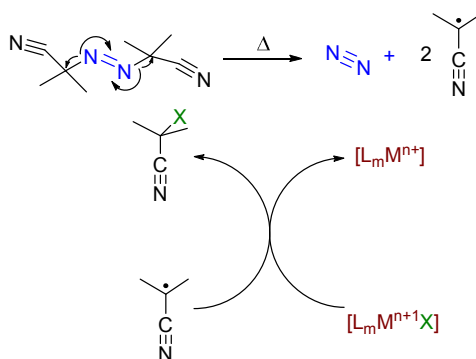


Scheme II. General mechanism for Atom Transfer Radical Addition (ATRA).

The main drawback of these processes is the existence of side-reactions which compete with ATRA reaction and diminish the yield of the addition product: the radical-radical termination reactions (RR and

$R'CHRCH_2R$) and the addition of a radical to the starting olefin leading to the formation of oligomers and polymers (k_p , *Scheme II*). Both reactions cause the accumulation of the metal complex in the higher oxidation state decreasing the efficiency and selectivity of the catalytic system. This problem can be solved by the addition of a reducing agent to continuously regenerate the lower oxidation state of the metal (L_mM^{n+}).

Thus, Severin and co-workers employed magnesium powder as co-catalyst. This reducing agent could regenerate the ruthenium(II) complex, $[RuCl_2(PPh_3)_3]$.¹⁰ Among other advantages, magnesium is commercially available, cheap, nontoxic, easy to handle and to separate and more importantly, does not generate free radicals in the reaction medium; however, the total concentration of metal increases significantly in the system.¹¹ On the other hand, in 2006, the same group described the use of azobis(isobutyronitrile) (AIBN) as reducing agent (*Scheme III*) in intermolecular ATRA reactions of halocarbons and sulfonyl chlorides to olefins catalyzed by Ru^{III} complexes.¹² One year later, the group of

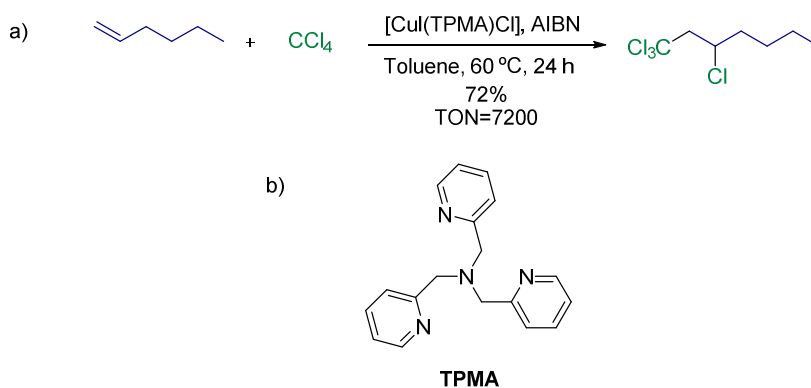


Scheme III. AIBN as a reducing agent of the Metal.

Pintauer applied this external source of radicals as reducing agent with copper complexes.¹³ Nevertheless, the use of AIBN has a limitation: the reaction had to be heated above 60 °C to generate free reducing radicals.

At those temperatures, the polymerization reaction is favored and, therefore, the yield of the ATRA reaction product is reduced. Alternatively, Pintauer and co-workers reported the use of a free radical initiator such as 2,20-azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile), called V-70, which generates the radical reducing species at room temperature.^{11b} This reagent has been effectively applied in ATRA reactions with α -olefins and monomers with high propagation rate constants (methyl acrylate, methyl methacrylate and vinyl acetate).

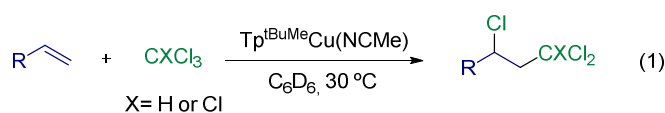
With respect to copper complexes, their use as catalysts in radical processes was limited to ATRC reactions^{8a} until the group of Hajek in 1980 described the catalytic activity of redox systems based on copper oxide or chloride in the addition of tetrachloromethane to styrene.¹⁴ Later, in 2006, Zazybin and co-workers reported the addition of tetrachloromethane to alkenes with moderate yields catalyzed by copper complexes with N-thioacylamidothiophosphate ligands at high temperature.¹⁵ In addition, Pintauer and co-workers reported the high catalytic activity of $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ and $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ salts with tris(2-pyridylmethyl)amine (TPMA) as ligand in ATRA reactions of



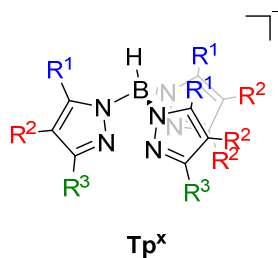
Scheme IV. (a) ATRA reaction catalyzed by $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{TPMA})\text{Cl}$ in the presence of AIBN. (b) Structure of tris(2-pyridylmethyl)amine (TPMA) ligand.

polyhalogenated compounds to alkenes in the presence of AIBN (*Scheme IV*).^{13a} They found the highest TONs for 1-hexene (7200) and 1-octene (6700) reported for copper-catalyzed ATRA of CCl_4 to olefins until that date.

Our research group has reported on the use of $\text{Tp}^x\text{Cu}^I\text{L}$ complexes (Tp^x = tris(pyrazolyl)borate ligands, L = solvent) (*Scheme V*) as efficient catalysts for ATRA reactions of CCl_4 or CHCl_3 with olefins under mild conditions (30 °C) (*eq. 1*).⁷ⁱ These neutral complexes are soluble in



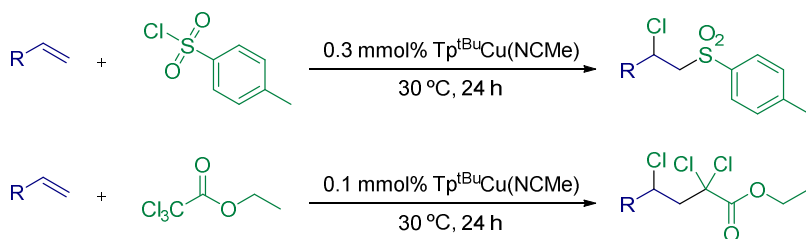
common organic solvents. The nature of the Tp^x ligand exhibits a strong influence on the catalytic activity. Thus, the most active catalysts were those with sterically hindered and electron-donating Tp^x ligands.



Tp^x	R^1	R^2	R^3
Tp^*	Me	H	Me
$\text{Tp}^{\text{tBu,Me}}$	Me	H	tBu
$\text{Tp}^{\text{Cy,4Br}}$	H	Br	C_6H_{11}
Tp^{Br^3}	Br	Br	Br
Tp^{Ms}	H	H	$\text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3$

Scheme V. Homoscorpionate ligands used in ATRA Reactions, Tp^x .

Importantly, the presence of an additive, such as acetonitrile, lead to complete conversion in the process (although k_{obs} decreased). This observation suggested that acetonitrile helped to maintain the redox equilibrium Cu(I)/Cu(II) and, therefore, the control of ATRA reaction. These studies were extended to the employment of other halocompounds such us CBr_4 , TsCl (Ts = tosyl), or $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{Et}$ for ATRA reactions with activated olefins (styrene, methyl methacrylate, *n*-butyl methacrylate, *tert*-butyl methacrylate) in the absence of any reducing agent with low catalyst loadings (*Scheme VI*).¹⁶

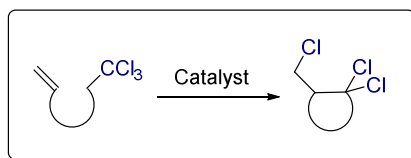


Scheme VI. ATRA reaction of polychlorinated esters and sulfonyl chlorides to olefins catalyzed by $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

1. Atom Transfer Radical Cyclization reactions (ATRC).

One of the most important applications of the organic radical reactions is the formation of cyclic compounds.¹⁷ Although organostannanes has been the most used reagents in the radical cyclization reactions, the main disadvantages of such compounds are their high neurotoxicity, high cost and purification problems.¹⁸ Several metals complexes have been used as catalysts for radical cyclization processes such as tris(trimethylsilyl)-silane,¹⁹ manganese(III) acetate,²⁰ dimanganese decacarbonyl,²¹ samarium(II) iodide,²² copper^{8a,23} and ruthenium(II)²⁴ complexes.

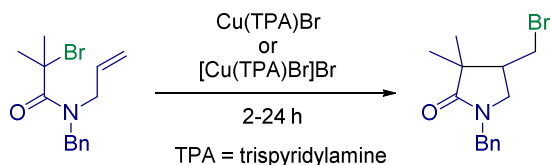
When a molecule contains a polyhalogenated carbon and a functional alkene, an intramolecular ATRA reaction or Atom Transfer Radical Cyclization (ATRC, *Scheme VII*) may occur. This reaction has become a very attractive tool and a very convenient method for the construction of functionalized rings which can be used as starting materials for the synthesis of complex organic structures.^{8a,25} As a consequence, this type of reactions are an important alternative to other commonly metal-mediated methods used to synthesize organic cyclic compounds such as reductive cyclizations,²⁶ cycloisomerizations,²⁷ or ring closing metathesis (RCM).²⁸ In addition, the presence of an halide functionality in the product could be very useful because it can be easily reduced, eliminated, displaced, converted to a Grignard reagent, or even used as a further radical precursor.



Scheme VII. The ATRC reaction.

In 1983, the group of Nagashima described the use of copper salts to catalyze the cyclization of allyl trichloroacetates.²⁹ Since then, Cu(I)-catalyzed ATRC reactions has become one of the most successful catalytic system in radical-controlled transformations.³⁰ Indeed, significant advances in this field have been obtained mainly on the formation of five-membered rings.^{8a} For instance, Clark and Wilson described the synthesis of γ -lactams by ATRC reactions of bromoacetamides using 0.1–1 mol % of Cu^I(TPMA)Br or [Cu^{II}(TPMA)Br][Br] complexes (*Scheme VIII*).³¹ The presence of AIBN

as a reducing agent enabled a 30–300 fold reduction in the amount of catalyst previously reported for such cyclizations.



Scheme VIII. ATRC of bromoacetamides catalyzed by Cu complexes with TPA ligand in the presence of AIBN.

In spite of the wide range of examples concerning to the formation of five-membered rings by ATRC process, the application of this type of reactions to the synthesis of six-membered ring compounds is yet scarce.³² Among the molecules which contain such kind of rings, the synthesis of the 2-azabicyclo[3.3.1]nonane (morphan) skeleton is a topic of current interest due to its occurrence in a number of natural products and other compounds of biological relevance (*Figure I*).³³

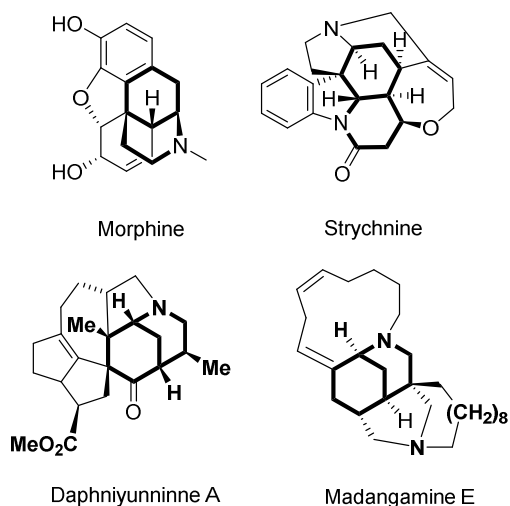
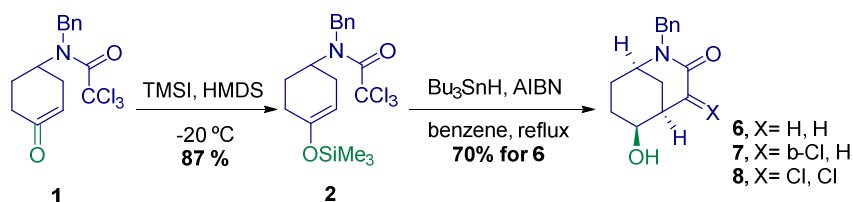


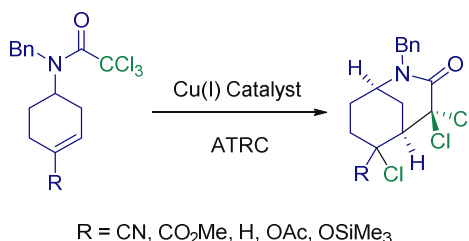
Figure I. Natural products embodying a 2-azabicyclo[3.3.1]nonane framework.

Until recently, the best results for the synthesis of this kind of six-membered rings systems by radical processes have been obtained by the use of trichloroacetamides as starting materials and organostannanes as the mediators (*Scheme IX*).³⁴ In order to avoid the use of organostannanes, the synthesis of these polyfunctionalized 2-azabicyclononanes from trichloroacetamides by copper-catalyzed ATRC reaction could represent an appropriate alternative method (*Scheme X*).



Scheme IX. Radical cyclizations using trichloroacetamides as starting materials.

Our research group has reported that hydrotrispyrazolylborate copper complexes $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$ display a remarkable catalytic activity in ATRA and ATRP reactions.^{7i,16,8c} Based on those results, we decided to apply the methodology based on Tp^xCuL complexes, in the synthesis of these nitrogen-containing six-membered rings.



Scheme X. ATRC of trichloroacetamide-tethered cyclohexenes.

Goals

We have considered two goals in this *Chapter*:

- i) Study of the catalytic capabilities of several Cu(I) complexes bearing strong electron donor tripodal N-heterocyclic carbene ligands in ATRA reactions.
- ii) Synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes using different trichloroacetamides as starting material by copper-catalyzed ATRC reactions.

Results and Discussion

RESULTS AND DISCUSSION

1. Addition of CCl_4 or CBr_4 to olefins catalyzed by $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**1**).

As already described in the *Introduction*, in the ATRA process a dynamic equilibrium is established between an alkyl halide (R-X) and the corresponding radical (R^\bullet) by means of a transition metal complex ($\text{L}_m\text{M}^{n+} / \text{L}_m\text{M}^{n+1}\text{X}$, L = ligand). Consequently, the radical concentration is kept low by shifting the equilibrium towards the dormant species. The role of the ligand, L , is crucial since helps solubilizing the metal ion and favouring the formation of the reduced species in the redox equilibrium $\text{L}_m\text{M}^{n+} / \text{L}_m\text{M}^{n+1}\text{X}$. In the case of copper-catalyzed ATRA reaction, strong electron-donating multidentate nitrogen-based ligands (*Figure 1*) are typically employed.³⁵

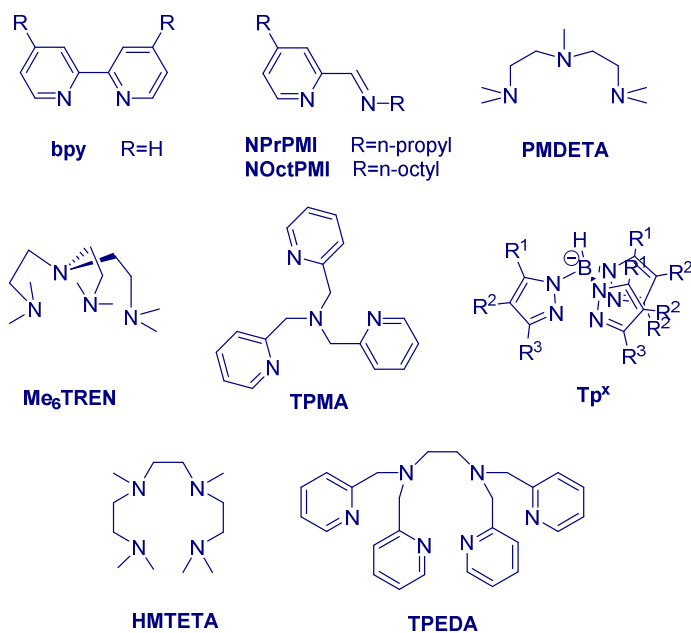


Figure 1. Structures of nitrogen based ligands commonly used in Cu-catalyzed ATRA.

With these precedents in mind, we decided to test other types of Cu(I) complexes in ATRA reactions, containing polidentate N-heterocyclic carbene ligands. Meyer and co-workers reported the incorporation of a nitrogen functionality into a tripodal N-heterocyclic carbene ligand system affording the first N-anchored tetradentate tris-carbene ligands TIMEN^R (R= *t*-Bu, Bz), which react readily with copper(I) salts to give mononuclear complexes [(TIMEN)^RCu](PF₆).³⁶ These authors described the reversible redox behavior of this compound, which indicates that the TIMEN^{*t*-Bu} ligand has sufficient structural and electronic flexibility to accommodate the copper ion in both the Cu(I) and the Cu(II) oxidation states. This feature could make [(TIMEN)^{*t*-Bu}Cu](PF₆) (**1**) (Figure 2) a good candidate as catalyst in ATRA reactions. Therefore, we decided to test this complex as catalyst in the reaction of CCl₄ and CBr₄ with several olefins.

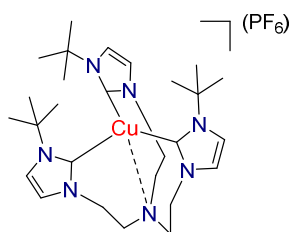
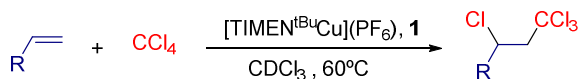


Figure 2. Structure of the complex [TIMEN^{tBu}Cu](PF₆) (**1**).

A solution of the [TIMEN^{tBu}Cu](PF₆) complex (**1**) ($3.7 \cdot 10^{-3}$ mmol) in CDCl₃ was charged with CCl₄ (2.2 mmol) and 1.1 mmol of the corresponding olefin: 1-hexene, methyl acrylate (MA), methyl methacrylate (MMA), styrene or cyclohexene, in a ratio [Cu]:[Olefin]:[CCl₄] = 1:300:600.⁷¹



Scheme 1. ATRA addition of CCl₄ to olefins catalyzed by **1**.

The reactions were carried out in the absence or presence of AIBN as reducing agent (5 mol % respect to the olefin) at 60 °C for 24 h and monitored by ¹H NMR spectroscopy. As inferred from the data shown in *Table 1*, complex **1** induced the highest yield in the case of 1-hexene in the presence of AIBN (Entry 2). The decrease in conversion, when [Catalyst]:[Olefin] = 1:700 was used (Entry 3) can be explained in terms of a decrease in the concentration of the active species [TIMEN^{tBu}Cu] due to the formation of significant amounts of [TIMEN^{tBu}CuL] (L = olefin). On the other hand, complex **1** afforded low yields of the addition product when olefins such as methyl acrylate and methyl methacrylate were used (Entry 4-7). The differences between conversions and yields in those cases were due to the formation of the corresponding polymers, PMA

(poly(methylacrylate) and PMMA (poly(methylmethacrylate)), respectively.

Table 1. ATRA reaction to olefins catalyzed by complex **1**.^a

Entry	Olefin	Conv. (%)	Yield (%)
1	1-hexene	17	16
2	1-hexene ^b	95	95
3	1-hexene ^c	70	70
4	MA	96	0
5	MA ^b	>99	0
6	MMA	82	0
7	MMA ^b	95	0
8	Styrene	0	0
9	Styrene ^b	5	2
10	Cyclohexene ^b	0	0

^a[Catalyst]:[Olefin]:[CCl₄] = 1:300:600; Solvent: chloroform-d. Conversion and yields were determined by ¹H NMR spectroscopy after 24 h using biphenyl as internal standard. Reactions were carried out at 60 °C. ^b5 mol % AIBN relative to the olefin. ^c[Catalyst]:[Olefin]:[CCl₄]:[AIBN] = 1:700:2000:15.

We decided to extend these studies to CBr₄ as polyhalogenated compound. Moderate yields were obtained in the case of 1-hexene (*Table 2*, entry 1) in contrast with the excellent results shown above for CCl₄ as polyhalogenated compound. A similar performance was reported by our group in ATRP (Atom Transfer Radical Polymerization) reactions of methacrylates using Tp^xCuL complexes as catalysts.³⁷ Thus, when polymerization was carried out with bromide-containing initiators, broad molecular weight distributions were obtained in contrast to those bearing chloride groups. That behaviour was attributed to a very slow deactivation step by abstraction of the halogen atom from the copper(II) complex in the

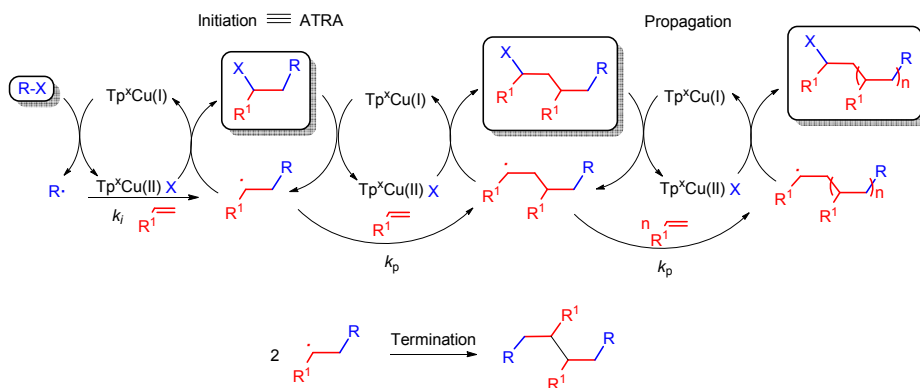
case of bromide due to the stronger Cu–Br affinity at the Tp^xCuBr complex, giving rise to termination processes (Scheme 2).

On the other hand, low selectivities were obtained with acrylates (entries 2 and 3) due to their well-known high propagation rate constant (MA: $k_{p,60} = 2090 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; MMA: $k_{p,60} = 515 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$).³⁵

Table 2. ATRA reaction to olefins catalyzed by complex **1**.^a

Entry	Olefin	Conv. (%)	Yield (%)
1	1-hexene	84	79
2	MA	85	0
3	MMA	92	31

^a[Catalyst]:[Olefin]:[CBr₄]:[AIBN] = 1:300:400:15; Solvent: CDCl₃. Conversion and yields were determined by ¹H NMR spectroscopy after 31 h using biphenyl as internal standard. Reactions were carried out at 60 °C.



Scheme 2. Proposed mechanism for ATRP reaction catalyzed by $\text{Tp}^x\text{Cu(I)}$ complexes.

In general, we can conclude that **1** shows worse performance as catalyst in ATRA reactions than the reported Tp^xCu complexes in our research group.^{7i,16a} For instance, nearly quantitative yields were observed

for the addition of CCl_4 to methacrylates with a 0.05 mol % of $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ catalyst loading in the absence of any reductant.^{16a}

With the aim of comparing the catalytic activity of **1**, we decided to test the similar copper (I) complex $[\text{TIMEN}^{\text{Ms}^*}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**2**) shown in *Figure 3*. The $\text{TIMEN}^{\text{Ms}^*}$ ligand was afforded by Prof. Karsten Meyer's group and complex **2** was prepared according to the literature. Complex **2** did not exceed the catalytic activity of complex **1** for ATRA reaction of 1-hexene in the same reaction conditions (80% conversion, 75% yield after 24 h at 60 °C). This data may be explained, once again, on the basis of the steric influence of substituents in the imidazole ring, which could avoid the deactivation step, increasing the concentration of the free radicals.

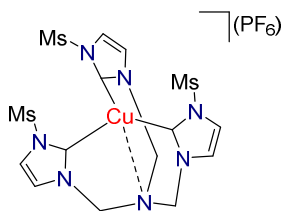
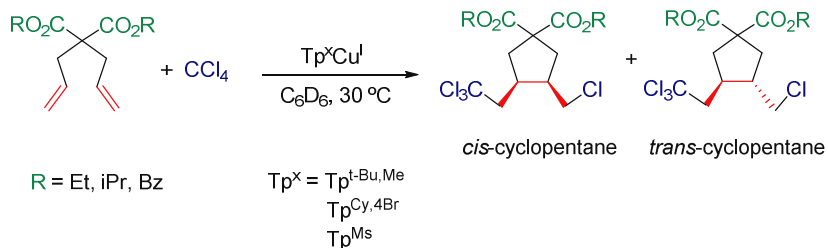


Figure 3. Complex $[\text{TIMEN}^{\text{Ms}^*}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**2**).

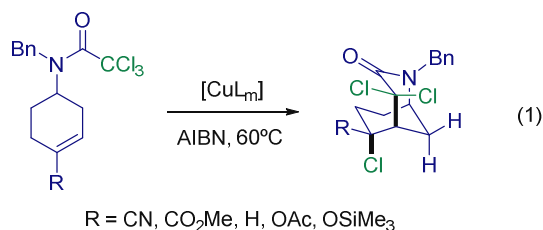
2. Synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes via Atom Transfer Radical Cyclization (ATRC).

Our group has described the use of the $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{I})$ complexes as active catalysts in ATRA-C (Atom Transfer Radical Addition and subsequent Cyclization) of CCl_4 to 1, ω -dienes, affording the corresponding five membered hetero- and carbocycles in yields which vary from moderate to high (*Scheme 3*).^{8c} We now decided to study the catalytic capability of $\text{Tp}^x\text{Cu}^{\text{I}}$ and $\text{Tp}^x\text{Cu}^{\text{II}}$ complexes for the synthesis of 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes via ATRC in the presence of AIBN as reducing agent (*eq. 1*). We



Scheme 3. Ring-closing Kharasch addition of CCl_4 to 1, ω -dienes catalyzed by $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}(\text{I})$ complexes.

have also employed Cu(I) and Cu(II) complexes with TPMA (tris(2-pyridylmethyl)amine) as ligand.^{13a} These investigations were developed as part of a collaboration with the group of Prof. Bonjoch of Universidad de Barcelona.^{33,34}



Several trichloroacetamide-tethered cyclohexenes were used as substrates. The substituent on the alkene moiety modulates the electron-density in the alkene radical acceptor from electron-poor (NO_2 , F, CO_2Me , etc.) to electron-rich (OAc, OSiMe_3 , etc.). According to previous studies,³⁸ the 1-(carbamoyl)dicloromethyl radical has an ambiphilic character (*Figure 4*), since it can act as a nucleophilic species with electron-poor alkenes, behaving as an β -aminocarbanion, and can also act as an electrophilic species with electron-rich alkenes, similarly to an β -aminocarbocation.

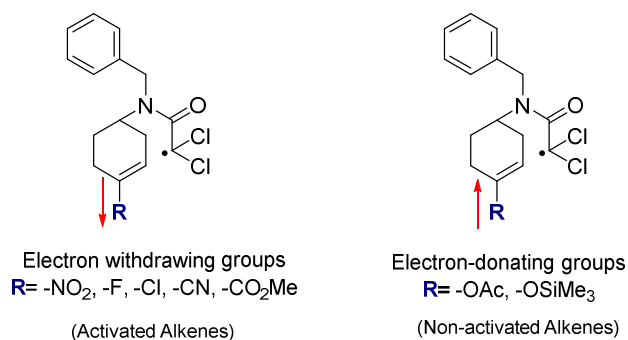
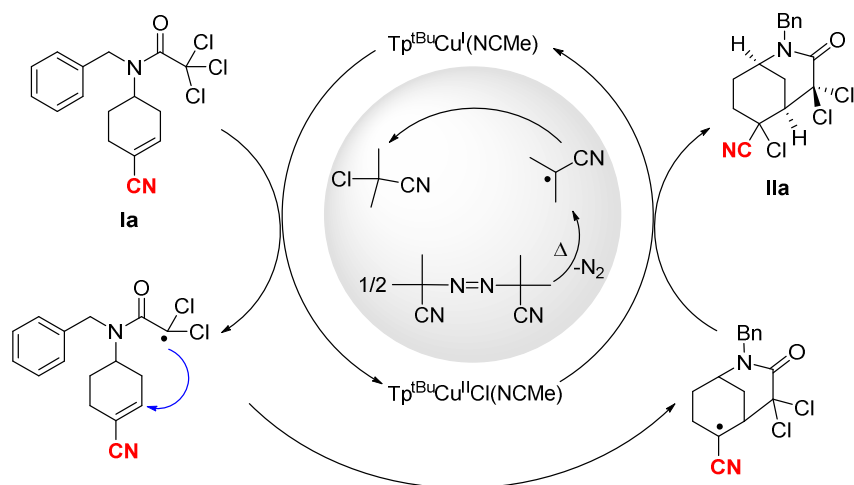


Figure 4. 1-(carbamoyl)dichloromethyl radicals.

Our efforts were initially focused on the cyclization of trichloroacetamide [ACM(CN)^{Cl3}] (**1a**) using Tp^tBuCu(NCMe) (**3**) as catalyst, which embodied an α,β -unsaturated nitrile as the radical acceptor (Scheme 4).³⁸ Thus, using a 1% catalyst loading of **3** at 60 °C in C₆D₆ and AIBN as reducing agent, trichloroacetamide **1a** underwent cyclization to **11a** in almost quantitative yield (Table 3, entry 1). When the amount of catalyst is reduced to 0.33%, the yield decreases up to 85% after 15 h (entry 2). In addition, we also tested complexes **5** and **6** as catalysts,



Scheme 4. ATRC of [ACM(CN)^{Cl3}] (**1a**).

Table 3. ATRC reaction of ACM(CN)^{Cl3} (**Ia**).^a

Entry	Catalyst	Time (h)	Yield (%)
1	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	15	99
2	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	15	85 ^b
3	Tp ^{tBu} CuCl, 4	15	92
4	Tp ^{iPr2} Cu(NCMe), 5	24	27
5	Tp ^{iPr2} CuCl, 6	24	37
6^c	[(TPMA)CuCl], 7	24	48

^a[Catalyst]:[**Ia**]:[AIBN] = 1:100:10; Solvent: C₆D₆; Temp.: 60 °C. Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy using biphenyl as internal standard. ^b[Cat.]:[**Ia**]:[AIBN] = 1:300:30. ^cSolvent: CD₃CN.

resulting less active than complex **3** even at longer reaction times (entries 4 and 5).

Figure 5 shows the monitoring of the reaction in which the amount of catalyst has been reduced to 0.5 mol %, the reaction proceeding without any significant effect on the cyclization yield. In addition, we decided to explore the possibility of using Tp^{tBu}CuCl (**4**) as the catalyst precursor since copper(II) complexes are not air sensitive and, therefore, are easier to handle. As expected from the proposed involvement of such species in the catalytic cycle,¹³ and the use of AIBN as reducing agent, a similar result to that of **3** as catalyst was obtained (Entry 3).

In order to compare the activity of **3** with other copper complexes previously employed in ATRA reactions,³⁹ we tested the complex [(TPMA)CuCl] (**7**) in the ATRC reaction of **Ia**. However, complex **7** was much less selective than **3** towards the formation of **IIa** for this kind of activated trichloroacetamide (entry 6).

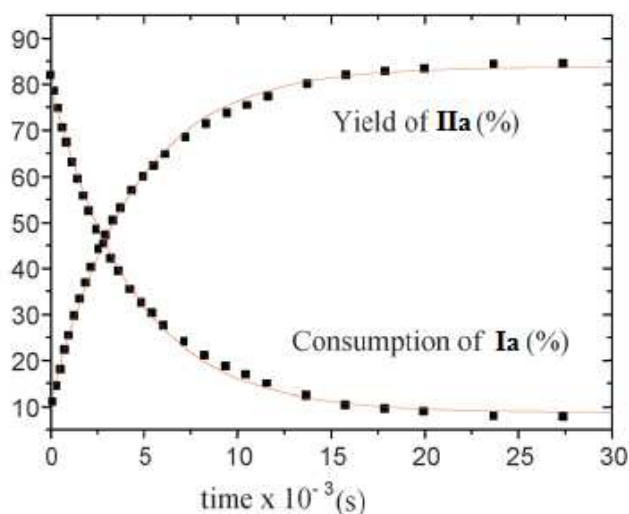
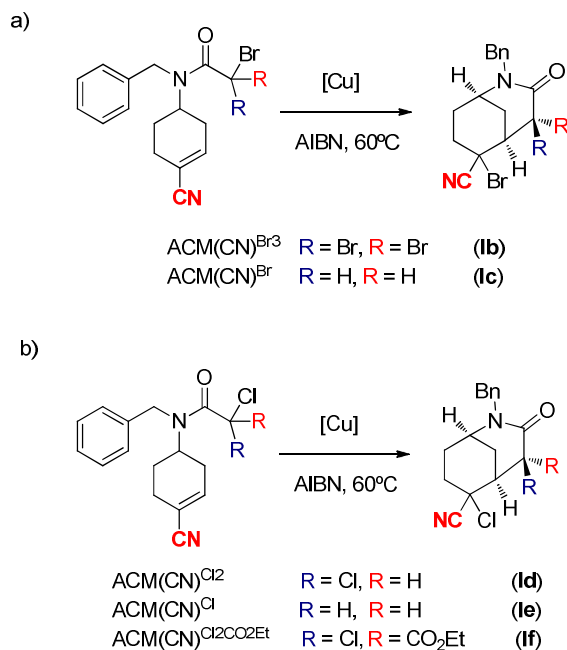


Figure 5. Kinetic of the consumption of **Ia** and the formation of **IIa** by monitoring the ^1H NMR spectrum of the reaction mixture at 60 °C in C_6D_6 , using **3** as catalyst. $[\text{Cu}]:[\text{Ia}]:[\text{AIBN}] = 1:200:20$. Initial rate constant, $k_{\text{obs}} = 2.29 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$

It is noteworthy that the results obtained with $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$ (**3**) as catalyst precursor in the cyclization of **Ia** have improved significantly those reported by Bonjoch and co-workers using Bu_3SnH and AIBN.³⁴ Therefore, we decided to the extent our study to the acetamide derivatives depicted in *Scheme 5*, with different substituents in the α -carbon.

As shown in *Table 4*, the yields obtained in the case of **Ib** were moderate with no significant influence to the catalyst employed (entries 1 and 2). The formation of the cyclization product was not observed for the rest of trichloroacetamides **Ic**, **Id**, **Ie** (entries 3-8), may be as consequence of the lower reactivity of the carbon-halogen bonds in these mono- and dihalogenated compounds, for which the activation step for the formation of the alkyl radical was less favoured than their trihalogenated counterparts.^{11a}



Scheme 5. ATRC of acetamides $\text{ACM}(\text{CN})^x$.

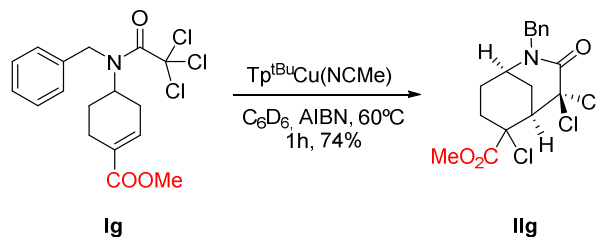
On the other hand, we have examined the Cu(I)-catalyzed ATRC reaction of the trichloroacetamide **If**. The results were not those expected from the reactivity of this olefin, only 20% yield was obtained with both complexes **3** and **7** (entries 9 and 10). Such behaviour could be attributed to the steric effect of the $\text{R}=\text{CCl}_2\text{CO}_2\text{Et}$ group, which would decrease the activation step rate.

Table 4. ATRC reactions of different acetamides.^a

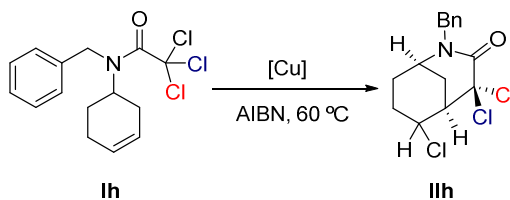
Entry	Catalyst	Substrate	t(h)	Yield (%)
1	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	ACM(CN) ^{Br3}	23	50
2	[(TPMA)CuCl], 7	Ib	20	41
3	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	ACM(CN) ^{Br}	23	n. r.
4	[(TPMA)CuCl], 7	Ic	24	n. r.
5	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	ACM(CN) ^{Cl2}	24	n. r.
6	[(TPMA)CuCl], 7	Id	24	7
7	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	ACM(CN) ^{Cl}	24	n. r.
8	[(TPMA)CuCl], 7	Ie	24	n. r.
9	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	ACM(CN) ^{Cl2CO2Et}	24	20
10	[(TPMA)CuCl], 7	If	20	20

^a[Catalyst]:[Acetamide]:[AIBN] = 1:100:10; Solvent: C₆D₆ (for reactions with complex **3**), CD₃OD (for reactions with complex **7**); Temp.: 60 °C. Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy using biphenyl as internal standard. n. r.: no reaction.

In addition, we studied other trichloroacetamide with an electron-poor substituent in the alkene as radical acceptor, [ACM(CO₂Me)^{Cl3}], **Ig**. The reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy. Thus, using a 10% catalyst loading of **3** at 60 °C in C₆D₆ and AIBN as reducing agent, trichloroacetamide **Ig** underwent cyclization to **IIg** in good yield after only 1h (74% yield) (*Scheme 6*).

**Scheme 6.** ATRC of [ACM(CO₂Me)^{Cl3}] (**Ig**).

We were also interested in the study of the ATRC reaction of the trichloroacetamide [ACM^{Cl3}] (**Ih**) with an unactivated alkene as radical acceptor (*Scheme 7*).



Scheme 7. ATRC of trichloroacetamide [ACM^{Cl3}] (**Ih**).

Table 5 displays the results obtained with this substrate. Thus, the reactions using complexes **7** and **8** as catalysts afforded the highest yields, (99% yield of the azabicycle **IIh**, entries 4 and 5, respectively). However, in contrast to the cyclization reaction of **Ia**, complexes **3** and **4** provided moderated yields into the addition product formed (entries 1-3).

Table 5. ATRC reactions of trichloroacetamide [ACM^{Cl3}] (**Ih**).^a

Entry	Catalyst	[Cat.] : [ACM ^{Cl3}] : [AIBN]	t(h)	Yield (%)
1	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	1 : 50 : 10	24	66
2	Tp ^{tBu} Cu(NCMe), 3	1 : 100 : 20	24	51
3	Tp ^{tBu} CuCl, 4	1 : 50 : 10	24	55
4^b	[(TPMA)CuCl], 7	1 : 300 : 30	20	99
5^b	[(TPMA)CuCl][Cl], 8	1 : 300 : 30	15	99

^aSolvent: C₆D₆; Temperature: 60 °C. Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy using biphenyl as internal standard. ^bSolvent: CD₃CN or CD₃OD.

These results are in good agreement with the catalytic activity observed for Tp^xCuL and $(\text{TPMA})\text{CuL}$ complexes in ATRA reactions of non-activated olefins, the latter being more efficient.^{13a} Once again, these results improve those reported by Bonjoch using $[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}]$ or Bu_3SnH and AIBN.³⁴

We have monitored the consumption of the acetamide **IIh** with time for complex **7**. The decay of the concentration of **IIh** is shown in Figure 6. The initial reaction rate could be estimated since the experimental data could be fitted into a first-order kinetic equation.

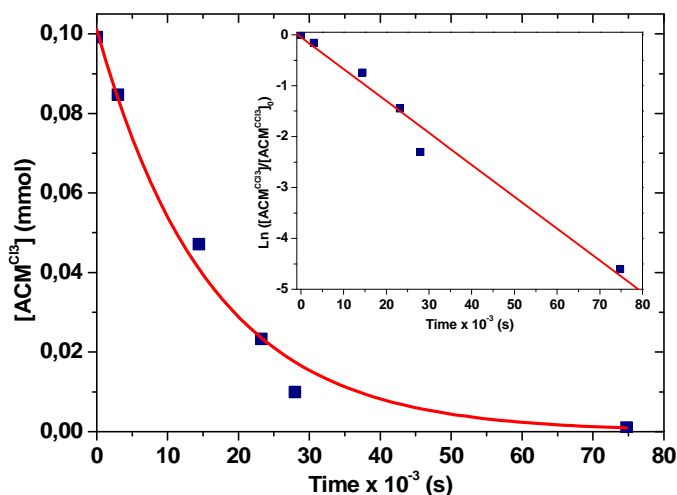
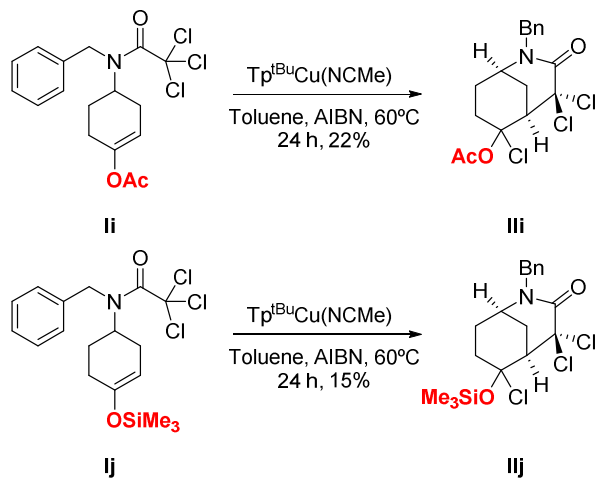


Figure 6. Consumption of **IIh** with time using complex $[(\text{TPMA})\text{CuCl}]$ (**7**) as catalyst. Inset: initial first-order kinetics from which k_{obs} is obtained. $k_{\text{obs}} = 6.275 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

In addition, we have studied other trichloroacetamides with an electron-rich substituents in the alkene as radical acceptor, $[\text{ACM}(\text{OAc})^{\text{Cl}_3}]$ (**IIi**) and $[\text{ACM}(\text{OSiMe}_3)^{\text{Cl}_3}]$ (**IIj**). As expected, using $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**3**) as catalyst for this kind of non-activated olefins, the

yields obtained were low: 22% for **IIi** and 15% for **IIj** using a 10% of **3** at 60 °C for 24 h in toluene (*Scheme 7*).



Scheme 7. ATRC of $[\text{ACM}(\text{OAc})\text{Cl}_3]$ (**II**) and $[\text{ACM}(\text{OSiMe}_3)\text{Cl}_3]$ (**Ij**).

It is important to remark that these reactions constitute the first examples of synthesis of nitrogen-containing six-membered rings type 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes by copper-catalyzed ATRC reaction.

Summary of this section

1. Complex [TIMEN^{tBu}Cu](PF₆) (**1**) displays a high catalytic activity in the ATRA reaction of 1-hexene with CCl₄ in the presence of AIBN as reducing agent.

2. The ATRC reactions of activated trichloroacetamides catalyzed by Tp^{tBu}Cu(NCMe) (**3**) and Tp^{tBu}CuCl (**4**) complexes were carried out in high yields. However, when non-activated trichloroacetamides were used as starting material, good results were obtained only in the case the [(TPMA)CuCl] (**7**) and [(TPMA)CuCl]Cl (**8**) complexes as catalysts. These results have improved significantly those reported by Bonjoch and co-workers using Bu₃SnH and AIBN.

Experimental Section

EXPERIMENTAL SECTION

1. Materials and Equipments.

All reactions and manipulations were carried out under a nitrogen atmosphere using a Mbraun glove box or Schlenk techniques. Solvents were dried and degassed before use. NMR spectra were recorded on Agilent 400 MR and Agilent 500 DD2 spectrometers. ^1H NMR chemical shifts were measured relative to deuterated solvents peaks but are reported relative to tetramethylsilane.

The tris-[2-(3-alkylmethylimidazolium-1-yl)ethyl]amine, TIMEN^R, tris(pyrazolylmethyl)amine, and homoscorpionate, Tp^x, ligands were prepared according to literature methods as well as the complexes.^{36,40} Tris(2-pyridylmethyl)amine ligand (TPMA) was purchased from Aldrich and was used in the preparation of the corresponding Cu(I) and Cu(II) complexes following the literature.^{13a} All other starting materials and reagents were purchased from Aldrich and were purified as follows: olefins were filtered on neutral alumina columns and polyhalogenated compounds (CCl₄ and CBr₄) were distilled prior to use. Elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

TIMEN^{Ms*} ligand was afforded by Prof. Karsten Meyer's group. Trichloroacetamide-tethered cyclohexenes used as starting materials in ATRC reactions were prepared in the laboratory of Bonjoch's group.³⁸

2. General Procedure for the ATRA of CCl₄ y CBr₄ to Olefins.

A mixture of the olefin, the corresponding Cu(I) complex ([TIMEN^{tBu}Cu](PF₆), **1**, or [TIMEN^{Ms*}Cu](PF₆), **2**, the polyhalogenated compound (CCl₄ o CBr₄) and biphenyl as internal standard (19 mg, 10% respect to the olefin) were dissolved in the required amount of deuterated solvent to a total volume of 900 μ l. The final concentrations were: [Catalyst] = 4.6 mM, [olefin] = 1.38 M, and [CCl₄] = 2.76 M. The solution was transferred into a NMR tube sealed with a Teflon screw cap. The reaction mixture was heated at 60 °C. The conversions were monitored by ¹H NMR spectroscopy at the desired times.

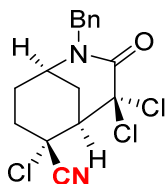
3. General Procedure for the ATRA of CCl₄ y CBr₄ to Olefins Using AIBN as Reducing Agent.

The procedure was identical to that described above, but using 5 mol % of the reducing agent AIBN respect to the olefin.

4. General Procedures for Atom Transfer Radical Cyclization of Trichloroacetamides.

A mixture of the acetamide (0.0744 mmol), the corresponding Cu(I) complex ($3.70 \cdot 10^{-4}$ mmol from a stock solution), AIBN ($7.30 \cdot 10^{-3}$ mmol) and biphenyl as internal standard (11 mg, 0.0744 mmol) was dissolved in the required amount of C₆D₆ to a total volume of 900 μ l. The final concentrations were: [Catalyst] = 0.41 mM, [AIBN] = 8.1 mM and [Acetamide] = 82.6 mM. The solution was transferred into a NMR tube sealed with a Teflon screw cap. The reaction mixture was heated at 60 °C. The conversions were monitored by ¹H NMR spectroscopy at the desired times.

5. Characterization of Azabicyclo[3.3.1]nonane Compounds.

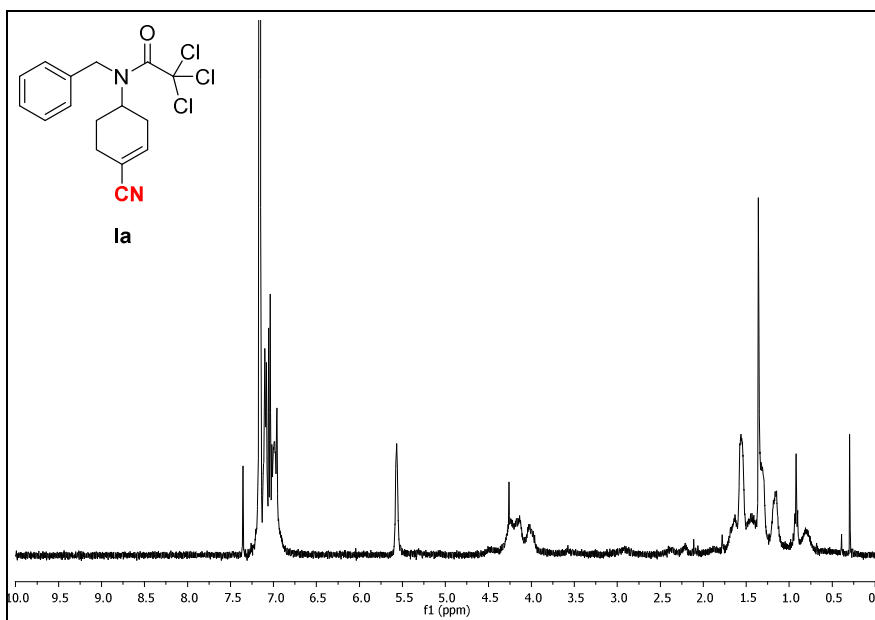


(1RS,5RS,6RS)-2-Benzyl-4,4,6-trichloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonane-6-carbonitrile (IIa): White solid, mp 139-141 °C; IR (NaCl, neat): 3055, 3034, 2996, 2975, 2949, 2248, 1682, 1492, 1450, 1427, 1366, 1249, 1202, 1188, 1095, 946, 827, 737, 702, 687, 626, 596, 575, 520 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ 357.0323 (M^++1). Found 357.0330.

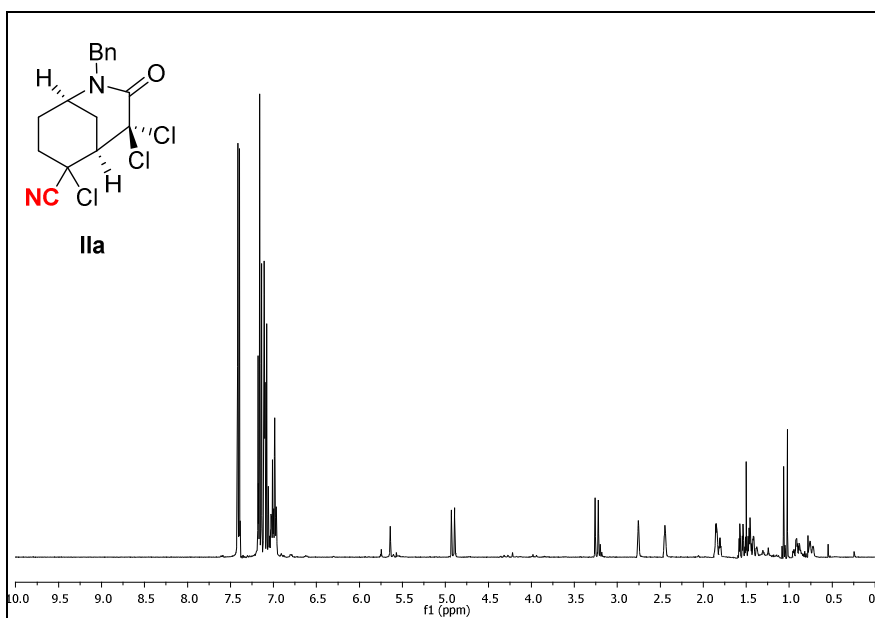
^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 1.38-1.58 (m, 4H, CH_2), 1.80-1.85 (m, 2H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH), 2.75 (m, 1H, CH), 3.23 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.9$ Hz, CH_2Ar), 4.90 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.9$ Hz, CH_2Ar), 6.96-7.41 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 23.2, 25.7, 29.5, 49.2, 49.5, 53.4, 60.3, 83.9, 119.2 (CN), 127.9, 128.2, 129.1 (Ar-CH), 136.6 (ipso-C), 162.8 (C=O).

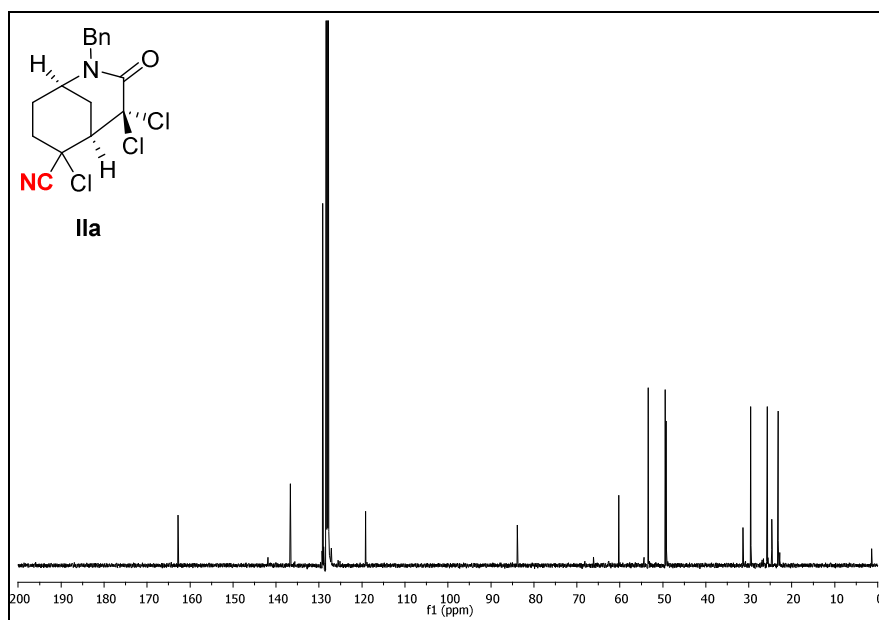
^1H NMR spectrum of trichloroacetamide **Ia** (400 MHz, C_6D_6).

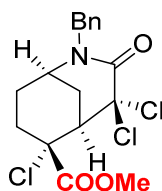


^1H NMR spectrum of the final mixture of **Ia** using **3** as catalyst and AIBN as reducing agent (400 MHz, C_6D_6).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of the final reaction mixture of **1a** using **3** as catalyst and AIBN as reducing agent (100 MHz, C_6D_6).



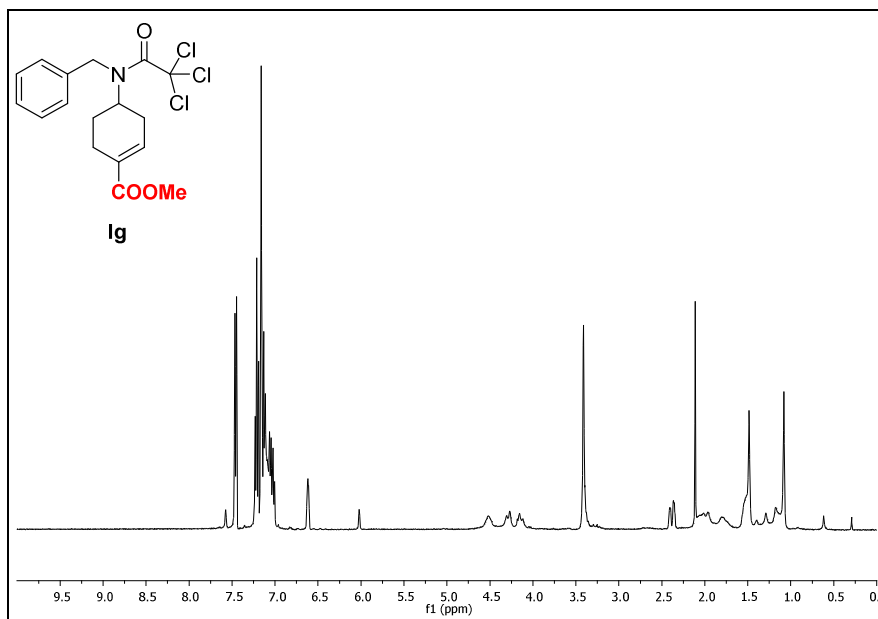


(1RS,5RS,6RS) Methyl 2-Benzyl-4,4,6-trichloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonane-6-carboxylate (IIg): White solid, mp 130-131 °C; IR (NaCl, neat): 3086, 3062, 3030, 2950, 2861, 1745, 1678, 1447, 1360, 1289, 1244, 1203, 1187, 1066, 915, 824, 731, 700, 683 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_3$ 390.0425 (M^++1). Found 390.0426.

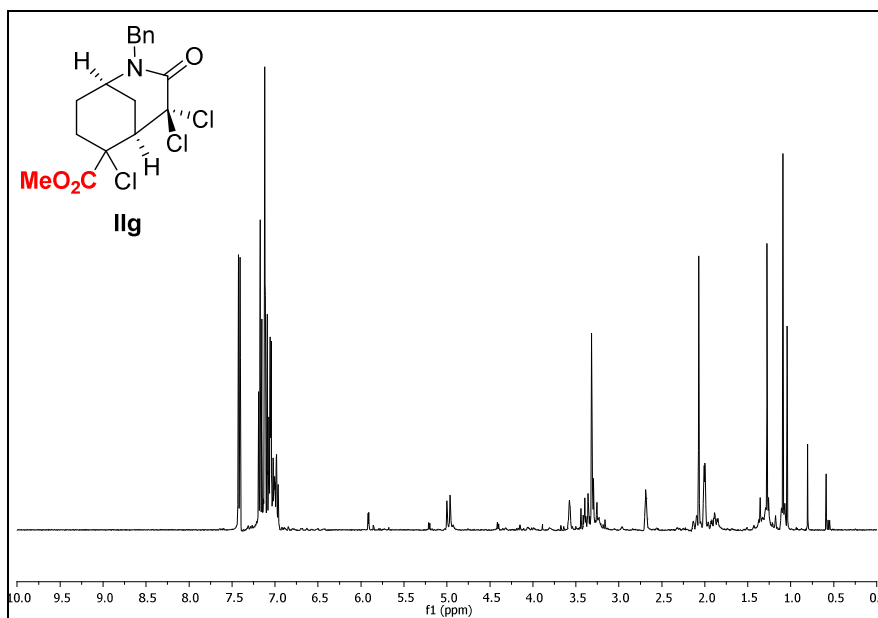
^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 1.84-2.14 (m, 6H, CH_2), 3.16-3.50 (m, 5H, CH and CH_3), 3.57 (brs, 1H, CH_2Ar) 4.96 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, CH_2Ar), 6.96-7.42 (m, 5H, ArH).

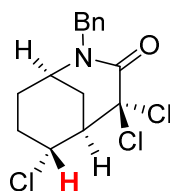
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 24.2, 26.1, 26.7, 49.5 (CH_2Ar), 50.3, 52.9, 53.0, 69.8, 84.4, 127.8, 128.0, 128.9 (Ar-CH), 136.0 (ipso-C), 163.7 (C=O), 170.0 (C=O).

^1H NMR spectrum of trichloroacetamide **Ig** (400 MHz, C_6D_6).



^1H NMR spectrum of the final reaction mixture of **Ig** using **3** as catalyst and AIBN as reducing agent (400 MHz, C_6D_6).



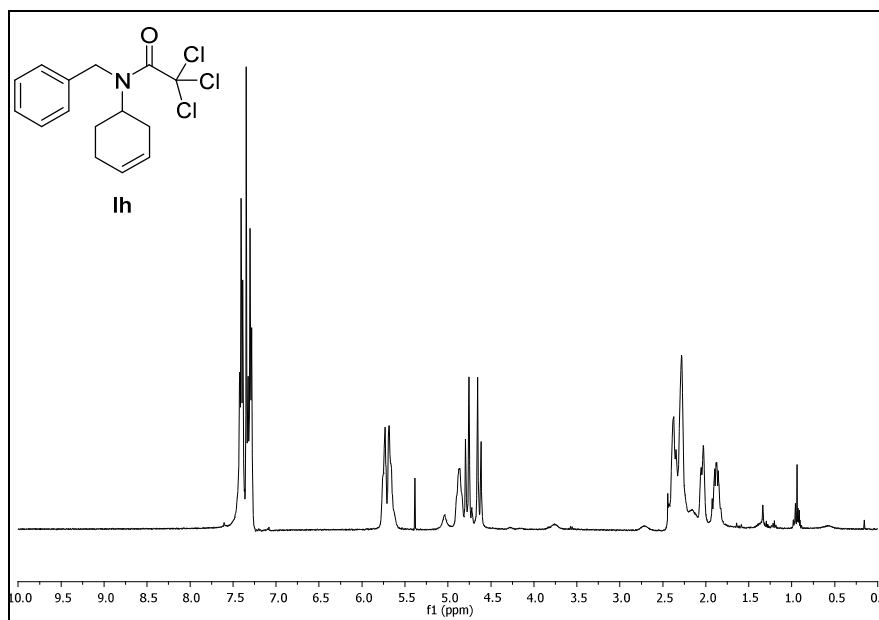


(1RS,5RS,6RS)-2-Benzyl-4,4,6-trichloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one (IIIh): White solid, mp 116-118 °C; IR (NaCl, neat): 3109, 3089, 3063, 3032, 2960, 2946, 2933, 2859 1659, 1496, 1452, 1423, 1348, 1306, 1241, 1213, 1185, 1149, 1078, 1045, 999, 948, 867, 825, 808, 741, 699, 671, 613, 565 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{NO}$ 332.0370 (M^++1). Found 332.0371.

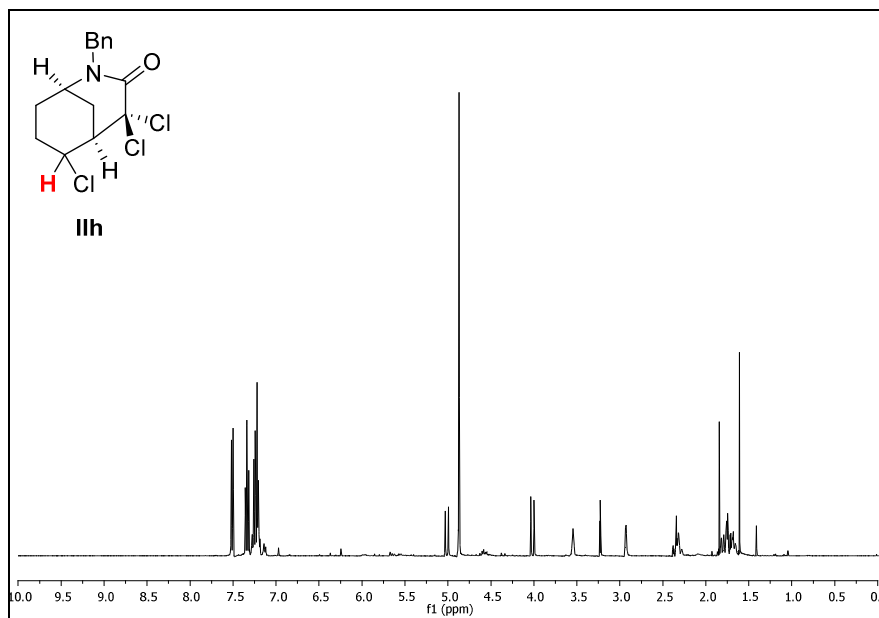
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1.65-1.85 (m, 4H, CH_2), 2.28-2.37 (m, 2H, CH_2), 2.93 (m, 1H, CH), 3.23 (m, 1H, CH), 3.54 (m, 1H, CH), 4.03 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.9$ Hz, CH_2Ar), 4.99 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.9$ Hz, CH_2Ar), 7.20-7.52 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 22.5, 24.4, 24.5, 49.3 (CH_2Ar), 51.5, 51.8, 57.6, 85.4, 127.8, 127.9, 128.9 (Ar-CH), 136.1 (ipso-C), 164.2 (C=O).

^1H NMR spectrum of trichloroacetamide **1h** (400 MHz, C_6D_6).

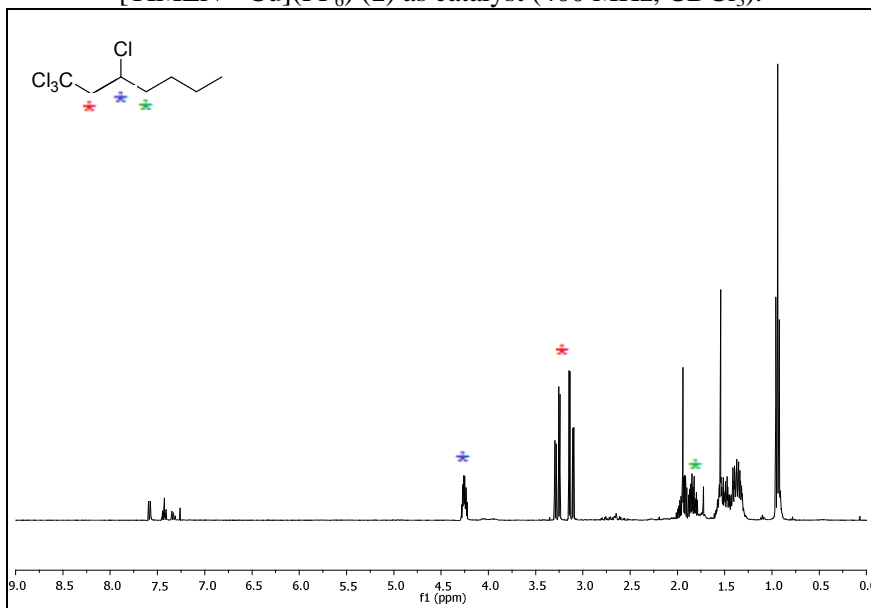


^1H NMR spectrum of the final mixture of **1h** using **7** as catalyst and AIBN as reducing agent (400 MHz, CD_3OD).

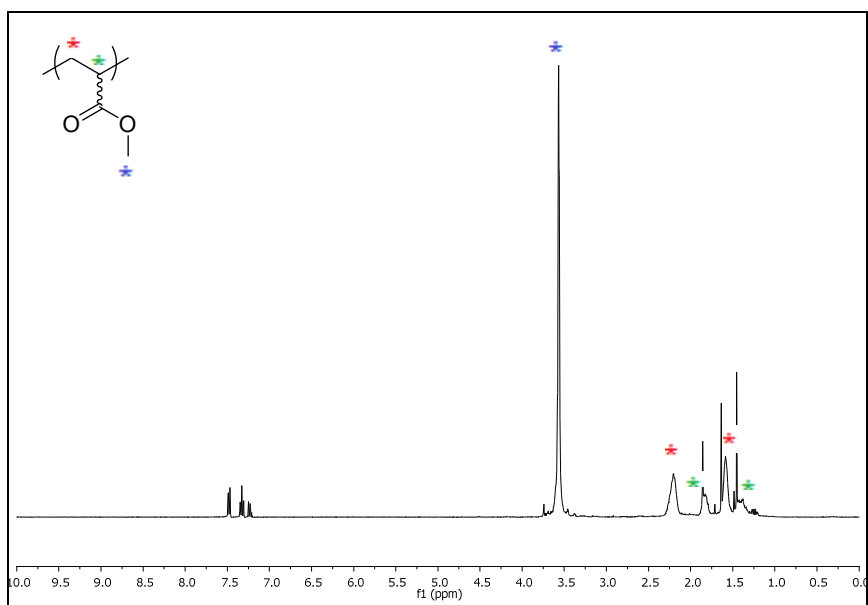


6. ^1H NMR Spectra of the Final Reaction Mixtures in ATRA Reactions.

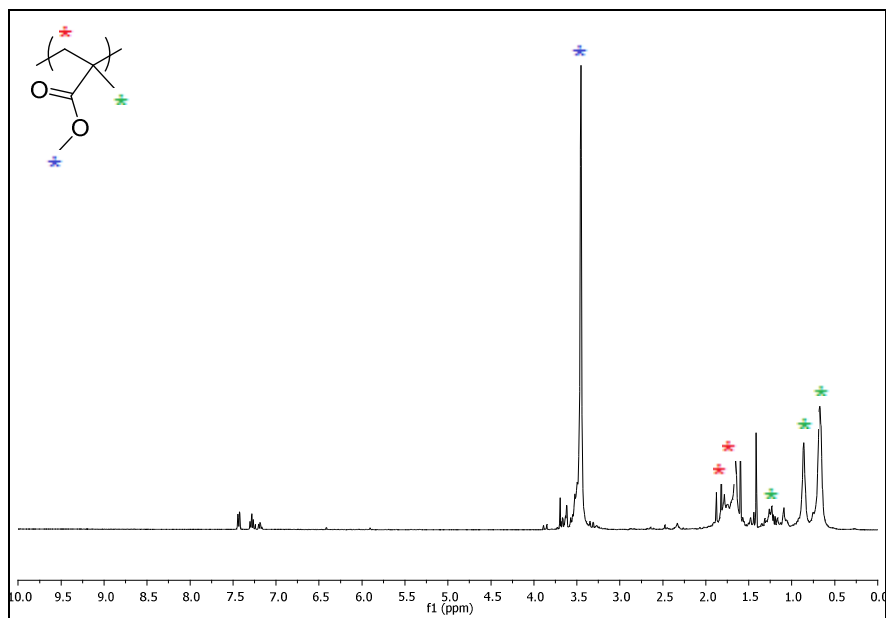
^1H NMR spectrum of the final mixture of 1-hexene, AIBN and CCl_4 using $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**1**) as catalyst (400 MHz, CDCl_3).



^1H NMR spectrum of the final mixture of methyl acrylate, AIBN and CCl_4 using $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**1**) as catalyst (400 MHz, CDCl_3).

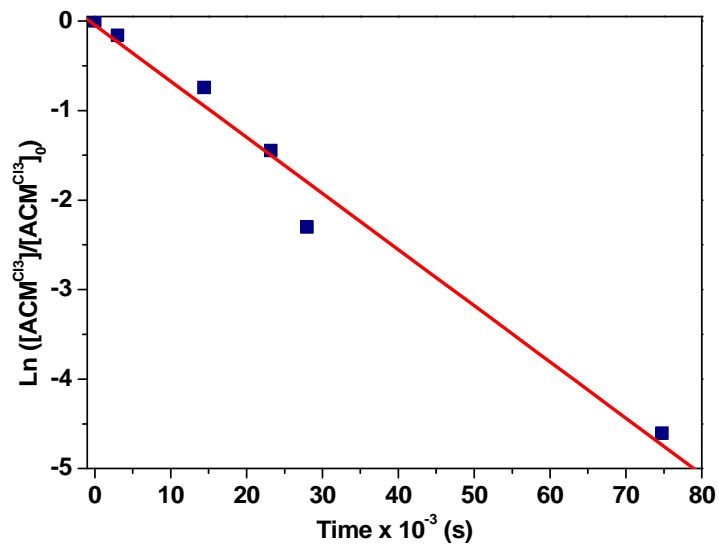
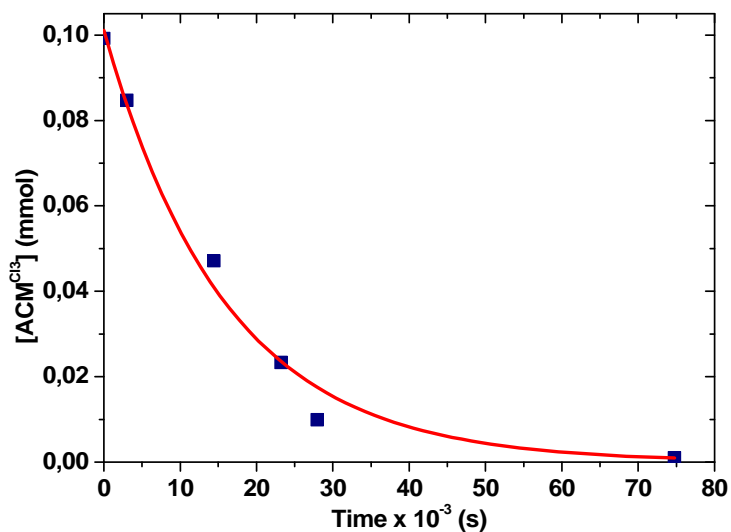


^1H NMR spectrum of the final mixture of methyl methacrylate, AIBN and CCl_4 using $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ (**1**) as catalyst (400 MHz, CDCl_3).

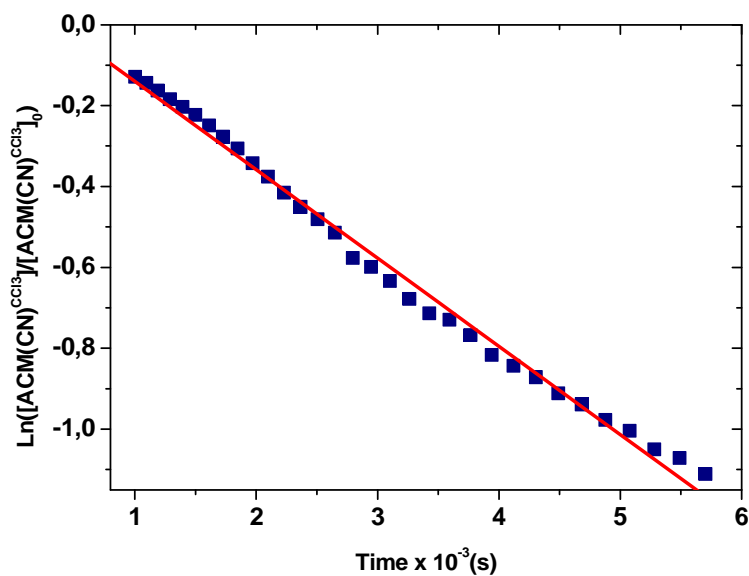
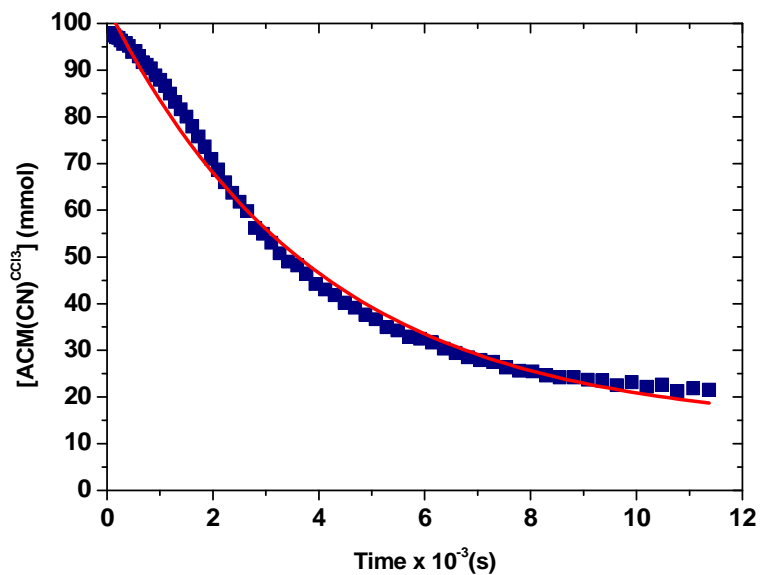


7. Kinetic Studies.

Kinetic of the cyclization reaction of **1h** in CD_3OD , at $60\text{ }^\circ\text{C}$, using $[(\text{TPMA})\text{CuCl}]$ (**7**) as catalyst and AIBN as reducing agent.



**Kinetic of the cyclization reaction of Ia in C₆D₆, at 60 °C, using
Tp^tBuCuCl (4) as catalyst and AIBN as reducing agent.**



References

REFERENCES

1. (a) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1938**, *2*, 288. (b) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W.H. *Science* **1945**, *102*, 128.
2. (a) Gossage, R. A.; Van de Kuil, L. A.; Van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423. (b) Iqbal, J.; Bathia, B; Nayvar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519. (c) Curran, D. P. *Synthesis* **1988**, 417. (d) Bellus, D. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1827. (e) Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165.
3. (a) De Malde, M; Minisci, F; Pallini, U.; Volterra, E.; Quilico, A. *Chim. Ind.* **1956**, *38*, 371. (b) Minisci, F.; Galli, R. *Chim. Ind.* **1963**, *45*, 1400.
4. Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1626.
5. (a) Quebatte, L.; Solari, E.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1404. (b) Quebatte, L.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1520. (c) Tutusaus, O.; Delfosse, S.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Viñas, C.; Teixidor, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8421. (d) Tutusaus, O.; Viñas, C.; Nuñez, R.; Teixidor, F.; Demonceau, A.; Delfosse, S.; Noels, A. F.; Mata, I.; Molins, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11830. (e) Opstal, T.; Verpoort, F. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 257. (f) De Clercq, B.; Verpoort, F. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *672*, 11. (g) Simal, F.; Wlodarczak, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *14*, 2689. (h) Tallarico, J. A.; Malnick, L. M.; Snapper, M. L.

- J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344. (i) Simal, F.; Wlodarczak, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6071.
6. (a) Gossage, R. A.; van de Kuil, L. A.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 423. (b) van de Kuil, L. A.; Grove, D. M.; Gossage, R. A.; Zwikker, J. W.; Jenneskens, L. W.; Drenth, W.; van Koten, G. *Organometallics* **1997**, *16*, 4985. (c) Kleij, A. W.; Gossage, R. A.; Klein Gebbink, R. J. M.; Brinkmann, N.; Reijerse, E. J.; Kragl, U.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12112.
7. (a) Hajek, M.; Katora, M.; Davis, R.; Fischer, C.; Joshu, W. A. C. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 774. (b) Davies, R.; Stephens, K.; Hajek, M. *J. Mol. Catal. A* **1994**, *92*, 269. (c) Villemin, D.; Sauvaget, F.; Hajek, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3537. (d) Katora, M.; Hajek, M. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *64*, 101. (e) Katora, M.; Hajek, M.; Dobler, C. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 2622. (f) Katora, M.; Hajek, M. *J. Mol. Catal. A* **1992**, *77*, 51. (g) Hajek, M.; Silhavy, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *48*, 1710. (h) Hajek, M.; Silhavy, P.; Malek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 3502. (i) Muñoz-Molina, J. M.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Trofimenko, S.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7725.
8. (a) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1. (b) de Campo, F.; Lastecoueres, D.; Verlhac, J.-B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 575. (c) Muñoz-Molina, J. M.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2365. (d) Ricardo, C.; Pintauer, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3029.
9. Matyjaszewski, K. L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 67.
10. Thommes, K.; Icli, B.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6899.

-
11. (a) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087.
(b) Pintauer, T.; Eckenhoff, W. T.; Ricardo, C.; Balili, M. N. C.; Biernesser, A. B.; Noonan, S. J.; Taylor, M. J. W. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 38.
 12. Quebatte, L.; Thommes, K.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7440.
 13. (a) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844. (b) Eckenhoff, W. T.; Garrity, S. T.; Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 563. (c) Nicole, M.; Balili, C.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 18.
 14. (a) Hajek, M.; Silhavy, P.; Malek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 3502. (b) Hajek, M.; Silhavy, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1710.
 15. Zazybin, A.; Osipova, O.; Khusnutdinova, U.; Aristov, I.; Solomonov, B.; Sokolov, F.; Babashkina, M.; Zabirov, N. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 234.
 16. (a) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 642. (b) Muñoz-Molina, J. M.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2458.
 17. Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1.
 18. Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3072.
 19. Chatgialoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188.
 20. Zinder, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
 21. (a) Gilbert, B. C.; Kalz, W.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 8, 1187. (b) Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1740.

22. Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.
23. (a) Clark, A. J.; Geden, J. V.; Thom, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1471. (b) Clark, A. J.; Geden, J. V.; Thom, S.; Wilson, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5923.
24. (a) Dragutan, V.; Dragutan, I.; Delaude, L.; Demonceau, A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 765. (b) Thommes, K.; Icli, B.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6899.
25. Clark, A. J.; Battle, G. M.; Bridge, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4409.
26. (a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49. (b) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. (c) Xue, W.; Xu, H.; Liang, Z.; Qian, Q.; Gong, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4984. (d) Tanaka, K.; Tajima, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3715. (e) Sarah Z. Tasker, Eric A. Standley & Timothy F. Jamison, *Nature* **509**, 299–309, (15 May 2014)
27. (a) Bray, K. L.; Lloyd-Jones, G. C.; Muñoz, M. P.; Slatford, P. A.; Tan, E. H. P.; Tyler-Mahon, A. R.; Worthington, P. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8650. (b) Goj, L. A.; Cisneros, G. A.; Yang, W. T.; Widenhofer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 498. (c) Goj, L. A.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11133. (d) Song, Y. J.; Jung, I. G.; Lee, H.; Lee, Y. T.; Chung, Y. K.; Jang, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6142. (e) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063. (f) Böing, C.; Franciò, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2005**, 1456. (g) Böing, C.; Hahne, J.; Franciò, G.; Leitner, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1073. (h) Park, S.; Takeuchi, D.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3510. (i) Song, Y. J.; Jung, I. G.; Lee, H.; Lee, Y. T.; Chung, Y. K.; Jang, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6142. (j) Diez-Holz, C. J.; Böing, C.; Franciò, G.; Holscher, M.; Leitner, W. *Eur. J.*

- Org. Chem.* **2007**, 2995. (k) Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16544. (l) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255. (m) Kisanga, P.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 10017.
28. (a) Liu, G. Y.; Zhang, J. Z.; Wu, B.; Wang, J. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4263. (b) Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1339. (c) Occhipinti, G.; Bjorsvik, H. R.; Tornroos, K. W.; Jensen, V. R. *Organometallics* **2007**, *26*, 5803. (d) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Gulajski, L.; Grela, K.; Mauduit, M. *Chem. Commun.* **2007**, 3771. (e) Trapp, O.; Weber, S. K.; Bauch, S.; Hofstadt, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7307. (f) Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 5740. (g) Grubbs, R. H., Ed. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**; 2. (h) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (i) Merino, P.; Tejero, T.; Greco, G.; Marca, E.; Delso, I.; Gómez-SanJuan, A.; Matute, R. *Heterocycles* **2012**, *84*, 75. (j) Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *215*, 726. (k) Deraedt, C.; D'Halluin, M.; Astruc, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4881.
29. Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2395.
30. (a) Clark, A. J.; Collis, A. E. C.; Fox, D. J.; Halliwell, L. L.; James, N.; O'Reilly, R. K.; Parekh, H.; Ross, A.; Sellars, A. B.; Willcock, H.; Wilson, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6778. (b) Casolari, R.; Felluga, F.; Frenna, V.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Parsons, A. F.; Spinelli, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 408. (c) Cornia, A.; Felluga, F.; Frenna, V.; Ghelfi, F.; Parsons, A. F.; Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Spinelli, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5863. (d) Bellesia, F.; Clark, A. J.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Isse, A. A.; Roncaglia, F.; Ghelfi, F. *Adv.*

- Synth. Catal.* **2013**, 355, 1649. (e) Clark, A. J.; Cornia, A.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Ghelfi, F.; Isse, A. A.; Menziani, M. A.; Muniz-Miranda, F.; Roncaglia, F.; Spinelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6734. (f) Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2449. (g) Sebren, L. J.; Devery, J. J.; Stephenson, C. R. J. *ACS Catal.* **2014**, 4, 703. (h) Guiard, J.; Rahali, Y.; Praly, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4461.
31. Clark, A. J.; Wilson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4848.
32. (a) Hirai, Y.; Hagiwara, A.; Terada, T.; Yamazaki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 2417. (b) Clark, A. J.; De Campo, F.; Deeth, R. J.; Filik, R. P.; Gatard, S.; Hunt, N. A.; Lastécouères, D.; Thomas, G. H.; Verlhac, J.B.; Wongtap, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 671.
33. Bonjoch, J.; Diaba, F.; Bradshaw, B. *Synthesis* **2011**, 993.
34. Quirante, J.; Escolano, C.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1157.
35. Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Catalysis Reviews* **2010**, 52:1-59.
36. Hu, X.; Castro-Rodriguez, I. C.; Meyer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12237.
37. Muñoz-Molina, J. M.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Macromolecules* **2010**, 43, 3221.
38. (a) Quirante, J.; Escolano, C.; Costejh, L.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 6901. (b) Quirante, J.; Escolano, C.; Massot, M.; Bonjoch, B. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1391.
39. Muñoz-Molina, J. M.; Belderraín, T. R.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3155.
40. (a) Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Houser, R. P.; Tolman, W. B. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 4889. (b) Han, R.; Looney, A.; McNeill, K.; Parkin, G. Rheingold, A. L.; Haggerty, B. S. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1993**, 49,105. (c) Fujisawa, K.; Ono, T.; Ishikawa, Y.;

Amir, N.; Miyashita, Y.; Okamoto, K.-i.; Lehnert, N. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1698.

Conclusiones

- Los complejos metalocarbénicos $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ ($\text{Tp}^x = \text{Tp}^{\text{Ms}}, \text{Tp}^{\text{iPr}_2}, \text{Tp}^{\text{Me}_2}, \text{F}_{12}\text{-Tp}^{\text{4Bo,3Ph}}$) representan los primeros ejemplos de especies metalocarbénicas donde el cobre se encuentra unido a un ligando tridentado y presenta una geometría tetraédrica. Las mismas características son aplicables a los aductos de diazocompuesto de tipo $\text{Tp}^x\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$.
- Sobre la base de los datos experimentales, se ha propuesto un mecanismo para la reacción de funcionalización del enlace O–H del H_2O catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ en presencia de PhEDA. Dicha propuesta supone que el aducto de diazocompuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$, constituye un reservorio de la especie catalítica, “ $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ ”, y no forma parte del ciclo catalítico.
- Se ha estudiado la capacidad catalítica de complejos del tipo Tp^xCuL en reacciones de epoxidación *vía* iluro de azufre usando fenildiazometano como diazocompuesto y el sulfuro como co-catalizador. El complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ fue el catalizador más eficiente en este tipo de transformaciones.
- El compuesto $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ ha sido empleado en la reacción de epoxidación de benzaldehído *vía* iluro de azufre generando *in situ* el diazocompuesto. La optimización de las condiciones de reacción han permitido resultados superiores que con el $\text{Cu}(\text{acac})_2$ y comparables al sistema basado en $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.
- El complejo $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ cataliza de manera eficiente la reacción ATRA de 1-hexeno con CCl_4 en presencia de AIBN como agente reductor.

- Los complejos $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{CuCl}$ presentan una alta actividad catalítica en la reacción ATRC de tricloroacetamidas activadas para generar estructuras de tipo 2-azabicyclo[3.3.1]nonano.

Conclusions

- Copper-carbene intermediates $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}=\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})$ ($\text{Tp}^{\text{x}} = \text{Tp}^{\text{Ms}}, \text{Tp}^{\text{iPr}_2}, \text{Tp}^{\text{Me}_2}, \text{F}_{12}\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{Ph}}$) and copper-diazo adducts $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ could be detected. These complexes represent the first examples of these types of species bearing tricoordinated ligand with a tetrahedral geometry around the metal center.
- On the basis of the collected experimental data, a mechanistic proposal has been made for the functionalization of O–H bond of H_2O catalyzed by the complex $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ in the presence of PhEDA. These studies have shown that the copper-diazo adduct $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}[\eta^1\text{-N}_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CO}_2\text{Et})]$ constitutes a dormant species of the catalyst, not being involved in the catalytic cycle.
- We have found that the $\text{Tp}^{\text{x}}\text{CuL}$ complexes catalyze efficiently the epoxidation *via* sulfur ylide using phenyldiazomethane as diazocompound and an organic sulfur as co-catalyst. $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ showed the highest catalytic activity.
- The *in situ* generation of the diazo reagent has led the conversion of benzaldehyde into stilbene oxide in very high yields using $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ as catalyst. These results have exceeded those reported with $\text{Cu}(\text{acac})_2$ and similar to those of already reported in the case of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.
- Complex $[\text{TIMEN}^{\text{tBu}}\text{Cu}](\text{PF}_6)$ presents a high catalytic activity in the ATRA reaction of 1-hexene with CCl_4 in the presence of AIBN as reducing agent.
- $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ and $\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{CuCl}$ complexes have showed high catalytic activities in the ATRC reactions of activated

trichloroacetamides to synthesize 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes framework.

Publicaciones

PUBLICACIONES

Los artículos que forman parte de la sección "Publicaciones" han sido retirados de la tesis debido a restricciones relativas a los derechos de autor. Dichos artículos han sido sustituido por la referencia bibliográfica, así como por el enlace al texto completo (solo miembros de la UHU), enlace a la revista y resumen.

- Pereira Pérez, A., Champouret, Y., Martín, C., Álvarez, E., Etienne, M., Rodríguez Belderrain, T., Pérez Romero, P.J.: "Copper–Carbene Intermediates in the Copper-Catalyzed Functionalization of O—H Bond". *Chemistry - A European Journal*. Vol. 21, n. 27, págs. 9769-9775, (2015). DOI: 10.1002/chem.201500776

Enlace al artículo:

<https://dx.doi.org/10.1002/chem.201500776>

RESUMEN:

Copper–carbene [TpxCu=C(Ph)(CO₂Et)] and copper–diazo adducts [TpxCu{η¹-N₂C(Ph)(CO₂Et)}] have been detected and characterized in the context of the catalytic functionalization of O—H bonds through carbene insertion by using N₂=C(Ph)(CO₂Et) as the carbene source. These are the first examples of these type of complexes in which the copper center bears a tridentate ligand and displays a tetrahedral geometry. The relevance of these complexes in the catalytic cycle has been assessed by NMR spectroscopy, and kinetic studies have demonstrated that the N-bound diazo adduct is a dormant species and is not en route to the formation of the copper–carbene intermediate.

- Pereira Pérez, A., Maetín, C., Maya, C., Rodríguez Belderrain, T, Pérez Romero, P.J.: "An Effective Dual Copper- and Sulfide-Catalytic System for the Epoxidation of Aldehydes with Phenyldiazomethane. *Advanced Synthesis and Catalysis*. Vol. 355, n. 14-15, págs. 2942 – 2951, (2013). DOI: 10.1002/adsc.201300606

Enlace al texto completo del artículo (solo para miembros de la UHU)

<https://dx.doi.org/10.1002/adsc.201300606>

RESUMEN:

Epoxides have been obtained from aldehydes and phenyldiazomethane using catalytic amounts of both the copper homoscorpionate complexes TpxCuL (Tpx=homoscorpionate ligand; L=acetonitrile or tetrahydrofuran, THF) and dimethyl sulfide (SMe₂) in high yields and diastereoselectivities, and with activities higher (TOF=46 h⁻¹) than those already known with rhodium- or copper-based catalysts. Among the copper(I) homoscorpionate complexes tested, TpBr₃Cu(NCCH₃) showed the highest catalytic activity under mild conditions. The catalytic activity is controlled by electronic effects induced by the Tpx ligand as well as by the stability of the TpxCu(SR₂) adducts. Indeed, in the case of TpMs as ligand, the TpMsCu(THT)

(THT=tetrahydrothiophene) and TpMsCu(SMe₂) species could be isolated as very stable crystalline solids, the molecular structure of the former being confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis. The *in situ* generation of PhCHN₂ from benzaldehyde tosylhydrazone sodium salt at 60 °C in methyl *tert*-butyl ether as solvent and TpMsCu(THF) as the catalyst also showed high catalytic activities, improving those already reported with copper-based catalysts.

-Diaba, F., Martínez López, A., Bonjoch, J., Pereira Pérez, A., Muñoz Molina, J.M., Pérez Romero, P.J., Rodríguez Belderrain, T.: "Cu(I)-catalyzed atom transfer radical cyclization of trichloroacetamides tethered to electron-deficient, -neutral, and -rich alkenes: synthesis of polyfunctionalized 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes". Chemical Communications. Vol. 48, págs. 8799-8801, (2012). DOI: 10.1039/C2CC34133F

Enlace al artículo:

<https://dx.doi.org/10.1039/C2CC34133F>

RESUMEN:

A novel synthetic entry to 2-azabicyclo[3.3.1]nonanes based on a copper(I)-catalyzed intramolecular coupling of amino-tethered trichloroacetamides and unsaturated nitriles, esters and alkenes, as well as enol acetates, is described. A study of the reaction conditions and the scope of the process is reported.

