

# Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vilchez  
Martín”



## Diseño de Nuevas Estrategias de Síntesis Molecular mediante la Transferencia Catalítica de Carbenos y Nitrenos

Memoria para optar al grado de doctora  
presentada por:

**Anabel Moreno Rodríguez**

Fecha de lectura: 28 de septiembre de 2023

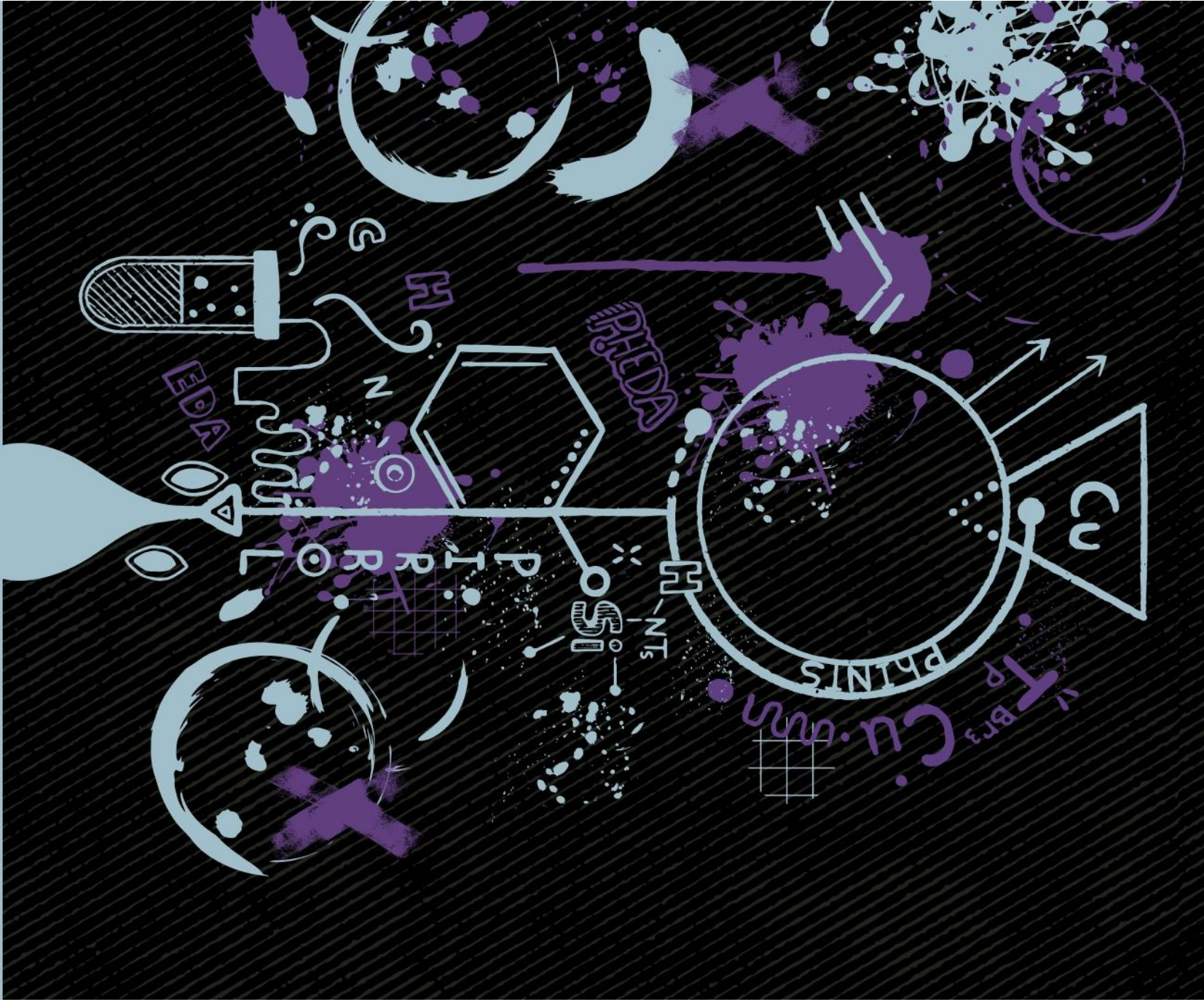
Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

María del Mar Díaz Requejo

**Huelva, 2023**





DISEÑO DE NUEVAS ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS  
MOLECULAR MEDIANTE LA TRANSFERENCIA  
CATALÍTICA DE **CARBENOS Y NITRENOS**

TESIS DOCTORAL 2023 | ANABEL MORENO RODRÍGUEZ



**Universidad  
de Huelva**

**DISEÑO DE NUEVAS ESTRATEGIAS DE  
SÍNTESIS MOLECULAR MEDIANTE LA TRANSFERENCIA  
CATALÍTICA DE CARBENOS Y NITRENOS**

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

**Anabel Moreno Rodríguez  
Tesis Doctoral 2023**



DISEÑO DE NUEVAS ESTRATEGIAS DE  
SÍNTESIS MOLECULAR MEDIANTE LA TRANSFERENCIA  
CATALÍTICA DE CARBENOS Y NITRENOS

por

Anabel Moreno Rodríguez

Trabajo presentado para aspirar al  
*Título de Doctora en Ciencias Químicas*

Huelva, Julio de 2023

Fdo: Anabel Moreno Rodríguez

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo: Dra. M. Mar Díaz Requejo



# ÍNDICE

<b>Lista de Abreviaturas y Símbolos.....</b>	<b>9</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>15</b>
<b>Summary.....</b>	<b>21</b>

## Capítulo I

### *Aminación Catalítica de Silanos mediante Inserción de Nitrenos*

<b>1. Introducción.....</b>	<b>21</b>
1.1. Nitrenos: definición y estados electrónicos.....	21
1.2. Nitrenos como ligandos en metales de transición.....	30
1.3. Formación de especies metalonitrénicas: fuentes del grupo nitreno.....	31
1.4. Antecedentes generales en reacciones de transferencia de nitrenos catalizadas por metales de transición.....	32
1.5. Antecedentes en formación de enlaces Si-N.....	37
<b>2. Objetivo.....</b>	<b>43</b>
<b>3. Resultados y Discusión.....</b>	<b>47</b>
3.1. Transferencia del grupo nitreno a dimetilfenilsilano.....	47
3.2. Optimización de la reacción catalítica.....	50
3.2.1. Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas.....	50
3.2.2. Optimización de condiciones de reacción.....	51
3.3. Extensión de la reacción a otros silanos.....	51
3.4. Estudio del efecto electrónico y efecto estérico.....	53
3.5. Estudio de la tolerancia de otros grupos funcionales: reacción de inserción vs reacción de adición.....	54
3.6. Funcionalización de dihidrosilanos.....	57
3.7. Funcionalización de disilanos y siloxanos.....	58
3.8. Conclusiones de estudio computacionales de la reacción de transferencia del grupo nitreno a dimetilfenilsilano.....	62

<b>4. Valoración del Apartado.....</b>	<b>67</b>
<b>5. Métodos Experimentales.....</b>	<b>71</b>
5.1. Materiales e instrumentación.....	71
5.2. Síntesis de sustratos.....	72
5.3. Procedimiento catalítico general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a silanos.....	77
5.4. Caracterización de productos.....	79
5.5. Espectros de RMN.....	90

## **Capítulo II**

### *Funcionalización de 1,3-Eninos mediante Transferencia de Nitreno*

<b>1. Introducción.....</b>	<b>126</b>
1.1. Eninos como sustratos.....	126
1.2. Trabajos previos de funcionalización de 1,3-Eninos empleando catalizadores de cobre.....	127
1.3. Trabajos previos de transferencia de carbenos a eninos.....	130
1.4. Antecedentes de adición del grupo nitreno a enlaces carbono-carbono dobles o triples.....	131
<b>2. Objetivo.....</b>	<b>136</b>
<b>3. Resultados y Discusión.....</b>	<b>140</b>
3.1. Transferencia del grupo nitreno a but-3-en-1-in-1-ilbenceno...	140
3.1.1. Optimización de la reacción catalítica.....	143
3.1.2. Extensión de la reacción catalítica de transferencia de nitreno a 1,3-eninos con sustituyentes en las posiciones 1, 2 o 4.....	145
3.2. Transferencia del grupo nitreno a ( <i>E</i> )-but-1-en-3-in-1-ilbenceno.....	147
3.2.1. Optimización de la reacción catalítica.....	149
3.3. Transferencia de nitreno a 2-metil-but-1-en-3-ino.....	152
3.4. Reacciones de apertura de las propargil-aziridinas.....	152
3.5. Conclusiones de cálculos computacionales de la reacción de transferencia del grupo nitreno a 1,3-eninos.....	156
<b>4. Valoración del Apartado.....</b>	<b>162</b>

<b>5. Métodos Experimentales.....</b>	<b>162</b>
5.1. Materiales e instrumentación.....	162
5.2. Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes en los C4 y C2.....	167
5.3. Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes en el C1.....	168
5.4. Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a 1,3-Eninos con sustituyentes en el C2 y/o C4.....	171
5.5. Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a 1,3-Eninos con sustituyentes en el C1.....	172
5.6. Reacciones de apertura del anillo de aziridina.....	173
5.7. Caracterización de productos.....	174
5.8. Espectros de RMN.....	185

### **Capítulo III**

#### *Funcionalización de Pirroles mediante Transferencia de Carbeno y Nitreno*

<b>1. Introducción.....</b>	<b>212</b>
1.1. Naturaleza de los diazocompuestos.....	212
1.2. Reacciones de transferencia de grupos carbenos desde un centro metálico.....	214
1.3. Precedentes en nuestro grupo de investigación de transferencia del grupo carbeno o nitreno a sustratos insaturados.....	216
1.4. Pirroles como sustratos: propiedades y reactividad.....	219
1.5. Trabajos previos de transferencia de carbenos desde diazocompuestos a pirroles.....	219
<b>2. Objetivo.....</b>	<b>226</b>
<b>3. Resultados y Discusión.....</b>	<b>230</b>
3.1. Transferencia catalítica de carbenos a NH-pirroles.....	230
3.2. Pirroles con N-sustituidos: Tolerancia de diferentes grupos funcionales.....	237
3.3. Extensión de la reacción de transferencia de carbenos a pirroles N-sustituidos.....	239
3.4. Estudios mecanísticos.....	241
3.5. Transferencia catalítica de nitreno a pirroles.....	244
3.6. Aplicación de la reacción de transferencia de nitreno a N-pirroles.....	246

3.7.	Estudio de la reactividad relativa de diferentes sustratos frente a la transferencia catalítica de nitrenos.....	247
3.8.	Reacción en cascada de furano-nitreno-pirrol: Síntesis de 1,2-dihidropiridina-imina.....	249
<b>4.</b>	<b>Valoración del Apartado.....</b>	<b>252</b>
<b>5.</b>	<b>Métodos Experimentales.....</b>	<b>256</b>
5.1.	Materiales e instrumentación.....	256
5.2.	Síntesis de Pirroles.....	257
5.3.	Procedimiento general de transferencia del diazoacetato de etilo (EDA) a pirroles.....	259
5.4.	Procedimiento general de transferencia del 2-fenildiazopropionato de etilo (PhEDA) a pirroles.....	260
5.5.	Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (Phi=NTs) a pirroles.....	260
5.6.	Caracterización de productos.....	261
5.6.1.	Caracterización de los productos derivados de EDA y PhEDA.....	261
5.6.2.	Caracterización de los productos derivados de la transferencia de nitreno.....	269
5.7.	Espectros de RMN.....	271
	<b>Conclusiones.....</b>	<b>304</b>
	<b>Conclusions.....</b>	<b>308</b>
	<b>Publicaciones.....</b>	<b>312</b>

## *Lista de Abreviaturas y Símbolos*



### Lista de Abreviaturas y Símbolos

---

acac	Ligando acetilacetato
Ar	Grupo aromático
BHT	2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -cresol
Boc	Grupo terc-butiloxycarbonilo
<sup>t</sup> Bu	Grupo terc-butilo
Cat.	Catalizador
CN	Grupo cianuro
°C	Grado centígrado
<i>d</i>	Doblete
<i>dd</i>	Doblete de dobletes
<i>ddd</i>	Doblete de doblete de dobletes
<i>ddt</i>	Doblete de doblete de tripletes
<i>dt</i>	Doblete de tripletes
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DFT	Density Functional Theory
disol.	Disolvente
FG	Grupo funcional
EDA	Diazoacetato de etilo
EDG	Grupo dador de electrones
Ent.	Entrada
Et	Grupo etilo
ESI	Ionización por electrospray
Equiv.	Equivalente
EWG	Grupo aceptor de electrones
g	Gramo
g-COSY	Gradient Correlation Spectroscopy
g-HMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Coherence
g-HSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
GS	Grupo saliente
h	Hora
<i>hept</i>	Heptete

## Lista de Abreviaturas y Símbolos

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hercios
INEPT	Intensive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer
IPr	Ligando 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (Hz)
<i>m</i>	Multiplete
<i>M</i>	Metal
<i>Me</i>	Metilo
MECP	Punto de cruce de mínima energía
mg	Miligramo
Min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
m.p.	Material de partida
<i>Ms</i>	Mesitilo
MHz	Megahercios
NaBar <sup>F</sup> <sub>4</sub>	Tetrakis [3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio
NCMe	Acetonitrilo
n.d.	No detectado
NCH	Carbeno N-Heterocíclico
NR	Fragmento nitrénico general
NTs	Grupo N-( <i>p</i> -tosilsulfonil)imino
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf	Grupo trifluorometilsulfonato
Ph	Grupo fenilo
PE	Éter de petróleo
PhEDA	Fenildiazocetato de etilo
PhI	Yodobenceno
PhI=NTs	[N-( <i>p</i> -tosilsulfonil)imino]feniliodinano
<i>i</i> Pr	Grupo <i>iso</i> -propilo
ppm	Parte por millón
<i>q</i>	Cuartete
<i>qd</i>	Cuartete de dobletes

## Lista de Abreviaturas y Símbolos

<i>quint</i>	Quintuplete
R, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	Radical genérico de tipo orgánico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rdto.	Rendimiento
<i>s</i>	Singlete
<i>t</i>	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>td</i>	Triplete de dobletes
THF	Tetrahidrofurano
Tp	Hidrotris-pirazolilborato
Tp <sup>*</sup>	Hidrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp <sup>*,Br</sup>	Hidrotris-(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
Tp <sup>Br3</sup>	Hidrotris-(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp <sup>Ms</sup>	Hidrotris-(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp <sup>x</sup>	Ligando genérico hidrotrispirazolilborato
Ts	Grupo tosilo
TPP	Ligando tipo porfirínico (tetrafenilporfirina)
δ	Desplazamiento químico



*Resumen*



## Resumen

Esta *Tesis Doctoral* se ha desarrollado en el *Laboratorio de Catálisis Homogénea* de la Universidad de Huelva perteneciente al Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO). Desde hace más de dos décadas este grupo de investigación se ha especializado en la funcionalización de sustratos sencillos saturados e insaturados mediante reacciones de transferencia de grupos nitrenos y carbenos, catalizadas por complejos de cobre y plata con ligandos del tipo hidrottris(pirazolil)borato ( $\text{Tp}^x$ ).

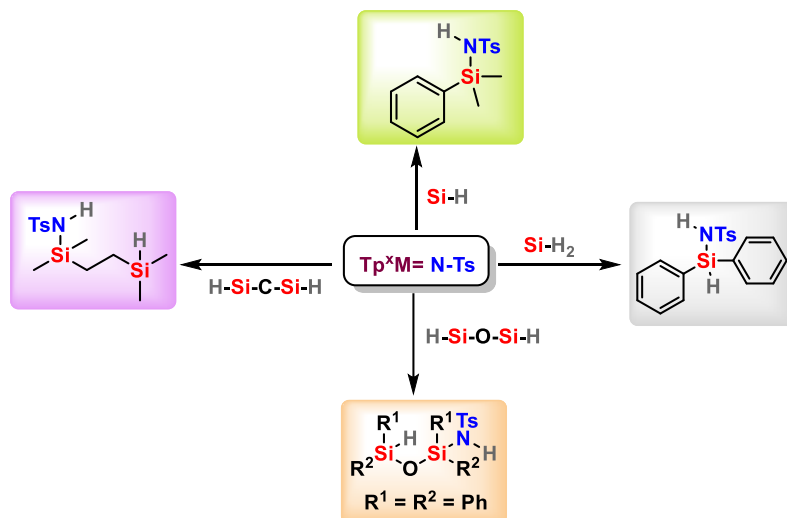
El objetivo central de esta Tesis Doctoral consiste en el desarrollo de nuevas rutas catalíticas basadas en la transferencia de nitrenos o carbenos empleando catalizadores de cobre. La Memoria se divide en tres *Capítulos* independientes, que recogen los primeros ejemplos de nuevas reacciones catalíticas de transferencia de un grupo nitreno a silanos (Capítulo 1), a 1,3-eninos (Capítulo 2) y a pirroles (Capítulo 3, que también incluye la transferencia de carbenos a dichos sustratos). Estas reacciones presentan como nexo común la generación de un intermedio metalonitrénico a partir de un complejo metálico y el precursor nitrénico  $\text{PhI}=\text{NTs}$  ([N-(*p*-tolilsulfonil)]feniliodinano).

## CAPÍTULO I

### *Aminación Catalítica de Silanos mediante Inserción de Nitrenos*

En este *Capítulo* se describe el estudio de una nueva transformación química que consiste en la funcionalización selectiva de enlaces Si-H de silanos mediante la transferencia catalítica de nitrenos, empleando  $\text{PhI}=\text{NTs}$  como precursor nitrénico y  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador óptimo para esta reacción. Esta reacción es también posible con dihidrosilanos, disilanos y siloxanos, obteniéndose selectivamente, y en todos los casos, los productos derivados de la inserción de un grupo nitreno en un único enlace Si-H de cada sustrato. Se ha estudiado la influencia del tamaño y de la naturaleza electrónica de los grupos sustituyentes en el silano sobre la reacción catalítica. La propuesta de un camino de reacción que explique los resultados experimentales ha sido desarrollada a partir de cálculos computacionales

Llevados a cabo por el grupo de investigación del Prof. Feliú Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química de Tarragona*. Dichos cálculos proponen que la reacción de transferencia del grupo nitreno a silanos ocurre a través de una escisión homolítica del enlace Si-H seguida de una recombinación con el radical centrado en el átomo de silicio.



*Aminación de Silanos, Dihidrosilanos, Disilanos y Siloxanos*

## CAPÍTULO II

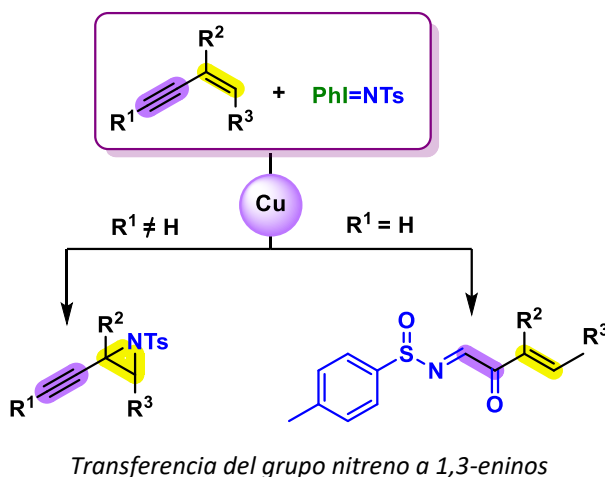
### *Funcionalización de 1,3-Eninos mediante Transferencia de Nitreno*

En este *Capítulo* se describen los resultados obtenidos mediante la transferencia de nitrenos a 1,3-eninos empleando el complejo  $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$  como catalizador. El uso de 1,3-eninos con la posición C4 sustituida conduce a la formación de propargil-aziridinas mientras que en ausencia de grupo sustituyente se obtienen sulfinamidas insaturadas como productos de la reacción.

Dado que esta transformación no tiene precedentes en la bibliografía, se han realizado cálculos teóricos, también en el grupo del Prof. Maseras, que han permitido explicar tanto la quimioselectividad de la reacción como

resultado de la interacción entre el sustituyente alquínico del 1,3-enino y el anillo de pirazol del ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ .

Para finalizar este capítulo, se han derivatizado las propargil-aziridinas obtenidas bien mediante la apertura en medio ácido del anillo de aziridina, o bien mediante el empleo de un nucleófilo.

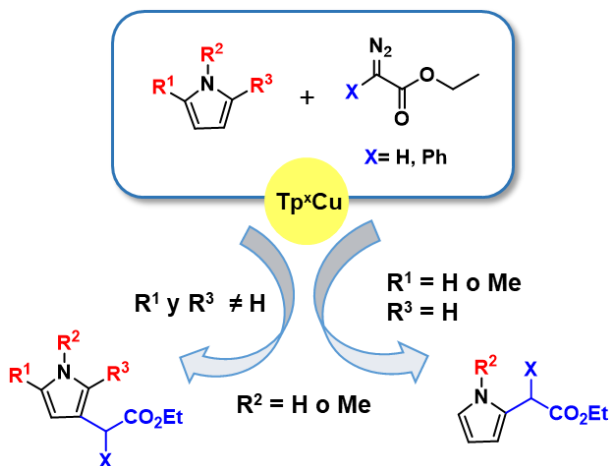


### CAPÍTULO III

#### *Funcionalización de Pirroles mediante Transferencia de Carbenos y Nitrenos*

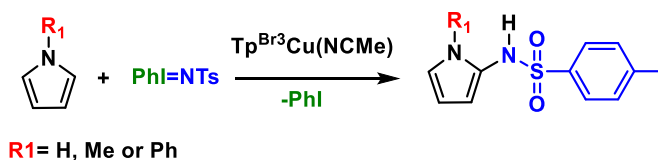
En este *Capítulo* se describe una nueva ruta catalítica para la funcionalización de pirroles mediante la transferencia de carbenos y nitrenos catalizada por complejos del tipo  $\text{Tp}^x\text{CuL}$ .

La inserción del grupo carbeno procedente de un diazo compuesto se produce de manera selectiva en los enlaces  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  o  $\text{C}_\beta\text{-H}$  dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes del anillo de pirrol, y sin que ocurran reacciones colaterales en dichos sustituyentes. Experimentos mecanísticos han permitido proponer que la transferencia del grupo carbeno tiene lugar a través de un ataque electrofílico del metalocarbeno al pirrol.



*Funcionalización de pirroles mediante transferencia de carbenos*

Por otro lado, la transferencia del grupo nitreno al pirrol tiene lugar bien en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  cuando no hay sustituyentes en esa posición o bien en el grupo metilo que actúa de sustituyente en dicho carbono. La transferencia de nitrenos a pirroles no había sido descrita con anterioridad a esta Tesis Doctoral.



*Reacción entre pirroles y  $\text{PhI}=\text{NTs}$  catalizado por complejos  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$*

Finalmente, con este mismo catalizador se ha sintetizado una nueva 1,2-dihidropiridina-imina a partir de  $\text{PhI}=\text{NTs}$ , furano y pirrol mediante una reacción de retro-Diels-Alder con demanda electrónica inversa.

*Summary*



## Summary

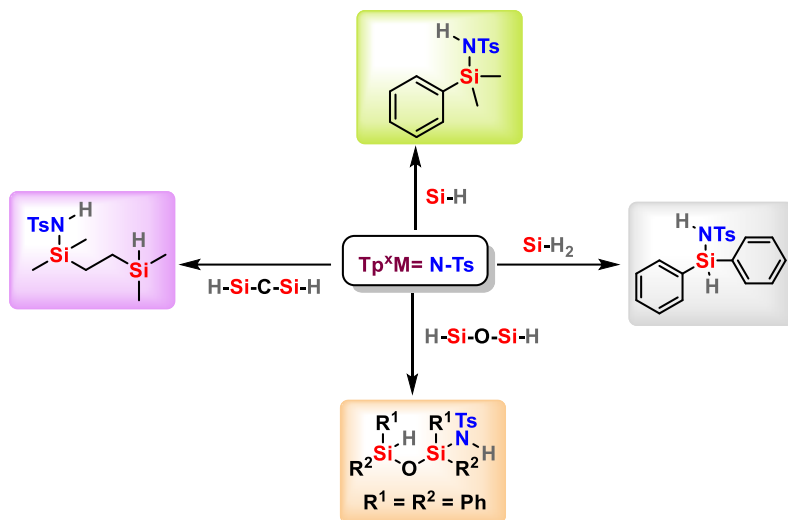
This *Ph. D. Thesis* has been developed in the *Homogeneous Catalysis Laboratory* at Center for Research in Sustainable Chemistry (CIQSO), University of Huelva. For more than two decades, our group has been working in the functionalization of simple saturated or unsaturated substrates by nitrene and carbene transfer reactions catalyzed by copper and silver complexes, in many cases bearing hydrotris(pyrazolyl)borate ( $\text{Tp}^x$ ) ligands.

This *Ph. D. Thesis* aims at the development of new catalytic routes based on nitrene or carbene transfer reactions, and consists of three chapters describing three new catalytic reactions: the nitrene transfer to silanes (Chapter 1), the nitrene transfer to 1,3-enynes (Chapter 2) and the nitrene and carbene transfer to pyrroles (Chapter 3).

## CHAPTER I

### *Catalytic Amination of Silanes by way of Nitrene Insertion*

In this *Chapter* a new transformation is described, where the selective functionalization of Si-H bonds of silanes by catalytic nitrene insertion using  $\text{PhI}=\text{NTs}$  such as nitrene precursor and  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  as the optimal catalyst. The reaction is general not only for silanes but also for dihydrosilanes, disilanes and siloxanes, where the products only observe the insertion of only one nitrene group. The influence of size and the electronic character of the substituents of silanes has been studied. The selectivity of this reaction could be explained by computational calculations, which has been carried out by the group of Prof. Feliú Maseras from the *Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)* in Tarragona. These calculations suggest that the nitrene transfer to silanes takes place through a homolytic cleavage of the Si-H bond and subsequent recombination with the radical centered on the silicon atom.



*Amidation of Silanes, Dihydrosilanes, Disilanes and Siloxanes*

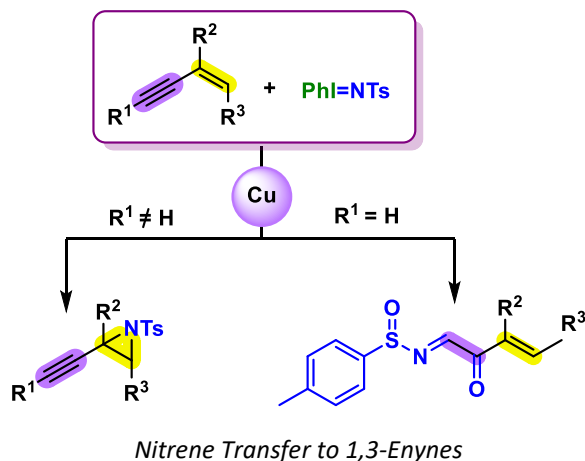
## CHAPTER II

### *1,3-Enyne Functionalization by nitrene transfer*

In this *Chapter* the nitrene transfer to 1,3-enynes employing  $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$  as catalyst has been studied. The use of 1,3-enynes with the C4 position substituted leads to the formation of propargylic-aziridines while in the absence of a substituent group in that position unsaturated sulfinamides have been obtained as reaction products.

DFT studies calculations have been carried out, also by the group of Prof. Maseras, which have explained the chemoselectivity of the reaction as a result of the interaction between the alkynyl substituent of 1,3-enyne and the pyrazole ring of the  $Tp^{Br^3}$  ligand.

To complete this chapter, propargylic-aziridines have been derivatized by aziridine ring-opening using acids or nucleophiles.

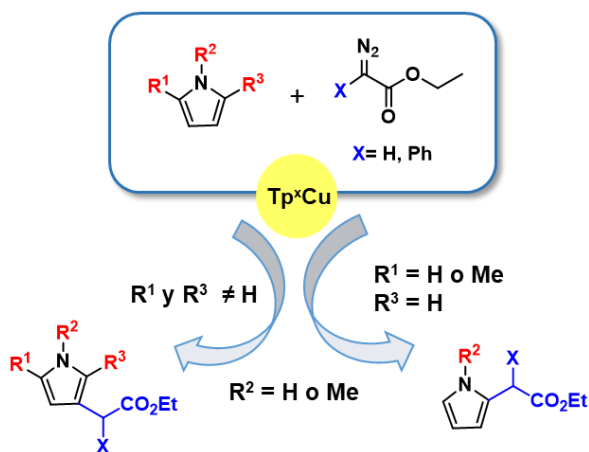


### CHAPTER III

#### *Functionalization of Pyrrole by Carbene and Nitrene Transfer*

In this *Chapter*, a new catalytic route for the functionalization of pyrroles by carbene and nitrene transfer catalyzed by  $\text{Tp}^x\text{CuL}$  complexes has been developed.

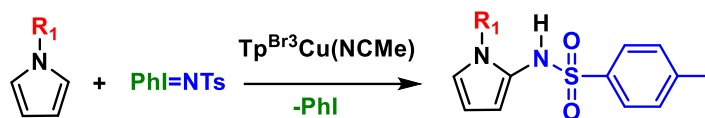
The carbene insertion from a diazo compound occurs selectively in the  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  or  $\text{C}_\beta\text{-H}$  bonds depending on the nature of the substituents of the pyrrole. Mechanistic experiments have allowed proposing that the carbene transfer



*Functionalization of pyrroles by carbene transfer*

takes place through an electrophilic attack of the metallocarbene to the pyrrole.

On the other hand, the nitrene transfer to the pyrrole takes place either in the C $_{\alpha}$ -H bond when there are no substituents in that position or in the methyl group that acts as a substituent at that location. This is the first example of pyrroles being functionalized by nitrene transfer.



**R<sub>1</sub> = H, Me or Ph**

*Reaction between pyrroles and PhI=NTs catalysed by TpBr<sup>3</sup>Cu(NCMe) complex*

Finally, with this same catalyst, a new 1,2-dihydropyridine-imine has been synthesized from PhI=NTs, furan and pyrrole by means of a retro-Diels-Alder reaction with inverse electronic demand.

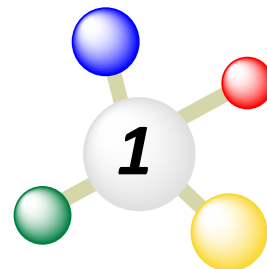
## **Capítulo I**

*Aminación Catalítica de Silanos  
mediante Inserción de Nitrenos*



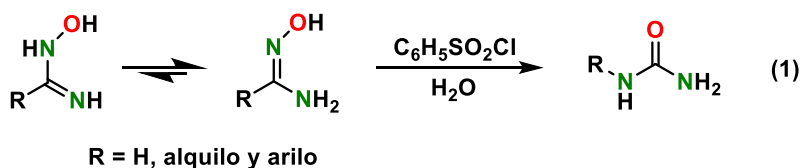
## *Introducción*





### 1.1. Nitrenos: definición y estados electrónicos

El concepto de nitreno fue introducido por primera vez en 1891 por Tiemann como una especie intermedia en el reordenamiento de Lossen,<sup>1</sup> que consiste en una reacción orgánica donde el ácido hidroxámico es transformado en un isocianato. Este isocianato podía ser utilizado para producir una carbamida en presencia de aminas o en aminas en presencia de agua (Ecuación 1).<sup>2,3</sup>



Un nitreno es aquella especie química que contiene un átomo de nitrógeno neutro y monovalente.<sup>2</sup> Esta característica hace que el átomo de nitrógeno no pueda alcanzar el octeto electrónico y, por tanto, tienden a completarlo por lo que suelen ser especies muy reactivas de corta vida y naturaleza electrofílica. Dependiendo de las configuraciones electrónicas de su capa de valencia (Figura 1), los nitrenos se clasifican de acuerdo a lo siguiente:

<sup>1</sup> Tiemann, F. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 4162-4167.

<sup>2</sup> Moss, R. A.; Paltz, M.; Jones, M. *Reactive Intermediate Chemistry*; Wiley Online Library: 2004.

<sup>3</sup> Singh, M. S., *Reactive Intermediates in Organic Chemistry: Structure, Mechanism, and Reactions*; John Wiley & Sons: 2014.

- **Nitreno Triplete:** cuenta con dos electrones con espines paralelos ( $2S+1=3$ ).
- **Nitreno Singlete:** los espines de los electrones se encuentran apareados ( $2S+1=1$ ), pudiendo situarse en el mismo orbital (singlete de *capa cerrada*) o bien ocupando orbitales distintos (singlete de *capa abierta*).

De manera general, el estado triplete suele ser más estable en términos energéticos. Esto es debido a que los electrones con espines paralelos tienden a ocupar regiones espaciales diferenciadas provocando una disminución de la repulsión coulómbica en este estado respecto al estado singlete.<sup>2</sup>

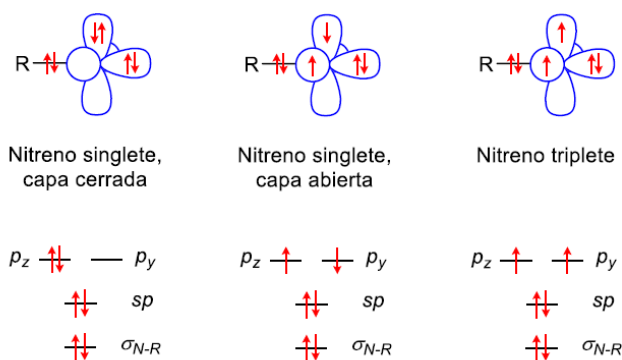


Figura 1: Estructuras electrónicas de nitrenos.

## 1.2. Nitrenos como ligandos en metales de transición

Actualmente existe un gran número de complejos en los que el grupo *NR* (nitreno) se encuentra coordinado a un metal mediante un enlace simple o múltiple. Se conocen ejemplos de complejos *M-NR* con elementos de los grupos 4 al 11 de la tabla periódica.<sup>4,5</sup> La reactividad de estos complejos es variable, siendo las más reactivas las que contienen metales de los grupos 7-11, que suelen presentar un alto carácter electrofílico.<sup>6</sup> Estas especies suelen

<sup>4</sup> Wigley, D. E.; Karlin, K. D. *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, *42*, 239-482.

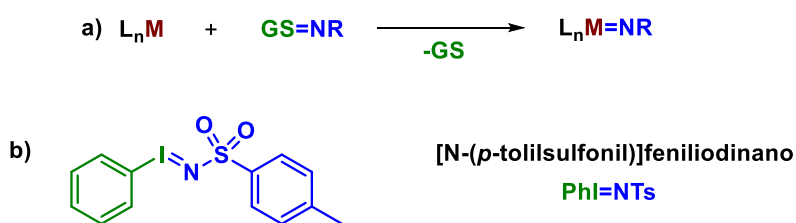
<sup>5</sup> Badieli, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Lundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961-9964.

<sup>6</sup> Sun, J.; Abbenseth, J.; Verplancke, H.; Diefenbach, M.; de Bruin, B.; Hunger, D.; Würtele, C.; van Slageren, J.; Holthausen, M. C.; Schneider, S. *Nat. Chem.* **2020**, 1-6.

estar implicadas como intermedios de reacción en transformaciones como como la aziridinación de olefinas o la aminación de enlaces C-H.<sup>7,11</sup>

### 1.3. Formación de especies metalonitrénicas: fuentes del grupo nitreno

La formación de intermedios metalonitrénicas relevantes en procesos catalíticos tiene lugar a partir de un complejo metálico y de un reactivo nitrogenado que presenta un buen grupo saliente (GS) enlazado al átomo de nitrógeno (Esquema 1a). Son varios los precursores nitrénicos conocidos para este fin, siendo uno de los más empleados el [N-(*p*-tolilsulfonyl)]feniliodinano (PhI=NTs), descrito por Yamada y sus colaboradores en 1975.<sup>8</sup> Esta es la fuente de nitreno más empleada en esta *Tesis Doctoral* (Esquema 1b).<sup>9</sup>



Esquema 1: a) Reacción general de formación del metalonitreno  
b) Fuente de nitreno empleada con frecuencia en esta *Tesis Doctoral*.

El uso de PhI=NTs presenta algunas desventajas, como la generación de un equivalente de PhI como subproducto por cada grupo NTs transferido, o su alta insolubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos utilizados en las reacciones. Esta insolubilidad se debe a la existencia de puentes I...N intermoleculares, que dan a este compuesto una estructura de red polimérica cuya ruptura es costosa en términos energéticos.<sup>10</sup> Sin embargo, a pesar de estas desventajas, su alta reactividad con centros metálicos a temperatura ambiente le confiere una gran utilidad. Estos iminoiodinanos pueden ser generados *in situ* mediante la mezcla de las correspondientes sulfonamidas y

<sup>7</sup> a) Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395

<sup>8</sup> Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.

<sup>9</sup> Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331-357.

<sup>10</sup> Mishra, A. K.; Olmstead, M. M.; Ellison, J. J.; Power, P. P. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3210-3214.

reactivos oxidantes de yodo(III) tales como PhIO o PhI(OAc)<sub>2</sub>, evitando la necesidad de prepararlo y aislarlo para su posterior uso.<sup>11</sup>

Otra fuente de nitreno alternativa que ha sido empleada con cierto éxito en reacciones de aziridinación de olefinas<sup>12,13,14,15</sup> son las haloaminas-T TsN=XNa (X = Cl, Br), que generan haluros de sodio como único subproducto: Su principal inconveniente es su extrema insolubilidad en disolventes orgánicos, lo que restringe notablemente su utilización en reacciones de catálisis.

Las azidas R-N<sub>3</sub> constituyen otra fuente tradicional de grupos NR, con la ventaja de generar como único subproducto N<sub>2</sub>. Sin embargo, su bien conocido potencial para sufrir detonaciones matiza su uso en numerosas ocasiones. Asimismo, es frecuente que se requieran activaciones térmicas que pueden producir la descomposición de la azida y la generación de nitrenos libres, afectando a la selectividad en la reacción. A pesar de estas desventajas, el uso de azidas, como alternativas a los iminoiodinanos, es común en numerosos sistemas catalíticos basados en Cu, Fe o Co.<sup>5,16,17,18,19</sup>

Por último, en años recientes se han descrito ejemplos de sistemas para la transferencia de nitrenos que hacen uso de otras fuentes de nitreno como los *N*-tosiloxicarbamatos<sup>20</sup> o las dixazilidonas.<sup>21</sup>

#### 1.4. Antecedentes generales en reacciones de transferencia de nitrenos catalizadas por metales de transición

---

<sup>11</sup> Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, *11*, 1571-1586.

<sup>12</sup> Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Mauger, H.; Vallée, Y.; Taylor, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7453-7456.

<sup>13</sup> Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309-312.

<sup>14</sup> Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1948**, *39*, 4715-4716.

<sup>15</sup> Simkhovich, L. Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8089-8092.

<sup>16</sup> Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I. O.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.

<sup>17</sup> King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917-4923.

<sup>18</sup> van Leest, N. P.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2020**, *27*, 371-378.

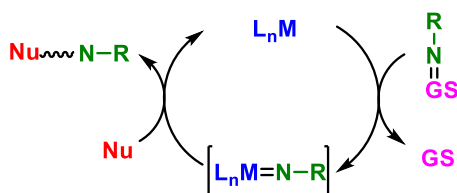
<sup>19</sup> Plietker, B.; Röske, A. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 4188-4197.

<sup>20</sup> Lebel, H. Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.

<sup>21</sup> van Vliet, K. M.; Polak, L. M. Siegler, M. A.; van der Vlugt, J. I.; Guerra, C. F.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15240-15249.

El desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan introducir un grupo funcional que contenga nitrógeno en moléculas simples de manera selectiva, continúa siendo a día de hoy uno de los grandes retos de la química moderna.<sup>22</sup> En este contexto, la transferencia catalítica de nitrenos constituye una de las metodologías que contribuyen a este desarrollo.<sup>23,24,25</sup> Dicha transferencia puede realizarse a una variedad de moléculas orgánicas, conduciendo a la formación de nuevos enlaces N-X (X = C, Si, N, P, S).

En el Esquema 2 se muestra el ciclo catalítico general para la reacción de funcionalización de un sustrato orgánico mediante su interacción con el intermedio metalonitrénico generado por la interacción del complejo metálico y la fuente de nitreno correspondiente. En la mayoría de los ejemplos descritos no existe interacción entre el sustrato y el centro metálico, siendo un mecanismo de esfera externa el responsable de la formación del enlace C-N.



**Esquema 2:** Ciclo catalítico general para la funcionalización de sustratos orgánicos mediante la transferencia de grupo nitreno.

La primera reacción de transferencia de grupo nitreno catalizada por un metal se debe a Kwart y Khan,<sup>26,27</sup> quienes en 1967 describieron la aziridinación y la aminación de enlaces C-H del ciclohexeno empleando cobre

<sup>22</sup> *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**.

<sup>23</sup> Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395.

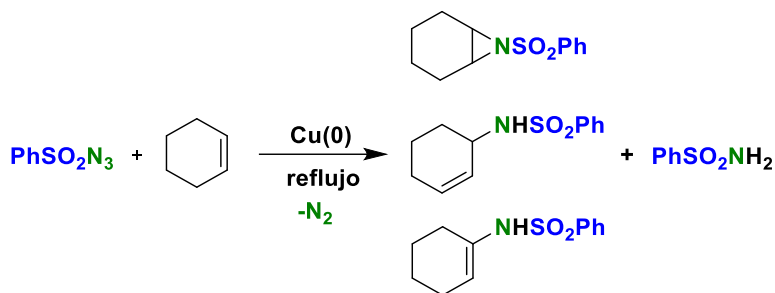
<sup>24</sup> Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424.

<sup>25</sup> Wentrup, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11508-11521.

<sup>26</sup> Kwart, H. Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951.

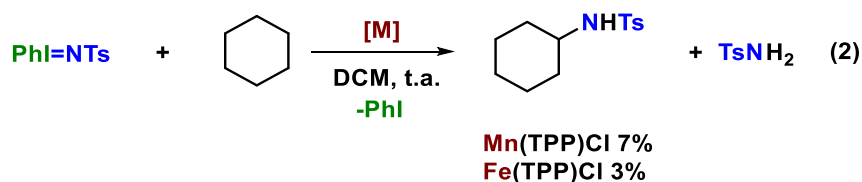
<sup>27</sup> Kwart, H. Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

metálico como catalizador y fenilsulfonil azida ( $\text{PhSO}_2\text{N}_3$ ) como fuente de nitreno (Esquema 3).

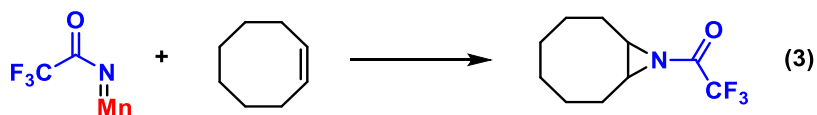


**Esquema 3:** Primer ejemplo de transferencia del grupo nitreno catalizada por metal.

Con posterioridad, varios grupos de investigación emplearon porfirinas de Fe y Mn como catalizadores para la inserción o adición de un grupo nitreno a enlaces C-H o C=C, respectivamente. Los primeros ejemplos proceden de Breslow y Gellman en 1982, quienes llevaron a cabo la tosilamidación de ciclohexano catalizada por porfirinas de manganeso e hierro, aunque con bajos rendimientos. (Ecuación 2). Este es el primer ejemplo en la literatura que se usó  $\text{PhI}=\text{NTs}$  como fuente de nitrenos para este tipo de transformaciones.<sup>28,29</sup>



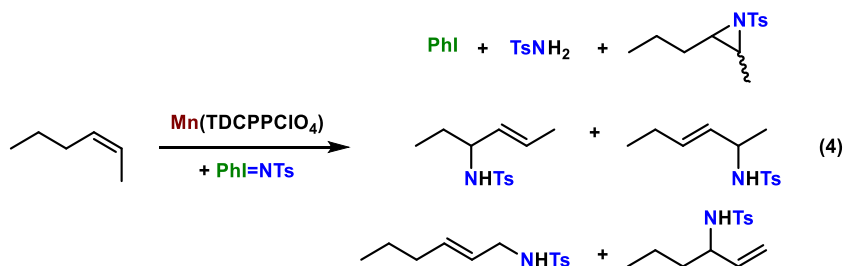
Casi de manera simultánea a la de Breslow y Gellman, Groves demostró en 1983 la capacidad de algunos complejos de Mn con ligandos similares para



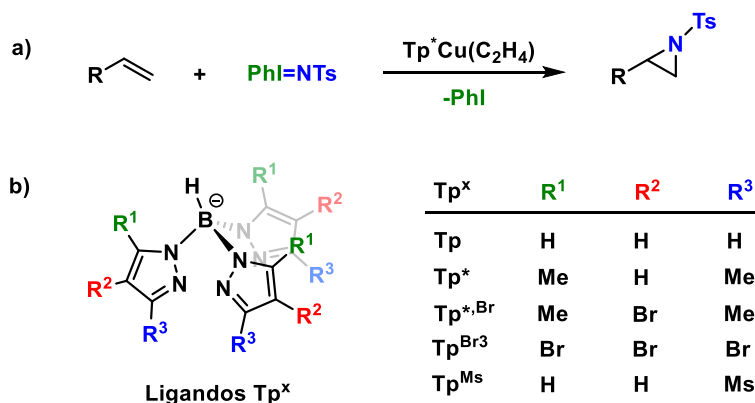
<sup>28</sup> Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401.

<sup>29</sup> Svastist, E. W.; Dawson, J. H.; Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6427-6428.

Llevar a cabo la adición de un grupo nitreno a doble enlace en presencia de ácido trifluoroacético para generar la aziridina correspondiente, si bien de manera estequiométrica (Ecuación 3).<sup>30</sup> Poco después Mansuy llevó el sistema a condiciones catalíticas.<sup>31</sup> Este mismo grupo empleó complejos de manganeso con ligandos de tipo porfirina para activar una posición alílica de alquenos mediante la inserción de NTs, y donde además se generaba aziridina por la adición del grupo NTs al doble enlace (Ecuación 4).<sup>32,33</sup>



En 1993, Brookhart y colaboradores demostraron la eficacia del complejo  $Tp^*Cu(C_2H_4)$  para la reacción de aziridinación de olefinas (Esquema 4a).<sup>34</sup> Este



Esquema 4: a) Aziridinación de olefinas empleando el complejo de  $Tp^*Cu(C_2H_4)$ . b) Ligandos hidrottris(pirazolil)boratos ( $Tp^x$ ).

<sup>30</sup> Groves, R.; Takashashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073-2074.

<sup>31</sup> Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc. Chem Commun* **1984**, 1161-163.

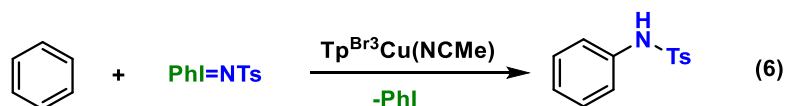
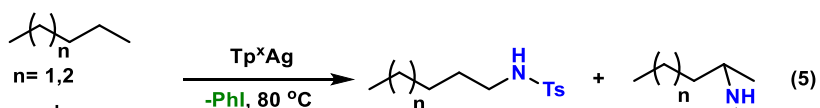
<sup>32</sup> Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 1927-1930.

<sup>33</sup> Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1987**, *13*, 651-657.

<sup>34</sup> Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 261-262.

trabajo inspiró a nuestro grupo de investigación<sup>35</sup> para el desarrollo de una familia de catalizadores con el fragmento  $\text{Tp}^x\text{M}$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$ ) con una apreciable actividad en este tipo de reacciones (Esquema 4b). Los ligandos de tipo  $\text{Tp}^x$  disponen de tres posiciones distintas en el anillo de pirazol que permiten modificar las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico y con ello modular su reactividad (Esquema 4b).<sup>36</sup>

Fue una década después cuando nuestro grupo de investigación empleó los complejos del tipo  $\text{Tp}^x\text{Ag}$  para la funcionalización de enlaces  $\text{Csp}^3\text{-H}$  no activados de alcanos lineales y ramificados (Ecuación 5).<sup>37</sup>



En 2003 se demostró la elevada actividad catalítica de los complejos  $\text{Tp}^x\text{M}$ , en concreto del complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ , hacia la inserción de grupos NTs en los enlaces C-H del benceno (Ecuación 6).<sup>38,39</sup>

<sup>35</sup> Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez P. J. *Organometallics* **2003**, *23*, 253-256.

<sup>36</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.

<sup>37</sup> Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics*, **2008**, *27*, 4126-4130.

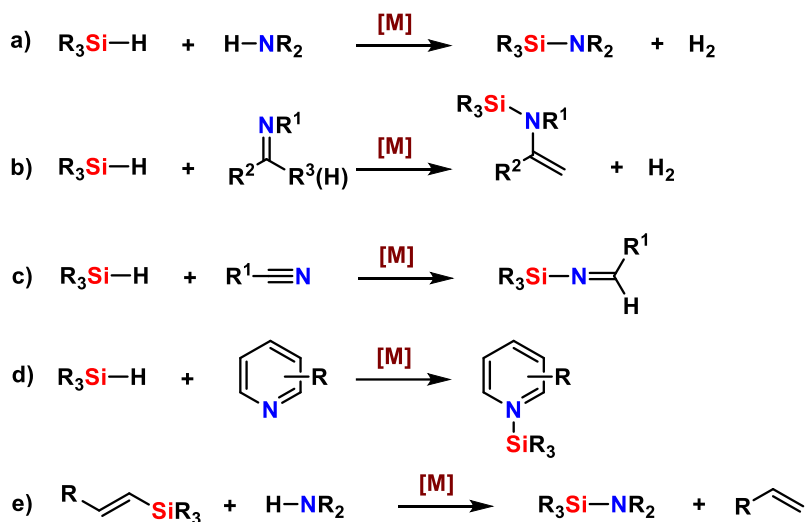
<sup>38</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079.

<sup>39</sup> Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.

### 1.5. Antecedentes en formación de enlaces Si-N

Actualmente existe un gran interés en obtener compuestos con enlaces Si-N debido a la utilidad que presentan estos compuestos por sus posibles aplicaciones en otros campos, como por ejemplo la síntesis de nanocompuestos de polisilazanos.<sup>40,41</sup>

Existen diversos métodos tradicionales para la síntesis de moléculas con enlaces Si-N que se detalla a continuación:



**Esquema 5:** a) Acoplamiento deshidrogenativo de aminas e hidrosilanos. b) Hidrosililación de iminas hidrolizables. c) Hidrosililación de nitrilo. d) Uso de piridina como fuente de nitreno. e) N-sililación empleando vinil-silanos.

#### a) Acoplamiento deshidrogenativo de aminas e hidrosilanos

El primer ejemplo de esta estrategia se describió en 1999 cuando Takehira y colaboradores llevaron a cabo la sililación deshidrogenativa de aminas primarias y secundarias con silanos mono-, di- y tri- sustituidos (Esquema 5a). En este caso emplearon un complejo de iterbio como catalizador, obteniéndose el producto con el enlace Si-N con rendimientos de moderados a altos y buenas selectividades. Más tarde el grupo de Eisen empleó un

<sup>40</sup> Kroke, E.; Li, Y.-L.; Konetschny, C.; Lecomte, E.; Fasel, C.; Riedel, R. *Mat. Sci. Eng. R.* **2000**, *26*, 97-199.

<sup>41</sup> Königs, C. D. F.; Müller, M. F.; Aiguabella, N.; Klare, H. F. I., Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506-1508.

complejo de uranio como catalizador, si bien la reacción no es tan general, presentando una gran dependencia del sustituyente de la amina. Este procedimiento genera dihidrógeno como subproducto.<sup>42</sup>

Este método ha sido desarrollado posteriormente por varios grupos de investigación, con metales de diferente naturaleza e incluso algunos sistemas exentos de metales.<sup>42</sup>

#### b) Hidrosililación de iminas hidrolizables

El grupo de Oestreich desarrolló un procedimiento para la formación de enaminas N-sililadas a partir de iminas enolizables. Las enaminas son productos formados por la condensación de un aldehído o cetona enolizable con una amina secundaria o primaria (Esquema 5b). En este caso se empleó un complejo de rutenio como catalizador y no fue necesaria la adición extra de una base.<sup>43</sup>

#### c) Hidrosililación de nitrilo

La hidrosililación catalítica de sustratos insaturados ha cobrado especial interés en las últimas décadas como método industrial o de laboratorio para la preparación de una amplia gama de productos organosilícicos (Esquema 5c). Concretamente existen dos ejemplos descritos que emplean catalizadores de molibdeno y rutenio capaces de promover la hidrosililación selectiva de nitrilos.<sup>44</sup>

---

<sup>42</sup> a) Makioka, Y.; Tangiguchi, Y.; Fugiwara, Y.; Takaki, K.; Hou, Z.; Wakatsuki, Y. *Organometallics* **1996**, *15*, 5476-5478; b) Takaki, K.; Kamata, T.; Miura, Y.; Shishido, T.; Takehira, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3891-3895; c) Wang, J. X.; Dash, A. K.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 49-57; d) Buch, F.; Harder, S. *Organometallics* **2007**, *26*, 5132-5135; e) Dunne, J. F.; Neal, S. R.; Engelkemier, J.; Ellern, A.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16782-16785; f) Xie, W.; Hu, H.; Cui, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 11303-11306; g) Königs, C. D. F.; Müller, M. F.; Aiguabella, N.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506-1508; h) Hill, M. S.; Liptrot, D. J.; MacDougall, D. J.; Mahon, M. F.; Robinson, T. P. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4212-4222; i) Greb, L.; Tamke, S.; Paradies, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2318-2320.

<sup>43</sup> Hermeke, J.; Hendrik, F. T. K.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9250-9254.

<sup>44</sup> a) Fuchigami, T.; Igarashi, I.; Jpn Patent Appl. JP11228579, 1999; b) Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.; Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7701-7704; c) Peterson, E.; Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.;

*d) Piridina como fuente de nitreno*

El grupo de Oestreich también ha descrito (2013) la sililación de piridinas y heterociclos que contienen nitrógeno en su estructura empleando complejos de rutenio como catalizadores (Esquema 5d).<sup>45</sup>

*e) N-sililación empleando vinil-silanos*

Un último ejemplo de formación de enlaces Si-N se basa en el acoplamiento catalítico entre el enlace N-H de aminas primarias y secundarias con vinilsilanos, de nuevo usando catalizadores basados en rutenio (Esquema 5e).<sup>46</sup>

Los ejemplos descritos en el Esquema 5 presentan como denominador común la pérdida del hidrógeno del silano de partida en el compuesto final. Asimismo, un estudio bibliográfico en el contexto de esta Tesis Doctoral sobre la formación de enlaces Si-N a partir de silanos demuestra que no existen ejemplos de la funcionalización de dichos enlaces mediante la transferencia catalítica de un grupo nitreno para la funcionalización de silanos.

---

Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 908-909; d) Gutsulyak, D. V.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7553-7556.

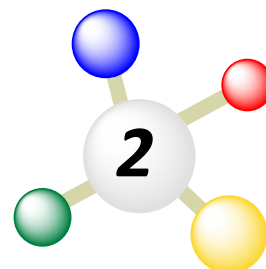
<sup>45</sup> Königs, C. D. F.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10076-10079.

<sup>46</sup> a) Marciniec, B.; Kostera, S.; Wyrzykiewicz, B.; Pawluc, P. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 782-786. b) Szudkowska-Fratczak, J.; Hreczycho, G.; Pawluć, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 730-738.



*Objetivo*



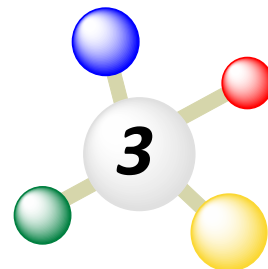


A partir de la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en reacciones de transferencia de nitrenos a sustratos de distinta naturaleza, y dada la inexistencia de precedentes para la inserción de dicho grupo en enlaces Si-H, este *Capítulo* se centra en la búsqueda de catalizadores que sean capaces de realizar dicha transferencia, para proporcionar una nueva ruta hacia compuestos con enlaces Si-N.



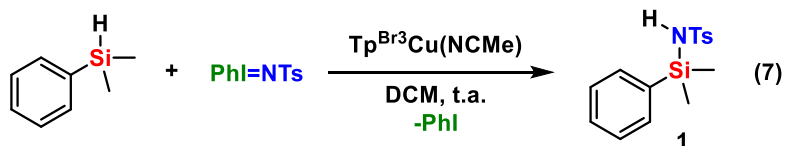
## *Resultados y Discusión*





### 3.1. Transferencia del grupo nitreno a dimetilfenilsilano

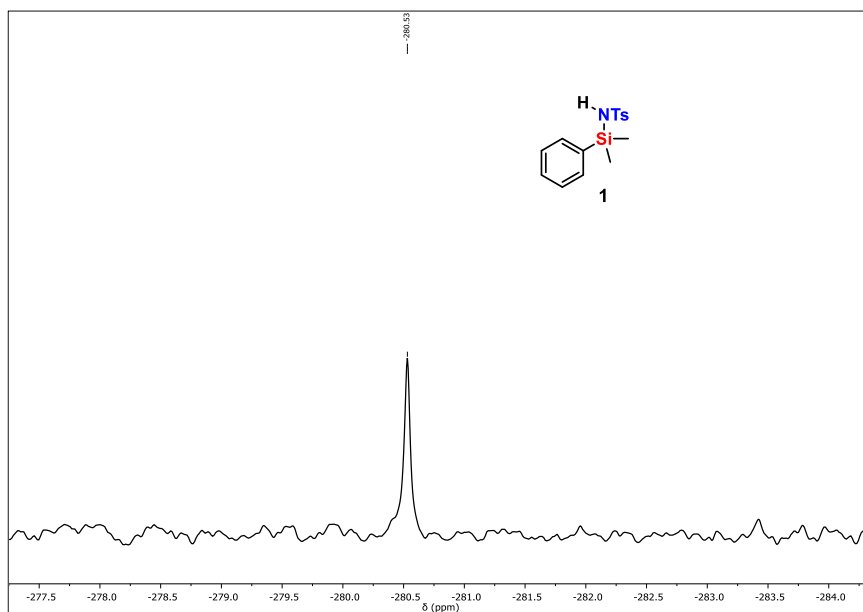
En una primera aproximación se ha seleccionado dimetilfenilsilano como sustrato modelo y el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador (Ecuación 6), debido a la ya demostrada elevada actividad catalítica en reacciones de transferencia del grupo nitreno a sustratos saturados de diferente naturaleza.<sup>37,38,39</sup> El sustrato presenta, además del enlace Si-H, enlaces Csp<sup>2</sup>-H y Csp<sup>3</sup>-H que pudieran ser susceptibles de insertar el grupo nitreno por ese catalizador.



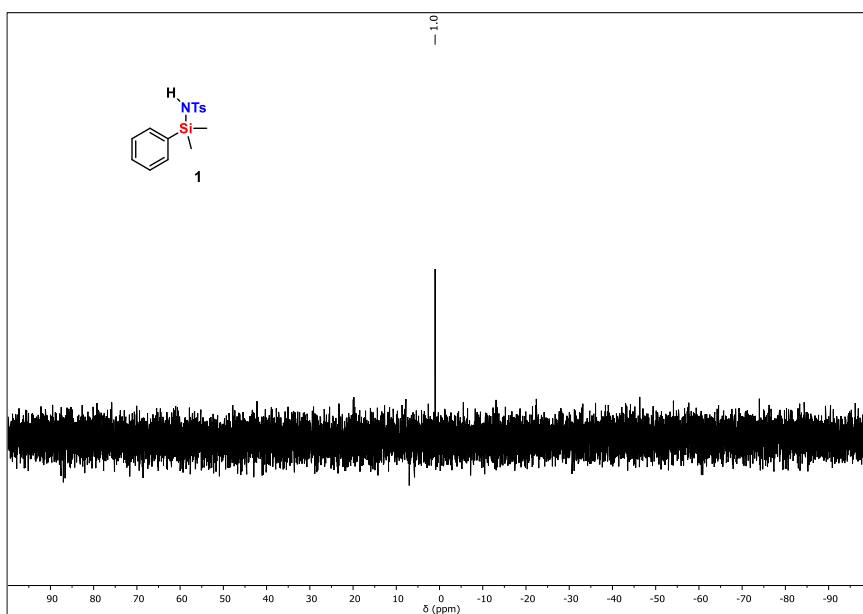
La metodología experimental empleada es la siguiente. Tras disolver el catalizador en DCM rigurosamente seco, se añadieron secuencialmente el silano y la fuente de nitreno empleado,  $\text{PhI}=\text{NTs}$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el sólido en suspensión, lo que tomó aproximadamente 1.5 horas. Tras evaporar el disolvente bajo presión reducida, el residuo bruto se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ , donde se observan señales atribuibles a un nuevo compuesto. El singlete ancho centrado en 4.68 ppm (N-H), junto con dos dobletes en la zona aromática ( $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), un singlete a 2.39 ppm ( $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), y otro singlete a 0.57 ppm, junto a otro sistema de señales de un grupo fenilo, permiten proponer la formación del

producto **1.** de los metilos del Si. El resto de experimentos de RMN multinuclear confirmó dicha propuesta, incluyendo los de  $^{15}\text{N}$  (Figura 2) y  $^{29}\text{Si}$

(Figura 3). Éste último presenta una señal a 1.0 ppm para el núcleo de Si, que se ha desplazado significativamente al compararlo con el del silano de partida



**Figura 2:** Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (81MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **1**.



**Figura 3:** Espectro de RMN de  $^{29}\text{Si}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **1**.

(-17.0 ppm). De manera análoga a otras reacciones de transferencia de nitreno, el balance de masa del  $\text{PhI}=\text{NTs}$  inicial se completa con tosilamina  $\text{TsNH}_2$ , procedente de la interacción del  $\text{PhI}=\text{NTs}$  con agua ocasional que pueda haber en el medio.

La purificación de este compuesto se realizó mediante cromatografía en columna, para lo que la elección de la fase estacionaria resultó crucial. Así, al emplear gel de sílice se observó la hidrólisis del compuesto **1**. Sólo cuando se

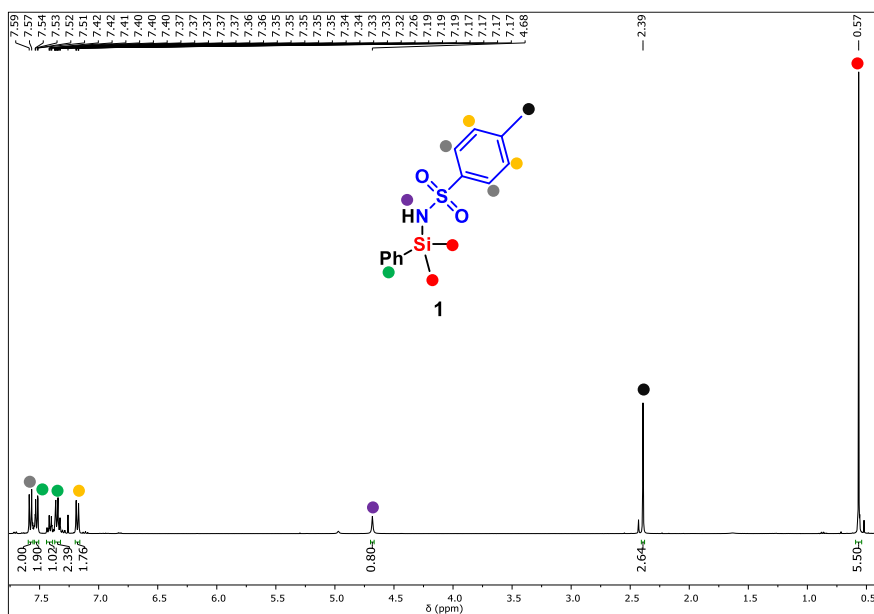


Figura 4: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **1**.

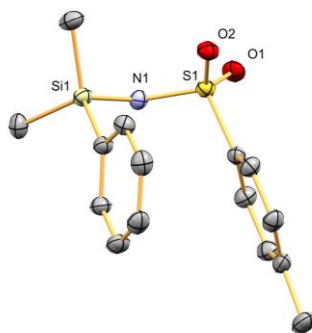


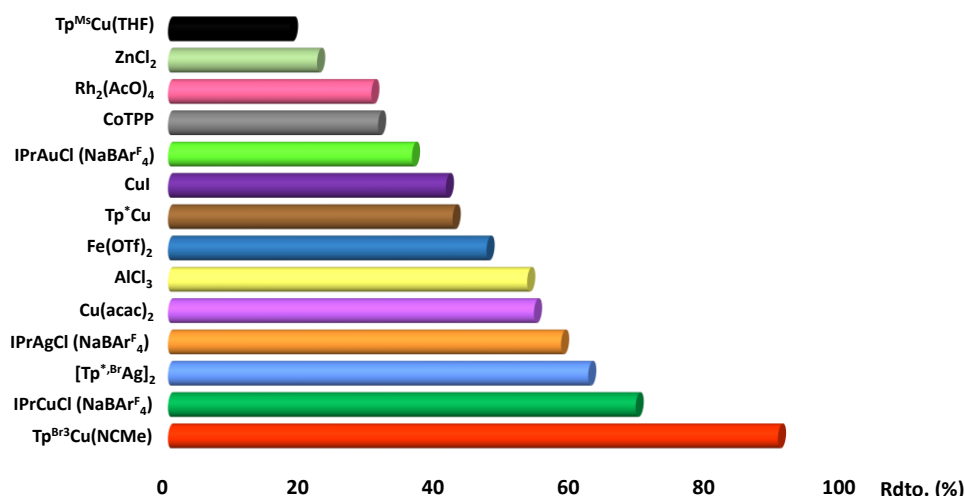
Figura 5. Diagrama ORTEP del producto **1**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

usó gel de sílice C<sub>18</sub> fase reversa como fase estacionaria y acetonitrilo como fase móvil se consiguió aislar **1** con pureza analítica (Figura 4). Su recristalización desde mezclas de éter etílico y éter de petróleo condujo a la obtención de cristales únicos, para el estudio de difracción de rayos X, realizados en la Unidad de Difracción de Rayos X de la Universidad de Huelva-CIQSO. La Figura 5 muestra la estructura obtenida, que confirma la propuesta a partir de los datos espectroscópicos.

### 3.2. Optimización de la reacción catalítica

#### 3.2.1. Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas

Tras la confirmación estructural del producto **1** como el derivado de la inserción del fragmento nitrénico en el enlace Si-H del dimetilfenilsilano, se procedió a evaluar la actividad catalítica para esta transformación de una serie de sales y complejos metálicos que han demostrado una cierta actividad para transferir grupos nitreno (Figura 6).



**Figura 6:** Estudio de la actividad catalítica de diversos precursores catalíticos para la reacción de dimetilfenilsilano con PhI=NTs.

Dado el carácter ácido de Lewis que presenta el complejo Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe),<sup>47</sup> se seleccionaron varios haluros metálicos de dicha naturaleza, como AlCl<sub>3</sub> o

<sup>47</sup> Fructos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600-4607.

Fe(OTf)<sub>2</sub>, que condujeron a la formación de **1**, con menor rendimiento. El empleo de CuI y Cu(acac)<sub>2</sub>, de complejos con ligandos carbeno N-heterocíclicos y de otros complejos de cobre con ligandos Tp<sup>x</sup>Cu condujo en todos los casos a la formación de **1**, aunque ninguno superó la ya de por sí alta actividad de Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe). Por ejemplo, el uso de Tp<sup>Ms</sup> no es tan eficiente, probablemente debido a un efecto negativo de la presión estérica ejercida por el ligando. El ligando Tp<sup>Br3</sup> es menos donador por lo que confiere al centro metálico una cierta deficiencia electrónica, lo que aumenta la reactividad del metalonitreno. El efecto del metal es también, significativo, pues la plata es menos reactiva que el cobre (véase [Tp<sup>\*,Br</sup>Ag]<sub>2</sub> vs. Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe)).

### 3.2.2. Optimización de condiciones de reacción.

A partir de los resultados anteriores, se optimizaron las condiciones de reacción empleando el complejo Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) como catalizador. La Tabla 1 muestra una serie de experimentos encaminados hacia tal fin. Los mejores resultados se obtuvieron empleando DCM como disolvente, PhI=NTs como fuente de nitreno (adicionado en una única porción), un 5% de carga de catalizador y una relación silano:PhI=NTs de 5:1.

**Tabla 1:** Estudio de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>

Ent.	Cat. mol (%)	Silano (Equiv.)	Fuente de Nitreno	Procedimiento	Disol.	Rdto. <b>1</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	90
2	5	5	PhI=NTs	1 porción	NCMe	44
3	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCE	39
4	5	5	PhI=NTs	1 porción	Acetona	<1
5	5	2	PhI=NTs	1 porción	DCM	59
6	5	10	PhI=NTs	1 porción	DCM	69
7	2	2	PhI=NTs	1 porción	DCM	21
8	5	5	PhI=NTs	"in situ"	DCM	6
9	5	5	PhI=NTs	4 porciones	DCM	44
10	5	5	Cloramina-T	1 porción	DCM	17

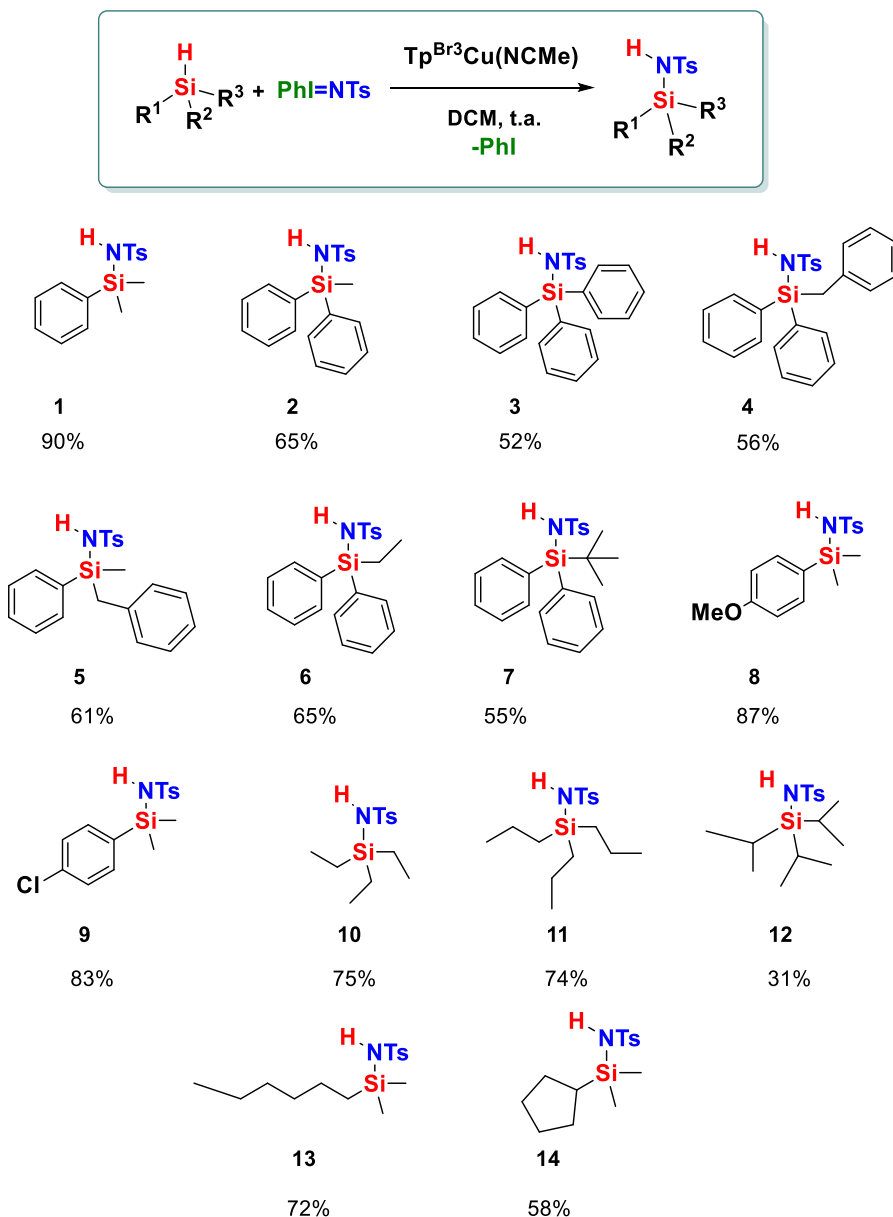
[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de PhI=NTs, 6 mL de disolvente, 1h.

[b]Determinado por RMN de <sup>1</sup>H basado en la cantidad inicial de PhI=NTs. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto corresponde a TsNH<sub>2</sub>.

### 3.3. Extensión de la reacción a otros silanos

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluó el alcance de esta transformación empleando una serie de silanos con sustituyentes de

diferente naturaleza. El Esquema 6 presenta los compuestos sintetizados mediante esta estrategia, así como los rendimientos obtenidos en cada caso.



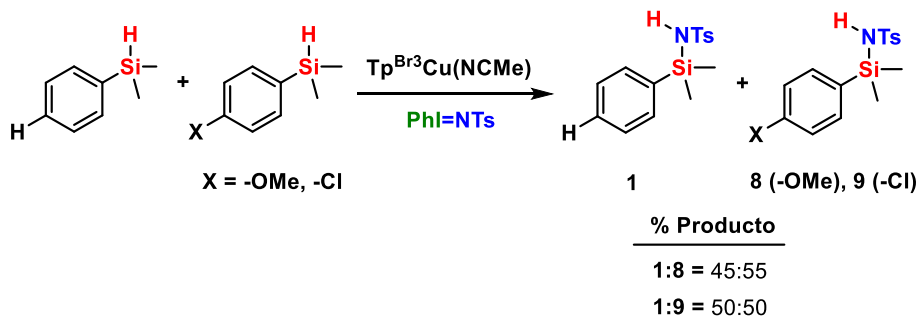
Esquema 6: Reacción general de amidación de silanos.

Los silanos que contienen sustituyentes alquilo lineales dan lugar a rendimientos del 72-75% (compuestos **10**, **11**, **13**), que suelen disminuir

cuando se aumenta el volumen de los sustituyentes (90, 65 y 52% para **1**, **2** y **3**, respectivamente). La sustitución de un grupo alquilo por un grupo fenilo produce un aumento de rendimiento, como se infiere de los resultados conducentes a los compuestos **1** (90 %) y **13** (72 %), respectivamente. Conviene señalar que, aunque el complejo de cobre es activo para la inserción de nitreno en enlaces C-H, en este sistema únicamente se observa la inserción en el enlace Si-H, señalando así una selectividad eficiente hacia tal enlace.

### 3.4. Estudio del efecto electrónico y efecto estérico

Se han realizado una serie de experimentos para obtener información sobre efectos electrónicos y estéricos de los silanos de partida en esta transformación. En primer lugar, se llevaron a cabo reacciones de competición con mezclas equimolares de silanos que tienen sustituyentes donador o aceptor de electrones en la posición *para* del anillo de fenilo (Esquema 7). La presencia de grupos como el OMe o el Cl en dicha posición no parece afectar a la distribución de productos, que son similares (45:55 vs 50:50).



Esquema 7: Experimentos de competición.

En un segundo grupo de experimentos se han empleado silanos  $\text{HSiMe}_n(\text{Ph})_{3-n}$  ( $n = 0-2$ ) para evaluar el efecto del incremento de voluminosidad de la unidad  $\text{SiR}_3$  en este proceso. Como se observa en la Figura 7, la funcionalización del enlace Si-H se hace más difícil a medida que aumenta el número anillos aromáticos, disminuyendo el rendimiento del producto de inserción. Este estudio se realizó con los complejos  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  y  $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ , con centros metálicos con similar ocupación estérica pero distinta

naturaleza electrónica.<sup>48</sup> La tendencia observada con cobre es idéntica a la de la plata, si bien ésta es menos efectiva en términos de rendimiento.

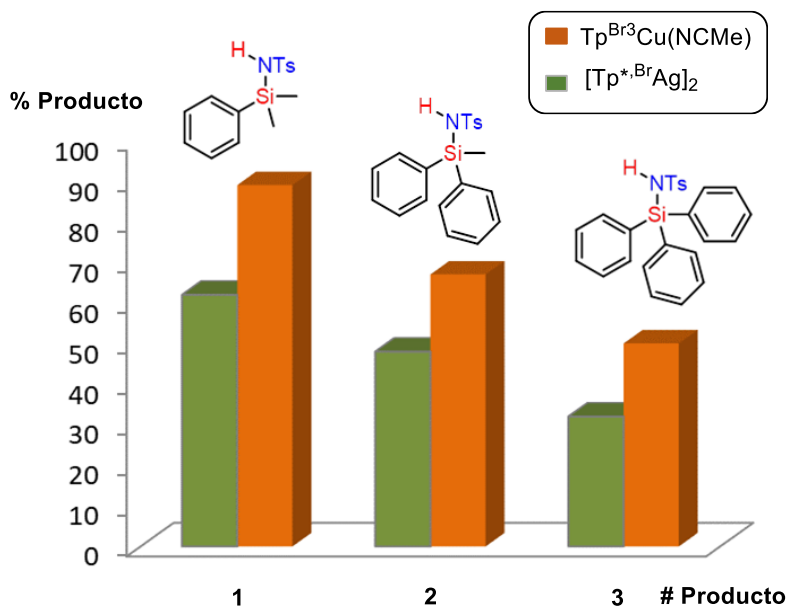


Figura 7: Efecto estérico de los sustituyentes en la reacción de inserción de nitreno catalizada por los complejos  $Tp^{Br_3}Cu(NCMe)$  y  $[Tp^{*Br}Ag]_2$ .

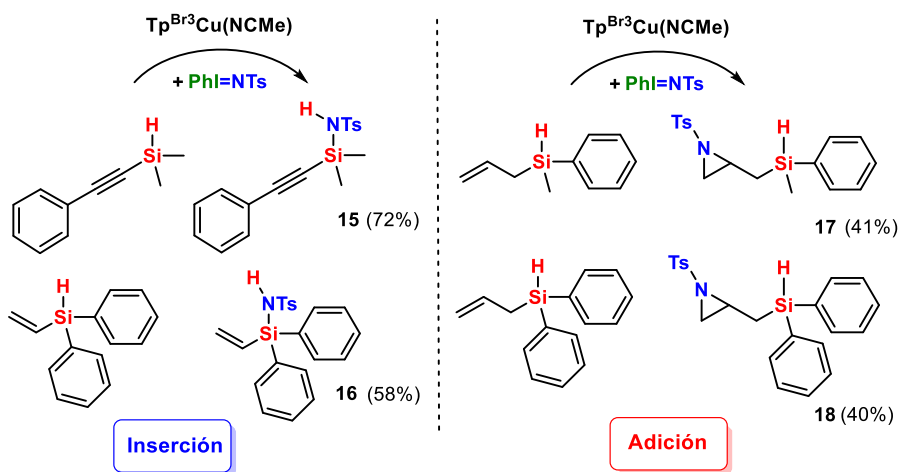
### 3.5. Estudio de la tolerancia de otros grupos funcionales: reacción de inserción vs reacción de adición

Una vez demostrada la compatibilidad del sistema catalítico con otros enlaces C-H del silano, se estudió la compatibilidad con otros grupos funcionales como alquenos, alquinos o heteroátomos como el nitrógeno.

En aquellos sustratos donde el enlace múltiple C=C y C≡C está directamente conectado al átomo de silicio, la reacción con  $PhI=NTs$  catalizada por cobre conduce a la formación del compuesto derivado de la formación del enlace Si-N (Esquema 8, compuestos **15** y **16**), sin afectar a los enlaces insaturados. Sin embargo, cuando el silano contiene un grupo alílico como sustituyente, la reacción que se produce es la adición del nitreno a dicho doble

<sup>48</sup> Urbano, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Álvarez, E.; Díaz- Requejo, M. M.; Pérez, P. *J. Organometallics* **2009**, *28*, 5968–5981.

enlace generando la correspondiente aziridina (Esquema 8, compuestos **17** y **18**).



Esquema 8: Reacción de inserción vs reacción de adición.

En la Figura 8, se muestra el espectro de RMN de protón de **16**. Las señales correspondientes al grupo vinilo aparecen en la misma zona que la del material de partida (5.90-6.53 ppm). En cambio, ha desaparecido la señal del

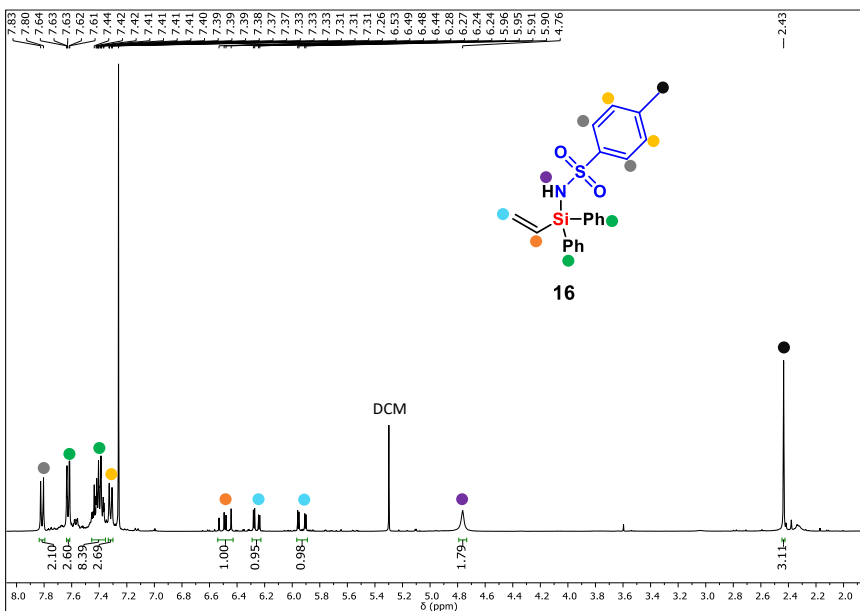
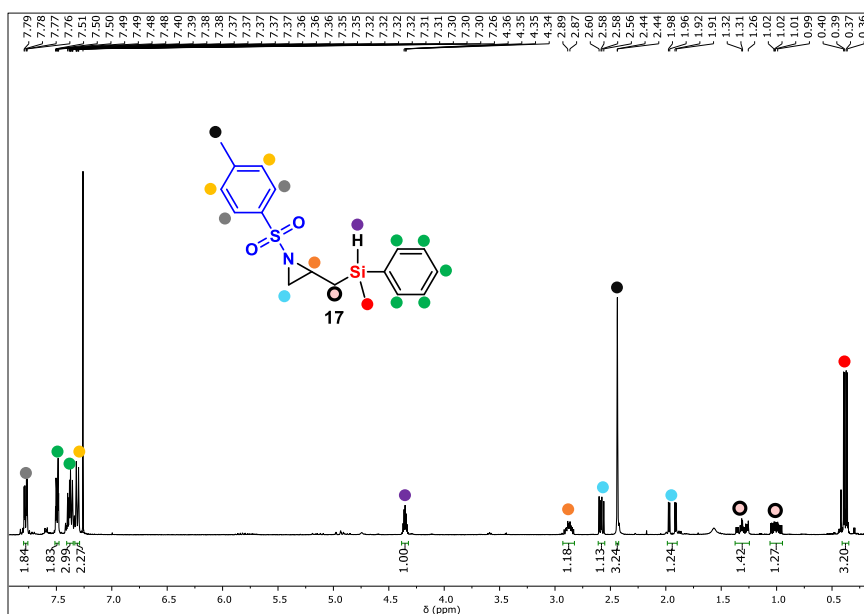


Figura 8: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **16**.

Si-H, a la vez que aparece un singlete ancho a 4.76 ppm identificado como el grupo Si-NH.

Dado que una olefina suele ser más nucleofílica que un enlace Si-H, la explicación para la reactividad observada debe descansar sobre una baja accesibilidad estérica del doble enlace al metalonitreno intermedio.

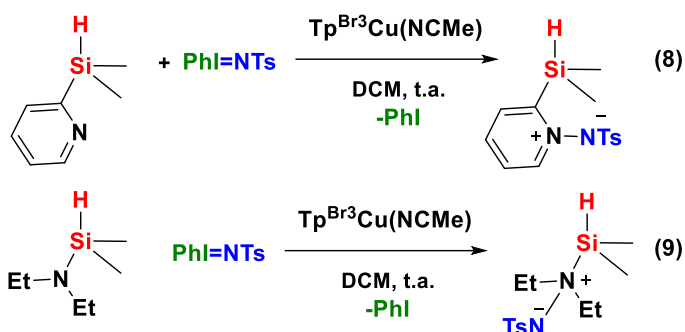
En la Figura 9 se muestra el espectro de RMN de protón del compuesto **17**. Es fácilmente observable la inexistencia de resonancias debidas al grupo olefínico, a la vez que aparecen las resonancias características de los anillos de aziridina (2.9-1.9 ppm). También se aprecia la señal del Si-H a 4.35 ppm y con la misma multiplicidad que la del material de partida (triplete).



**Figura 9:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **17**.

La presencia de funcionalidades nitrogenadas en el sustrato de partida, como es el caso de la 2-(dimetilsilil)piridina y la N,N-dietil-1,1-dimetilsilamina, conduce a la adición del grupo nitreno al átomo de nitrógeno de dichos sustratos, formando especies zwitteriónicas que contienen al fragmento  $[\text{N}^-\text{NT}]$ , sin que se produzca funcionalización del enlace Si-H (Ecuaciones 8 y 9).

Este comportamiento ha sido observado con anterioridad en la transferencia catalítica de grupos nitrenos a aminos.<sup>49</sup>



### 3.6. Funcionalización de dihidrosilanos

Para extender el estudio a sustratos que contienen más de un enlace Si-H en su molécula, se emplearon dihidrosilanos sustratos en la reacción con PhI=NTs. Se seleccionaron dos sustratos con sustituyentes arilos y alquilo (Tabla 2), llevándose a cabo los experimentos en las mismas condiciones que

**Tabla 2:** Reacción de dihidrosilanos y PhI=NTs catalizada por  $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ .

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Rdto.
1				50% 51% <sup>[a]</sup> 48% <sup>[b]</sup>
2	t-Bu	t-Bu		28% 44% <sup>[c]</sup>

[a][PhI=NTs]:[dihidrosilano] = 1:2.5. [b][PhI=NTs]:[dihidrosilano] = 1:1.25.  
[c][ $Tp^{*Br}Ag$ ]<sub>2</sub> como catalizador.

<sup>49</sup> Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2216–2223.

las ya descritas para los silanos. De esta forma se obtuvieron los compuestos **19** y **20** (Tabla 2), que sólo presentan un único enlace Si-H funcionalizado.

La Figura 10 presenta el espectro de RMN de protón de **20**, que muestra dos resonancias centradas a 4.57 y 4.09 ppm correspondientes a los grupos Si-H y N-H, respectivamente, que se encuentran acoplados entre sí. Los intentos realizados para forzar la funcionalización del segundo enlace Si-H, aumentando las cantidades de  $\text{PhI}=\text{NTs}$ , resultaron del todo infructuosos. El empleo de  $[\text{Tp}^{*},\text{BrAg}]_2$  tampoco provocó cambios en la selectividad de esta reacción.

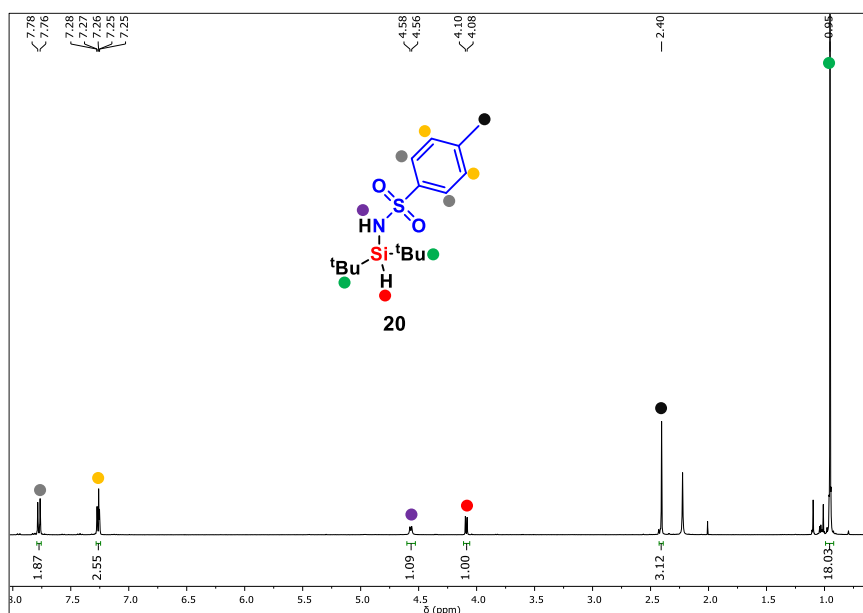
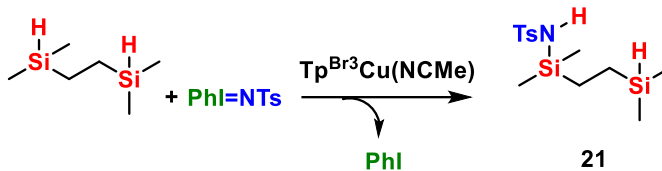


Figura 10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **20**.

### 3.7. Funcionalización de disilanos y siloxanos

Como continuación de los estudios con sustratos con más de un enlace Si-H, se empleó un disilano, donde los dos enlaces Si-H se encuentran separados por un puente etilénico. Las reacciones se llevaron a cabo empleando el mismo catalizador, y con diferentes cantidades del precursor nitrénico (Esquema 9).

En el espectro de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción se observó (Figura 11) las señales características de formación de un producto mayoritario, como son el singlete



<u>[Cu]:[PhI=NTs]:[Disilanos]</u>	<u>Selectividad</u>	<u>Rdto.</u>
1:20:25	100%	67%
1:20:100	100%	85%

Esquema 9: Funcionalización de disilanos.

ancho a 4.61 ppm derivado del enlace Si-NH y el doble de tripletes a 3.79 ppm del enlace Si-H que permanece inalterado. El espectro de RMN de <sup>29</sup>Si (Figura 12) presenta dos resonancias, una cercana a la del material de partida (-9.8 ppm) y otra a un desplazamiento químico mayor (11.6 ppm). Los datos disponibles permiten proponer la formación del compuesto **21**, con uno de los dos enlaces Si-H convertido en la unidad Si-N(H)Ts.

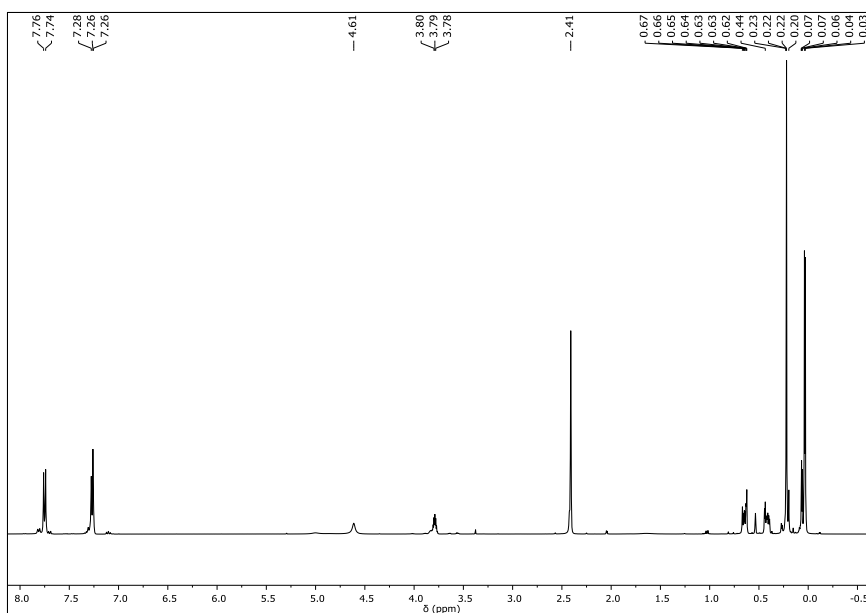


Figura 11: Espectro del bruto de reacción de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **21**.

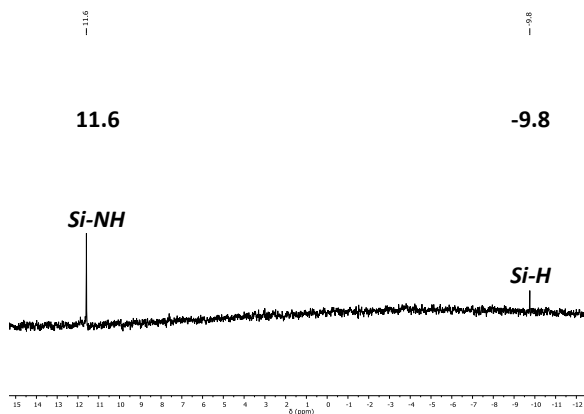
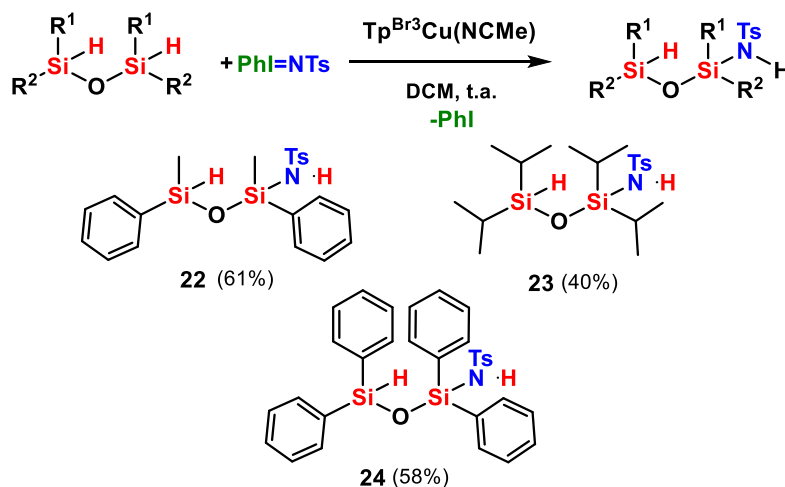


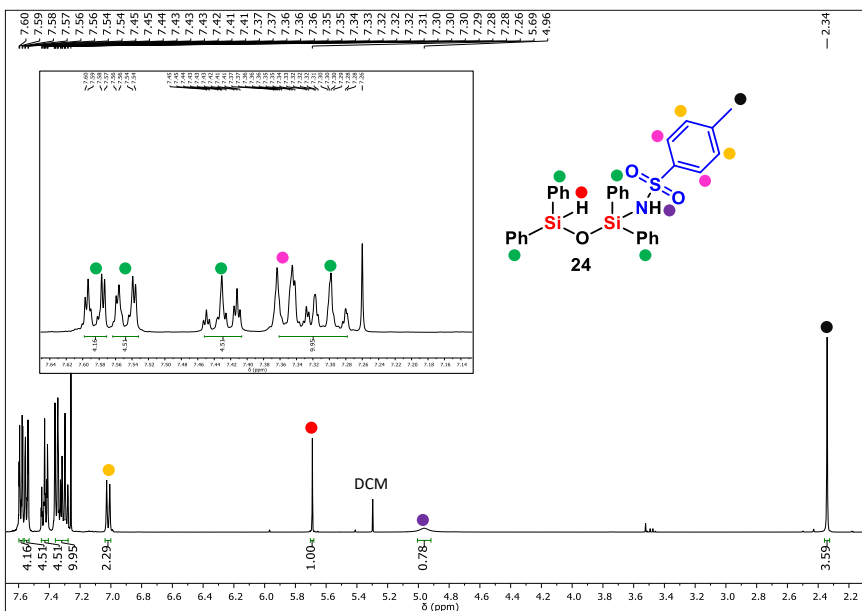
Figura 12: Ampliación del espectro de RMN de  $^{29}\text{Si}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **21**.

Un segundo tipo de sustratos con dos enlaces Si-H estudiado en esta transformación es un siloxano, que tiene los átomos de silicio separados por un oxígeno. Hay que destacar que la agrupación -Si-O-Si- del siloxano es el fragmento principal en las siliconas. Siguiendo la metodología experimental ya empleada en apartados anteriores se llevó a cabo la transferencia de nitreno a tres siloxanos (Esquema 10). Los estudios de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaron que los productos obtenidos son los que derivan de la inserción del grupo nitreno en uno de sus enlaces Si-H. En la Figura 13 se muestra el espectro de RMN de



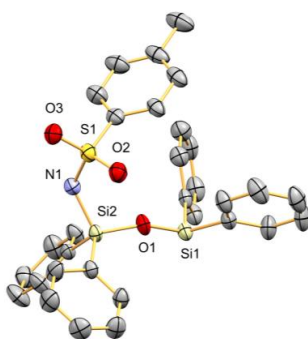
Esquema 10: Funcionalización de siloxanos.

protón de **24**, donde se observan dos singletes entre 4.96 y 5.69 ppm, asignados a los grupos Si-NH y Si-H, respectivamente.



**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **24**.

Experimentos de RMN de  $^{29}\text{Si}$  confirmaron la funcionalización de un único enlace Si-H, al observarse dos resonancias para dos núcleos de Si-H distintos. Esta propuesta se confirmó mediante estudios de difracción de rayos X (Figura 14).



**Figura 14:** Diagrama ORTEP del producto **24**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Esta transformación se extendió a otros siloxanos con sustituyentes alquilo y/o arilo, observándose idéntico comportamiento: se obtiene el

producto de inserción de nitreno en un enlace Si-H, permaneciendo el otro enlace Si-H inalterado (Esquema 10).

### 3.8. Conclusiones de estudios computacionales de la reacción de transferencia del grupo nitreno a dimetilfenilsilano

Dado que la transferencia de nitrenos a silanos aún no ha sido descrita, se han llevado a cabo cálculos de DFT por el grupo del Prof. Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ)*. El sistema modelo seleccionado hace uso del dimetilfenilsilano como sustrato y  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador. La Figura 15 muestra un resumen de dichos cálculos, que se resumen a continuación.

El primer paso consiste en la formación de un intermedio cobre-nitreno, cuya configuración triplete está favorecida energéticamente, como ya ha sido propuesto con anterioridad en trabajos de nuestro grupo de investigación.<sup>47,50</sup> Este intermedio  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NTs})$  tendría un electrón desapareado centrado en el nitrógeno y el segundo compartido entre el nitrógeno y el cobre. La interacción de este nitreno con el silano genera un aducto de menor energía (-0.7 kcal/mol). Este aducto sufre una escisión homolítica con una barrera energética 6 kcal/mol, generando un intermedio que tiene un electrón desapareado en el grupo sililo y el otro en el resto Cu-N. Este intermedio puede reorganizarse por dos vías:

- Separación y recombinación (mecanismo de “rebote”).
- A través de un punto de cruce de energía mínima triplete/singlete (MECP).

---

<sup>50</sup> Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338–1348.

Los datos energéticos no permiten distinguir entre las dos vías, que muy probablemente coexisten en la reacción catalítica.

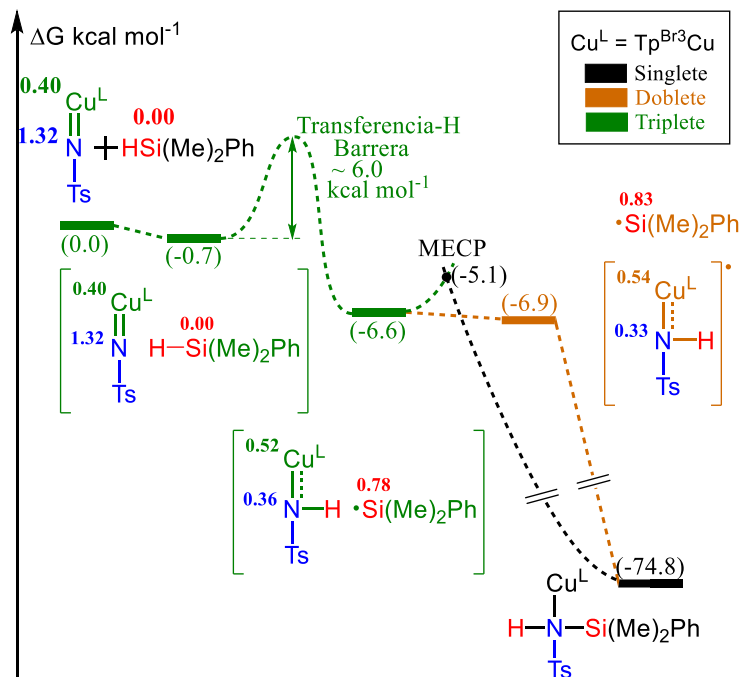
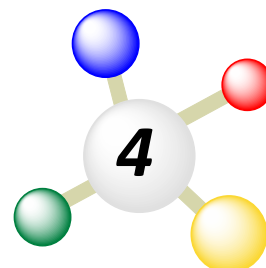


Figura 15: Perfil energético de la reacción de dimetilfenilsilano y  $\text{PhI}=\text{NTs}$  con  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador.



*Valoración del Apartado*



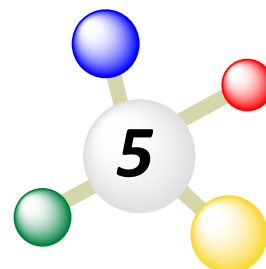


- ▣ Se ha desarrollado una nueva transformación química mediante la transferencia catalítica de nitrenos a enlaces Si-H de silanos para la formación de nuevos compuestos con enlaces Si-N, de manera selectiva y con buenos rendimientos, siendo el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  el catalizador más efectivo.
- ▣ Se han optimizado las condiciones de reacción modificando las diferentes variables experimentales que influyen en la reacción y se ha estudiado la influencia de los diferentes sustituyentes en el átomo de silicio sobre la reacción catalítica.
- ▣ El estudio se ha extendido a dihidrosilanos, disilanos y siloxanos, y en todos los casos se obtiene selectivamente el producto de la inserción del nitreno en un solo enlace Si-H, dejando inalterado el otro.
- ▣ Los estudios DFT han demostrado que el proceso tiene lugar a través de la escisión homolítica del enlace Si-H y posterior recombinación con el radical centrado en átomo de silicio.



## *Métodos Experimentales*





### 5.1. Materiales e instrumentación

Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron con anterioridad a su empleo mediante destilación con el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos fueron adquiridos en Aldrich y utilizados sin ninguna purificación previa. Los reactivos no comerciales fueron sintetizados siguiendo los procedimientos que se detallan en esta sección. Los complejos  $\text{Tp}^x\text{M}$  ( $\text{M}=\text{Cu}, \text{Ag}$ )<sup>37,51</sup> e  $\text{IPrMCl}$  ( $\text{M}=\text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$ )<sup>52,53</sup> y el precursor del grupo nitreno  $\text{PhI}=\text{NTs}$ <sup>54</sup> se sintetizaron mediante procedimientos descritos en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500D2. Los desplazamientos químicos de los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están referidos con respecto al tetrametilsilano, utilizando

<sup>51</sup> Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Álvarez, E; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428-7435.

<sup>52</sup> Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483-10485.

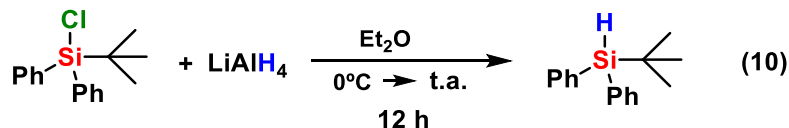
<sup>53</sup> Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; De Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284-5288.

<sup>54</sup> Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.

la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Las asignaciones de las señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron con ayuda de experimentos g-COSY, g-HSQC y g-HMBC. Los experimentos de RMN de  $^{15}\text{N}$  ( $^{15}\text{N}$  INEPT y  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC) fueron llevados a cabo a 298 K en un Bruker NEO-400 spectrometer, en CICbioGUNE, Basque Research & Technology Alliance (BRTA) (Derio-Bizkaia) equipado con un Z-axis gradient iProbe (BBF/H/D). Los desplazamientos químicos del  $^{15}\text{N}$  están referenciado con respecto a  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (referencia interna secundaria).<sup>55</sup> El valor de  $^1J_{\text{NH}}$  empleado para los experimentos de INEPT y HSQC fueron determinados por un HSQC desacoplado del compuesto **11** y fijado a 77 Hz para todos los experimentos. Los experimentos de INEPT de  $^{15}\text{N}$  se realizaron cuando había bastante cantidad de muestra disponible. Para todas las muestras, el HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  directo se registró utilizando el programa de pulsos BRUKER estándar hsqcetgpsi2.

Los análisis de Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla (CITIUS) y en el Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO). Los estudios mediante difracción de Rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el CIQSO.

## 5.2. Síntesis de sustratos



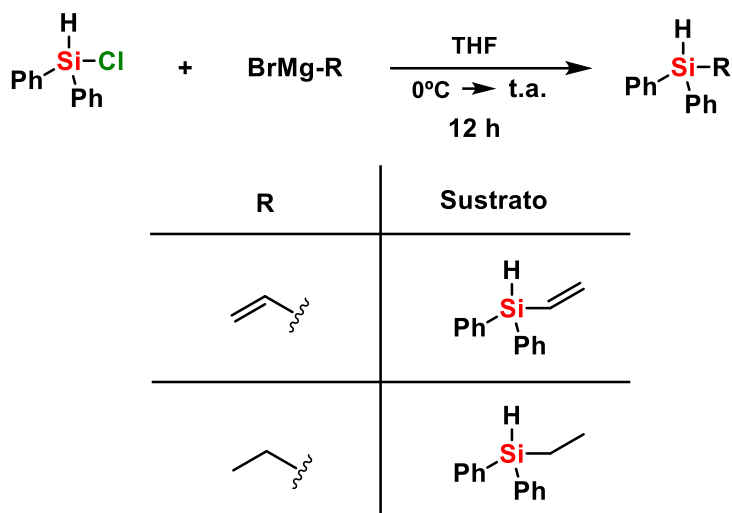
### a. Síntesis de tert-butildifenilsilano

En un Schlenk bajo atmósfera inerte se disuelve tert-butil(chloro)difenilsilano (6 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  rigurosamente seco (20 mL) y la mezcla se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Entonces se añade gota a gota una disolución de  $\text{LiAlH}_4$  (4M, 6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h, antes de añadir  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), gota a gota, para parar la reacción. Seguidamente se añade  $\text{HCl}$  conc. (gota a gota) hasta que se observa la formación de dos fases. La fase orgánica se lava con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$

<sup>55</sup> Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S. M.; Goodfellow, R.; Granger, P. *Chem.* **2001**, *73*, 1795-1818.

saturada hasta que el pH de vuelve básico. Luego se lava con salmuera (20 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y el residuo se evapora a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto se identificó mediante sus espectros de RMN por comparación con lo ya descrito en la bibliografía (Ecuación 10).<sup>56</sup>

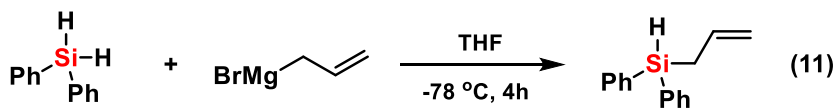
Esquema 11: Síntesis de silanos Tipo I.



### b. Síntesis de silanos Tipo I

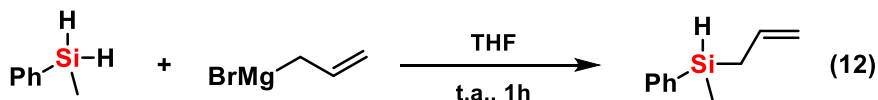
A un tubo de Schlenk bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se añade THF (10 mL) rigurosamente seco y una disolución de bromuro de vinil magnesio en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1M, 10 mmol), enfriándose la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación, se añade gota a gota el difenilclorosilano (10 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces, la mezcla se vierte sobre agua muy fría. La fase orgánica se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 15 mL), se lava con salmuera (15 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Finalmente, el producto se purifica por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y  $\text{EtOAc}$ :n-hexano como fase móvil en una relación volumétrica 1:6. Este mismo proceso fue aplicado a los silanos que se muestran en el Esquema 11.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> Savela, R.; Zawartka, W.; Leino, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 3199-3206.



### c. Síntesis de alil(difenil)silano

A un matraz de Schlenk bajo atmósfera inerte se añaden LiCl (5 mmol) y THF seco (10 mL). Esta suspensión se enfría a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añade una disolución de bromuro de alilmagnesio en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1M, 5 mmol), antes de añadir el difenilsilano (5 mmol). La mezcla de reacción se agita a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Entonces se añade una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL). La mezcla resultante se filtra por Celita y el residuo se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  tres veces. La disolución se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, la mezcla se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y hexano como fase móvil



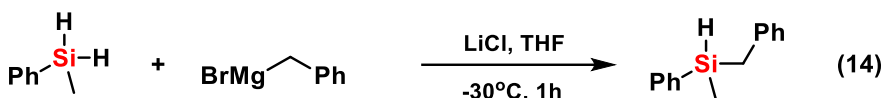
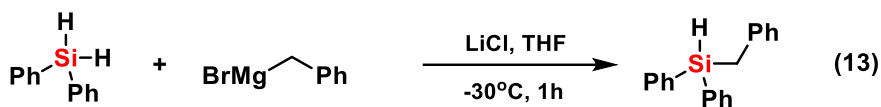
(Ecuación 11).<sup>57</sup>

### d. Síntesis de alil(fenil)(metil)silano

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, a la suspensión de LiCl (5 mmol) en THF seco (10 mL) se añade una disolución de bromuro de alilmagnesio en  $\text{Et}_2\text{O}$  (1M, 5 mmol). Seguidamente se adiciona metilfenilsilano (5 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añade a la reacción una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL). La mezcla resultante se filtra por Celita y el residuo se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  tres veces. La disolución se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, la mezcla se purifica por cromatografía en

<sup>57</sup> Hirone, N.; Sanjiki, H.; Tanaka, R.; Hata, T.; Urabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7762-7764.

columna usando gel de sílice como fase estacionaria y n-hexano como fase



móvil (Ecuación 12).<sup>57</sup>

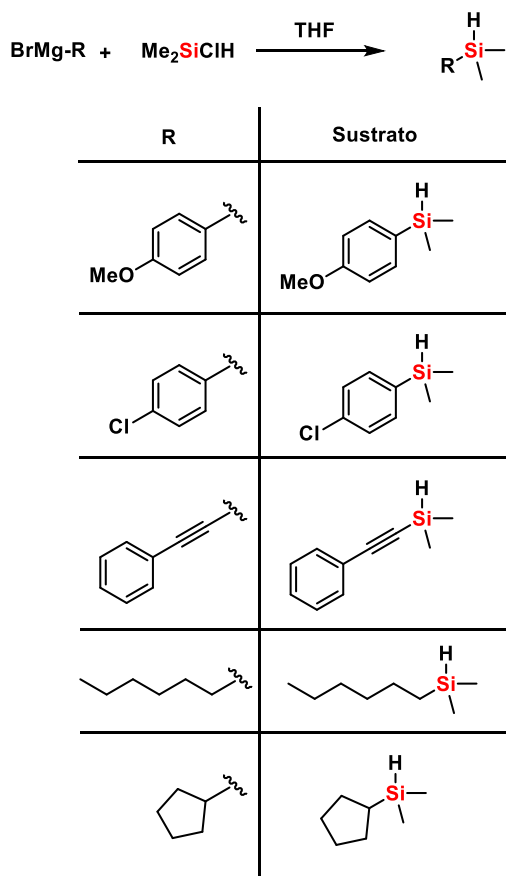
### e. Síntesis de bencil(difenil)silano y bencil(metil)(fenil)silano

El procedimiento experimental es análogo a los descritos anteriormente. La suspensión de LiCl (6 mmol) en una disolución de bromuro de bencilmagnesio en Et<sub>2</sub>O (2M, 6mmol) se enfría a -30 °C. Seguidamente se añade el silano correspondiente en cada caso y la mezcla resultante se agita a -30 °C durante 1 hora. A continuación, se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5mL). La mezcla resultante se filtra por Celita y el residuo se lava con Et<sub>2</sub>O tres veces. La disolución se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, la mezcla se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y n-hexano como fase móvil (Ecuación 13 y 14).<sup>57</sup>

### f. Síntesis de silano Tipo II

En un matraz de Schlenk bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añade THF seco (10 mL) y el reactivo de Grignard correspondiente (1M en Et<sub>2</sub>O) y se enfría a 0 °C, para adicionar a continuación, gota a gota, el dimetilclorosilano (8 mmol) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se añade entonces una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrae la fase orgánica con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se juntan y se lavan con H<sub>2</sub>O (20 mL) y con una disolución saturada de NaCl (20 mL). Tras separar, la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando

gel de sílice como fase estacionaria y n-hexano como fase móvil. Este proceso se aplica para todos los sustratos que se muestra en el Esquema 12.<sup>57,58,59</sup>



Esquema 12: Síntesis de silanos Tipo II.

### g. Síntesis de disiloxanes

- $\text{Ph}_2\text{HSiOHSiPh}_2$

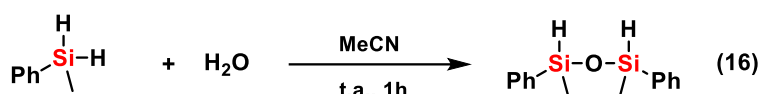


<sup>58</sup> Wang, K.; Zhou, J.; Jiang, Y.; Zhang, M.; Wang, C.; Xue, D.; Tang, W.; Sun, H.; Xiao, J.; Li, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6380-6384.

<sup>59</sup> Suzuki, T.; Lo, P. Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *391*, 19-25.

En un matraz de 25 mL de fondo redondo de una boca se añaden  $\text{InBr}_3$  (0.33 mmol), THF (10 mL) y difenilsilano (6.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas con el matraz abierto al aire. Una vez que la reacción ha terminado, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice de 100-200 mesh como fase estacionaria y n-hexano como fase móvil (Ecuación 15).<sup>60,61</sup>

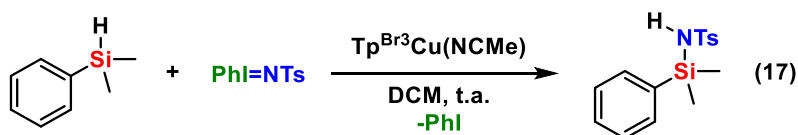
• **PhMeHSiOSiHMePh**



A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene acetonitrilo (10 mL) y  $\text{PhMeSiHCl}$  (5.1 mmol) se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (2.8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los volátiles se eliminan a presión reducida y el producto se extrae de la mezcla resultante con pentano (20 mL) (Ecuación 16).<sup>62,63</sup>

**5.3. Procedimiento catalítico general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a silanos**

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético se disuelven 0.01 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en 6 mL de DCM rigurosamente seco y desoxigenado. A continuación, se añade el silano (1 mmol) seguido de la fuente de nitreno  $\text{PhI}=\text{NTs}$  (0.2 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5



<sup>60</sup> Sridhar, M.; Ramanaiah, B. C.; Narsaiah, C.; Swamy, M. K.; Mahesh, B.; Reddy, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7166-7168.

<sup>61</sup> Kelly, A. T.; Franz, A. K. *ACS Omega* **2019**, *4*, 6295-6300.

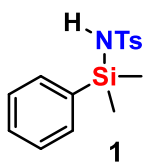
<sup>62</sup> Straus, D. A.; Zhang, C.; Quimbita, G. E.; Grumbine, S. D.; Heyn, R. H.; Tilley, T. D.; Rheingold, A. L.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2673-2681.

<sup>63</sup> Shankar, R.; Sharma, A.; Jangir, B.; Chaudhary, M.; Kociok-Köhn, G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 813-819.

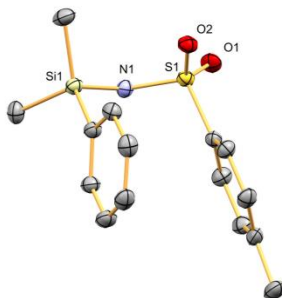
horas. Los volátiles se eliminan a presión reducida y el bruto resultante se analiza por RMN. Los productos se purifican por cromatografía en columna usando gel de sílice C<sub>18</sub> fase reversa como fase estacionaria y como fase móvil acetonitrilo. Los cristales óptimos para el análisis de DRX se obtienen por cristalización en Et<sub>2</sub>O:n-hexano en relación volumétrica 2:1. El rendimiento se obtuvo mediante RMN de <sup>1</sup>H del bruto de reacción con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno (Ecuación 17).

#### 5.4. Caracterización de productos

*N*-(dimetil(fenil)silil)-4-metilbencenosulfonamida (**1**)<sup>64</sup>

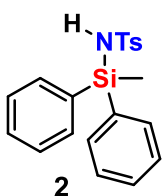


**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.57 (s, 6H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.8, 140.5, 135.1, 133.8, 130.4, 129.5, 129.4, 128.2, 127.8, 126.3, 21.6, -1.2. **RMN de <sup>29</sup>Si** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02. **RMN de <sup>15</sup>N** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -280.56. **HRMS ESI** [M+Na<sup>+</sup>] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>NNaSi = 328.0798. Experimental = 328.0800.



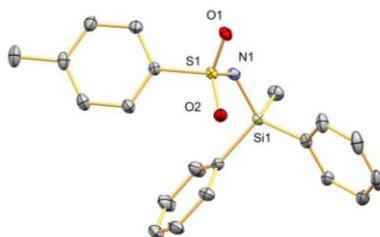
ORTEP del producto **1**.

<sup>64</sup> Chang, Y. H.; Chiu, F.-T.; Zon, G. J. *Org. Chem.* **1981**, *46*, 342-354.

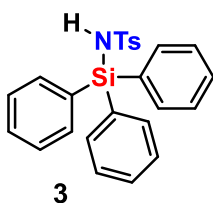
4-metil-*N*-(metildifenilsilil)bencenosulfonamida (**2**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.54$  (m, 4H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.9, 140.2, 134.7, 133.4, 130.5, 129.4, 128.2, 126.4, 21.6, -2.3$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -7.92$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 390.0954.

Experimental = 390.0952.

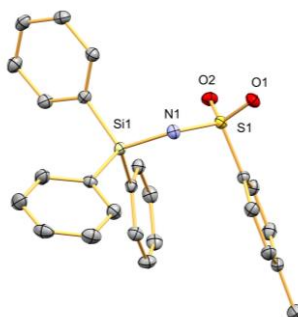


ORTEP del producto **2**.

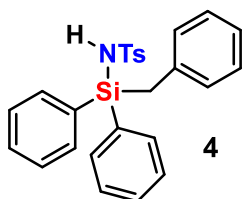
4-metil-*N*-(trifenilsilil)bencenosulfonamida (**3**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.62$  (m, 6H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (m, 6H), 7.27 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.8, 140.1, 136.0, 131.7, 130.7, 129.3, 128.2, 126.5, 21.6$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.8$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 452.1111.

Experimental = 452.1105.

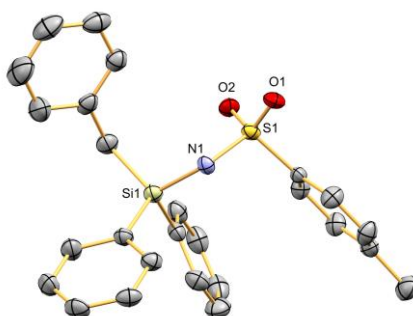
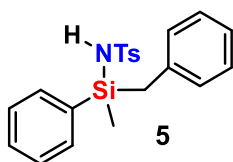


ORTEP del producto **3**.

*N*-(bencildifenilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**4**)

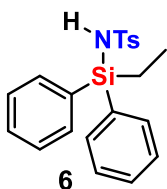
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42 (m, 6H), 7.30 (m, 6H), 7.13 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.8, 140.1, 136.5, 135.5, 131.4, 130.7, 129.3, 129.3, 128.5, 128.1, 126.4, 125.2, 23.7,

21.6. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -8.5. **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -282.81. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NNaSSi}$  = 466.1267. Experimental = 466.1260.

ORTEP del producto **4**.*N*-(bencil(metil)(fenil)silil)-4-metilbencenosulfonamida (**5**)

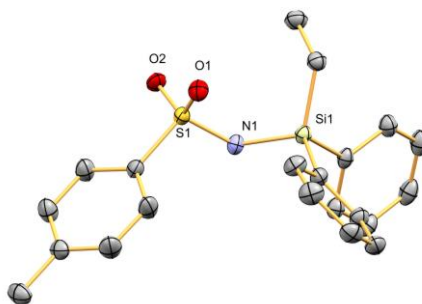
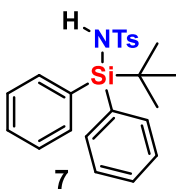
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.49 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.70 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H), 2.58 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.49 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.9, 140.4, 137.1, 134.3, 133.5, 133.4, 130.6, 129.5, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 126.3, 125.1, 24.9, 21.6, -3.6. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -2.5. **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -281.83. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaSSi}$  = 404.1111. Experimental = 404.1109.

*N*-(etildifenilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**6**)

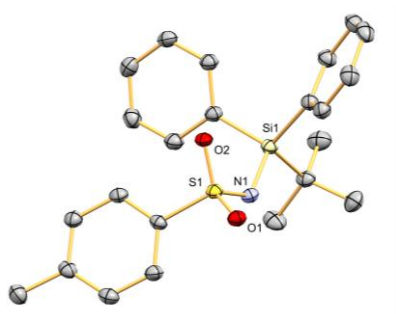
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.54 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 6H), 7.07 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 1.07 (t,  $J$  = 8 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.7, 140.2, 135.2, 134.4, 132.3, 130.5, 130.0, 129.9, 129.3, 128.2, 126.4, 21.6, 7.0, 5.7.

**RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -2.6. **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -282.41. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaSSi}$  = 404.1111. Experimental = 404.1106.

ORTEP del producto **6**.*N*-(terc-butildifenilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**7**)

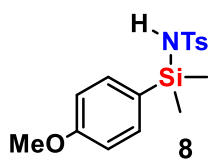
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.5, 140.2, 136.3, 134.9, 131.1, 130.3, 129.8, 129.2, 127.9, 127.8, 126.4, 27.4, 21.6, 18.7. **RMN de**

$^{29}\text{Si}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.9$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 432.1424. Experimental = 432.1417.



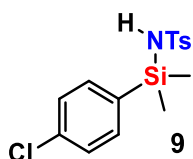
ORTEP del producto 7.

*N*-((4-metoxifenil)dimetilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**8**)



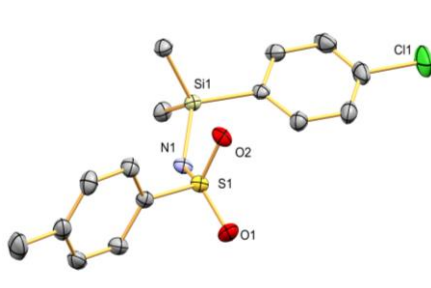
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.80$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.38 (s, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.0, 143.7, 139.2, 134.8, 130.3, 129.8, 126.6, 113.8, 55.2, 21.7, 0.2$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.8$ . **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -286.02$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 358.0904. Experimental = 358.0900.

*N*-((4-clorofenil)dimetilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**9**)

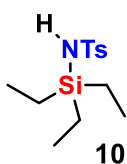


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.50 (s, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.9, 140.4, 136.7, 135.3, 134.6, 133.5, 129.4, 128.3, 126.2, 21.5, -1.4$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.8$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NClNaSi}$  = 362.0408. Experimental = 362.0405.

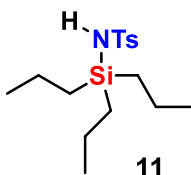
## Producto 10



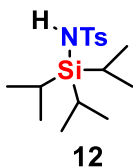
ORTEP del producto 9.

4-metil-*N*-(trietilsilil)benzenosulfonamida (**10**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.76$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.89 (m, 9H), 0.71 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.7$ , 141.1, 129.5, 126.2, 21.6, 6.6, 4.4. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.69$ . **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -286.92$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+1]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NSSi}$  = 286.1292. Experimental = 286.1293.

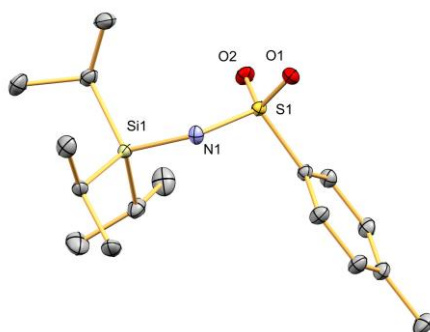
4-metil-*N*-(tripropilsilil)benzenosulfonamida (**11**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 0.90 (m, 9H), 0.69 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.6$ , 141.2, 129.4, 126.2, 21.5, 18.2, 16.7, 16.1. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.5$ . **RMN de  $^{15}\text{N}$**  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -285.97$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 350.1580. Experimental = 350.1576.

4-metil-*N*-(trioisopropilsilil)benzenosulfonamida (**12**)

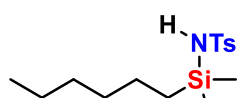
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (hept,  $J = 8$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.7$ , 141.0, 129.5, 126.3, 21.6, 18.1, 12.0. **RMN**

de  $^{29}\text{Si}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.3$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{NNaSi} = 350.1580$ . Experimental = 350.1575.



ORTEP del producto **12**.

*N*-(hexildimetilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**13**)

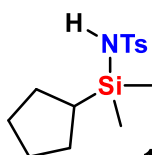


**13**

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (m, 8H), 0.86 (m, 3H), 0.69 (m, 2H), 0.21 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.7$ , 141.1, 129.5, 126.2, 33.0, 31.6, 23.0, 22.7, 21.6, 16.3, 14.2, -1.5. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.1$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NNaSi} = 336.1424$ . Experimental = 336.1421.

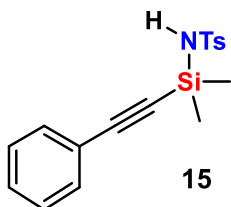
*N*-(ciclopentildimetilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**14**)



**14**

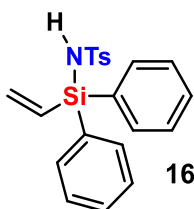
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.21 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.8$ , 141.0, 129.6, 126.3, 27.5, 27.2, 25.5, 21.6, -2.9. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.4$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaSi} = 320.1111$ . Experimental = 320.1108.

*N*-(dimetil(feniletetil)silil)-4-metilbencenosulfonamida (**15**)

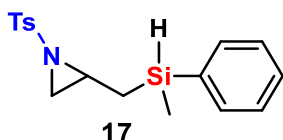
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.84 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.53 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143.1, 140.3, 132.2, 129.6, 129.4, 128.4, 126.6, 122.1, 106.9, 89.6, 21.6, 0.9. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -15.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 352.0798. Experimental = 352.0798.

*N*-(difeníl(vinil)silil)-4-metilbencenosulfonamida (**16**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.40 (m, 8H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143.8, 139.2, 136.6, 135.6, 135.3, 134.7, 134.6, 130.2, 129.9, 128.1, 126.6, 21.7. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -15.6.

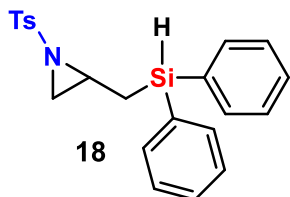
**HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 402.0954. Experimental = 402.0947.

2-((metil(fenil)silil)metil)-1-tosilaziridina (**17**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.78 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.37 (m, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.5, 135.4, 134.6, 134.4, 129.9, 129.8, 128.2, 128.0, 38.3, 38.1, 35.4, 35.3, 21.8, 17.2, 17.0, -5.6 (d,  $J_{\text{C-Si}}$  = 13.6 Hz).

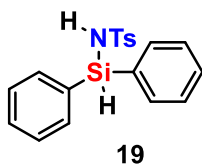
**RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -16.3, -16.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 354.0954. Experimental = 354.0954.

2-((difenilsilil)metil)-1-tosilaziridina (**18**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73$  (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 7.28 (m, 2H), 4.84 (dd,  $J = 4.1, 3.2$  Hz, 1H), 2.91 (ddt,  $J = 8.6, 7.0, 4.9$  Hz, 1H), 2.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 1.67 (ddd,  $J = 14.8, 5.1, 3.2$  Hz, 1H),

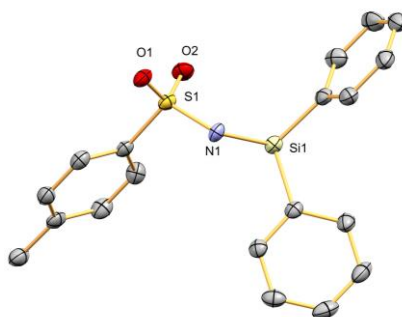
1.25 (ddt,  $J = 16.9, 8.3, 4.1$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.5, 135.4, 135.2, 132.8, 132.7, 130.0, 129.8, 128.3, 128.0, 38.0, 35.3, 21.8, 16.1$ .

**RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -18.0$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 416.1111. Experimental = 416.1108.

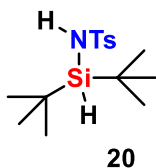
*N*-(difenilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**19**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.65$  (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 5.60 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$

143.8, 139.2, 135.1, 130.6, 130.4, 128.2, 128.1, 21.4. **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -20.99$ .

ORTEP del producto **19**.

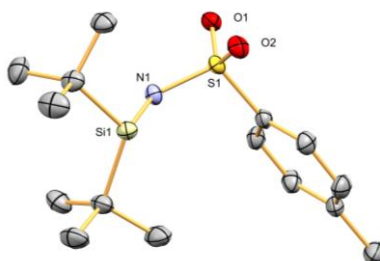
*N*-(di-terc-butilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**20**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.57 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.95 (s, 18H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.9, 140.4, 129.5, 126.6, 27.7, 21.6, 19.5$ .

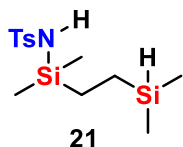
**RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.92$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NNaSi}$  = 336.1424. Experimental = 336.1423.



ORTEP del producto **20**.

*N*-((2-(dimetilsilil)etil)dimetilsilil)-4-metilbencenosulfonamida (**21**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.79 (dt,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.43 (m, 2H), 0.23 (s, 6H), 0.04 (d,  $J = 3.6$  Hz, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 142.9, 141.0, 129.6, 126.3, 21.6, 9.3, 5.7, 1.2, -4.8$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.6, -9.8$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NNaSi}_2$  = 338.1037. Experimental = 338.1038.

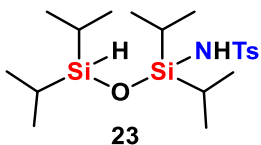
*N*-(1,3-dimetil-1,3-difenildisiloxanil)-4-metilbencenosulfonamida (**22**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.82$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (m, 8H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.48 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 0.38 (s, 3H).

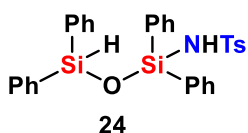
**RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.8, 139.2, 137.2, 136.7, 133.6, 133.5, 133.4, 130.2, 130.1, 129.9, 128.1, 128.0, 126.6, 21.7, -0.4$  (d,  $J_{\text{C-Si}} = 3.6$  Hz),  $-1.1$  (d,  $J_{\text{C-Si}} = 2.7$  Hz). **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -12.8, -12.9, -13.4, -13.5$ .

4-metil-*N*-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanil)benzenosulfonamida (**23**)

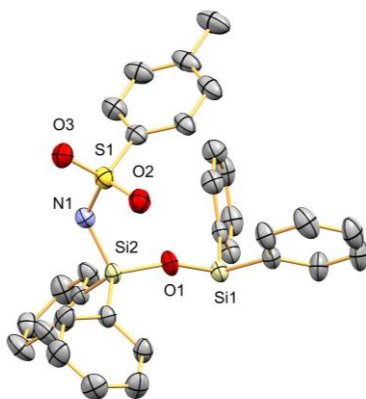


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 26H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.2, 140.3, 129.6, 126.4, 21.6, 17.4, 17.2$  (d,  $J_{\text{C-Si}} = 14.2$  Hz), 13.4 (d,  $J_{\text{C-Si}} = 16.7$  Hz). **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -11.8, -12.9$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{NNaSi}_2 = 438.1928$ . Experimental = 438.2444.

4-metil-*n*-(1,1,3,3-tetrafenildisiloxanil)benzenosulfonamida (**24**)



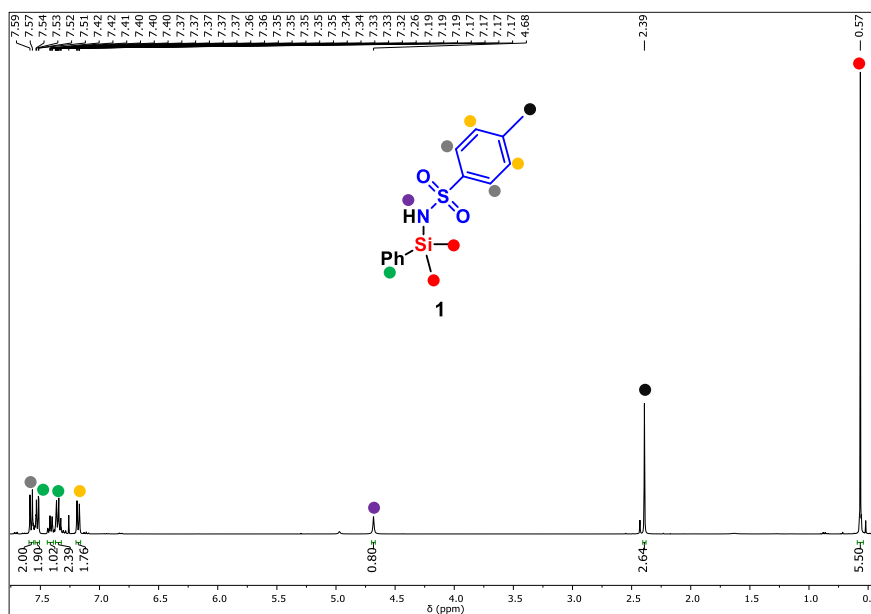
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.59$  (m, 4H), 7.55 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 10H), 7.02 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.34 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 142.8, 140.0, 134.9, 134.6, 132.0, 130.9, 130.5, 129.3, 128.2, 128.1, 126.6, 21.6$ . **RMN de  $^{29}\text{Si}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -19.1, -20.6$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NNaSi}_2 = 574.1299$ . Experimental = 574.1294.



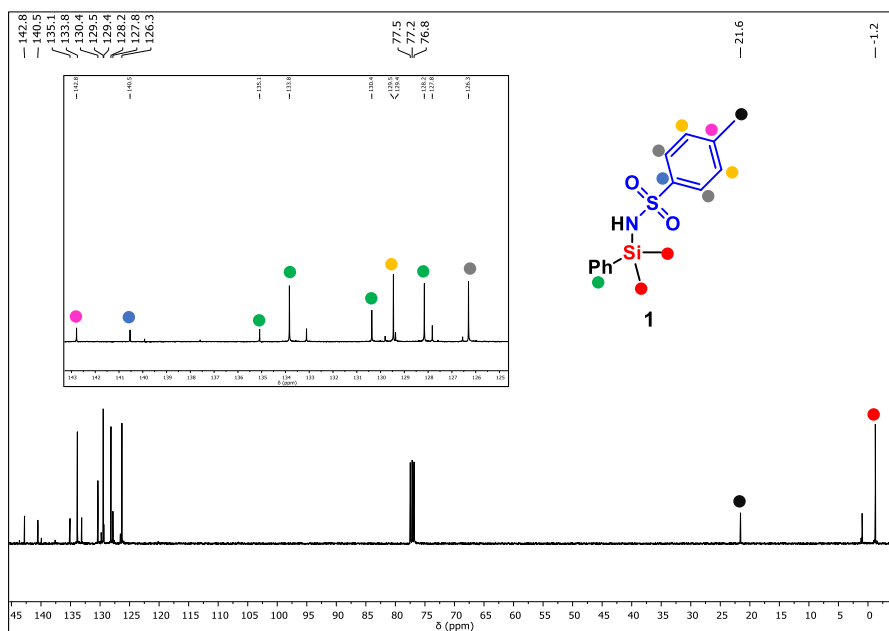
ORTEP del producto **24**.

5.5. Espectros de RMN

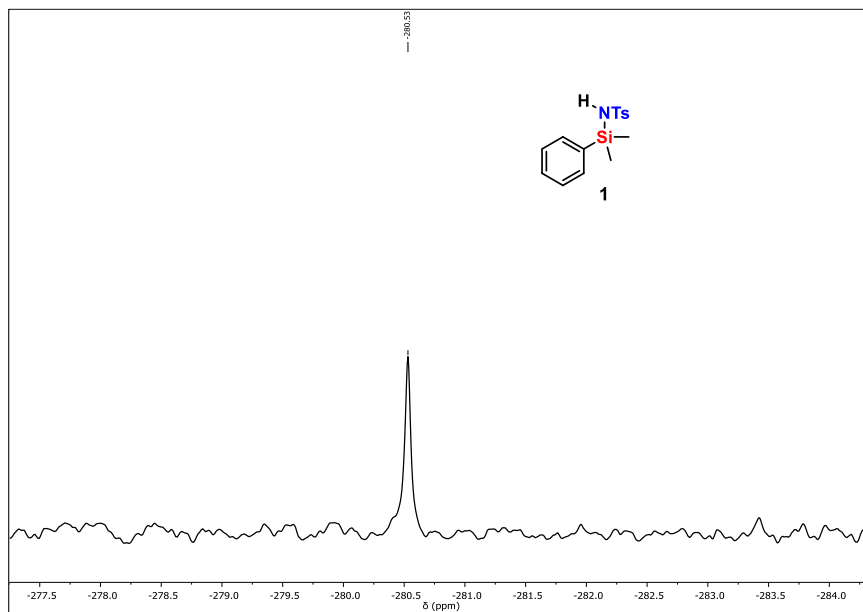
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 1.



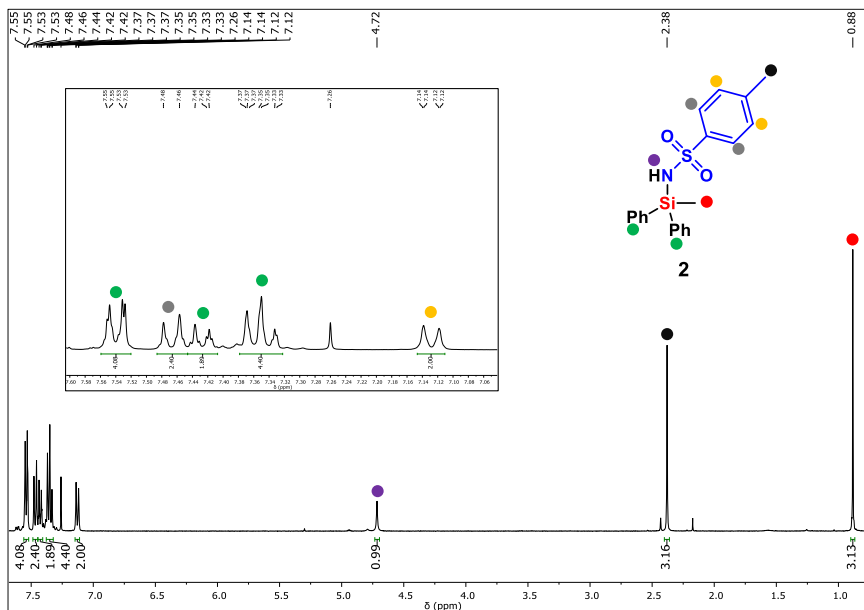
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 1.



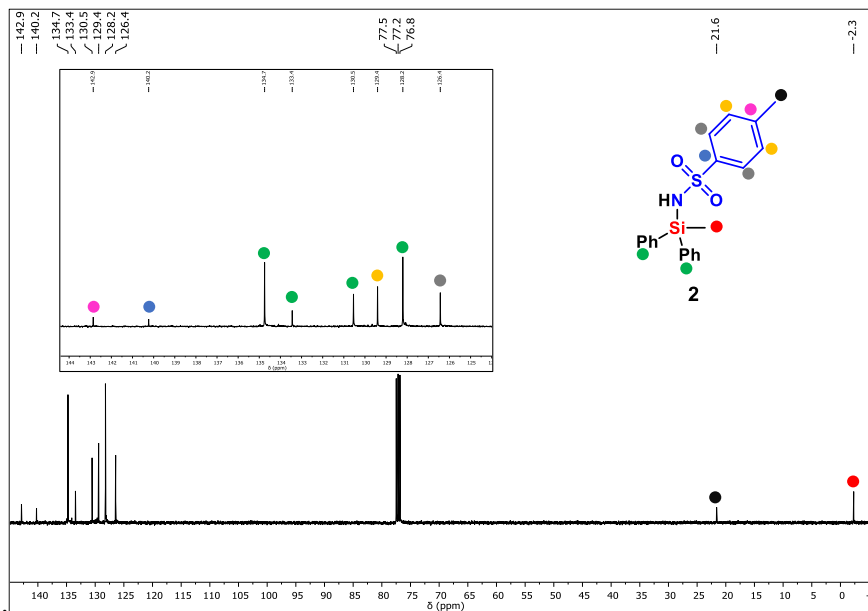
Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1**.



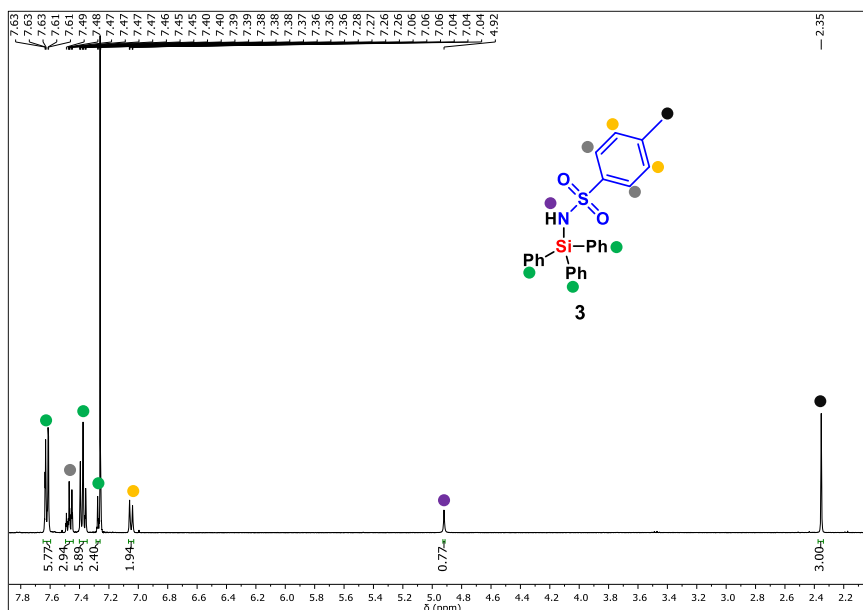
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 2.



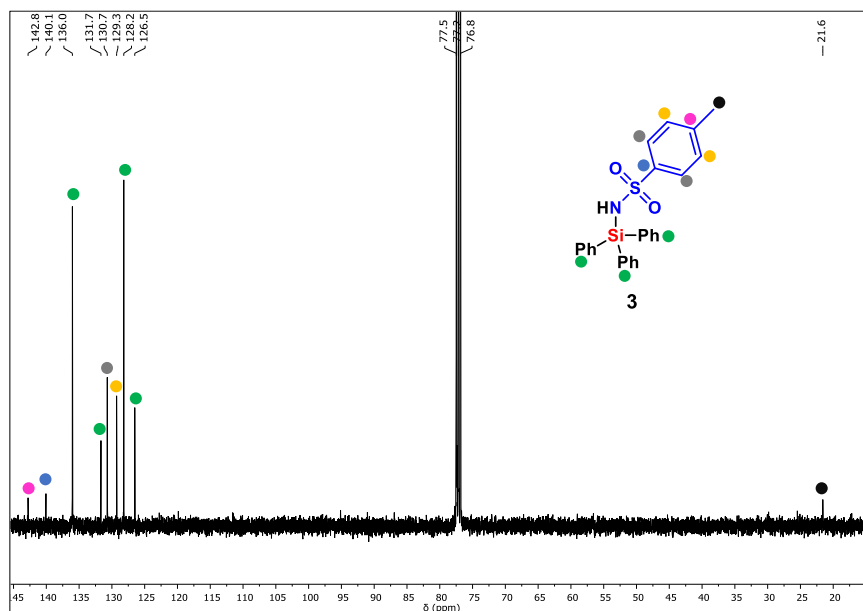
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 2.



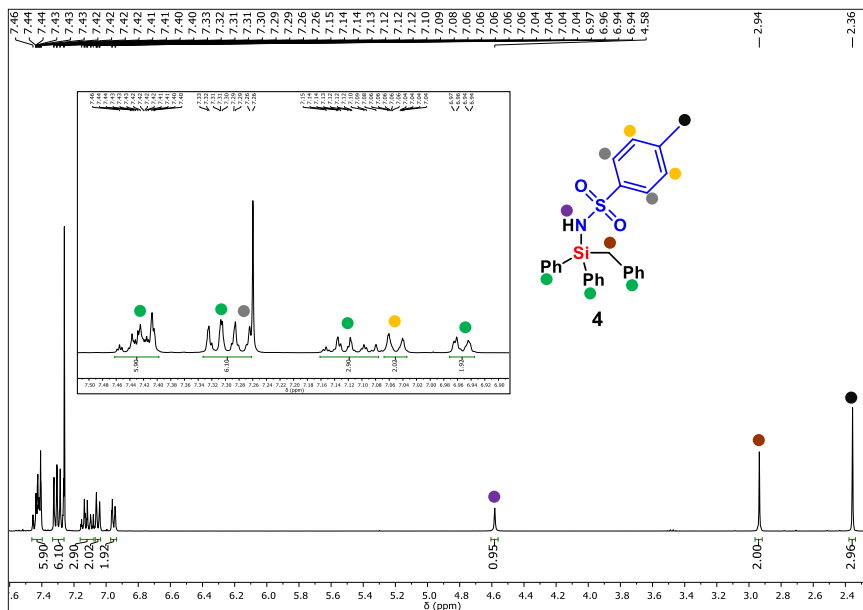
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **3**.



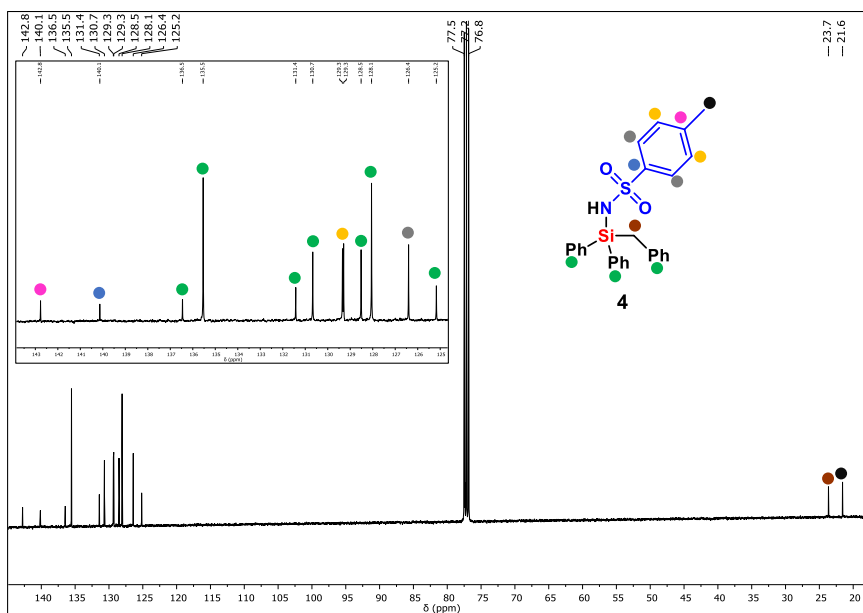
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **3**.



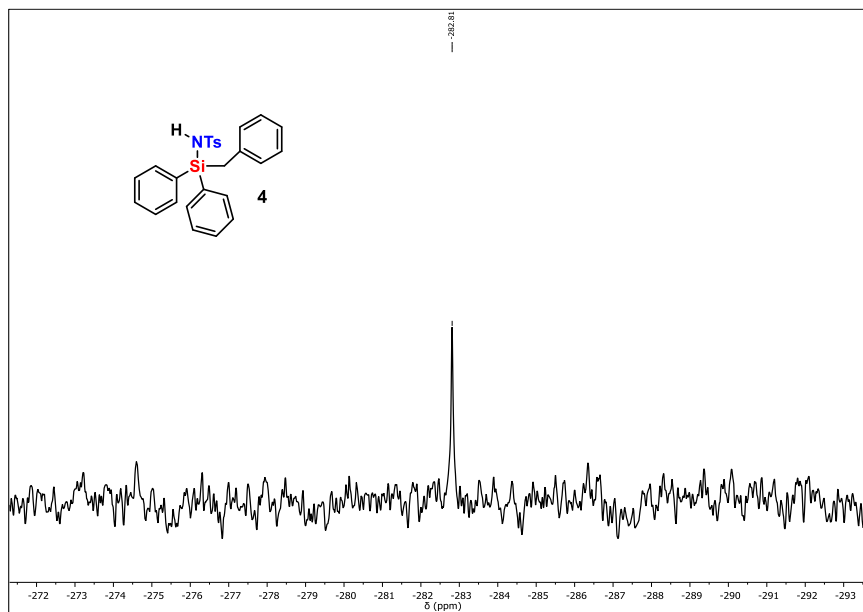
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 4.



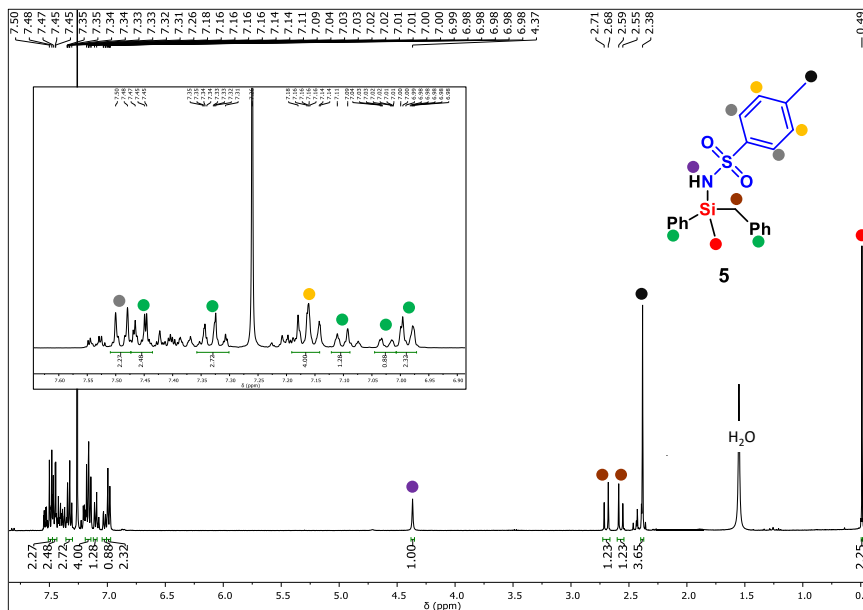
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 4.



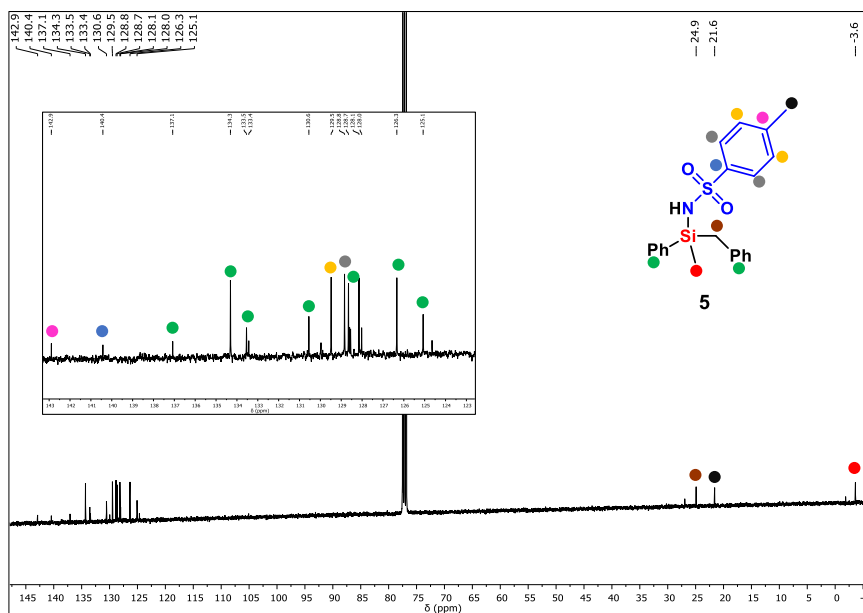
Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **4**.



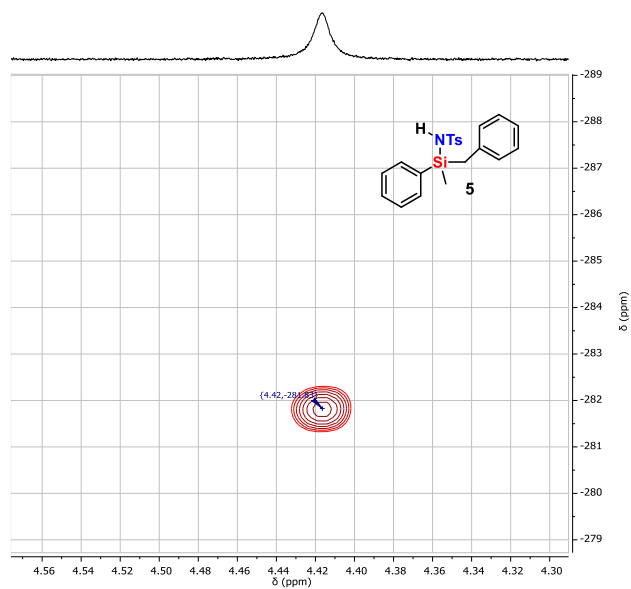
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 5.



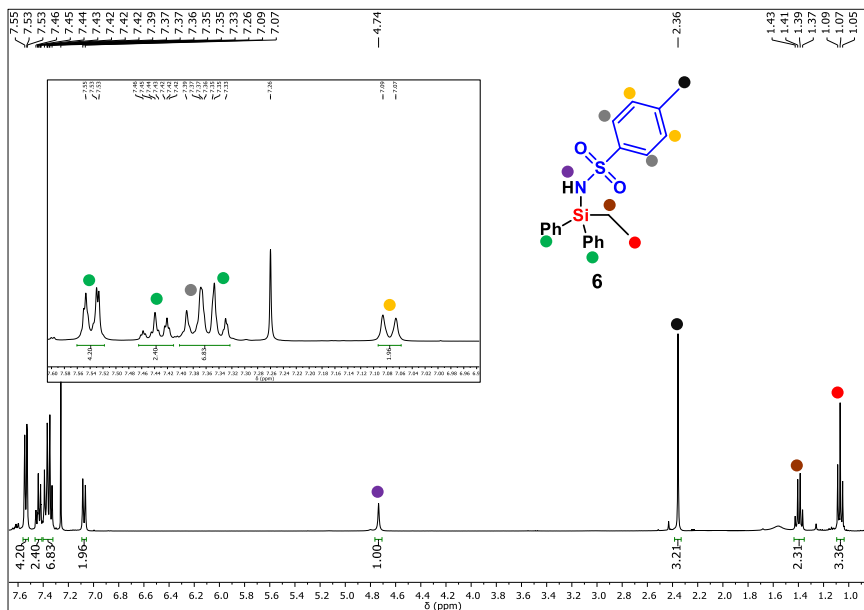
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 5.



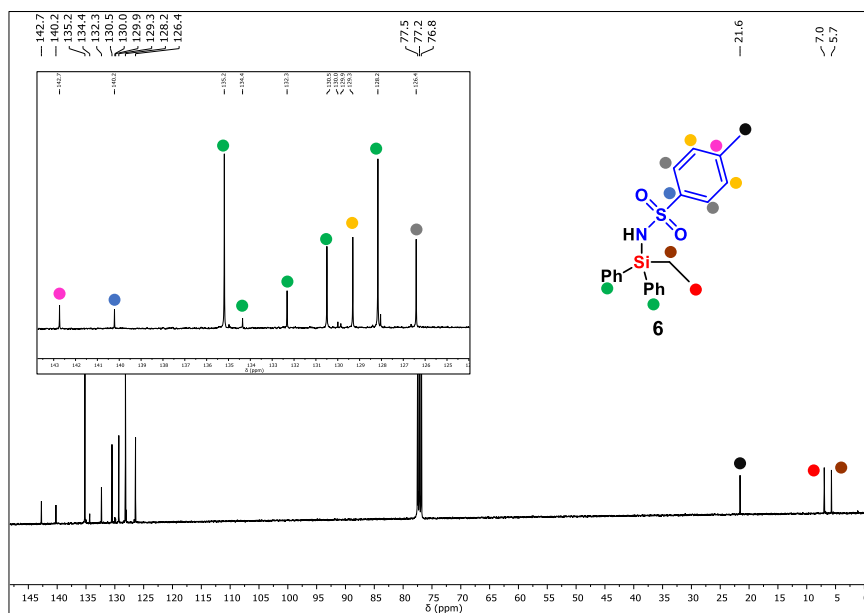
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto **5**.



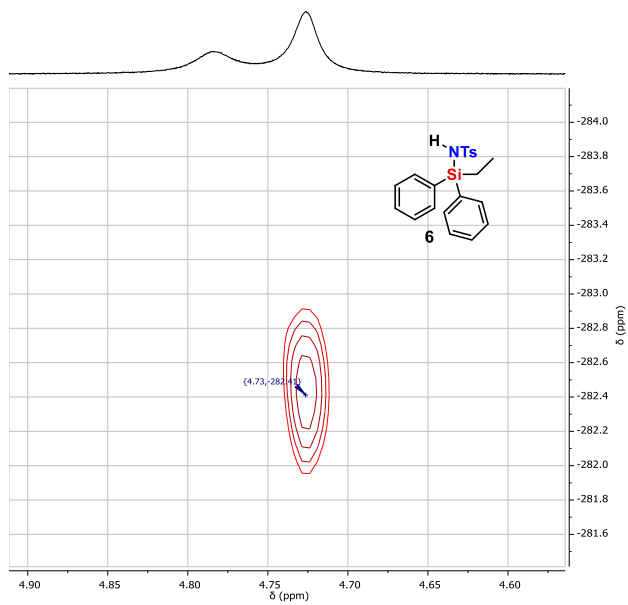
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 6.



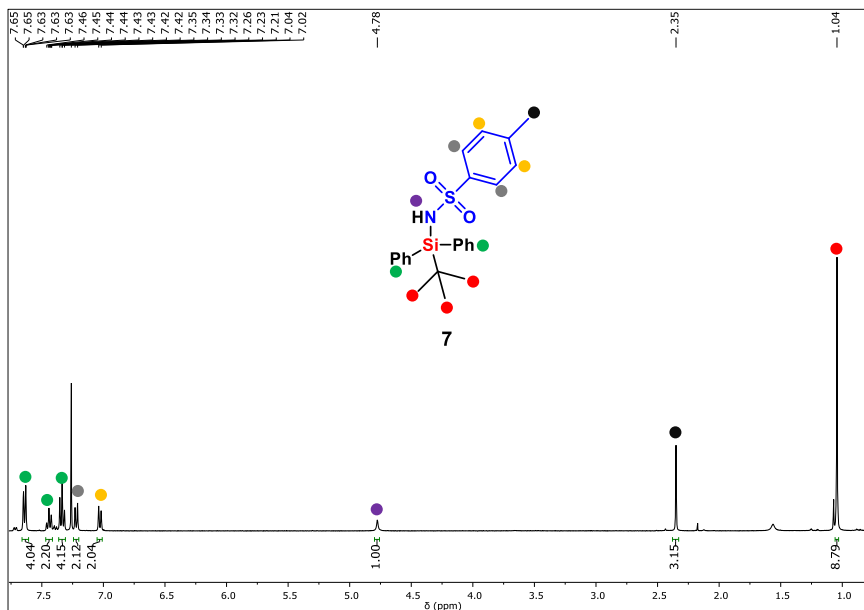
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 6.



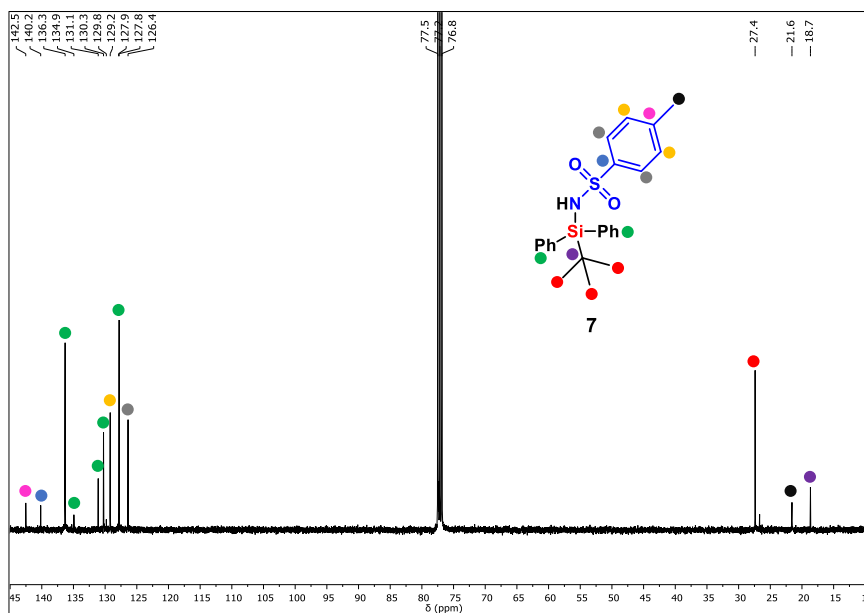
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto **6**.



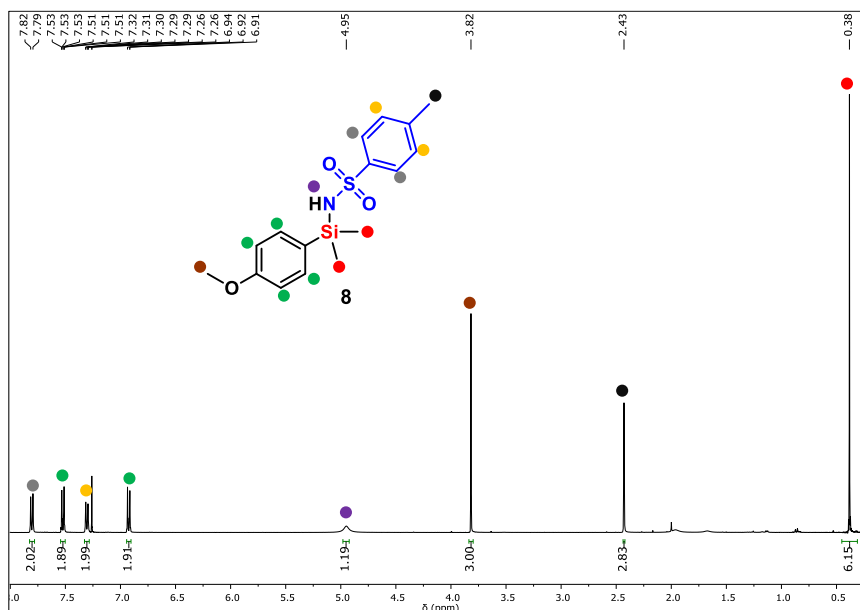
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 7.



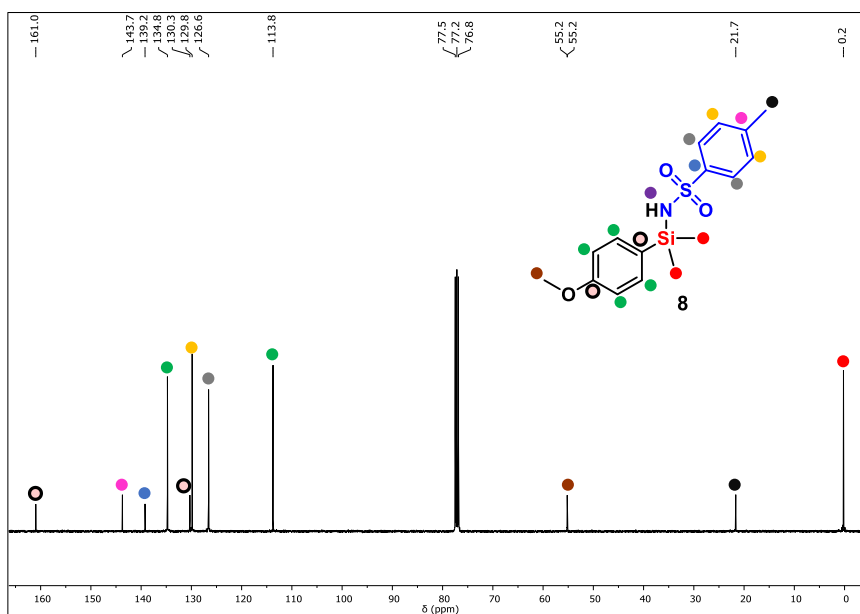
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 7.



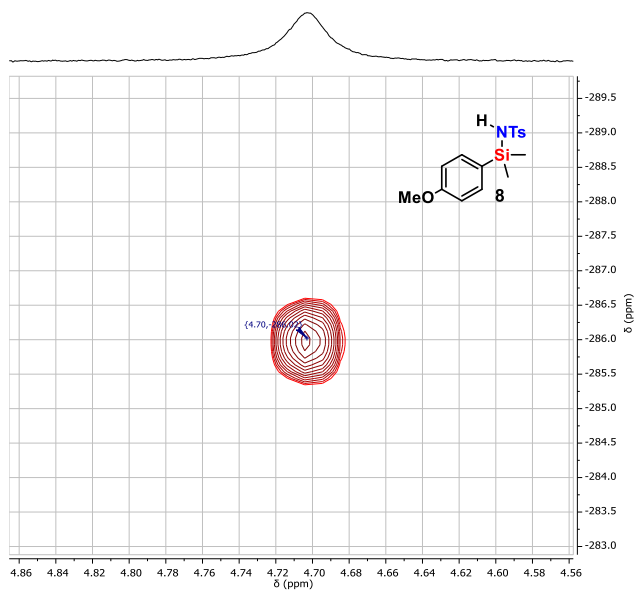
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **8**.



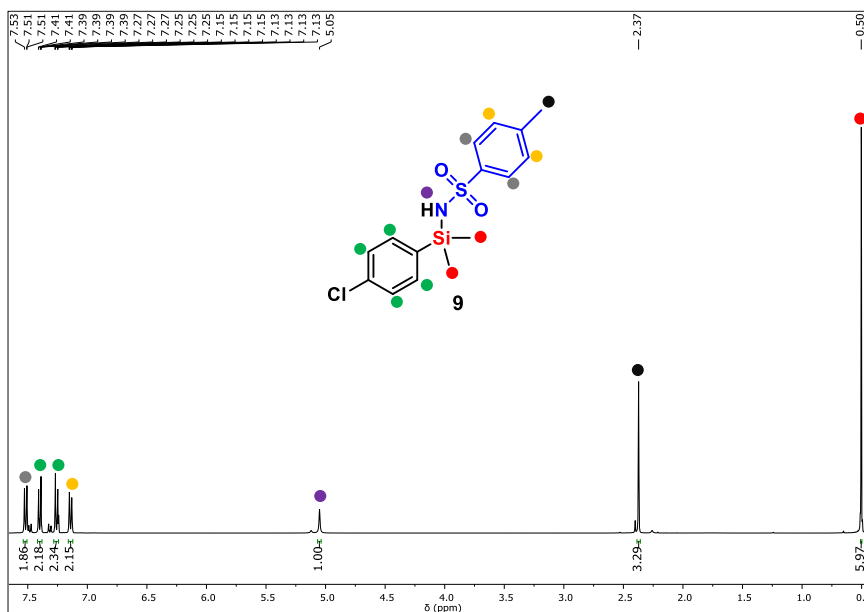
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **8**.



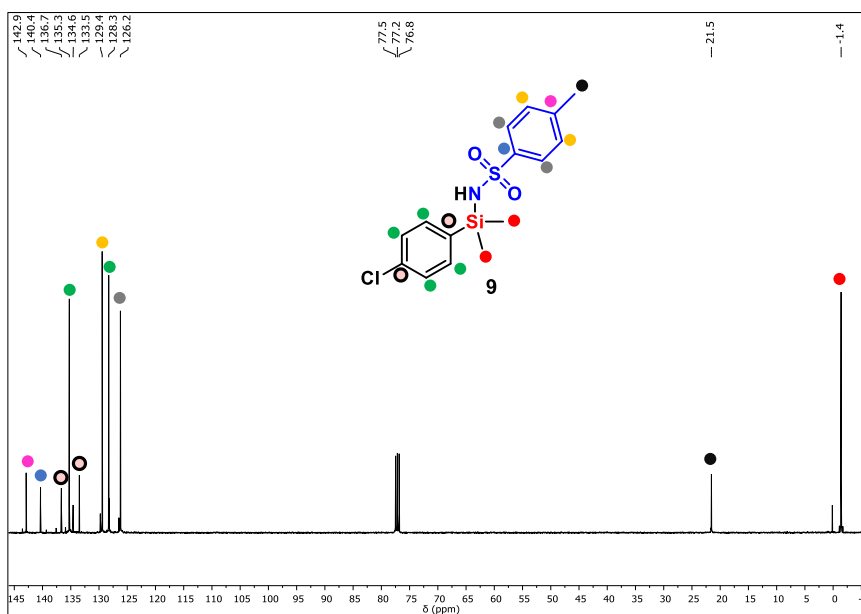
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto **8**.



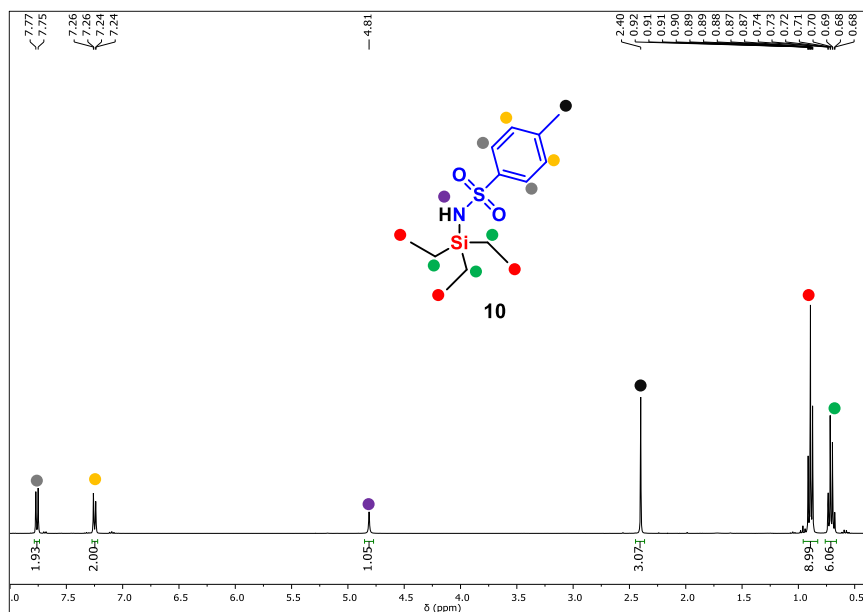
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 9.



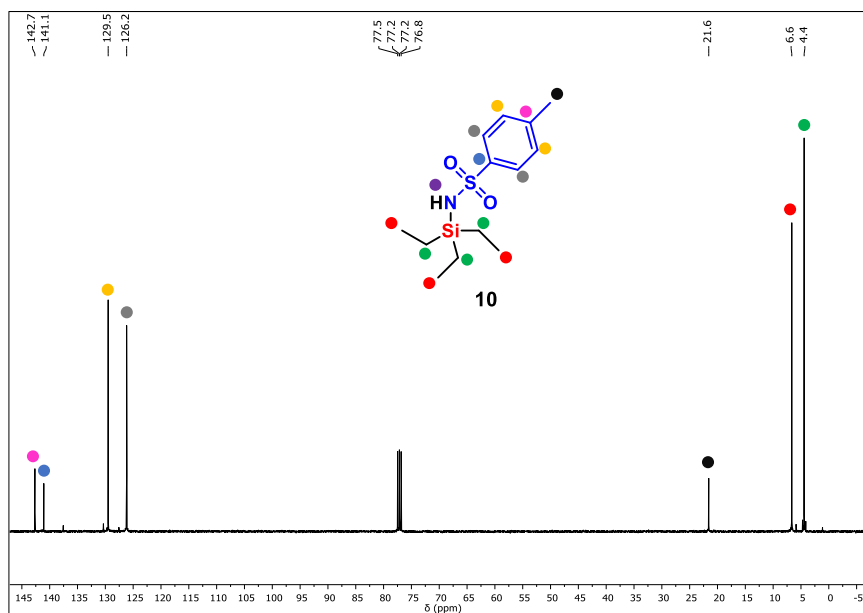
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 9.



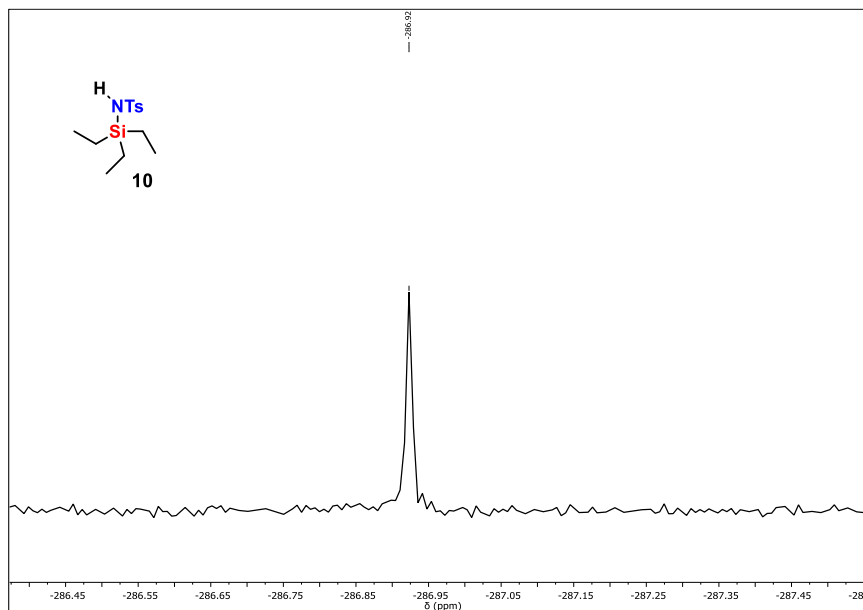
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **10**.



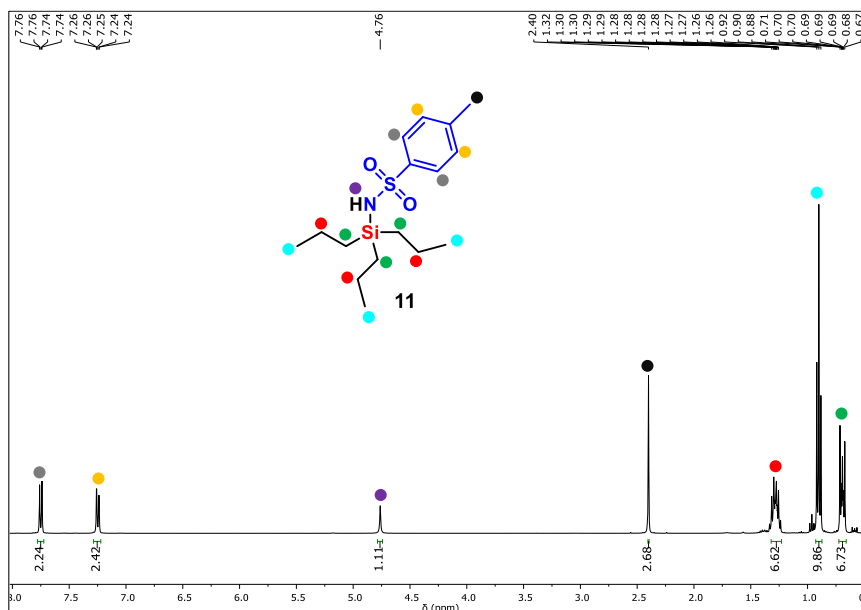
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **10**.



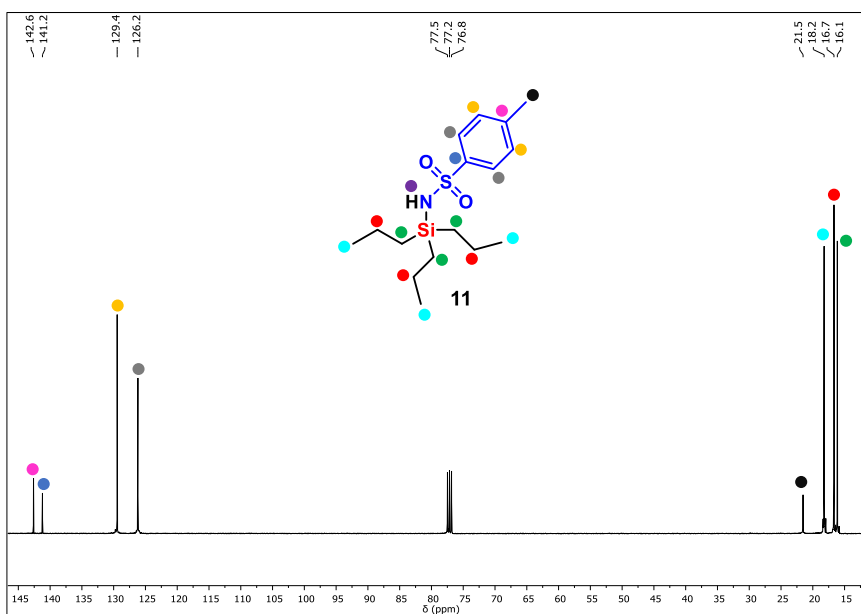
Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **10**.



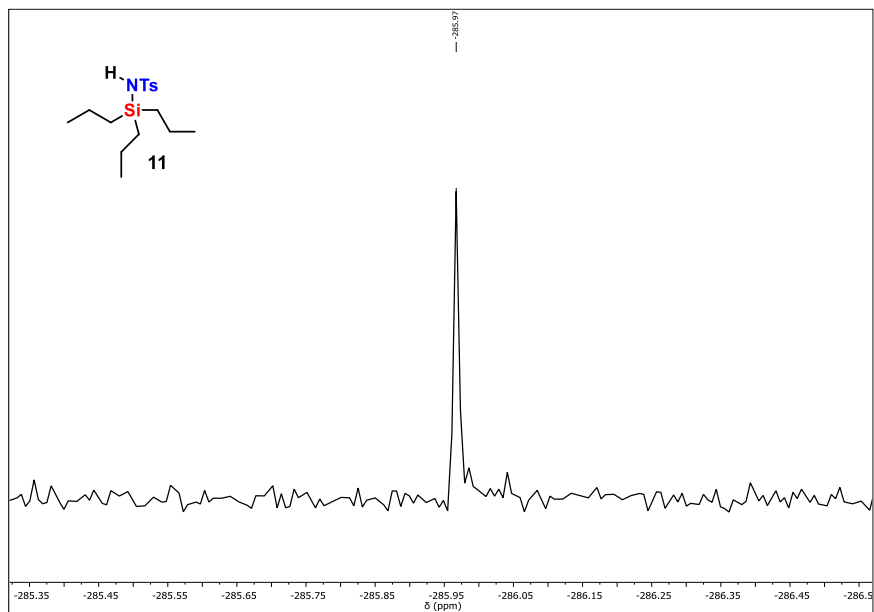
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **11**.



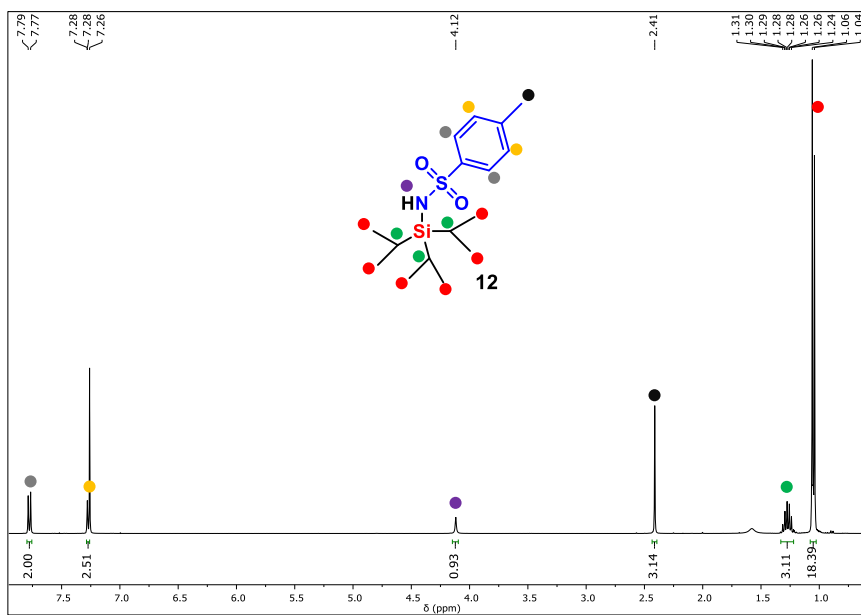
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **11**.



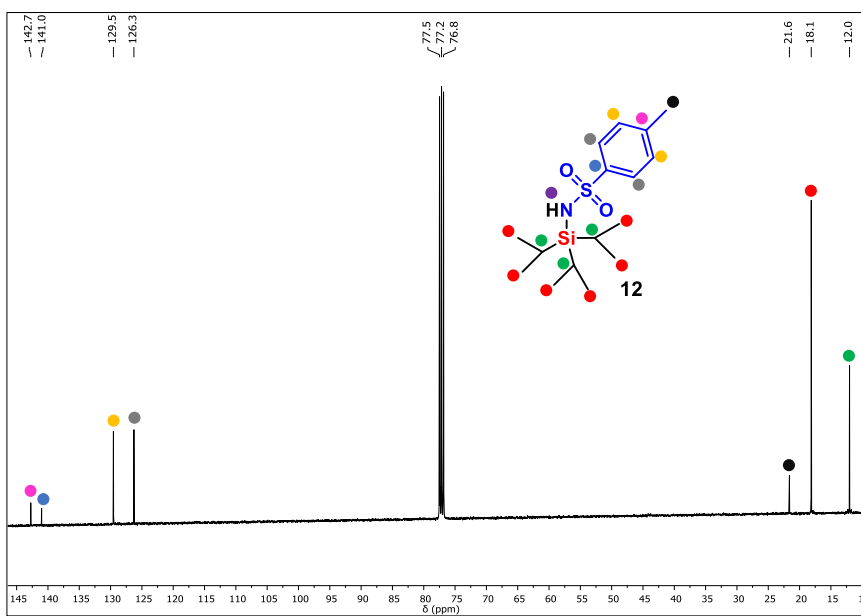
Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **11**.



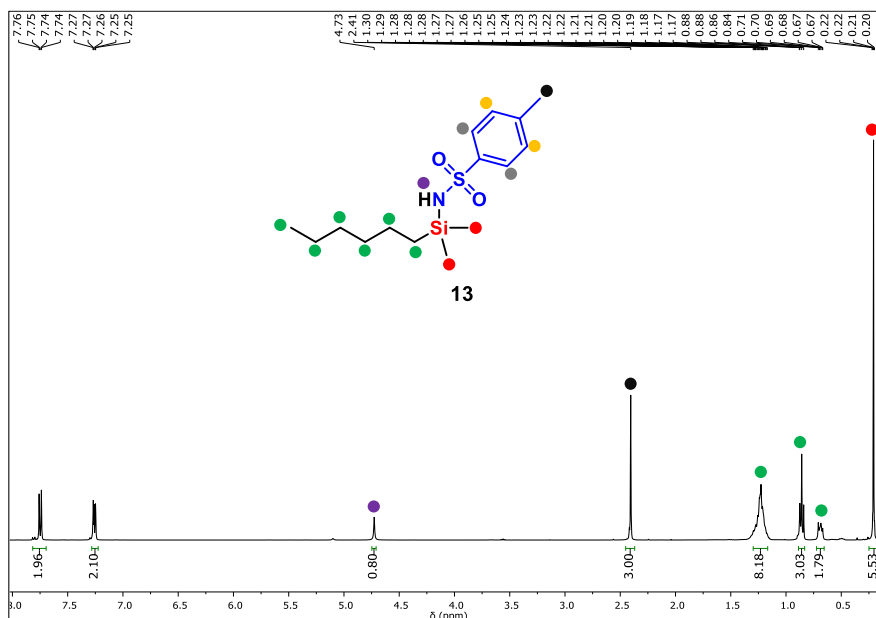
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **12**.



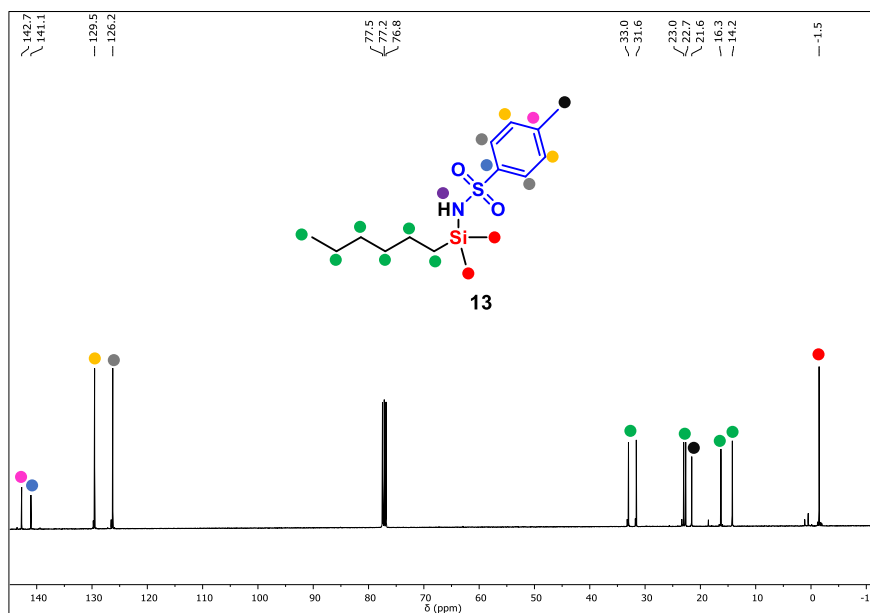
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **12**.



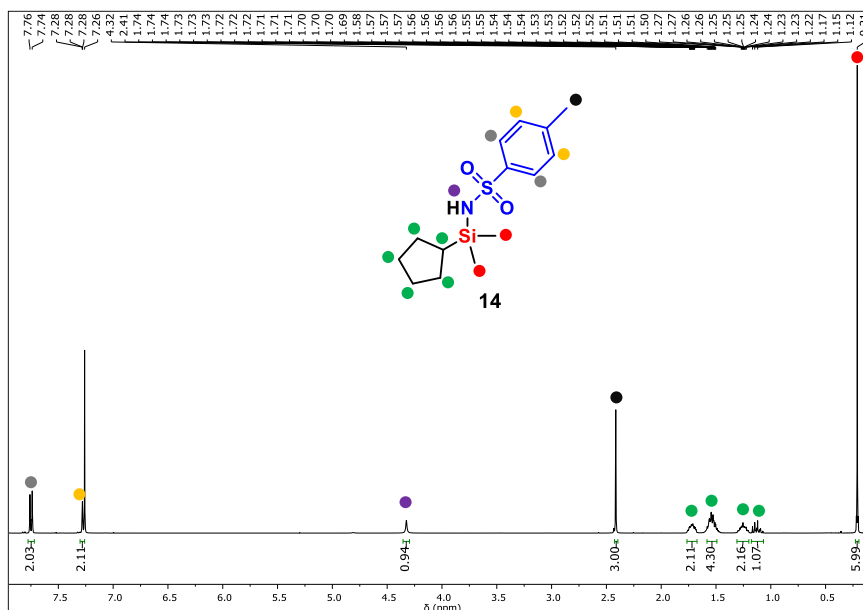
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **13**.



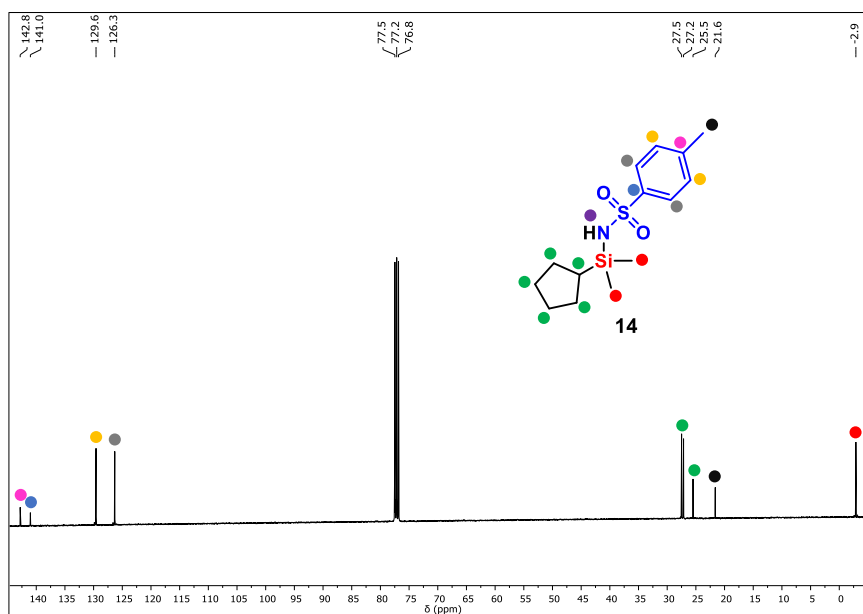
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **13**.



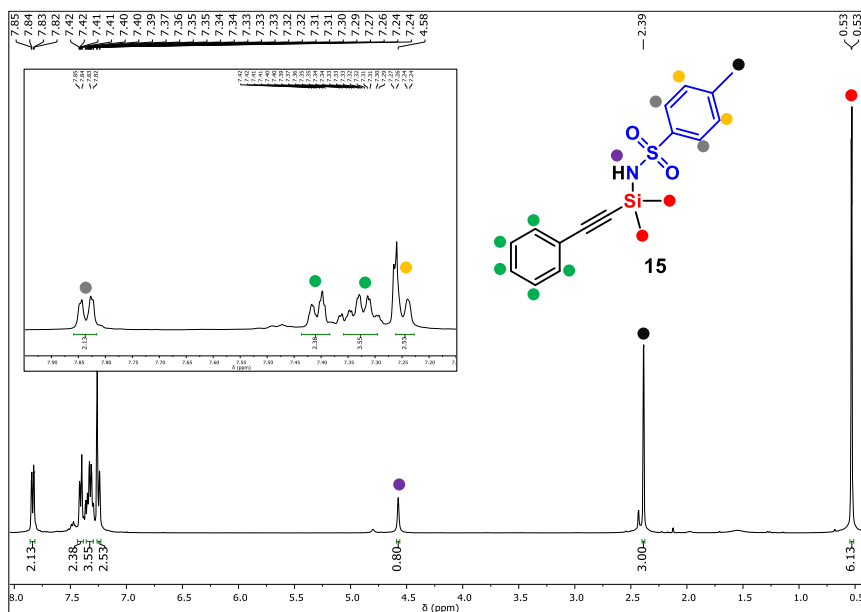
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **14**.



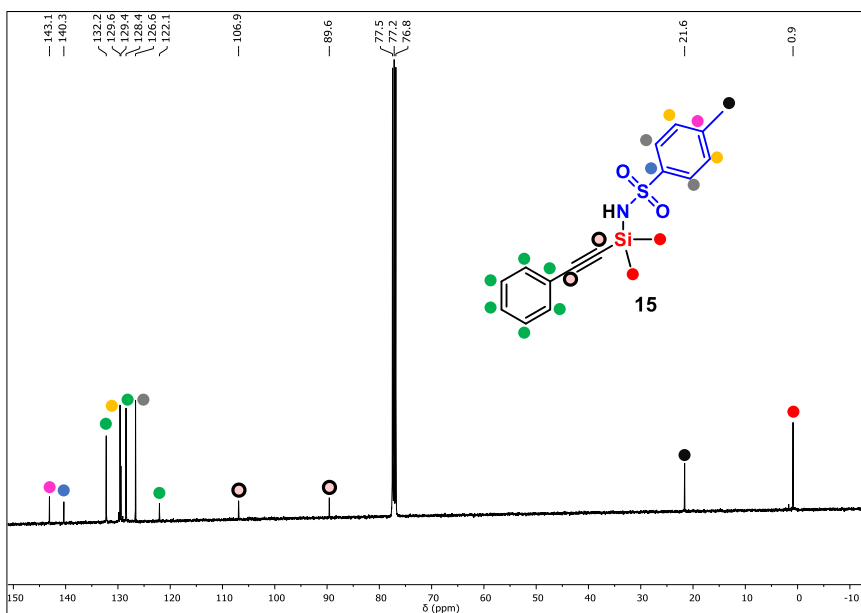
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **14**.



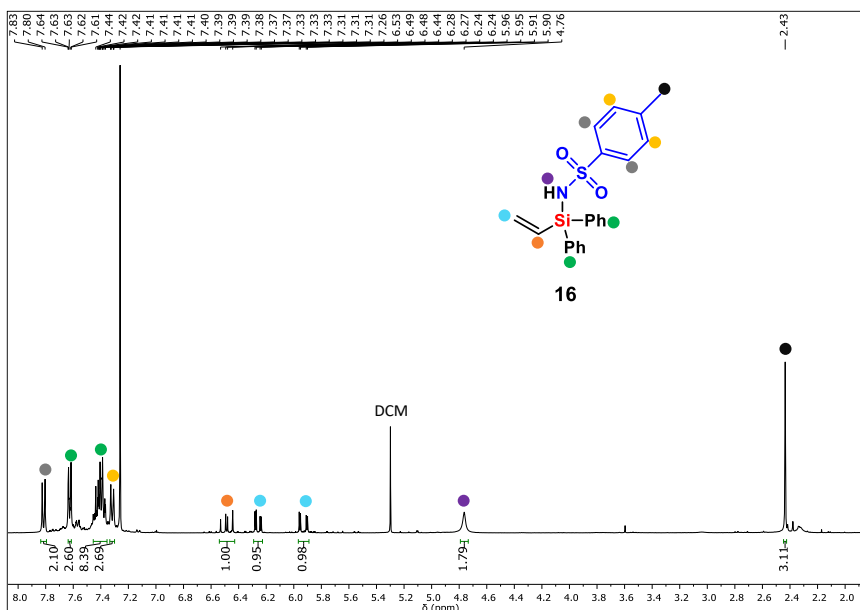
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **15**.



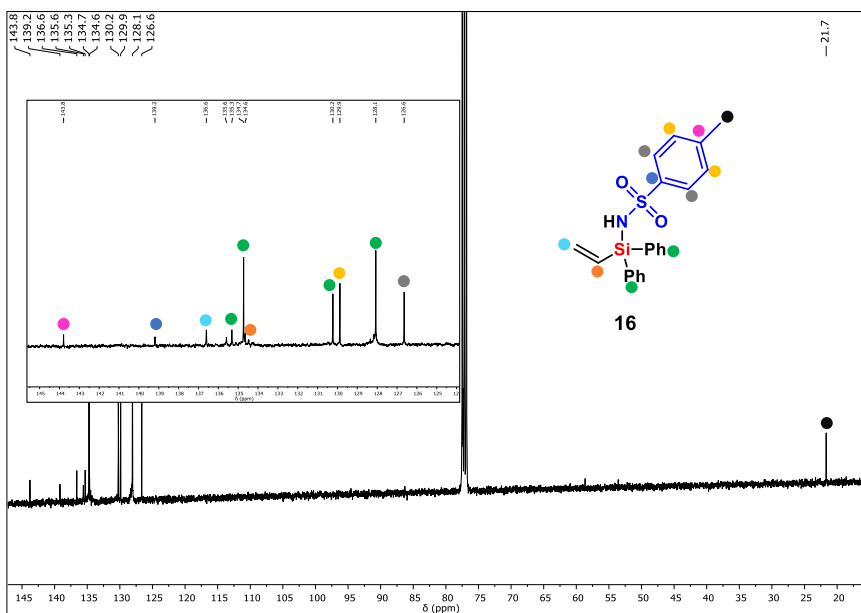
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **15**.



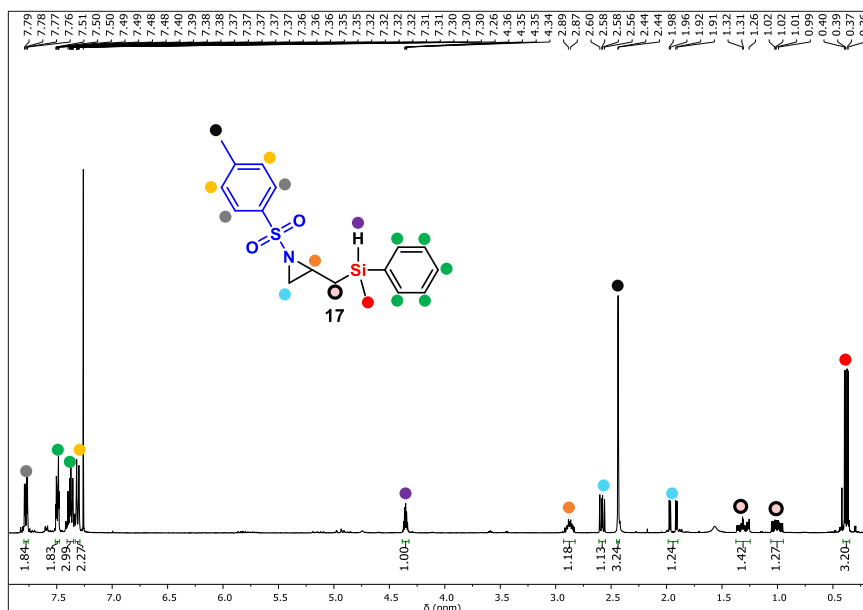
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 16.



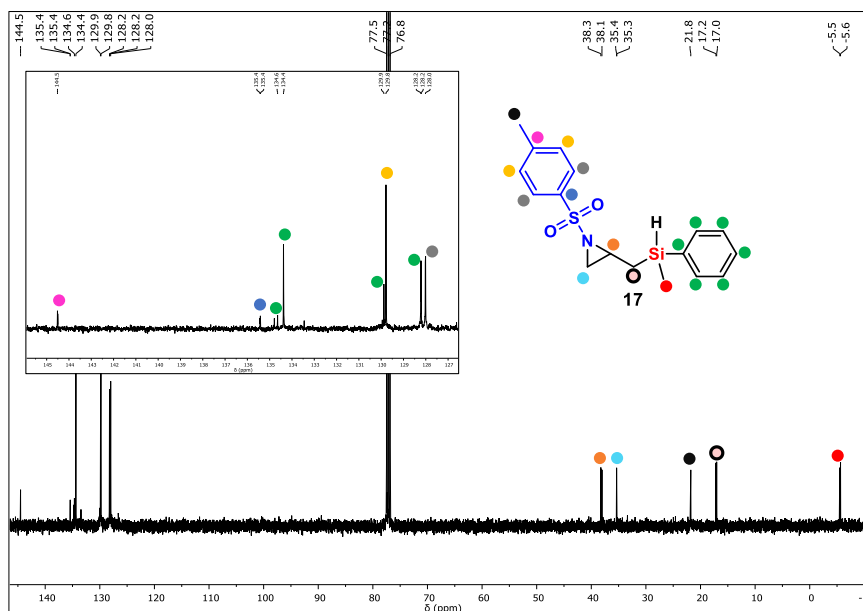
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 16.



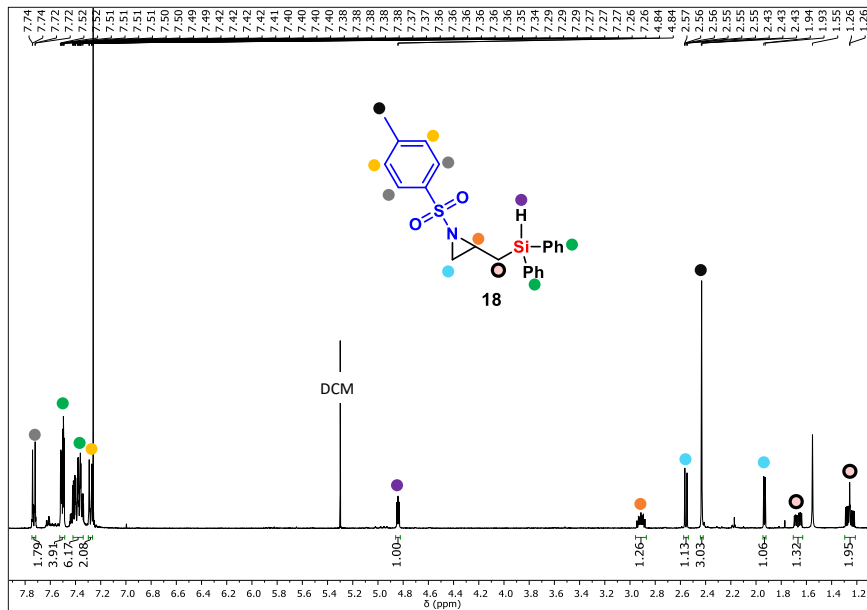
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **17**.



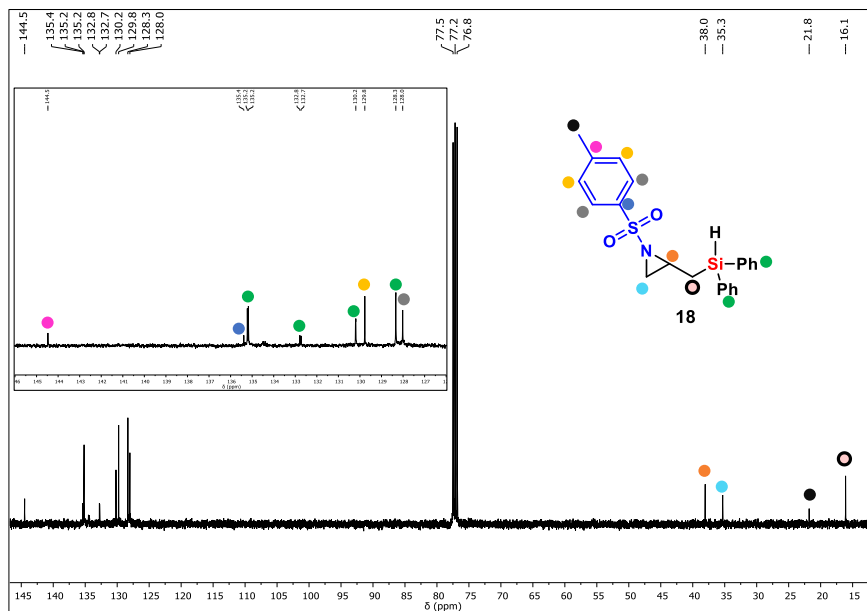
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **17**.



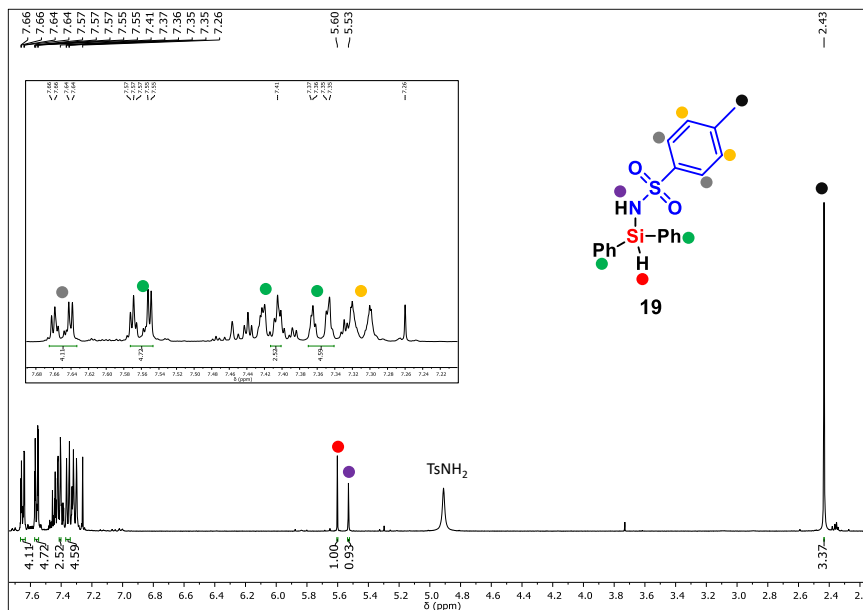
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **18**.



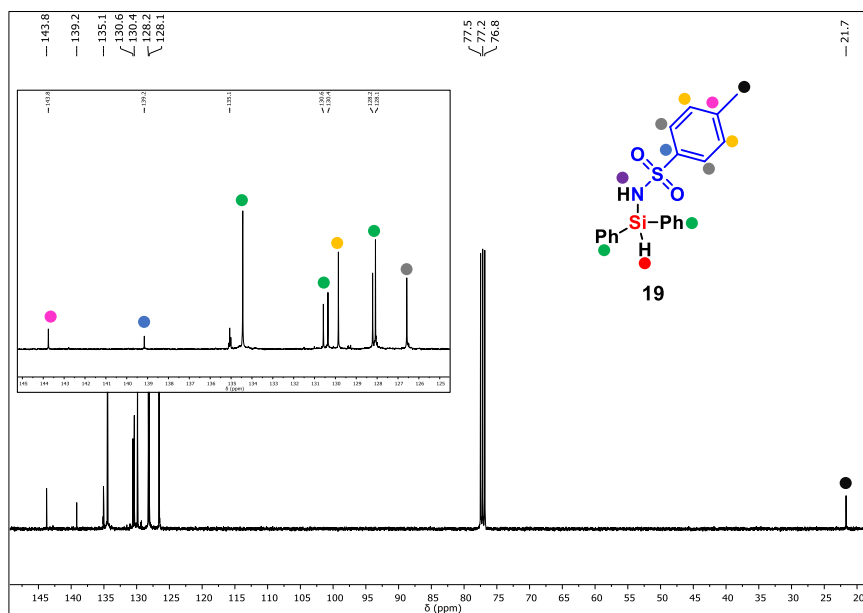
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **18**.



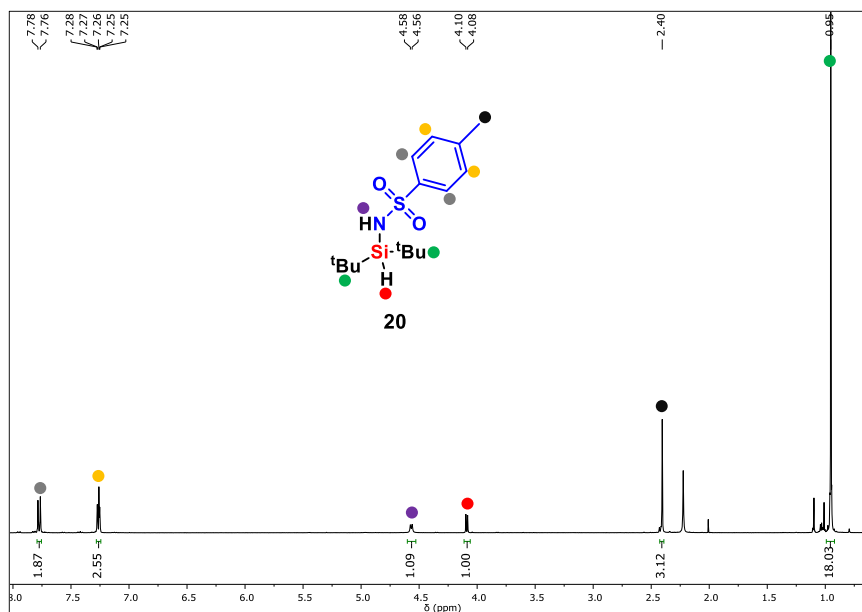
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **19**.



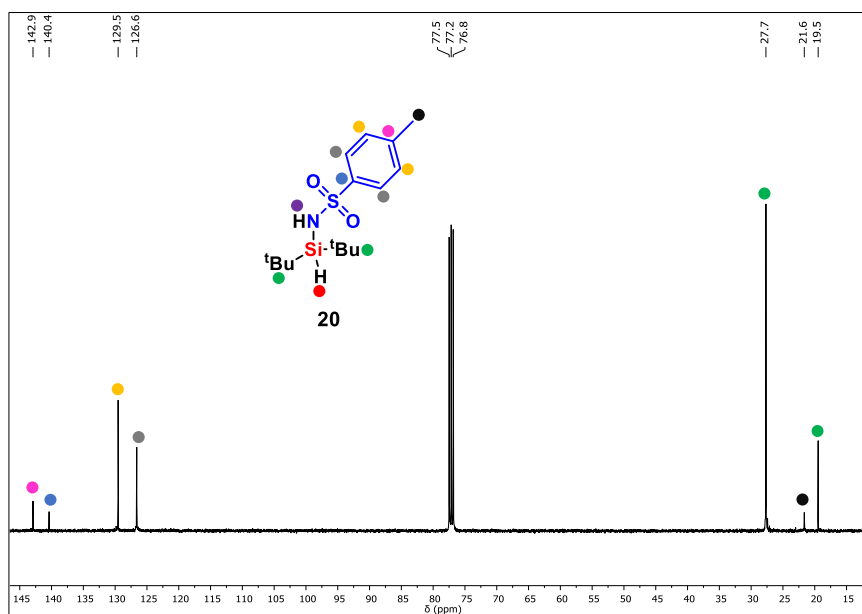
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **19**.



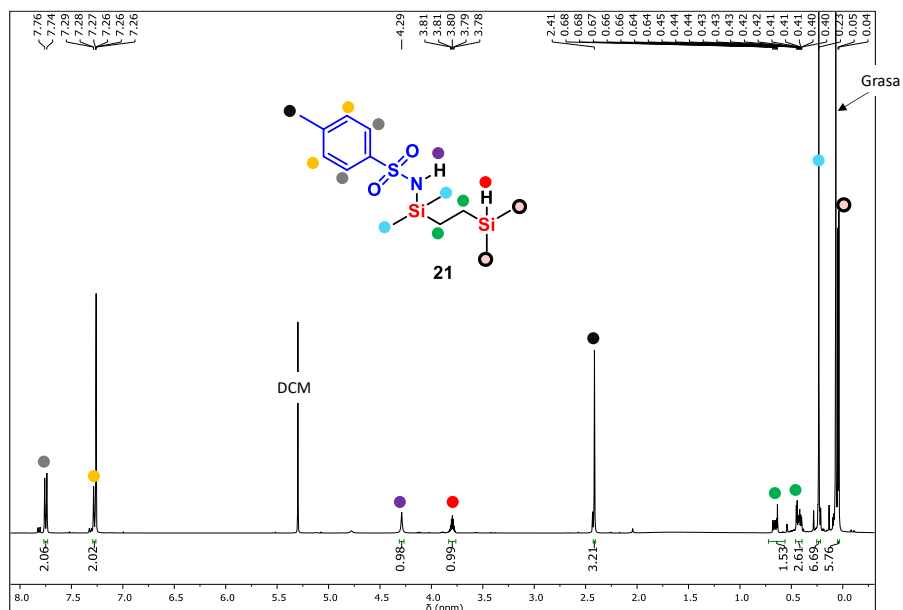
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **20**.



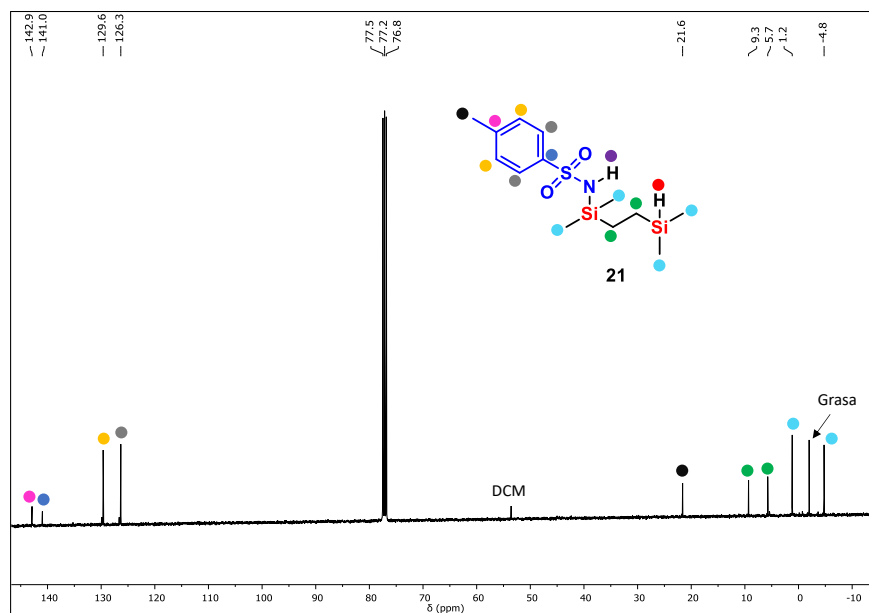
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **20**.



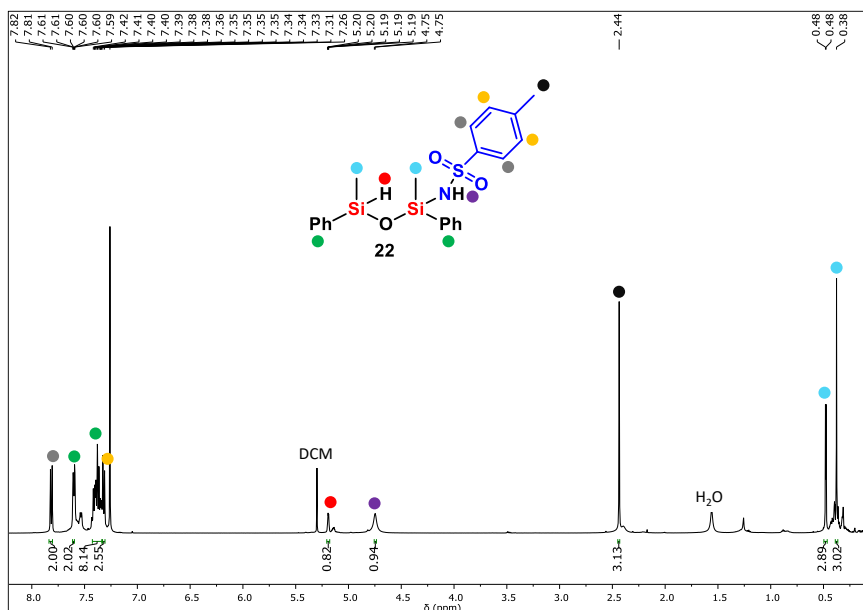
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **21**.



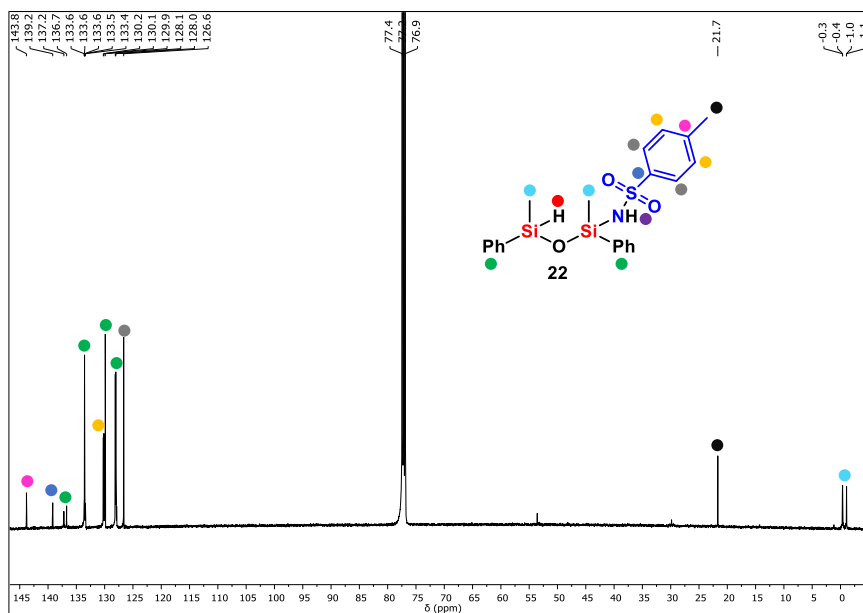
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **21**.



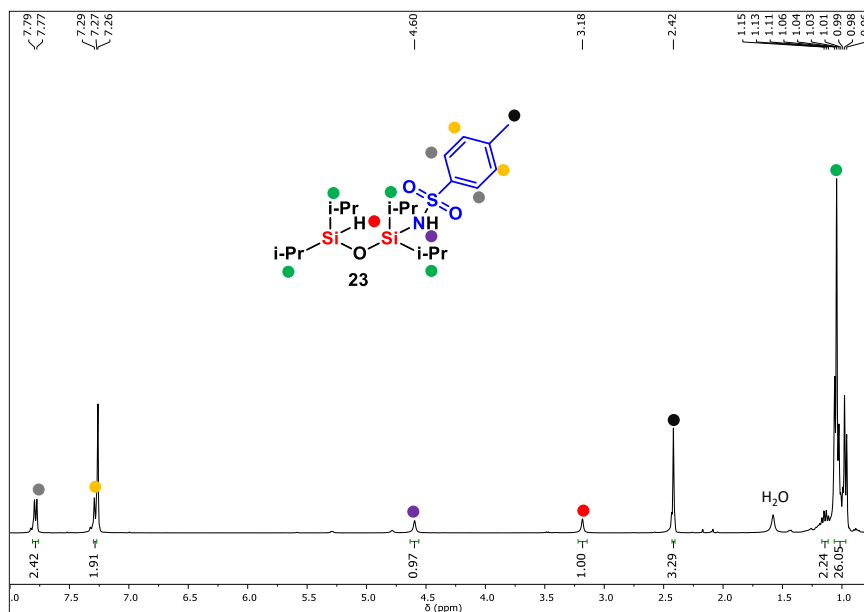
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **22**.



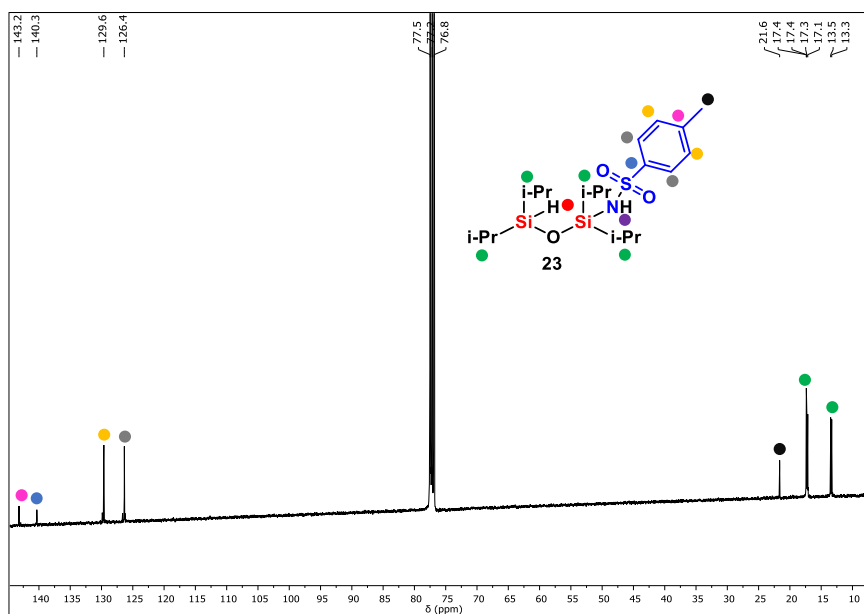
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **22**.



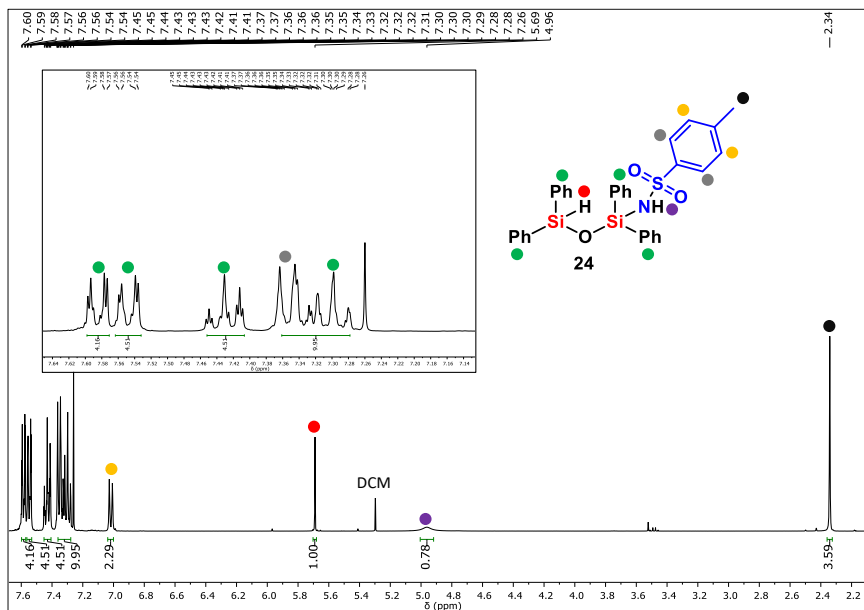
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **23**.



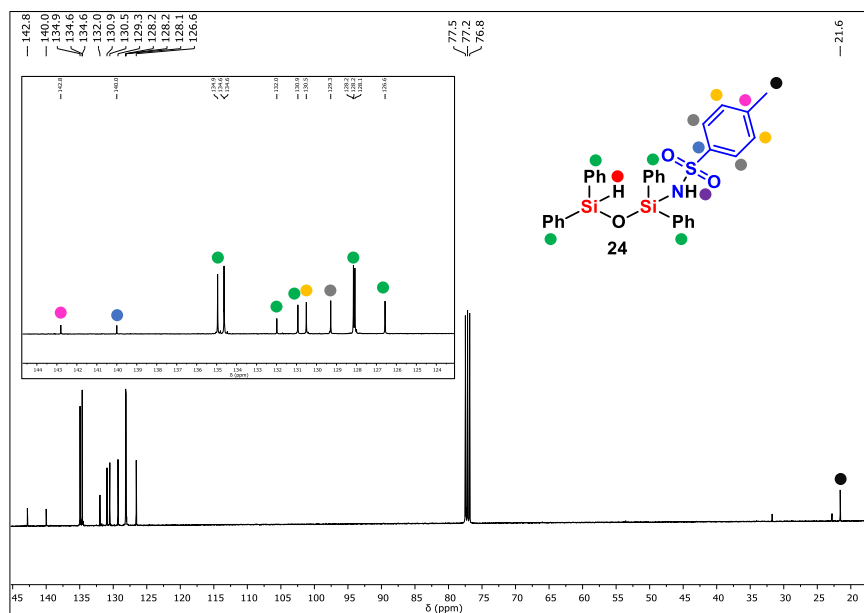
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **23**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **24**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **24**.





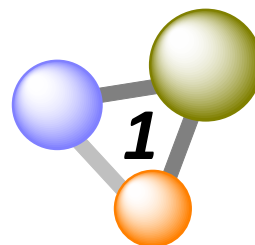
## **Capítulo II**

*Funcionalización de 1,3-Eninos mediante  
Transferencia de Nitreno*



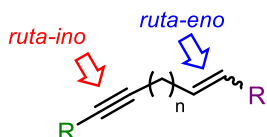
## *Introducción*





### 1.1. Eninos como sustratos

A pesar de la gran variedad de sustratos insaturados que han sido empleados en reacciones de funcionalización mediante transferencia de nitrenos o carbenos, son escasos los ejemplos que emplean eninos como material de partida. Los eninos poseen dos insaturaciones carbono-carbono, doble y triple, que confieren a la molécula un apreciable grado de nucleofilia (Figura 1), pudiendo reaccionar por ambos sitios (rutas -eno e -ino). Los eninos conjugados, como los 1,3-eninos, son los más comunes y se utilizan en numerosos procesos sintéticos.<sup>65</sup>

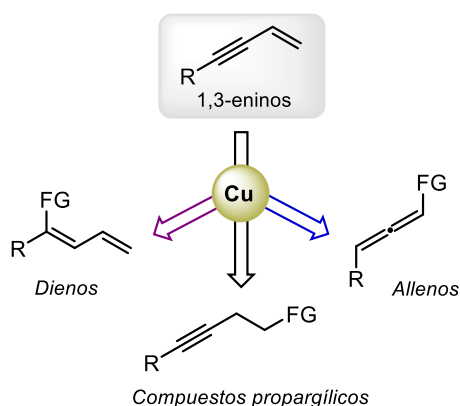


**Figura 1.** Posible reactividad de los eninos.

<sup>65</sup> a) Mömning, C. M.; Kehr, G.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Schirmer, B.; Grimme, S.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2414-2417; b) Arai, S.; Koike, Y.; Hada, H.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4522-4523; c) Ananikov, V. P.; Gordeev, E. G. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2332-2341; d) Liu, Y.; Nishiura, M.; Wang, Y.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5592-5593; e) Chen, G.; Wang, L.; Thompson, D. W.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 657-660.

## 1.2. Trabajos previos de funcionalización de 1,3-Eninos empleado catalizadores de cobre.

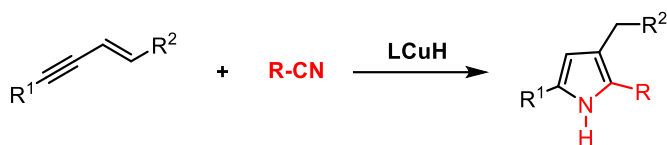
Los eninos puede funcionalizarse mediante varias metodologías, frecuentemente empleando catalizadores de cobre. Los productos más comunes obtenidos mediante el empleo de algunas de estas estrategias son compuestos propargílicos, alenos y dienos (Esquema 1). A continuación, se mencionan algunos ejemplos representativos de este tipo de reacciones.



**Esquema 1.** Trabajos previos de funcionalización de 1,3-eninos mediante el empleo de catalizadores de cobre.

### a) Hidrofuncionalización de 1,3-eninos.

El grupo de Buchwald<sup>66</sup> ha descrito un método eficiente para obtener pirroles polisustituídos a través de una reacción de acoplamiento enino-nitrilo catalizada por un hidruro de cobre (Esquema 2). Este sistema tolera sustituyentes tanto aromáticos como alifáticos y conduce a la formación de se obtiene una gran variedad de pirroles N-H con buenos rendimientos y altas regioselectividades.

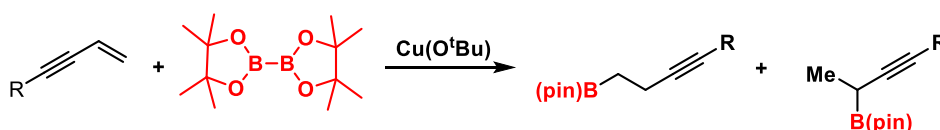


**Esquema 2:** Ejemplo de hidrofuncionalización de 1,3-eninos

<sup>66</sup> a) Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2016**, 353, 144-150; b) Zhou, Y.; Zhou, L.; Jesikiewicz, L. T.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9908-9914.

## b) Borofuncionalización de 1,3-eninos.

La monoborilación regioselectiva de 1,3-eninos ha sido desarrollada en la última década por varios grupos de investigación.<sup>67</sup> Así, el grupo de Ito desarrolló el primer ejemplo catalizado por Cu(I),<sup>67a</sup> observando un notable efecto del ligando en la regioselectividad. Este sistema proporcionó los primeros ejemplos de hidroborationes tipo 1,2, 1,4 y 3,4 cuando el 1,3-enino contiene un triple enlace interno (Esquema 3).



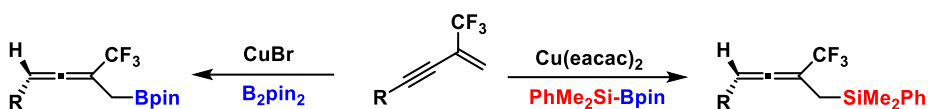
**Esquema 3.** Ejemplo de monoborilación regioselectiva de 1,3-eninos catalizada por Cu(O<sup>t</sup>Bu).

Cao y colaboradores<sup>67b</sup> han descrito la síntesis regioselectiva de homopropargilboronatos y homoalenilboronatos sustituidos con CF<sub>3</sub> a través de la reacción de protoborilación 1,2 o 1,4 de 1,3-eninos con sustituyente CF<sub>3</sub> en la posición 2, empleando B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> y catalizadores de cobre (CuOAc para las protoborilación 1,2 y CuCN para las protoborilación 1,4).

Recientemente el grupo Xu<sup>67d</sup> ha descrito nuevos avances en reacciones de 1,4-protoborilación y 1,4-protosililación. Para ello emplearon 1,3-eninos conjugados sustituidos con CF<sub>3</sub> en la posición 2 y CuBr o Cu(eacac)<sub>2</sub> como catalizador, para así obtener homoalenilboronatos y homoalenilsilanos funcionalizados respectivamente. Estos productos son ópticamente activos y

<sup>67</sup> a) Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778-2782; b) Li, J.; Liu, C.; He, J.; Xu, S.; Zhao, X.; Zhu, Y.; Cao, S. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1495-1501; c) Meng, F.; Haefner, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11304-11307; d) Yang, C.; Liu, Z.-L.; Dai, D.-T.; Li, Q.; Ma, W.-W.; Zhao, M.; Xu, Y.-H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1360-1367; e) Meng, F.-F.; Xue, Q.-Y.; Jiang, B.; Zhao, M.; Xie, J.-H.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2932-2936; f) Huang, Y.; del Pozo, J.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2643-2655.

se obtienen con rendimientos moderados y con un alto exceso enantiomérico (Esquema 4).

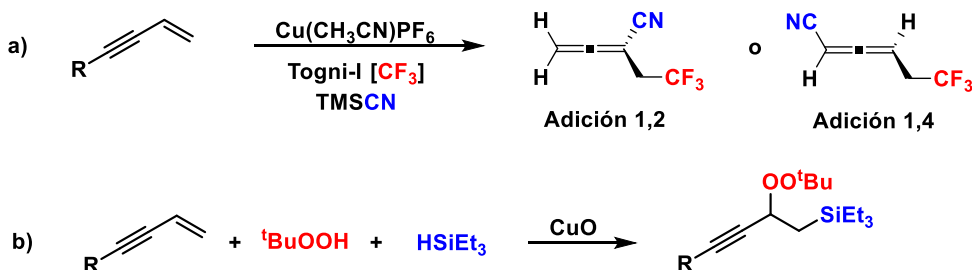


**Esquema 4.** Ejemplo de 1,4-protoborilación y 1,4-protosililación.

c) *Difuncionalización de radicales*

Liu y colaboradores desarrollaron un sistema basado en cobre para obtener la trifluorometilcianación regioselectiva de 1,3-eninos a partir de radicales. El sistema tolera grupos funcionales de diferente naturaleza y presenta como ventaja el acceso a la de difuncionalización tanto en las posiciones 1,2 como en las 1,4 de los 1,3-eninos (Esquema 5a).<sup>68a</sup>

El grupo de Xu,<sup>68b</sup> desarrolló un método de sililperoxidación, similar al anterior, donde llevó a cabo la difuncionalización del doble enlace de 1,3-eninos catalizada por el complejo de cobre, CuO. (Esquema 5b).



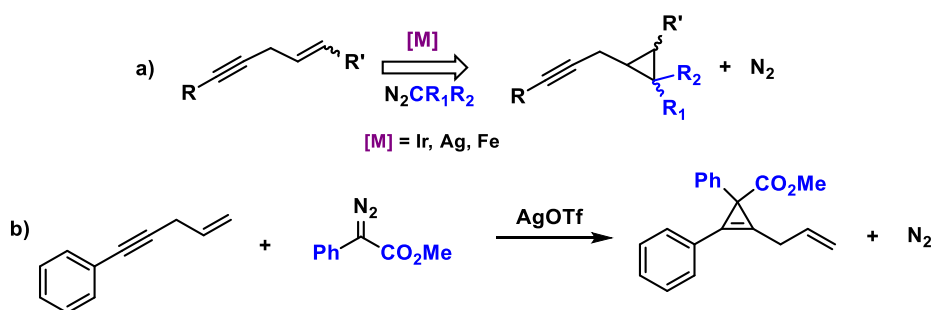
**Esquema 5:** a) Trifluorometilcianación regioselectiva de 1,3-eninos. b) Sililperoxidación del doble enlace de 1,3-eninos catalizada por el complejo de cobre (CuO).

<sup>68</sup> a) Wang, F.; Wang, D.; Zhou, Y.; Liang, L.; Lu, R.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7140-7145; b) Lan, Y.; Chang, X.-H.; Fan, P.; Shan, C.-C.; Liu, Z.-B.; Loh, T.-P.; Xu, Y.-H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7120-7125.

### 1.3. Trabajos previos de transferencia de carbenos a eninos

La transferencia de carbenos desde un diazocompuesto a 1,3-eninos es conocida, si bien no está muy desarrollada (Esquema 6). El primer ejemplo de esta transformación procede del grupo de Katsuki (2008), empleando un complejo de iridio (Ir-salen) y  $\text{N}_2\text{CHCOOt-Bu}$  como fuente de carbeno, orginando el ciclopropano derivado de la adición del carbeno al doble enlace del enino (Esquema 6a).<sup>69</sup> En 2012, el grupo de Carreira<sup>70</sup> describió un ejemplo de funcionalización de eninos, empleando complejos de Fe con ligandos porfirinas y generando el carbeno a partir de diazometano en KOH. En estas condiciones se obtuvo también el ciclopropano derivado. Finalmente, Plietker ha obtenido los correspondientes ciclopropanos en condiciones fotoquímicas o térmicas, en presencia de un carbonilo de hierro catiónico y diazoacetato de etilo como diazocompuesto.<sup>71</sup>

La funcionalización del triple enlace en lugar del doble enlace ha sido descrita por el grupo de Davies, usando  $\text{AgOTf}$  como catalizador, conduciendo al ciclopropeno correspondiente (Esquema 6b).<sup>72</sup>



**Esquema 6:** a) Ciclopropanación de eninos catalizados por complejos metálicos. b) Ciclopropenación de eninos catalizada por  $\text{AgOTf}$ .

<sup>69</sup> Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327-10337.

<sup>70</sup> Morandi, B.; Carreira, E. M. *Science* **2012**, *23*, 1471-1474.

<sup>71</sup> Picher, M. I.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 340-344.

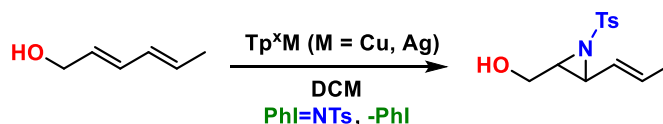
<sup>72</sup> Brio-nes, J. F.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3984-3987.

### 1.4. Antecedentes de adición del grupo nitreno a enlaces carbono-carbono dobles o triples

Como se ha mencionado en el *Capítulo 1* de esta Tesis Doctoral, nuestro grupo de investigación tiene experiencia en reacciones de transferencia del grupo nitreno a sustratos insaturados como las olefinas, dienoles, alquinos o alenos.

#### a) Dienoles

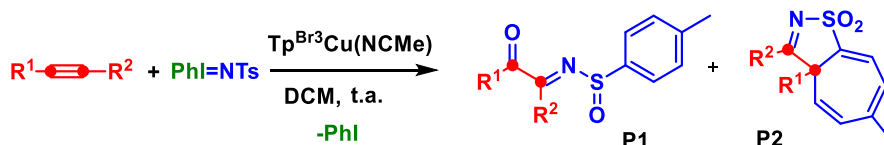
Nuestro grupo ha demostrado la capacidad catalítica de los complejos  $Tp^xM$  ( $M = Cu, Ag$ ) hacia la aziridinación de dienoles mediante transferencia de nitrenos. Estos complejos dirigen la transferencia del nitreno de forma selectiva al doble enlace que está cercano al grupo hidroxilo, obteniéndose así la aziridina derivada. Se obtuvieron muy buenas conversiones y selectividades especialmente con el catalizador  $[Tp^{*,Br}Ag]_2$ . Este sistema catalítico basado en plata conduce a la formación de vinilaziridinas empleando dienos no simétricos, con tolerancia a diferentes grupos funcionales y con elevadas regioselectividad y estereoselectividad (Esquema 7).<sup>73</sup>



Esquema 7: Aziridinación selectiva de dienoles.

#### b) Alquinos

A pesar del extenso estudio de los sistemas de aziridinación de enlaces dobles C=C o aminación de enlaces C-H en las últimas décadas, el estudio de



Esquema 8. Síntesis de Sulfenamidas e iso-Tiazoles a partir de alquinos internos

<sup>73</sup> a) Llavería, J.; Beltrán, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092-7095; b) Llavería, J.; Beltrán, A., Sameera, W. M. C.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342-5350.

reacciones de transferencia de grupos nitreno a enlaces triples era desconocido hasta el año 2017, cuando nuestro grupo de investigación describió el primer ejemplo de esta transformación.<sup>74</sup> El complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  resultó ser el más activo para la transferencia de nitrenos a alquinos, dando lugar a la formación de sulfinamidas e isotiazoles utilizando  $\text{PhI}=\text{NTs}$  como fuente de nitreno (Esquema 8).

El producto P1 proviene de la reducción del azufre, de S(VI) a S(IV), y la correspondiente transferencia de un átomo de oxígeno al átomo de carbono del alquino. El otro compuesto, P2, deriva de la inserción de un átomo de carbono del alquino en el anillo aromático del grupo N-tosilo. Estos dos productos se generan cuando se emplea alquinos internos; cuando se emplean alquinos terminales, la reacción es selectiva hacia el derivado imínico abierto, obteniéndose únicamente P1 con buenos rendimientos (Esquema 8).

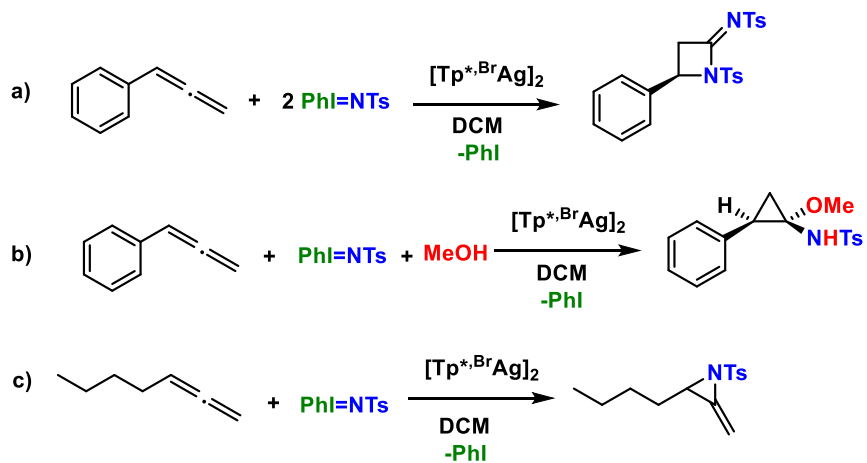
### c) Alenos

A diferencia con las olefinas, el uso de alenos en el campo de la transferencia de nitrenos catalizada por complejos metálicos está muy poco desarrollado. De hecho, dicha transferencia, de tipo intermolecular, de un grupo nitreno a alenos era desconocida hasta que en 2020 nuestro grupo de investigación describió el primer ejemplo de esta transformación, empleando  $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$  como catalizador. Cuando el aleno contiene sustituyentes aromáticos la reacción conduce a la formación de azetidinas. Este producto deriva de la transferencia de 2 grupos nitrenos al sustrato de partida (Esquema 9a). Cuando al medio de reacción se añade un alcohol como nucleófilo, es posible atrapar el intermedio de reacción que se forma generando un aminociclopropano (Esquema 9b). Finalmente, cuando el sustituyente del aleno es alifático, la reactividad cambia de tal forma que el producto de la reacción es una metilenziridina (Esquema 9c).<sup>75</sup>

---

<sup>74</sup> Rodríguez, M. R.; Beltrán, Á.; Mudarra, A. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842-12847.

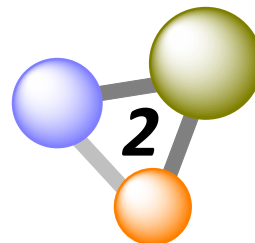
<sup>75</sup> Rodríguez, M. R.; Besora, M.; Molina, F.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13062-13071.



Esquema 9. Síntesis de Azetidinas, Aminociclopropanos y Metilenaziridinas.

*Objetivo*



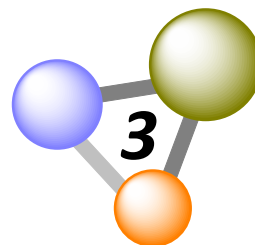


Dado el conocimiento sobre transferencia de nitrenos a olefinas y alquinos, y de la ausencia de ejemplos previos, el objetivo de este capítulo es estudiar la reactividad que presentan los 1,3-eninos frente a la transferencia catalítica de nitrenos.

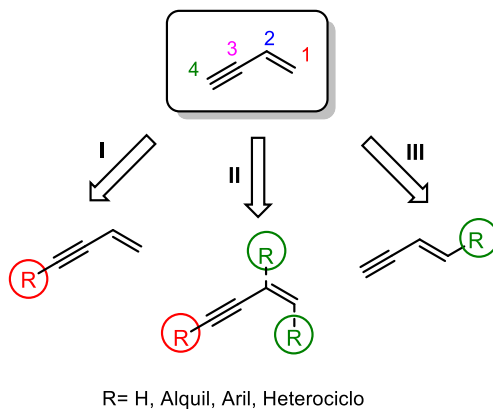


## *Resultados y Discusión*





Los 1,3-eninos presentan las insaturaciones -eno e -ino insaturadas. El 1,3-enino más simple es el but-1-en-3-ino, al que se le asigna la numeración de los átomos de carbono que se muestra en el Esquema 10. Se empleará esta numeración de manera general, si bien los distintos sustituyentes (Esquema 10) pudieran variar dicha numeración, de acuerdo con las reglas de nomenclatura vigente. En este capítulo se han empleado tres tipos de 1,3-eninos con las sustituciones que se muestran en dicho Esquema.

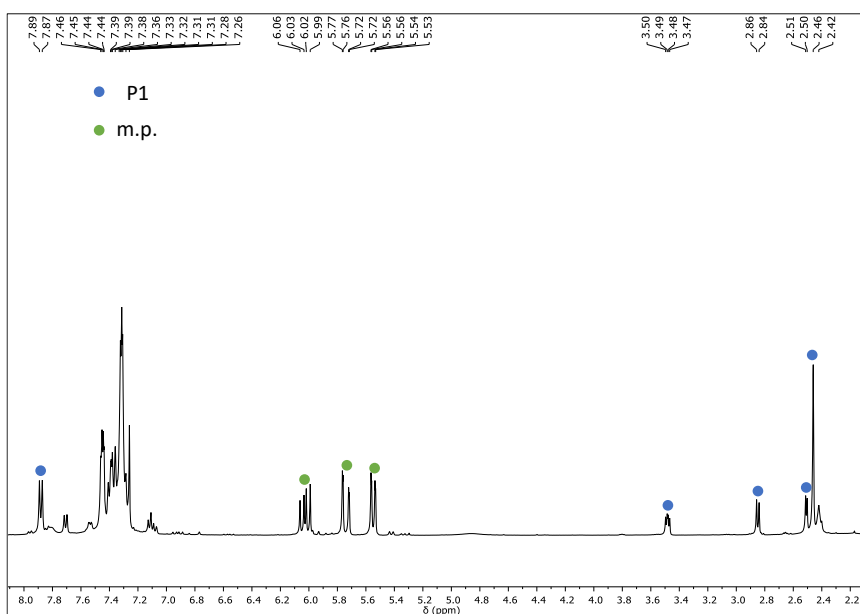


**Esquema 10:** 1,3-Eninos empleados en este Capítulo.

### 3.1. Transferencia del grupo nitreno a but-3-en-1-in-1-ilbenceno

Para la primera aproximación se seleccionó como sustrato modelo el but-3-en-1-in-1-ilbenceno, y el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador ya que presenta una alta actividad catalítica en reacciones de transferencia del grupo nitreno sustratos insaturados.<sup>73,74,75</sup> De manera análoga a trabajos ya descritos con este catalizador, éste se disolvió en DCM rigurosamente seco, para añadir secuencialmente el enino y por último la fuente de nitreno seleccionada,

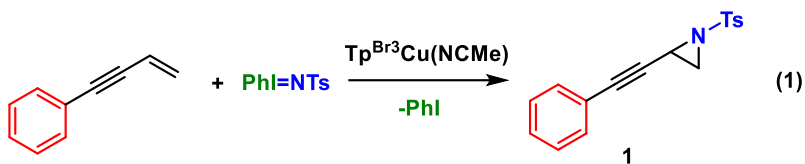
Phi=NTs. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se dejó de observar sólido en suspensión, aproximadamente 1 h. Entonces se evaporaron los volátiles a presión reducida y el residuo se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 2), en el que se observan señales características de un nuevo producto, con un sistema de spín AMX formado por dos dobletes a 2.50 y 2.85 ppm y un doblete a 3.47 ppm, además de las señales características del grupo tosilo y del fenilo. El sistema AMX es muy similar al que presentan los anillos de aziridina con tres protones, que se han descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación.<sup>34</sup> Además del nuevo compuesto, se observan señales del enino de partida y de tosilamina, ésta última derivada de la descomposición del Phi=NTs.<sup>26,76</sup> El espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  corroboró dicha



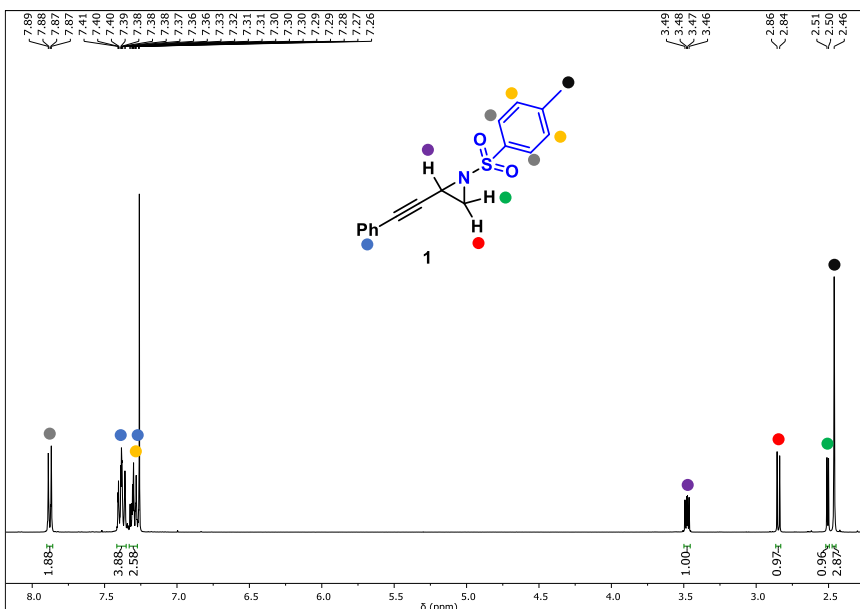
**Figura 2:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del crudo de la reacción entre *but-3-en-1-in-1-ilbenceno* y Phi=NTs catalizada por  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

<sup>76</sup> a) Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348; b) Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó; Ecofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2216-2223.

propuesta, además de evidenciar que el enlace triple carbono-carbono permaneció inalterado tras la reacción de incorporación del nitreno.

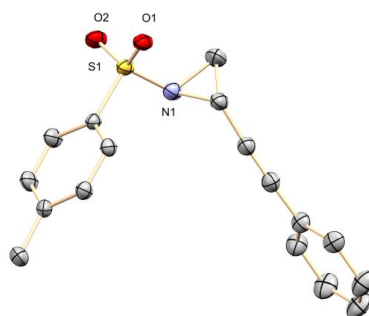


La aziridina **1** (Ecuación 1) pudo purificarse mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y una fase móvil EtOAc:n-hexano en relación volumétrica 1:5. La Figura 3 presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto puro.



**Figura 3:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **1**.

Para su cristalización el producto se disolvió en la mínima cantidad posible de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se le añadió n-hexano, reduciendo el volumen final a presión reducida hasta la aparición de una leve turbidez en el medio. Por enfriamiento de esta disolución a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  se obtuvieron cristales únicos aptos para el estudio de difracción de rayos X (Figura 4).

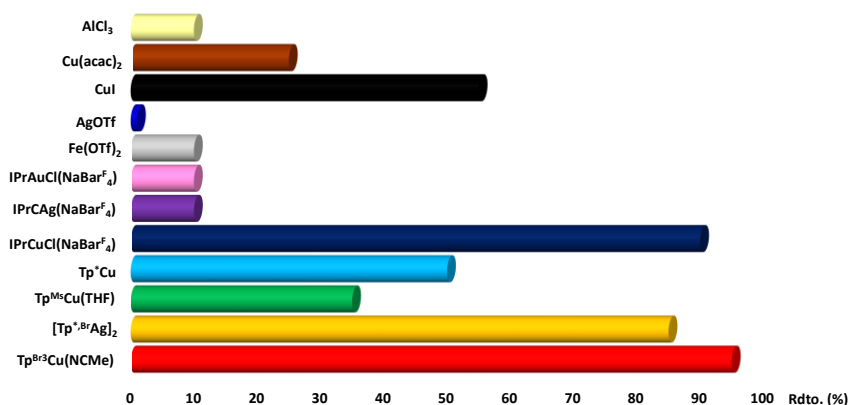


**Figura 4.** Diagrama ORTEP del producto **1**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

### 3.1.1. Optimización de la reacción catalítica

#### 3.1.1.1. Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas

Dado que no hay precedentes en la bibliografía sobre transferencia del grupo nitreno a 1,3-eninos, se decidió evaluar un conjunto de potenciales catalizadores que han sido descritos para dicha transferencia a otros sustratos. Es el caso de complejos de Cu, Ag y Au con ligandos  $Tp^x$  (hidrotrispirazolilborato) o NHC (Carbeno N-Heterocíclico), y de diversas sales y complejos de Cu, Ag, Al o Fe. Como se aprecia en la Figura 5, todos los precursores catalíticos han generado la propargil-aziridina **1**, en mayor o menor rendimiento. Los catalizadores más activos encontrados son



**Figura 5:** Relación de productos obtenidas en la reacción de transferencia del grupo nitreno a but-3-en-1-yn-1-ilbenceno catalizada por distintas fuentes metálicas.

I<sub>Pr</sub>CuCl(NaBar<sup>F</sup><sub>4</sub>) y Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) (89% y 95% respectivamente). Los análogos de Ag y Au, I<sub>Pr</sub>AgCl(NaBar<sup>F</sup><sub>4</sub>) e I<sub>Pr</sub>AuCl(NaBar<sup>F</sup><sub>4</sub>), proporcionan muy baja actividad catalítica, con rendimientos por debajo del 10%. Las sales con carácter ácido de Lewis, como AlCl<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>2</sub> o AgOTf, tampoco ofrecieron una actividad elevada en esta transformación. En cambio, el complejo dinuclear [Tp<sup>\*,Br</sup>Ag]<sub>2</sub> proporcionó buenos resultados, dando lugar a la formación del producto **1** con un rendimiento del 84%. En cuanto a los otros complejos de cobre con ligandos Tp<sup>x</sup>, el empleo de Tp<sup>Ms</sup> o Tp<sup>\*</sup> que suponen una modificación sustancial de las propiedades estéricas o electrónicas respecto al Tp<sup>Br3</sup>, condujo a rendimientos moderados bajos.

### 3.1.1.2. Estudio de otras variables del sistema

Una vez seleccionado el complejo Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) como catalizador se optimizaron otras variables como la temperatura, la fuente de nitrógeno o la carga de catalizador.

**Tabla 1:** Estudio de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>

Ent.	Cat. mol (%)	1,3-Enino <sup>[c]</sup> (Equiv.)	Fuente de Nitrógeno	Procedimiento	Disol.	T (°C)	Rdto. <b>1</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	>98
2	2	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	42
3	5	4	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	90
4	5	3	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	95
5	5	1	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	33
6	5	3	PhI=NTs	1 porción	NCMe	t.a.	89
7	5	3	PhI=NTs	1 porción	DCM	0	84
8	5	3	PhI=NTs	1 porción	DCM	60	75
9	5	3	PhI=NTs	"in situ"	DCM	t.a.	17
10	5	3	Cloramina-T	1 porción	DCM	t.a.	<5
11	5	3	PhI=NTs + BHT	1 porción	DCM	t.a.	65

[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de PhI=NTs, 6 mL de disolvente, 1h. [b]Los rendimientos son determinados por RMN de <sup>1</sup>H usando el 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. [c]Sustrato utilizado en el estudio: but-3-en-1-in-1-ilbenceno.

Como se puede observar en la Tabla 1 (Entrada 2) una disminución de la carga de catalizador hasta el 2% hace que el rendimiento baje a la mitad (42%) (Tabla 1, Entrada 2). Seguidamente se estudió la relación PhI=NTs:1,3-enino (Tabla 1, Entradas 3 y 4), siendo la relación 1:5 (Tabla 1, Entrada 1) la que mayor rendimiento produjo (>98%). Una relación estequiométrica

PhI=NTs:1,3-enino = 1:1, (Tabla 1, Entrada 5) hace que el rendimiento disminuya hasta un 33%. Se tomó como más adecuada la relación 1:3 pues consume menos enino y da un rendimiento muy próximo a la de 1:5.

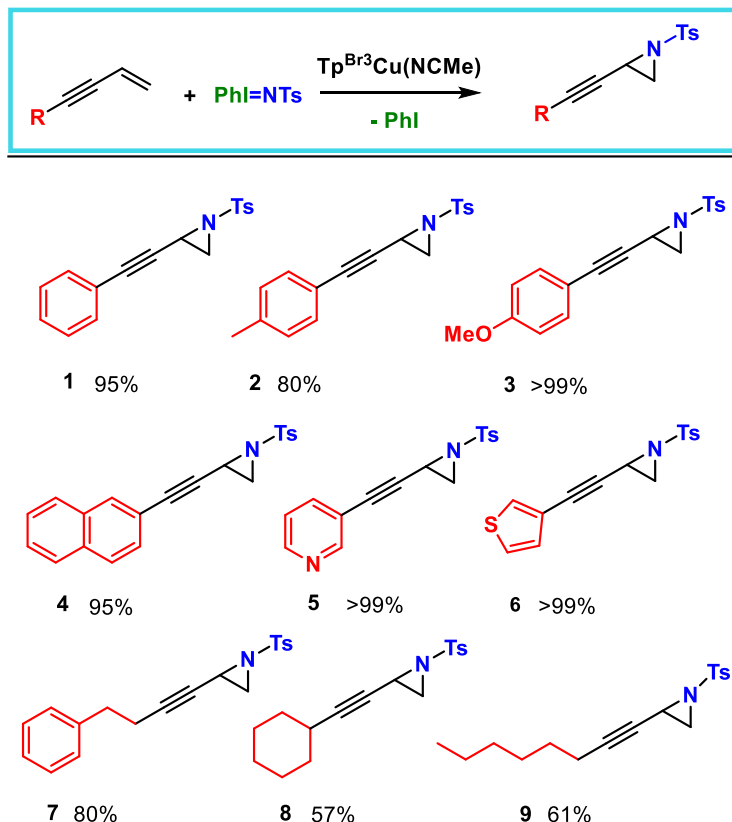
Al emplear acetonitrilo como disolvente no se consiguió mejorar el rendimiento de la reacción (89%) (Tabla 1, Entrada 6). Tanto al aumentar la temperatura a 60 °C (Tabla 1, Entrada 8) como al disminuir la temperatura a 0 °C (Tabla 1, Entrada 7) el rendimiento sigue siendo menor que cuando la reacción se realiza a temperatura ambiente (Tabla 1, Entrada 4).

Por otro lado, se realizó la transferencia del grupo nitreno generando la fuente de nitreno *in situ* con mezclas de TsNH<sub>2</sub> y (diacetoxiyodo)benceno, PhI(OOCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, pero el rendimiento disminuyó hasta un 17% (Tabla 1, Entrada 9). El empleo de otra fuente de nitreno como la cloramina-T (Tabla 1, Entrada 10) o la adición de un aditivo como el BHT (Tabla 1, Entrada 11) no mejoraron el rendimiento de la reacción.

Tras este estudio, las condiciones óptimas que se emplearán en los siguientes apartados son las de la Entrada 4 de la Tabla 1.

### **3.1.2. Extensión de la reacción catalítica de transferencia de nitreno a 1,3-eninos con sustituyentes en las posiciones 1, 2 o 4**

Para evaluar el alcance de esta transformación en primer lugar se emplearon 1,3-eninos con un sustituyente en el triple enlace (posición 4, Esquema 11). El uso de sustituyentes de tipo aromático condujo a la formación de las propagil-aziridinas con rendimientos muy altos, tanto para arilos (**1-4**), como para heterociclos como la piridina o el tiofeno (**5-6**). Cuando el sustituyente contiene un carbono sp<sup>3</sup> los rendimientos varían entre el 80% para un grupo bencílico (**7**) hasta el 60% observado con cicloalquilos y alquilos. (**8-9**). En todos los casos la selectividad es completa hacia el doble enlace carbono-carbono, a pesar de la presencia de nucleófilos como el triple enlace o los heteroátomos, que son susceptibles de interaccionar con el intermedio de cobre-nitreno.

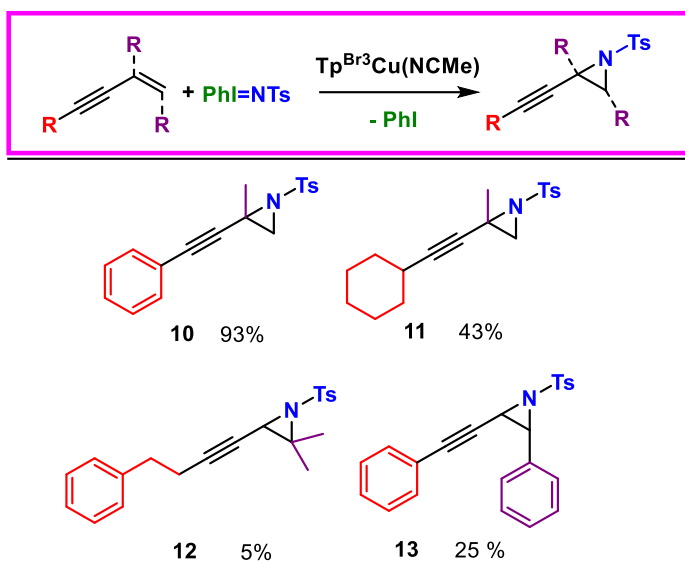


[a] Condiciones de reacción [Cat.]:[Ph=NTs]:[1,3-Enino] =1:20:60, en DCM a t.a. durante 1 hora. Rendimientos determinados por RMN de  $^1H$  usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

**Esquema 11:** Extensión de la reacción de transferencia de nitreno a 1,3-eninos con sustituyente en la posición 4.<sup>[a]</sup>

El siguiente grupo de sustratos contenía sustituyentes tanto en el grupo -eno como en el ino. (Esquema 12). La presencia de un fenilo en el triple enlace y un metilo en el doble enlace conduce a la aziridina **10** con un rendimiento del 93%, rendimiento que decae hasta el 43% al cambiar el fenilo por un ciclohexilo (**11**). La sustitución en la posición 1 parece afectar negativamente a los rendimientos, ya sea con un sustituyente arilo o alquilo (**12**, **13**). Para obtener información sobre si esta disminución del rendimiento se debía a factores estéricos del hueco catalítico, se realizó el experimento conducente a la aziridina **13** empleando como catalizador el complejo  $Tp^{Ms}Cu(THF)$ , que tiene un ligando muy voluminoso, disminuyendo el rendimiento hasta el 5%.

Ello permite proponer una influencia importante del tamaño del hueco catalítico en esta transformación.



[a] Condiciones de reacción [Cat.]:[Ph=NTs]:[1,3-Enino] =1:20:60, en DCM a t.a. durante 1 hora. Los rendimientos son determinados por RMN de  $^1H$  usando el 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

**Esquema 12:** Extensión de la reacción de transferencia de nitreno a 1,3-eninos con sustituyente en la posición C1, C2 o C4.<sup>[a]</sup>

### 3.2. Transferencia del grupo nitreno a (*E*)-but-1-en-3-in-1-ilbenceno

Un último grupo de 1,3-eninos empleado en este estudio lo conforman aquellos sin sustituyente en la posición 4, es decir, los que tienen un grupo alquino terminal. Para ello se ha seleccionado como sustrato modelo el (*E*)-but-1-en-3-in-1-ilbenceno, y se ha seguido el mismo protocolo experimental (véanse los Métodos Experimentales). El residuo así obtenido se analizó por RMN de  $^1H$ , que demostró la inexistencia de señales atribuibles a aziridina. La purificación no resultó simple, pues se observó descomposición empleando gel de sílice al cromatografiarla en columna. El empleo de sílice C18 de fase reversa y acetonitrilo como disolvente permitió aislar un compuesto puro,

cuyo espectro de RMN se muestra en la Figura 6. Se observa un singlete a 8.29 ppm y dos señales de olefinas a 7.83 y 7.48 ppm, así como el metilo a 2.42

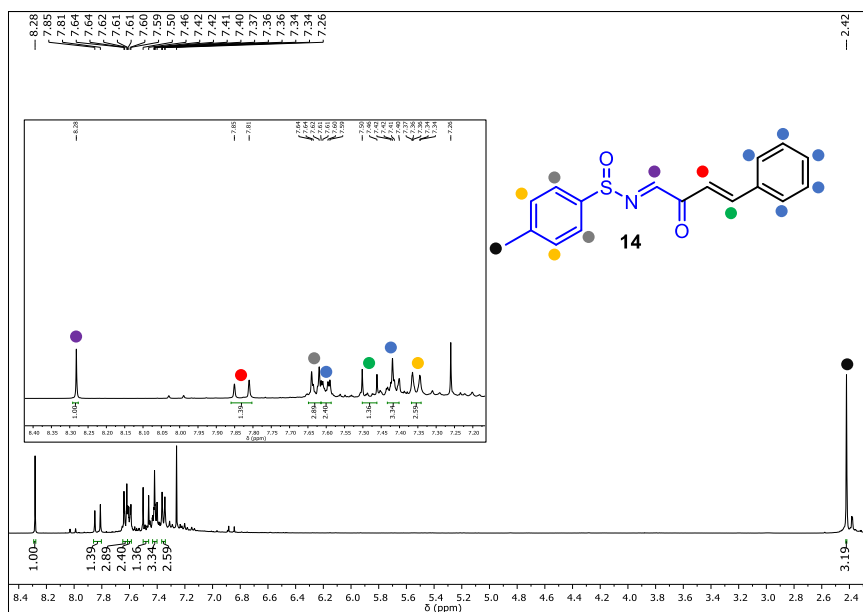
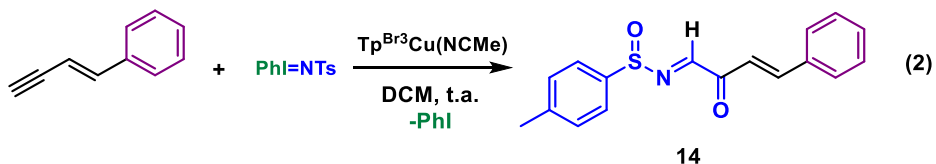


Figura 6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **14**.

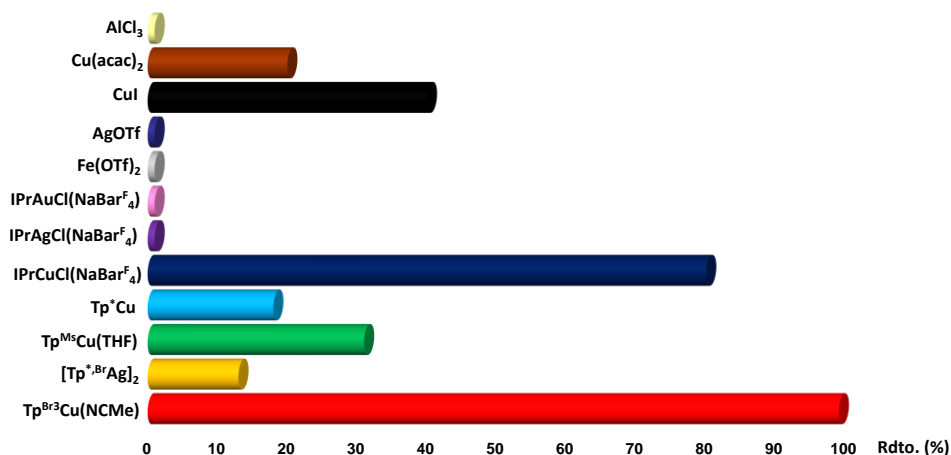
ppm correspondiente al grupo tosilo. Por comparación con un trabajo anterior de nuestro grupo de investigación, los datos de RMN apuntan a la formación de una sulfonamida insaturada (**14**, Ecuación 2), similar a las obtenidas a partir alquinos terminales como sustratos.<sup>74</sup> Esta transformación consiste en una reducción formal del grupo sulfona a sulfóxido y la correspondiente transferencia de un átomo de oxígeno al otro átomo de carbono del alquino, permaneciendo inalterado el doble enlace del enino.



### 3.2.1. Optimización de la reacción catalítica

#### 3.2.1.1. Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas

Se han empleado diversos precursores catalíticos para esta transformación, con los resultados que se muestran en la Figura 7. Con gran diferencia sobre los demás, sólo el ya mencionado  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  y el complejo de cobre(I) con un ligando de tipo NHC superan el 80% de rendimiento, siendo el primero el más activo.



**Figura 7:** Relación de productos obtenidas en la reacción de transferencia del grupo nitro a (E)-but-3-en-1-ilbenceno catalizada por distintas fuentes metálicas.

#### 3.2.1.2. Estudio de las mejores condiciones de reacción

En primer lugar, se estudió la carga de catalizador; al disminuirla de un 5% a un 2%, el rendimiento decreció del 99 al 64% (Tabla 2, Entrada 2). La relación de sustratos también se varió entre 1:1 y 1:5, siendo esta última la de mejor resultado (Tabla 2, Entrada 1). Con esta proporción y con un 5% de carga de catalizador se estudió el efecto del disolvente; además del DCM se utilizó DCE (Tabla 2, Entrada 5) y NCMe (Tabla 2, Entrada 6), siendo el DCM el de mejores resultados (Tabla 2, Entrada 1). La generación de la fuente de nitro in situ no fue productiva, bajando la conversión hasta un 32% (Tabla 2, Entrada 9). Menos útil fue el uso de Cloramina-T, que proporcionó un rendimiento de tan solo el 5% (Tabla 2, Entrada 10).

Después de todos estos ensayos se llegó a la conclusión de que las mejores condiciones experimentales son aquellas de la entrada 1 de la Tabla 2.

**Tabla 2:** Estudio de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>

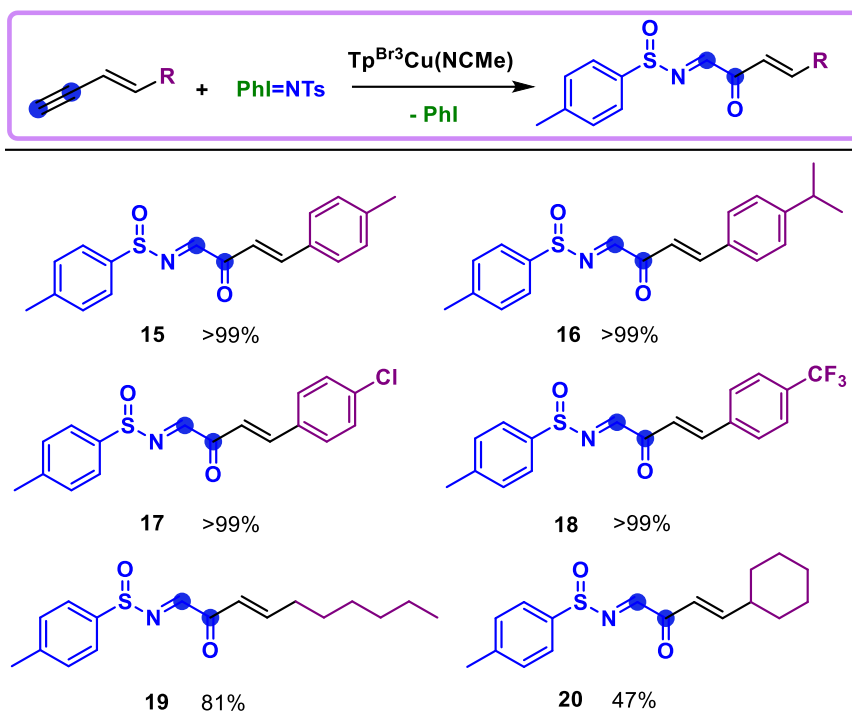
Ent.	Cat. mol (%)	1,3-Enino <sup>[c]</sup> (Equiv.)	Fuente de Niteno	Procedimiento	Disol.	T (°C)	Rdto. <b>14</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	>99
2	2	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	64
3	5	3	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	69
4	5	1	PhI=NTs	1 porción	DCM	t.a.	10
5	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCE	t.a.	63
6	5	5	PhI=NTs	1 porción	NCMe	t.a.	47
7	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	0	87
8	5	5	PhI=NTs	1 porción	DCM	60	57
9	5	5	PhI=NTs	"in situ"	DCM	t.a.	32
10	5	5	Cloramina-T	1 porción	DCM	t.a.	<5

[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de PhI=NTs, 6 mL de disolvente, 2h. [b]Los rendimientos son determinados por RMN de <sup>1</sup>H usando el 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. [c]Sustrato utilizado en este estudio: (*E*)-but-3-en-1-in-1-ilbenceno.

### 3.2.1.3. Extensión de la reacción catalítica de transferencia de nitreno a 1,3-eninos sin sustituyentes en la posición 4.

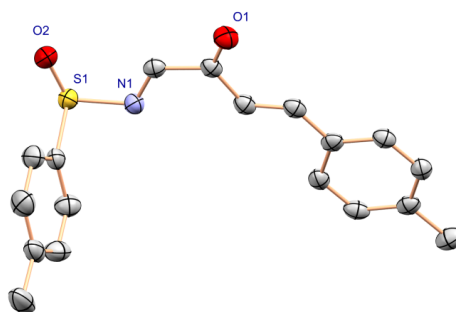
El Esquema 13 muestra el grupo de 1,3-eninos no sustituidos en la posición 4 empleados en este apartado, y con diversos sustituyentes en la posición 1. El uso de grupos aromáticos, con grupos activantes o desactivantes, condujo a los productos **15-18** en rendimientos cuantitativos. Para sustituyentes de tipo alquilo, se observó una diferencia entre el n-hexilo (**19**, 81%) y el ciclohexilo (**20**, 47%).

De algunos de estos compuestos se obtuvieron cristales aptos para la determinación de sus estructuras mediante estudios de difracción de rayos X, que confirmaron las estructuras propuestas por RMN (ver Métodos Experimentales). A modo de ejemplo, la Figura 8 muestra la estructura de las moléculas del compuesto **15**.



[a] Condiciones de reacción [Cat.]:[Ph=NTs]:[1,3-Enino] = 1:20:100, en DCM a t.a. durante 2 hora. Los rendimientos son determinados por RMN de  $^1H$  usando el 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

**Esquema 13:** Extensión de la reacción de transferencia de nitreno a 1,3-eninos con sustituyente en el C1.<sup>[a]</sup>



**Figura 8:** Diagrama ORTEP del producto 15. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

### 3.3. Transferencia de nitreno a 2-metil-but-1-en-3-ino

Finalmente, se decidió estudiar el 1,3-enino más simple, el but-1-en-3-ino. Sin embargo, este enino tiene muy bajo punto de ebullición y es difícil de manipular, por lo que se decidió emplear el análogo metilado en la posición 2, el 2-metil-but-1-en-3-ino. La reacción de transferencia de nitreno en las mismas condiciones anteriormente descritas dio lugar a la aziridina correspondiente (**21**) con un rendimiento de 98%. Este producto fue caracterizado completamente mediante experimentos de RMN. La Figura 9 muestra su espectro de protón, donde se observan las señales propias del anillo de aziridina. Así pues, la no presencia de sustituyente en la posición 1 parece predominar sobre la misma ausencia en la posición 4, conduciendo a la aziridina en lugar de a la sulfinamida insaturada.

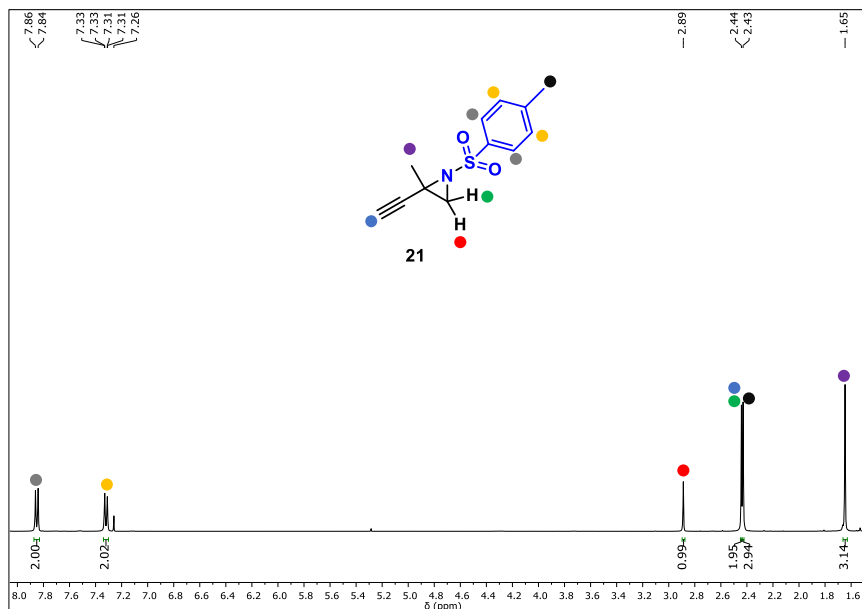


Figura 9: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto purificado **21**.

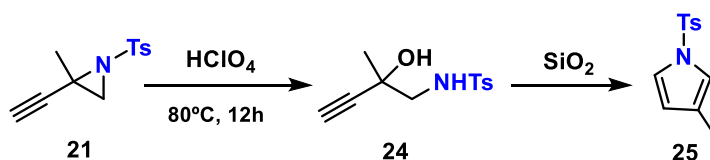
### 3.4. Reacciones de apertura de las propargil-aziridinas

Las propargil-aziridinas son intermedios de reacción importantes para la síntesis de alcoholes aminopropargílicos. Se han descrito diversos métodos para llevar a cabo esta transformación, siendo el más empleado la apertura



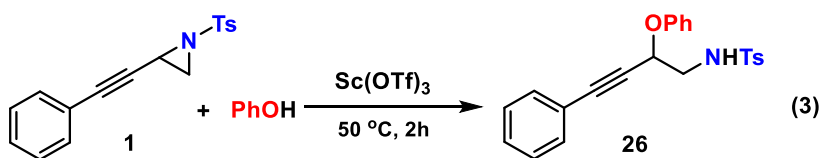
experimentos de resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X (véase Figura 10 y Métodos Experimentales).

En los ejemplos anteriores no se observó la formación de 1,2-amino alcoholes, a pesar de que el alcohol es un intermedio característico en la apertura de aziridinas en medio ácido. Ello ha resultado posible al emplear **21** como sustrato, que en las condiciones ya mencionadas condujo a la formación del amino alcohol **24** en un 90% de rendimiento, junto con un 10% del pirrol **25** (Esquema 15). Los intentos por purificar **24** resultaron infructuosos pues la ligera acidez de los soportes empleados bastó para catalizar la conversión de **24** en **25**.<sup>78</sup>



Esquema 15: Captura de alcohol 1,2-aminopropargílico.

Otro método menos utilizado, pero también eficiente para la funcionalización de aziridinas consiste en la apertura del anillo a través de un proceso  $S_N2$  con PhOH como nucleófilo en presencia de  $Sc(OTf)_3$ . Para realizar este procedimiento se seleccionó la aziridina **1**, que se convirtió en el producto **26** (Ecuación 3).<sup>79</sup> Este producto se caracterizó completamente por espectroscopía de RMN. La Figura 11 muestra el espectro de  $^1H$ , que muestra, entre otras, la señal correspondiente al grupo N-H a 5.14 ppm y la señal del C-H unido al -OPh, que aparece a 4.92 ppm con una multiplicidad de doble de dobletes.



<sup>78</sup> Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002-5005.

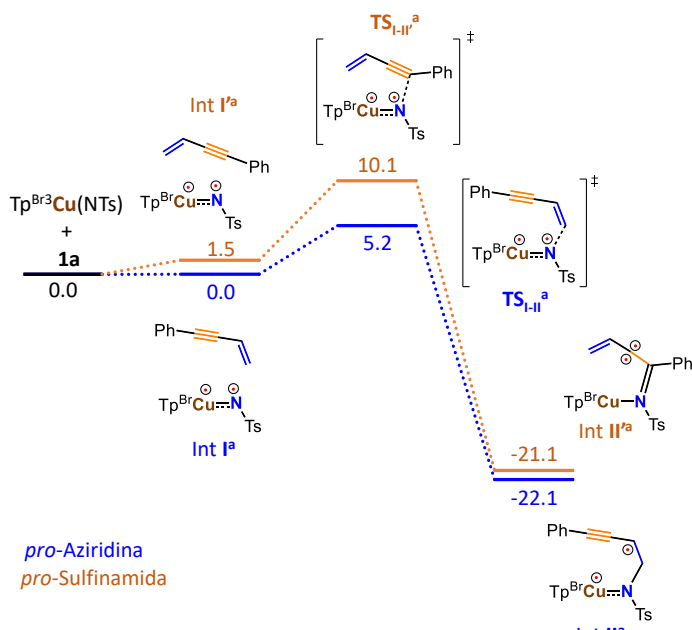
<sup>79</sup> Chen, R.; Xie, T.; Jin, C.; Su, W. *J. Chem. Res.* **2008**, *5*, 297-300.



### 3.5. Conclusiones de cálculos computacionales de la reacción de transferencia del grupo nitreno a 1,3-eninos

Dado que la transferencia de nitrenos a 1,3-eninos no está descrita en la bibliografía, se decidió llevar a cabo un estudio de DFT. Estos estudios han sido realizados por el grupo del Prof. Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ)*. Ambos grupos han estudiado con anterioridad el mecanismo de transferencia de nitrenos que conduce a la formación de aziridinas a partir de olefinas<sup>76a</sup> y el mecanismo que conduce a la sulfenamida a partir del alquino.<sup>74</sup> En los cálculos ahora realizados se han utilizado como modelos los eninos sustituidos en C1 y C4. Los pasos claves para la competición entre las dos reacciones son los que conducen a la formación del primer enlace C-N, como se muestra en la Esquema 17 y 18.

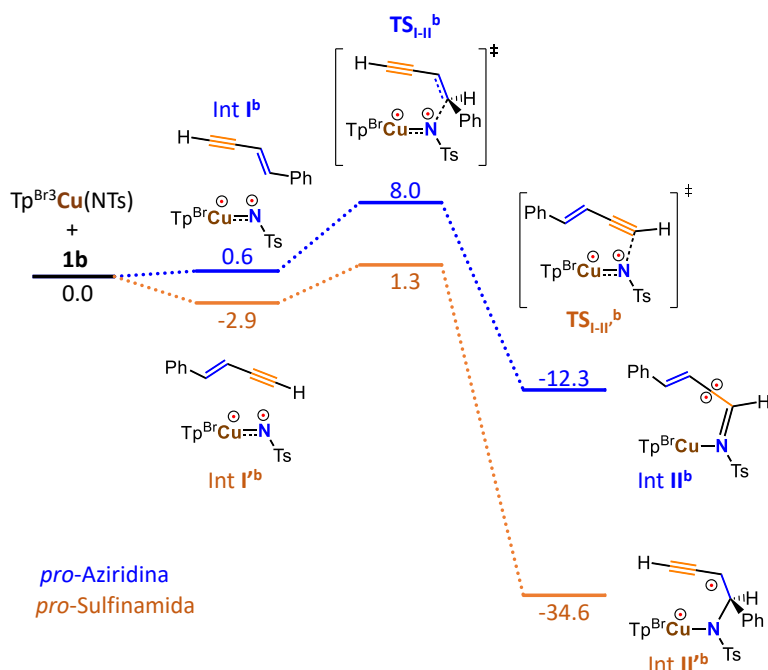
**Esquema 17:** Comparación de los perfiles de energía del reactivo *but-3-en-1-in-1-ilbenceno (1a)* (sustituido en el C4) para el proceso de formación de enlaces C-N regioselectivos que conducen a la aziridina (perfiles azules) y a la sulfenamida (perfiles naranjas).



La reacción comienza con la formación de la especie activa de metalonitrenica,  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NTs})$  en estado triplete. El enino se acerca a este complejo para dar lugar a un aducto sustrato-catalizador. Los valores de  $\Delta G$  muestran una estabilización de aquellas disposiciones que presentan el

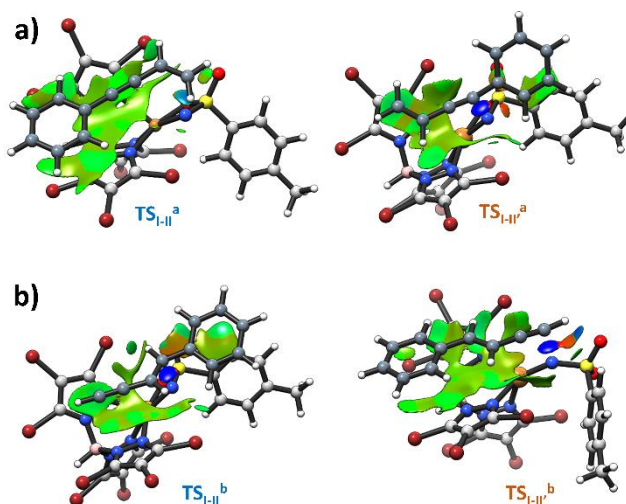
sustituyente fenilo cerca del ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ , es decir, **1a** (Esquema 17) y **1'b** (Esquema 18). Después de la formación del aducto sustrato-catalizador, el camino de reacción sigue con la formación de enlaces C-N a través de **TSI-IIa/b** y **TSI-II'a/b**, de manera irreversible. La estabilización observada en los intermedios **1a** y **1'b** aumenta a lo largo de los estados de transición **TSI-IIa** y **TSI-II'b**, lo que convierte a este proceso en el paso determinante de la selectividad de la reacción. Los valores de  $\Delta\Delta\text{G}$  de  $4,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  para las vías de pro-aziridina y  $6,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  para pro-sulfenamida, en la reacción de los eninos **1a** (sustituido en C4) (Esquema 17) y **1b** (sustituido en C1) (Esquema 18), respectivamente, reproducen el 100% de selectividad de la transformación.

**Esquema 18:** Comparación de los perfiles de energía del reactivo (*E*)-but-1-en-3-in-1-ilbenceno (**1b**) (sustituido en el C1) para el proceso de formación de enlaces C-N regioselectivos que conducen a la aziridina (perfiles azules) y a la sulfenamida (perfiles naranjas).



Los factores que discriminan entre los estados de transición claves se han investigado mediante un análisis de interacción no covalente (NCI). En el caso del enino **1a**, el sustituyente C4 actúa como un grupo director que favorece la interacción de aquellas orientaciones que muestran el Ph apilado con el ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$  (**Int 1a** y **TSI-IIa**). En el caso de la enino **1b**, la interacción favorable

entre el Ph y el ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}$  conduce al producto sulfinamida (Figura 14). Por lo tanto, parece que el factor principal que gobierna la selectividad es el apilamiento del sustituyente arilo de los eninos y el anillo de pirazol del ligando trispirazolilborato.

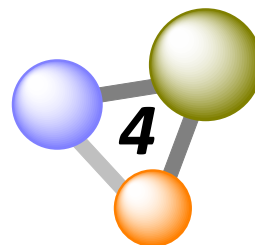


**Figura 12:** Geometrías optimizadas para: a) pro-aziridina TSI-IIa, pro-sulfinamida TSI-II'a, y b) pro aziridina TSI-IIb, pro sulfinamida TSI-II'b. Las superficies de NCI calculadas por NCIPLOT se representan como manchas azules (fuertemente atractivas), verdes (wdW) y rojas (repulsivas).



*Valoración del Apartado*





- ▣ Se ha desarrollado una nueva ruta catalítica quimiodivergente para la formación de propargil-aziridinas o sulfinamidas insaturadas mediante la transferencia de nitrenos a 1,3-eninos catalizado por cobre.
- ▣ La adición del grupo nitreno a 1,3-eninos con sustituyentes en el C4, conduce a la formación de aziridinas. En cambio, la adición de nitrenos a 1,3-eninos con sustituyentes únicamente en el C1 genera la formación de sulfinamidas insaturadas.
- ▣ Los productos han sido obtenidos de forma selectiva y con buenos rendimientos.
- ▣ Se ha llevado a cabo la derivatización de las propargil-aziridinas formadas mediante los métodos de apertura del anillo de aziridina en medio ácido o mediante el empleo de un nucleófilo.
- ▣ Los estudios DFT proporcionan un perfil del mecanismo que explica todos los datos experimentales obtenidos, donde la interacción del sustituyente arilo del 1,3-enino y el anillo de pirazol del ligando Tp parece ser el factor principal de la quimioselectividad.



## *Métodos Experimentales*



### 5.1. Materiales e instrumentación

Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron con anterioridad a su empleo mediante destilación con el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos fueron adquiridos en Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics y Fluorochem, y utilizados sin ninguna purificación previa. Los reactivos no comerciales fueron sintetizados siguiendo los procedimientos que se detallan en esta sección. Los complejos  $\text{Tp}^x\text{M}^{37,51}$  e  $\text{IPrMCl}^{52,53}$  y el precursor del grupo nitreno  $\text{PhI=NTs}^{54}$  se sintetizaron mediante procedimientos descritos en bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500D2. Los desplazamientos químicos de los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están referidos con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Las asignaciones de las señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron con ayuda de experimentos g-COSY, g-HSQC y g-HMBC.

Los análisis de Espectrometría de Masas de Alta resolución (HRMS) fueron realizados en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla (CITIUS) y en el Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO). Los estudios mediante difracción de Rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el Centro de Investigación de Química Sostenible de la Universidad de Huelva (CIQSO).

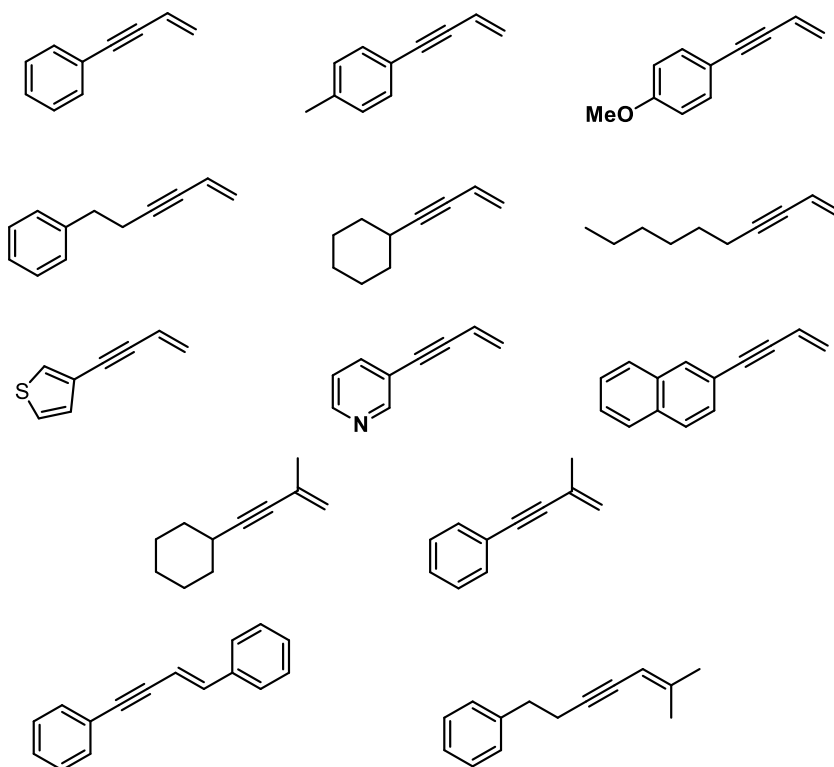
### 5.2. Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes en los C4 y C2<sup>80</sup>

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.077 mmol, 0.02 equiv.), seguido de la disolución de β-bromoestireno en THF seco (3.84 mmol, 1 equiv.) y se diluye con piperidina (3.8 mL). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y se añaden el alquino (3.84 mmol, 1 equiv.) y CuI (0.269 mmol, 0.07 equiv.). La reacción se agita durante 12h a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se diluye con Et<sub>2</sub>O (15 mL) y se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (15 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con H<sub>2</sub>O (20 mL) y con una disolución saturada de NaCl (20 mL). A continuación, se separan y la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> antes de que el disolvente se elimine bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía flash en sílica gel (eluyente: n-hexano).

---

<sup>80</sup> a) Picher, M.-I.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 340-344; b) Barday, M.; Ho, K. Y. T.; Halsall, C. T.; Aïssa, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1756-1759; c) Adamson, N. J.; Jeddi, H.; Malcolmson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8574-8583; d) Wang, B. W.; Li, Y.; Pang, J. H.; Watanabe, K.; Takita, R.; Chiba, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 217-221; e) Zhu, Y.; Li, T.; Qu, X.; Sun, P.; Yang, H.; Mao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7309-7312.

En el Esquema 17 se muestran todos los 1,3-eninos sintetizados siguiendo esta metodología.



**Esquema 17:** 1,3-Eninos con sustituyentes en el triple enlace y en la posición 2 del doble enlace.

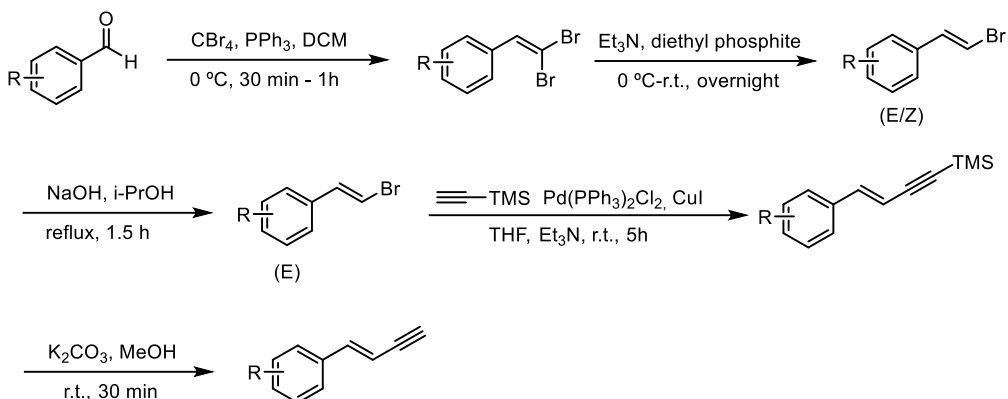
### 5.3. Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes en el C1.<sup>81</sup>

#### A) Sustituyentes aromáticos

*Paso 1:* En un matraz de fondo redondo de 250 mL, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se añade el benzaldehído correspondiente (20 mmol, 1 equiv.),  $\text{CBr}_4$  (30 mmol, 1.5 equiv.) y DCM (80 mL). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C antes de añadir, bajo  $\text{N}_2$ , una disolución de  $\text{PPh}_3$  (60 mmol, 3 equiv.) en DCM (70 mL) gota a gota mediante un embudo de de adición compensada durante 30 min. La mezcla resultante se agita durante 1h a 0 °C. Pasado este tiempo, el disolvente se evapora a

<sup>81</sup> Zhao, U.; Zheng, X.; Tao, S.; Zhu, Y.; Yi, J.; Tang, S.; Li, R.; Chen, H.; Fu, H.; Yuan, M. *Org. Lett.* **2011**, *23*, 6067-6072.

presión reducida y el residuo se purifica mediante una cromatografía flash en sílica gel (eluyente: n-hexano) (Esquema 18).



**Esquema 18:** Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes aromáticos en el C1.

**Paso 2:** En un matraz de fondo redondo de 250 mL bajo  $N_2$  y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añade el compuesto de dibromo formado en el primer paso ( $\sim 20$  mmol, 1.0 equiv.),  $NEt_3$  (60 mmol, 3.0 equiv.) y DMF (20 mL). Seguidamente se adiciona lentamente, con jeringa, el dietilfosfonato (60 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 12h. Transcurrido el tiempo se añade agua (60 mL) y la mezcla se extrae con n-hexano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavan con HCl (1M, 55 mL), se separan y se seca con  $Na_2SO_4$ . El residuo se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía flash (eluyente: n-hexano) (Esquema 18).

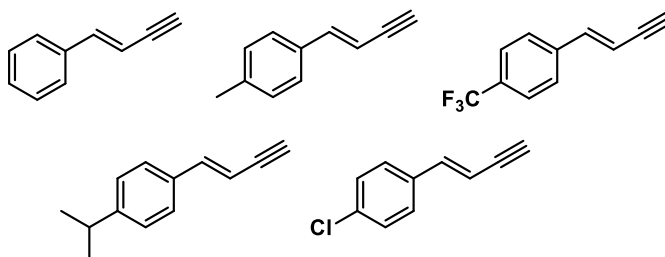
**Paso 3:** En un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona el producto del paso 2 ( $\sim 20$  mmol, 1.0 equiv.) disuelto en *i*-PrOH (30 mL) y NaOH (17 mmol, 0.85 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1.5 h. Pasado este tiempo la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y entonces se adiciona  $H_2O$  (2 x 100 mL) y la fase orgánica se extrae con n-hexano (2 x 50 mL). Se juntan todas las fases orgánicas y se secan con  $Na_2SO_4$ . Se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash (eluyente: n-hexano) (Esquema 18).

**Paso 4:** En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añade  $Pd(PPh_3)_4$  (1.6 mol%, 0.32 mmol) y CuI (3.2 mol%, 0.64 mmol) en THF seco (50 mL) bajo

atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se añade el  $\beta$ -bromoestireno obtenido en el paso 3, TMS-acetileno (25 mL, 1.25 equiv.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5h. Transcurrido el tiempo la mezcla se diluye con EtOAc y el residuo se purifica por cromatografía flash (eluyente: n-hexano) (Esquema 18).

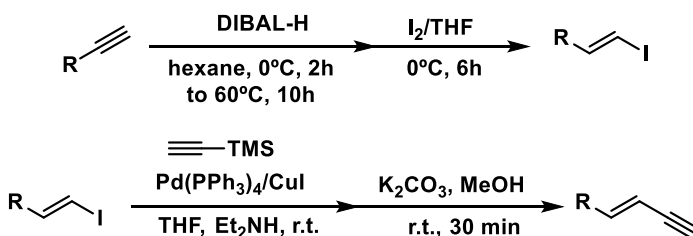
*Paso 5:* En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mmol, 1.0 equiv.) y el producto resultante del paso 4 disuelto en MeOH (50 mL). Transcurrido 30 minutos, los volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash (eluyente: n-hexano) (Esquema 18).

En el Esquema 19 se muestran los 1,3-eninos sintetizados siguiendo este método.



Esquema 19: 1,3-Eninos sintetizados con sustituyentes aromáticos en el C1.

### B) Sustituyentes alifáticos



Esquema 20: Síntesis de 1,3-Eninos con sustituyentes alifáticos en el C1.

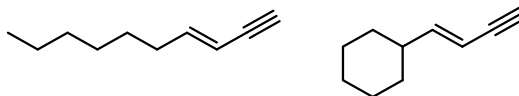
*Paso 1:* En un matraz de fondo redondo de 100 mL de 2 bocas equipado con agitador magnético se añade el alquino correspondiente (20 mmol) y n-hexano (20.0 mL). A continuación, se enfría a 0 °C y se añade el hidruro de

diisobutilaluminio (DIBAL-H, 1.0 M en hexano, 22 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2h y entonces se agita a 60 °C durante 12h. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría a 0 °C y se añade una disolución de I<sub>2</sub> (30 mmol, 1.5 equiv.) en THF con una jeringa gota a gota. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6h. De nuevo la reacción se enfría a 0 °C, se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con n-hexano (3 x 20 mL). Las formas orgánicas se juntan, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash con silica gel (eluyente: n-hexano) (Esquema 20).

*Paso 2:* En un tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%, 0.32 mmol), CuI (2 mol%, 0.32 mmol), Et<sub>2</sub>NH (15 mL) y el producto obtenido del paso 1 (16 mmol, 1.0 equiv., 3.8g) disuelto en THF (20 mL). Luego se añade el TMS-acetileno (19.2 mmol, 1.2 equiv.) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 12h. Una vez pasado el tiempo la reacción se enfría a 0 °C y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash con silica gel (eluyente: n-hexano) (Esquema 20).

*Paso 3:* Se usa la misma metodología empleada en el paso 5 de la síntesis **A**) (Esquema 20).

En el Esquema 21 se muestran los 1,3-eninos sintetizados siguiendo este protocolo.

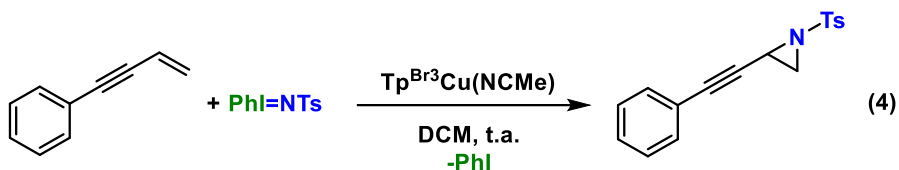


**Esquema 21:** 1,3-Eninos sintetizados con sustituyentes alifáticos en el C1.

#### 5.4. Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a 1,3-Eninos con sustituyentes en el C2 y/o C4

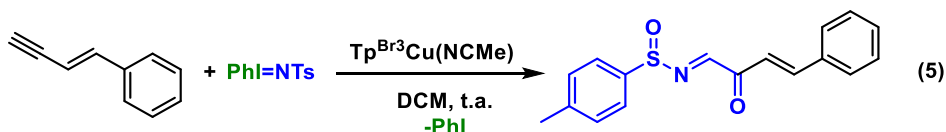
En un tubo de Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve el Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) (0.02 mmol) en DCM (15 mL) rigurosamente seco y desoxigenado, antes de añadir el 1,3-enino (1.2 mmol) correspondiente. A continuación, se añade el PhI=NTs (0.4 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que no se observa sólido

en suspensión. (1 h). El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción se analiza por resonancia magnética nuclear. El residuo se purifica por cromatografía con sílica gel (eluyente n-hexano/EtOAc o n-hexano/DCM). Los cristales aptos para rayos X se obtuvieron por cristalización desde una mezcla con relación volumétrica 2:1 Et<sub>2</sub>O:n-hexano. El rendimiento se calculó a partir del uso de patrón interno (TMB) usando RMN de <sup>1</sup>H del bruto de reacción (Ecuación 4).



### 5.5. Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a 1,3-Eninos con sustituyentes en el C1

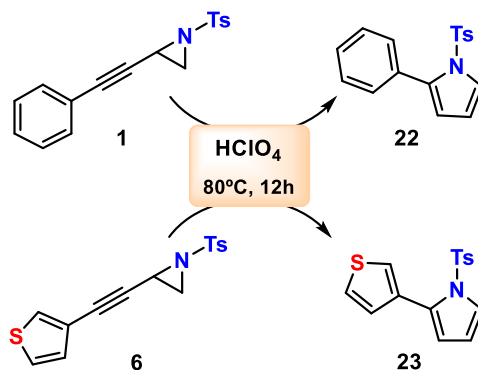
Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior, en un tubo de Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 0.02 mmol de TpBr<sup>3</sup>Cu(NCMe) en DCM (15 mL) rigurosamente seco y desoxygenado. A continuación, se añade el 1,3 enino correspondiente (2 mmol) y en último lugar la fuente de nitreno PhI=NTs (0.4 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminan a presión reducida y el bruto resultante se analiza por resonancia magnética nuclear. Los productos se purifican por cromatografía en columna usando gel de sílice C<sub>18</sub>-reversa como fase estacionaria y como fase móvil se usa acetonitrilo, observándose descomposición durante la purificación. Los cristales óptimos para el análisis de DRX se obtienen por cristalización desde Et<sub>2</sub>O:n-hexano con relación volumétrica 2:1. Los rendimientos se obtuvieron de manera idéntica a lo señalado en el apartado anterior (Ecuación 5).



## 5.6. Reacciones de apertura del anillo de aziridina

A) Apertura del anillo de aziridina en condiciones ácidas<sup>78</sup>

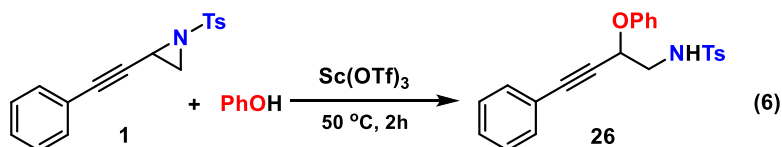
En un tubo de Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve la propargil-aziridina correspondiente (0.02 mmol) en una mezcla de  $\text{HClO}_4\text{-H}_2\text{O}$  (1 mL) con una relación volumétrica 1:5. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 80 °C y se agita durante 12 h. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añaden 5 mL de una disolución saturada al 10% de  $\text{NaHCO}_3$  antes de extraer con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (15 mL), se separan y se secan con  $\text{MgSO}_4$ , antes de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente n-hexano:EtOAc) (Esquema 22).



Esquema 22: Reacción de apertura de aziridina en condiciones ácidas.

B) Reacción de apertura de aziridina catalizada por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>79</sup>

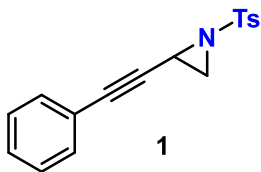
En un tubo de Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade la propargil-aziridina (1 mmol), el fenol (1.05 mmol) y el  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0.01 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2h. Pasado el tiempo, se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrae con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL). Se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se



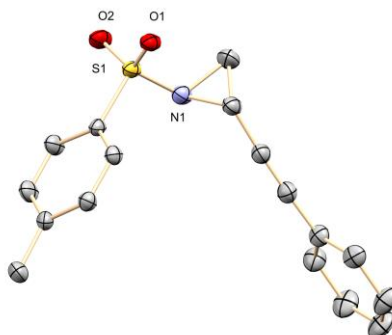
concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente n-hexano:DCM) (Ecuación 6).

### 5.7. Caracterización de productos

#### 2-(feniletinil)-1-tosilaziridina (**1**)

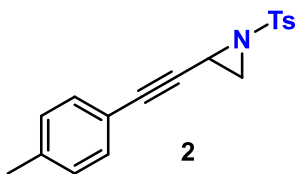


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.88 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.30 (m, 3H), 3.48 (dd,  $J$  = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.51 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.1, 134.7, 132.1, 130.0, 129.0, 128.4, 128.2, 121.9, 83.8, 82.8, 35.0, 28.9, 21.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 320.0716. Experimental = 320.0714.



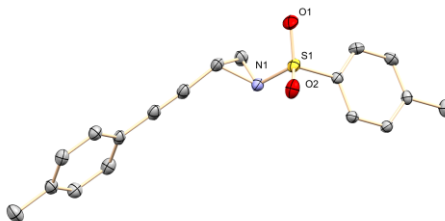
ORTEP del producto **1**.

#### 2-(*p*-toliletinil)-1-tosilaziridina (**2**)



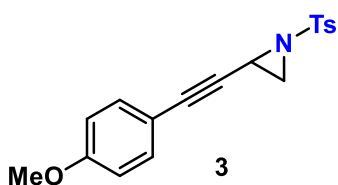
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.47 (dd,  $J$  = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.83 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.49 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.1, 139.2, 134.7, 131.9, 130.0, 129.2, 128.2, 118.7, 83.1, 82.9, 35.0, 29.0, 21.8, 21.6.

**HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{18}H_{17}O_2NNaS$  = 334.0872. Experimental = 334.0871.

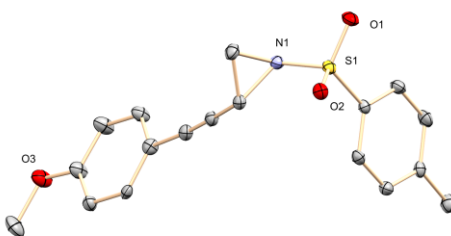


ORTEP del producto **2**.

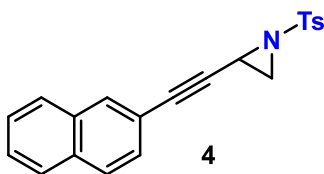
2-((4-metoxifenil)etnil)-1-tosilaziridina (**3**)



**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (dd,  $J$  = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.48 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.1, 145.1, 134.7, 133.6, 129.9, 128.2, 114.0, 113.8, 82.8, 82.4, 55.4, 35.0, 29.1, 21.8. **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{18}H_{17}O_3NNaS$  = 350.0821. Experimental = 350.0822.

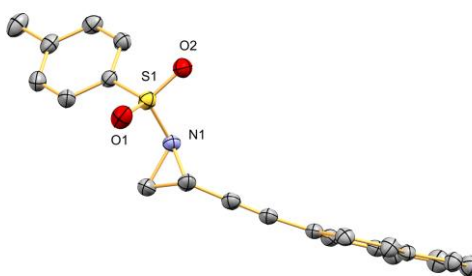
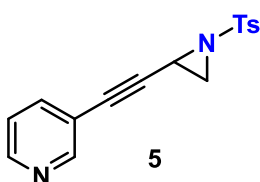


ORTEP del producto **3**.

2-(naftalen-2-iletinil)-1-tosilaziridina (**4**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.93 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (dd,  $J$  = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.88 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.55 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.45 (s,

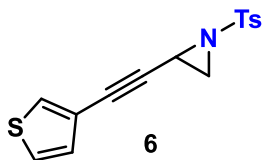
3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.1, 134.6, 133.1, 132.8, 132.3, 130.0, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1, 126.7, 119.1, 84.1, 83.1, 35.0, 28.9, 21.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 370.0872. Experimental = 370.0868.

ORTEP del producto **4**.3-((1-tosilaziridin-2-il)etinil)piridina (**5**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.62 (s, 1H), 8.53 (dd,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (ddd,  $J$  = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J$  = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 2.85 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.51 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.7,

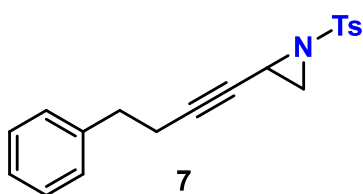
149.3, 145.3, 139.0, 134.5, 130.0, 128.2, 123.1, 119.1, 87.3, 79.4, 35.0, 28.4, 21.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{NaS}$  = 353.1605. Experimental = 353.1294.

2-(tiofen-3-iletinil)-1-tosilaziridina (6)



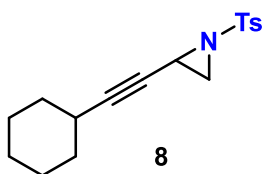
**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J$  = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.48 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.1, 134.6, 130.2, 129.9, 128.1, 125.5, 120.8, 83.4, 78.0, 34.9, 28.8, 21.8.

2-(4-fenilbut-1-yn-1-il)-1-tosilaziridina (7)



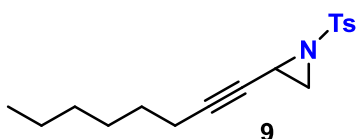
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.23 (ddt,  $J$  = 7.1, 4.4, 1.8 Hz, 1H), 2.78 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.72 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 2.33 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.0, 140.3, 134.8, 129.9, 128.5, 128.1, 126.5, 83.2, 75.5, 34.7, 28.7, 21.8, 21.0. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 348.1029. Experimental = 348.1025.

2-(ciclohexiletinil)-1-tosilaziridina (8)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.25 (ddd,  $J$  = 7.1, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.9, 134.9, 129.9, 128.1, 88.1, 74.6, 35.0, 32.3, 29.1, 28.9, 25.8, 24.9, 21.8. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 326.1185. Experimental = 326.1183.

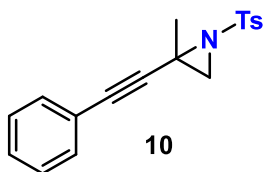
2-(oct-1-yn-1-il)-1-tosilaziridina (9)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.23 (ddt,  $J$  = 6.5, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 2.71 (d,  $J$  = 7.0 Hz,

1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.12 (td,  $J = 7.1, 1.8$  Hz, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 6H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.9, 134.8, 129.9, 128.1, 84.2, 74.6, 34.9, 31.3, 28.8, 28.6, 28.3, 22.6, 21.8, 18.8, 14.1$ . **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaS} = 328.1342$ . Experimental = 328.1339.

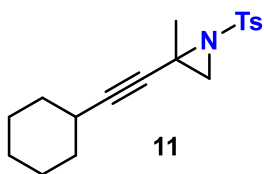
### 2-metil-2-(feniletinil)-1-tosilaziridina (**10**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.88$  (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 3.00 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.4, 136.7, 132.0, 129.6, 128.8, 128.4, 128.0, 122.2, 86.1, 84.4, 42.0, 38.9, 23.7, 21.7$ .

**HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NS} = 312.1053$ . Experimental = 312.1055.

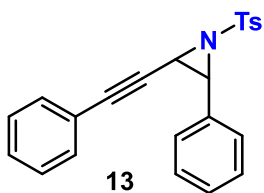
### 2-(ciclohexiletinil)-2-metil-1-tosilaziridina (**11**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.85$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 1H), 1.7-1.76 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.1, 137.2, 129.6, 127.8, 89.6,$

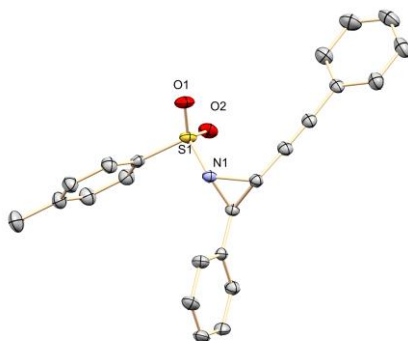
76.9, 42.2, 39.1, 32.3, 29.1, 25.9, 24.8, 24.4, 21.7. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS} = 318.1522$ . Experimental = 318.1517.

### 2-fenil-3-(feniletinil)-1-tosilaziridina (**13**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92$  (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.31 (m, 10 H), 4.24 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.7, 136.3, 134.3, 132.1, 129.7, 129.0, 128.8, 128.5, 128.2, 126.6, 122.1, 87.1, 81.7,$

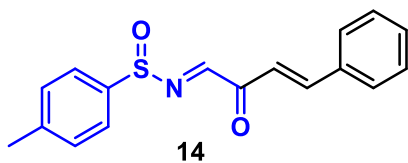
48.6, 38.9, 21.8. **HRMS ESI** [M+Na<sup>+</sup>] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>NNaS = 396.1029. Experimental= 396.1026.



ORTEP del producto **13**.

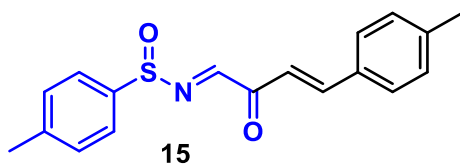
4-metil-*N*-((1*E*,3*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenosulfonamida (**14**)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186.0, 158.7, 146.8, 142.7, 139.7, 134.4, 131.5, 130.3, 129.1, 124.8, 120.2, 21.6.

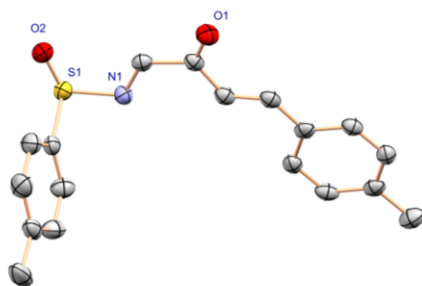


4-metil-*N*-((1*E*,3*E*)-2-oxo-4-(*p*-tolil)but-3-en-1-ilideno)benzenosulfonamida (**15**)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 186.0, 158.9, 147.0, 142.6, 142.3, 139.8, 131.8, 130.3, 129.9, 129.1, 124.9,

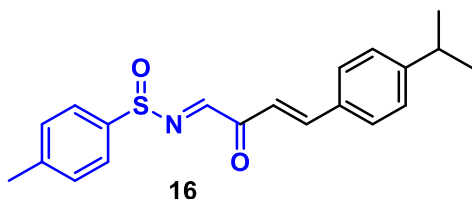


119.3, 21.8, 21.6. **HRMS ESI** [M+H] calculado para  $C_{18}H_{18}O_2NS$  = 312.1053.  
Experimental = 312.1052.



ORTEP del producto **15**.

*N*-((1*E*,3*E*)-4-(4-isopropilfenil)-2-oxobut-3-en-1-ilideno)-4-metilbencenosulfinaida (**16**)

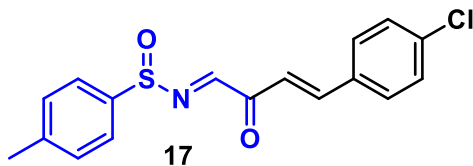


**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H),

7.27 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 186.1, 158.9, 153.1, 147.0, 142.6, 139.9, 132.2, 130.3, 129.3, 127.3, 124.9, 119.5, 34.4, 23.8, 21.6.

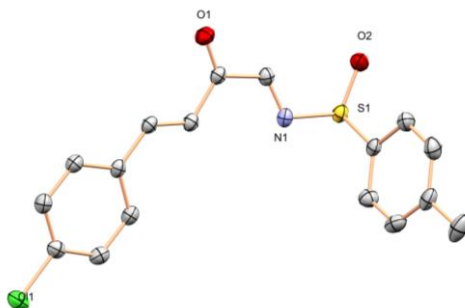
*N*-((1*E*,3*E*)-4-(4-clorofenil)-2-oxobut-3-en-1-ilideno)-4-metilbencenosulfinaida (**17**)



**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.27 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 4H), 2.42 (s, 3H). **RMN**

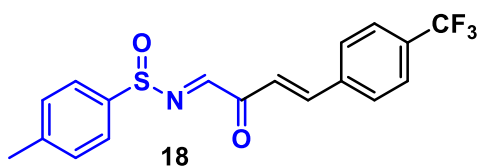
**de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 185.8, 158.7, 145.2, 142.7, 139.7, 137.5,

132.9, 130.3, 130.2, 129.5, 124.8, 120.6, 21.6. **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{17}H_{14}ClO_2NNaS = 354.0326$ . Experimental = 354.0413.



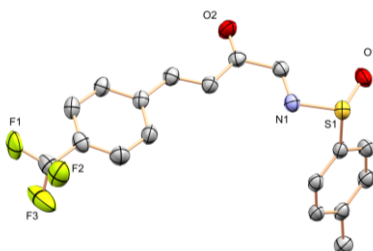
ORTEP para el producto **17**.

4-metil-*N*-((1*E*,3*E*)-2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ilideno)bencenosulfinaida (**18**)

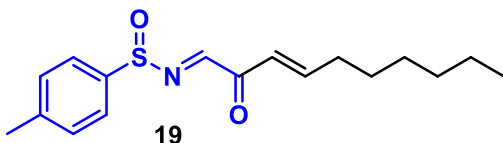


**RMN de  $^1H$**  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.28$  (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.43 (s,

3H). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 185.7, 158.5, 144.5, 142.8, 139.6, 137.8, 137.8, 136.7, 130.4, 129.9, 129.1, 126.6, 126.1, 122.3, 21.6$ . **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{18}H_{14}F_3O_2NNaS = 312.1053$ . Experimental = 312.1052.

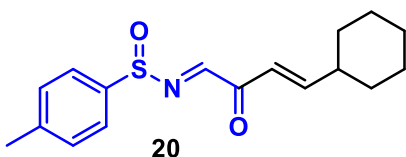


ORTEP del producto **18**.

4-metil-*N*-((1*E*,3*E*)-2-oxodec-3-en-1-ilideno)bencenosulfonamida (**19**)

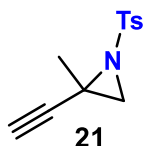
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.20 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (dt,  $J$  = 15.7, 7.0 Hz, 1H),

6.81 (dt,  $J$  = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (qd,  $J$  = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 1.45 (quint,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.30-1.26 (m, 4H), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186.1, 158.6, 15.3, 142.6, 139.8, 130.2, 124.8, 124.5, 33.2, 29.0, 28.0, 22.7, 21.6, 14.2. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 328.1342. Experimental = 328.2795.

*N*-((1*E*,3*E*)-4-ciclohexil-2-oxobut-3-en-1-ilideno)-4-metilbencenosulfonamida (**20**)

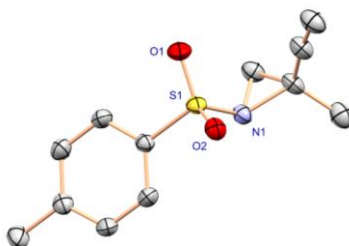
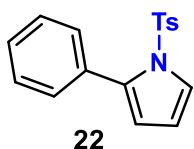
**RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.19 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J$  = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 15.8, 1.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 5H),

1.31-1.13 (m, 5H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186.5, 158.6, 157.8, 142.5, 139.8, 130.2, 124.8, 122.1, 41.2, 31.6, 26.0, 25.7, 21.6. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 326.1185. Experimental = 326.3777.

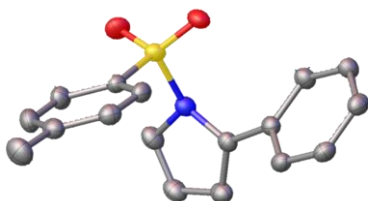
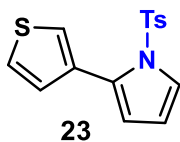
2-etinil-2-metil-1-tosilaziridina (**21**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.5, 136.7, 129.7, 127.9, 80.6, 73.2, 41.6, 37.7, 23.5, 21.7. **HRMS ESI**

[ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 258.0559. Experimental = 258.0563.

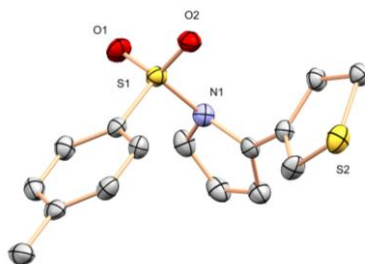
ORTEP del producto **21**.2-fenil-1-tosil-1*H*-pirrol (**22**)**22**

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 4H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.31 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J$  = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.8, 136.2, 135.8, 131.6, 131.1, 129.5, 128.3, 127.5, 127.3, 124.2, 115.9, 112.1, 21.7. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNaS}$  = 320.0818. Experimental = 320.0716.

ORTEP del producto **22**.2-(tiofen-3-il)-1-tosil-1*H*-pirrol (**23**)**23**

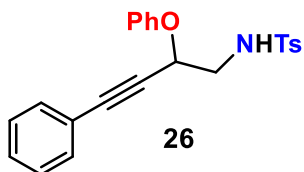
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.20 (dd,  $J$  = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.8, 135.6, 131.5, 130.5, 130.4, 129.5,

127.3, 126.1, 124.2, 124.0, 115.8, 111.7, 21.7. **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{15}H_{13}O_2NNaS_2 = 326.0280$ . Experimental = 326.0379.



ORTEP del producto **23**.

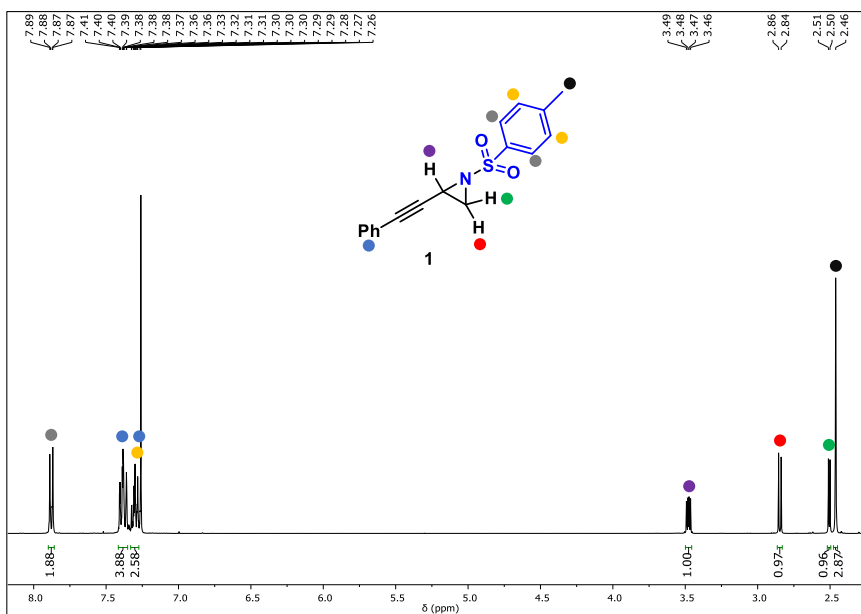
4-metil-*N*-(2-fenoxi-4-fenilbut-3-yn-1-il)bencenosulfonamida (**26**)



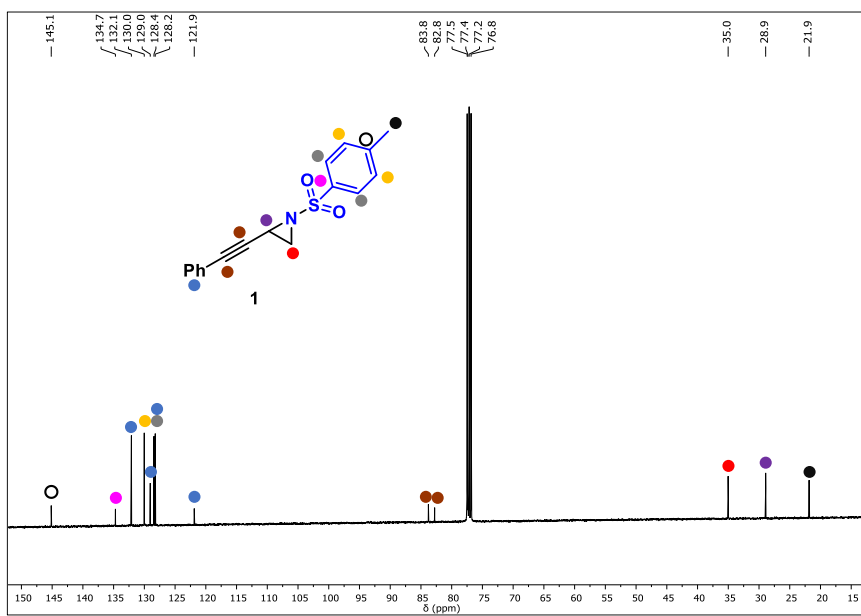
**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.78$  (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 6H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.14 (dd,  $J = 8.3, 4.8$  Hz, 1H), 4.92 (dd,  $J = 8.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 13.6, 8.3, 4.2$  Hz, 1H), 3.48 (ddd,  $J = 13.6, 8.2, 4.8$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 157.0, 143.8, 137.2, 131.9, 130.0, 129.8, 129.6, 129.1, 128.4, 127.2, 122.2, 121.7, 120.8, 116.0, 115.4, 88.2, 84.1, 67.4, 47.4, 21.6$ . **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{23}H_{21}O_3NNaS = 414.1134$ . Experimental = 414.1015.

5.8. Espectros de RMN

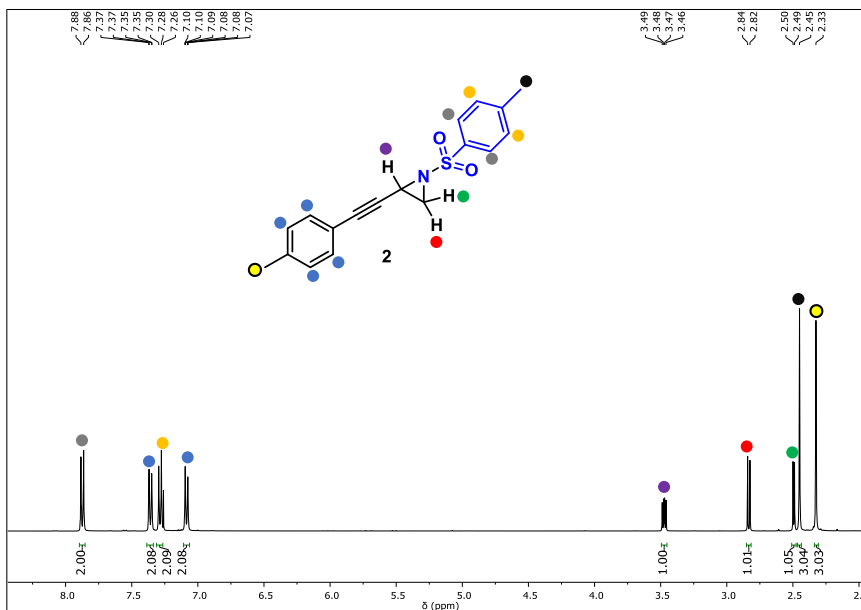
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 1.



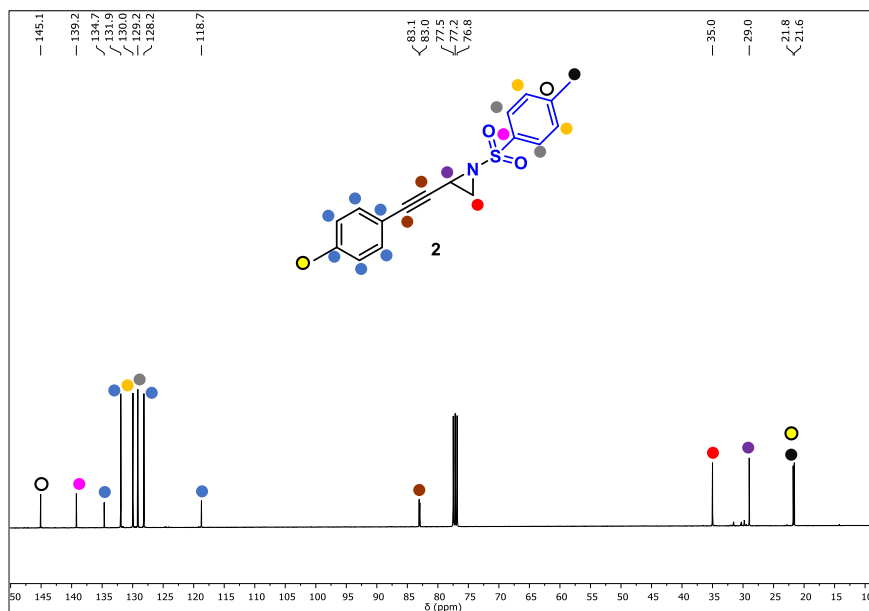
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 1.



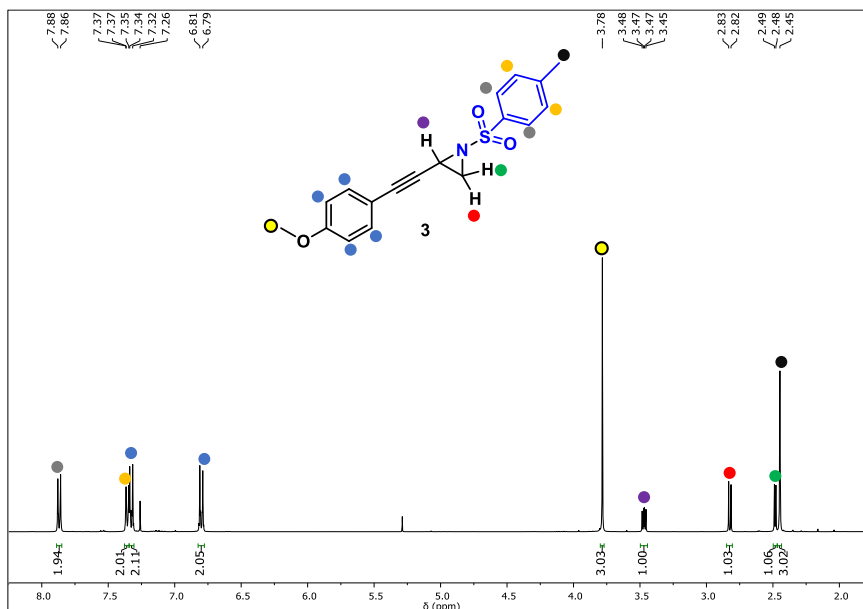
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 2.



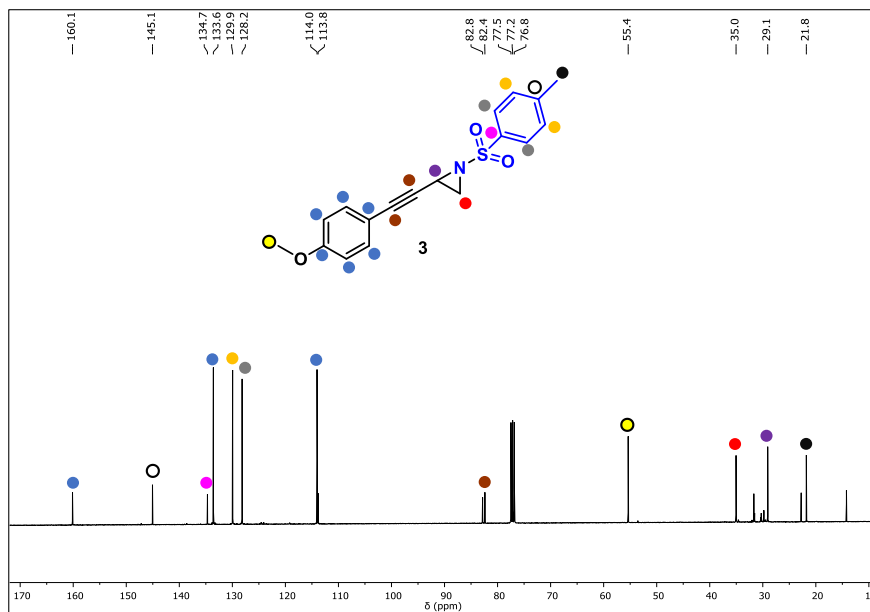
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 2.



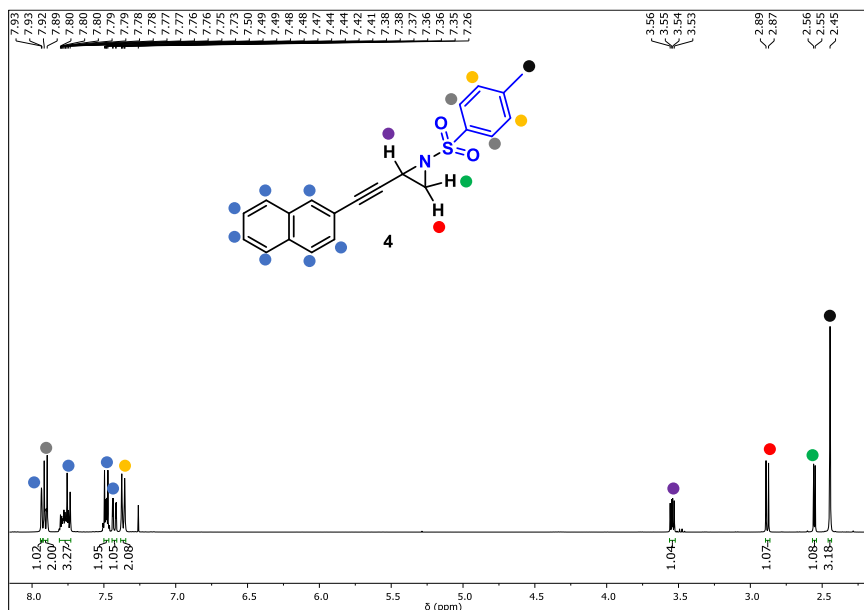
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **3**.



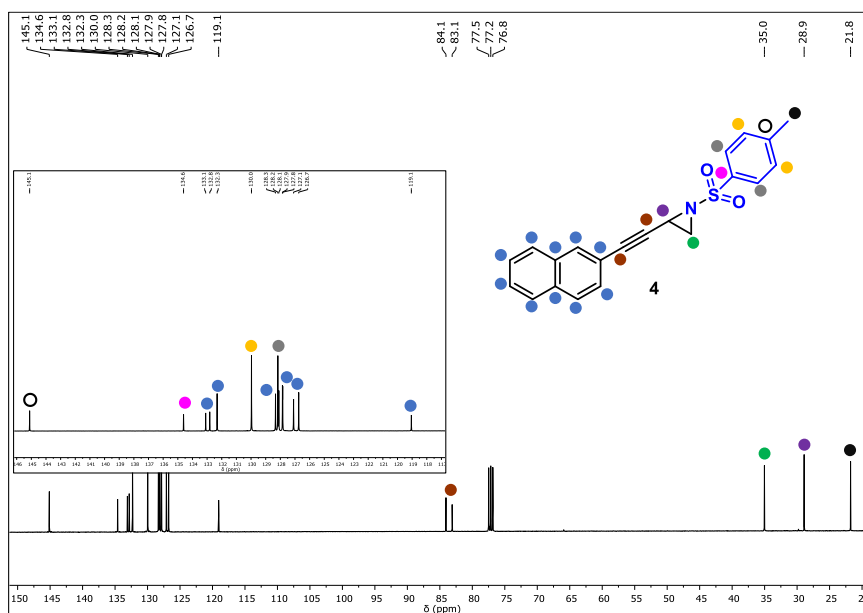
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **3**.



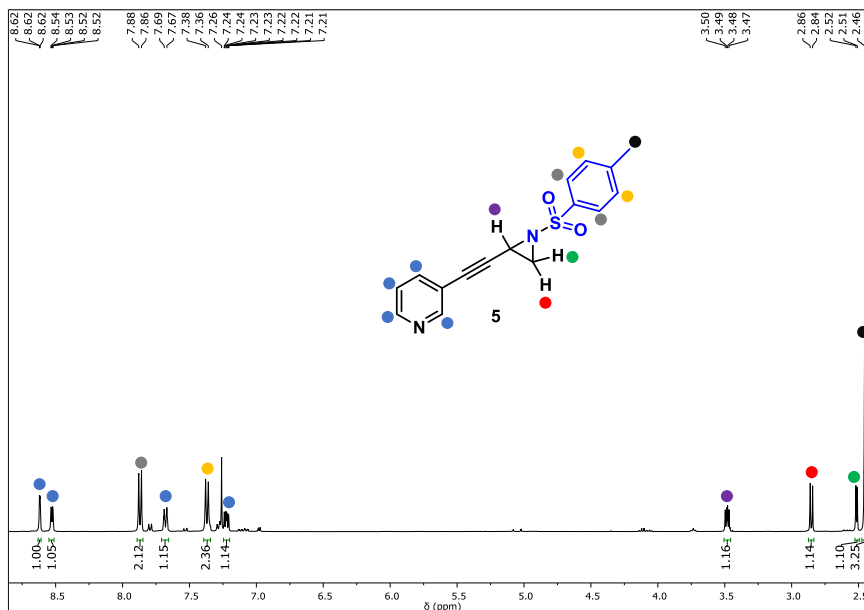
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 4.



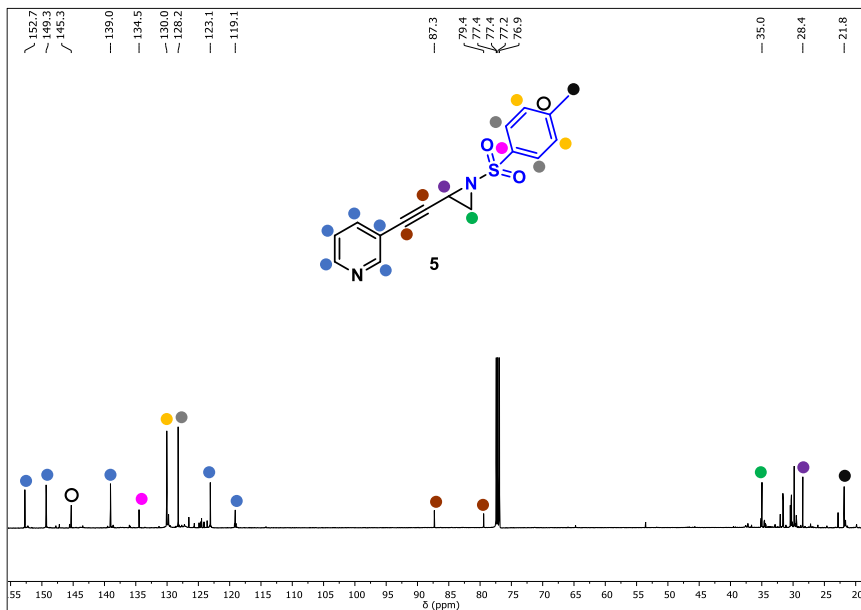
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 4.



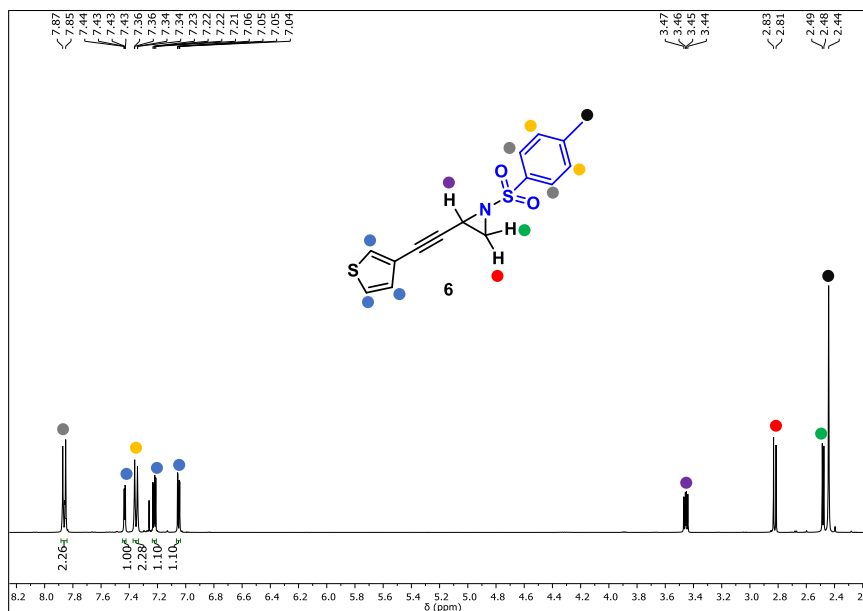
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 5.



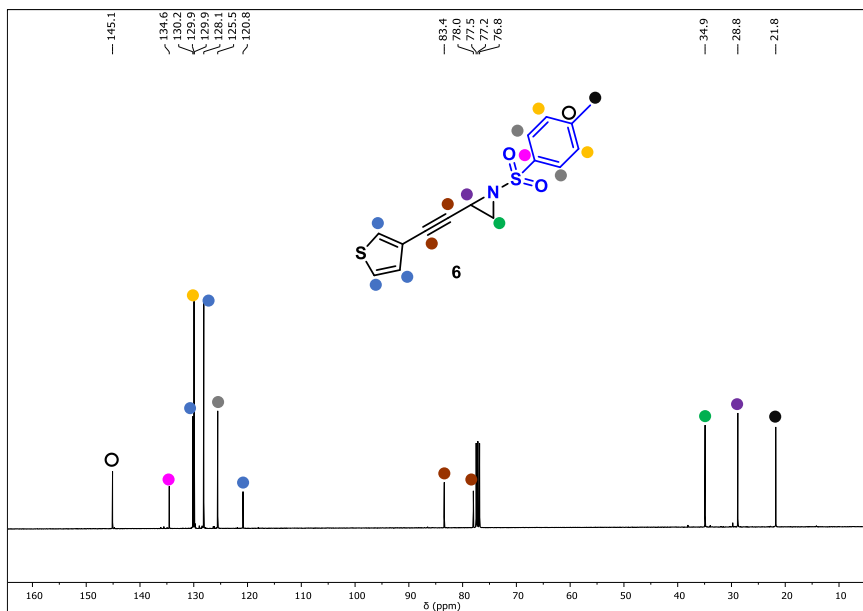
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 5.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 6.

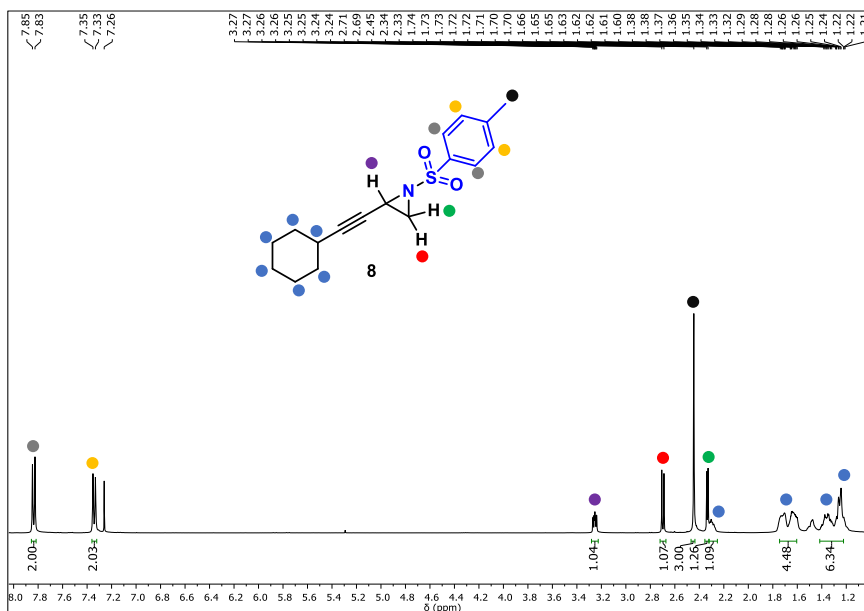


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 6.

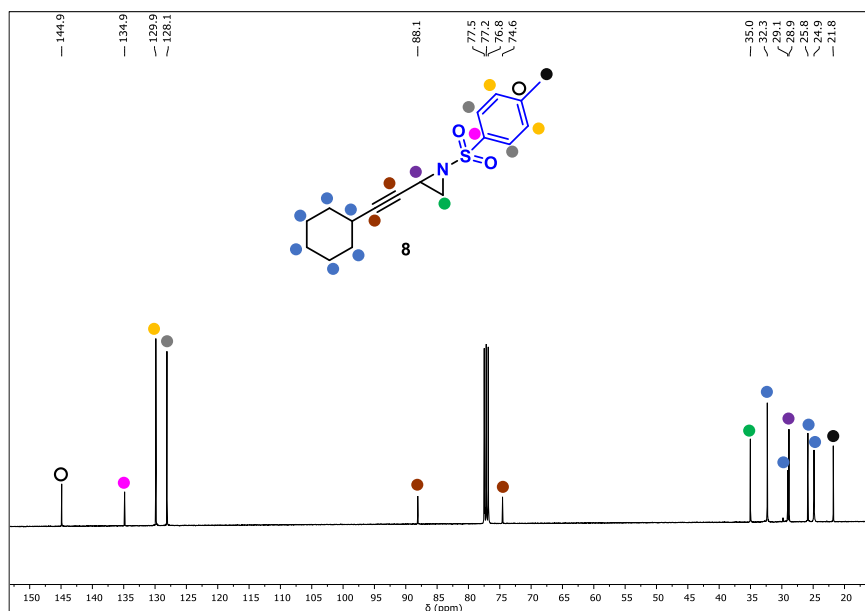




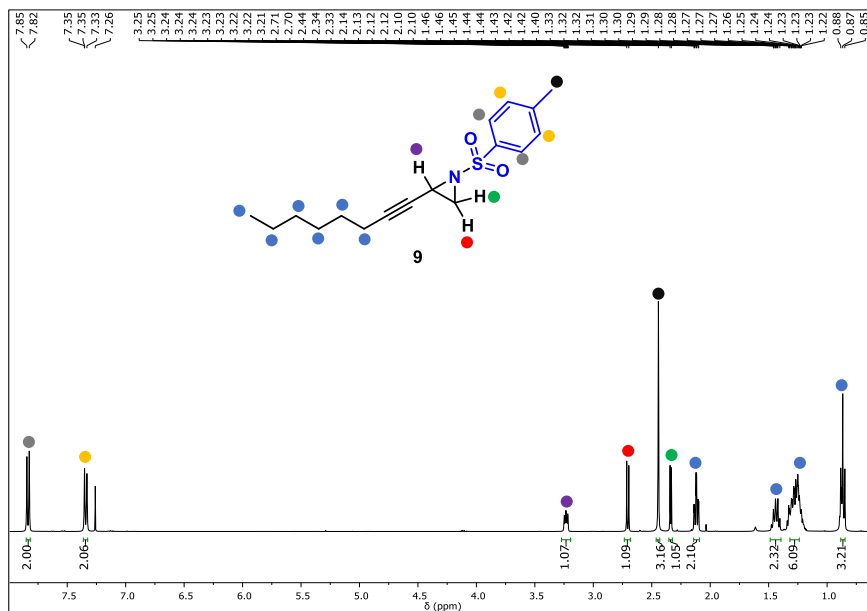
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **8**.



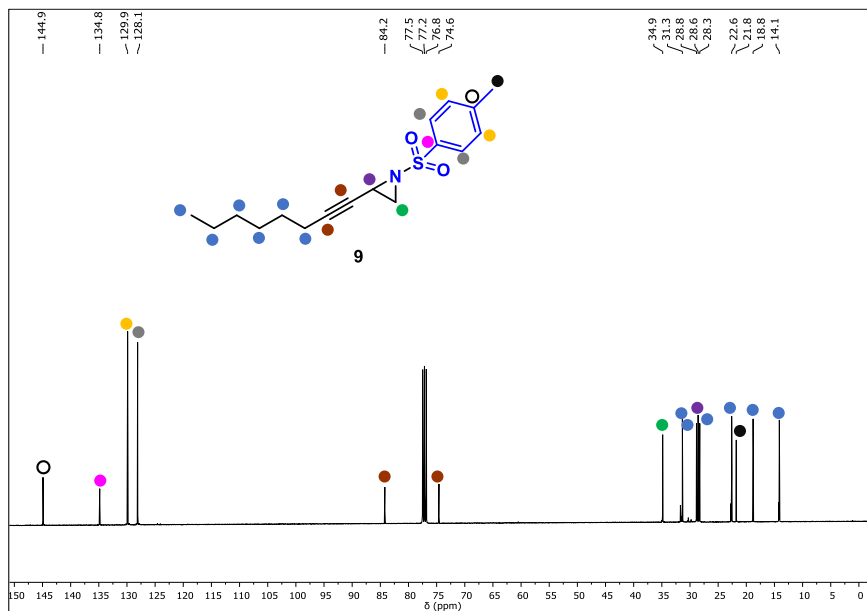
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **8**.



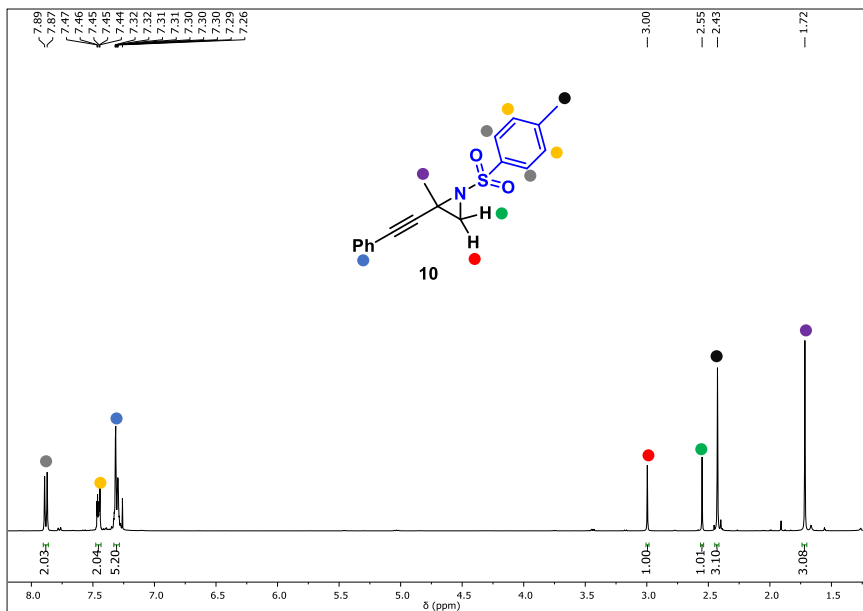
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 9.



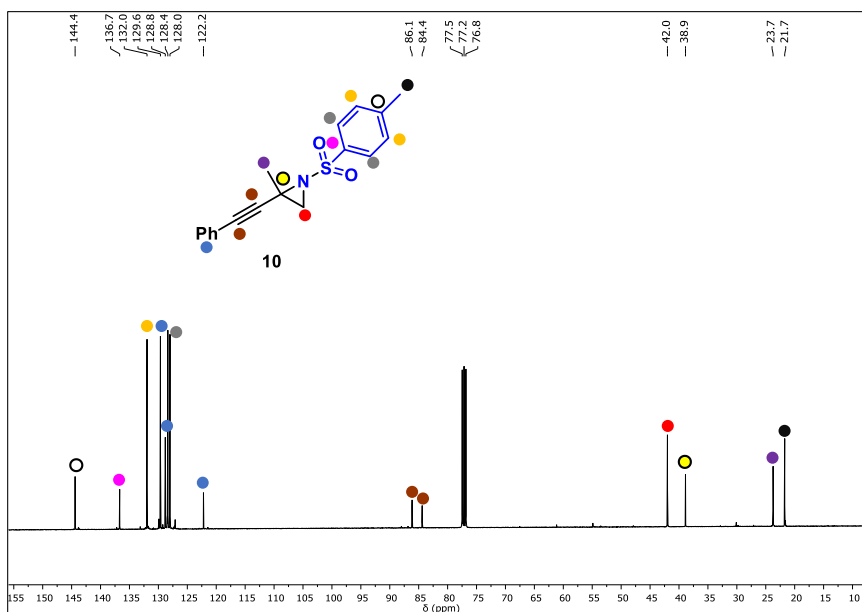
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 9.



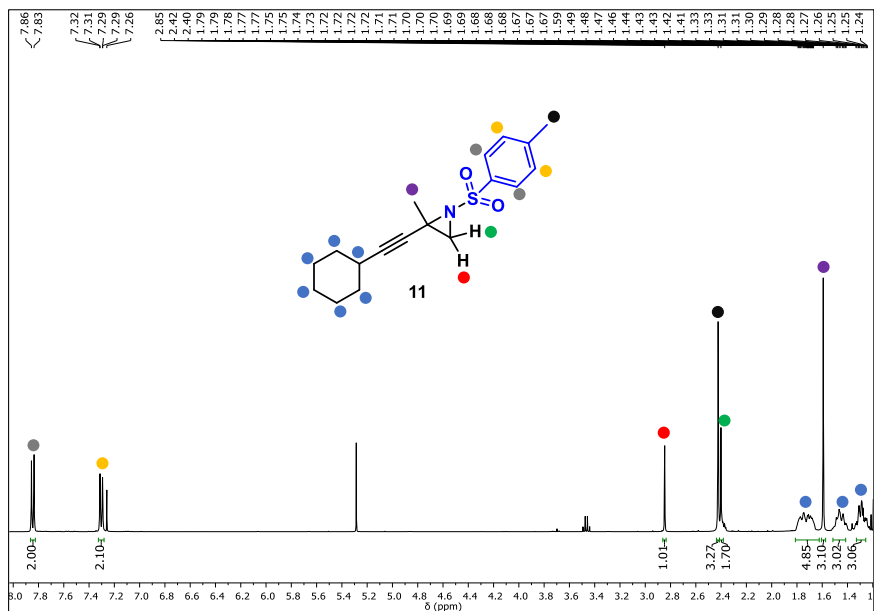
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **10**.



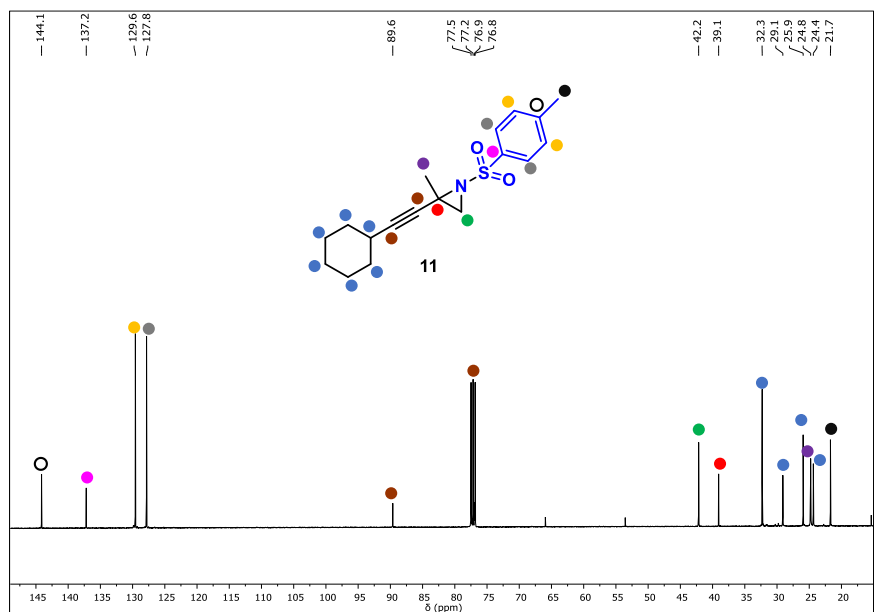
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **10**.



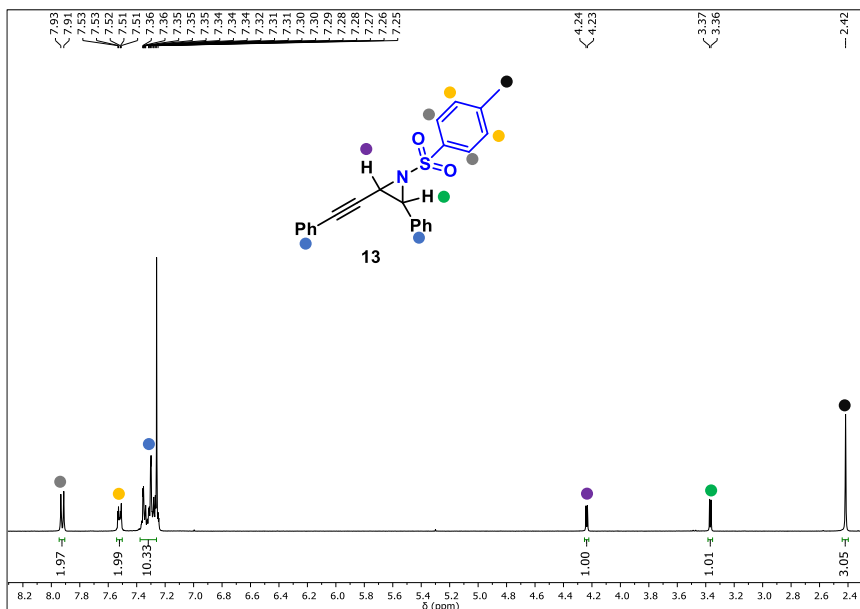
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **11**.



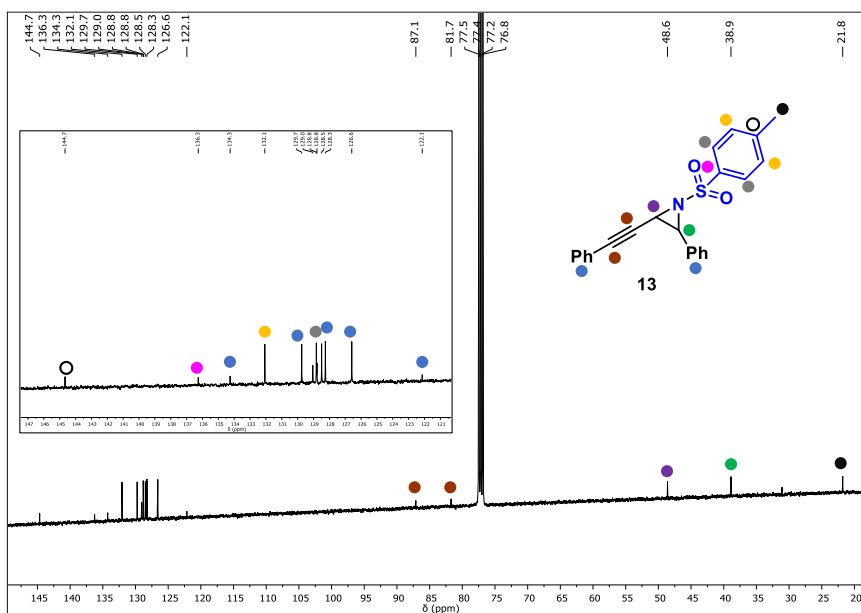
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **11**.



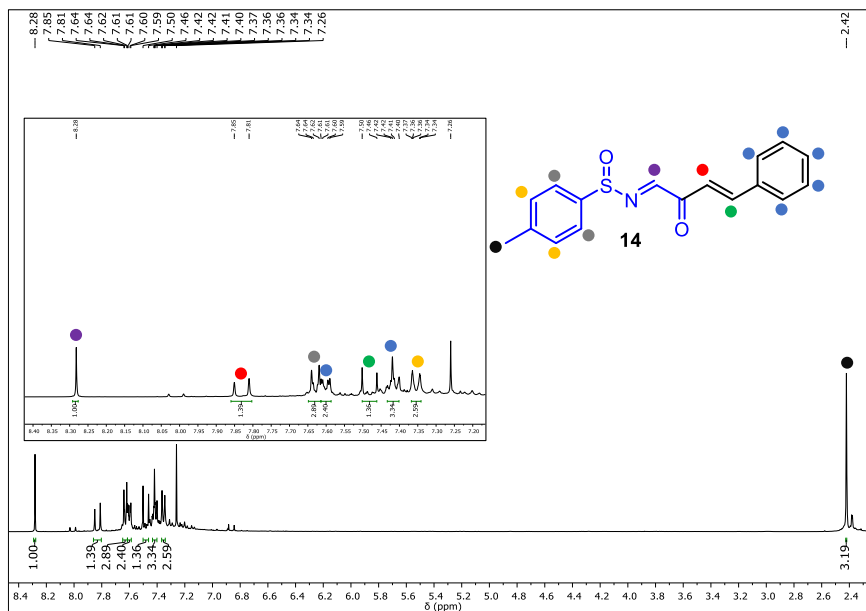
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **13**.



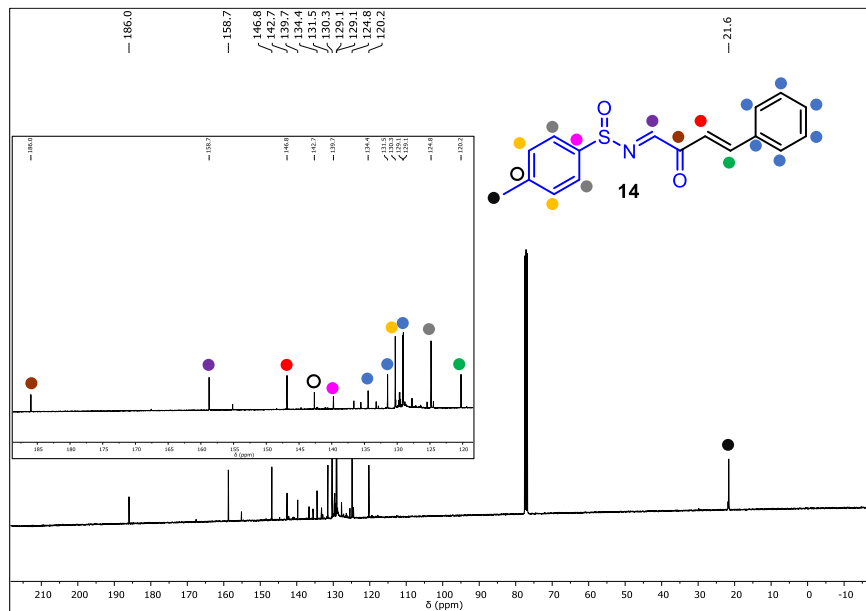
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **13**.



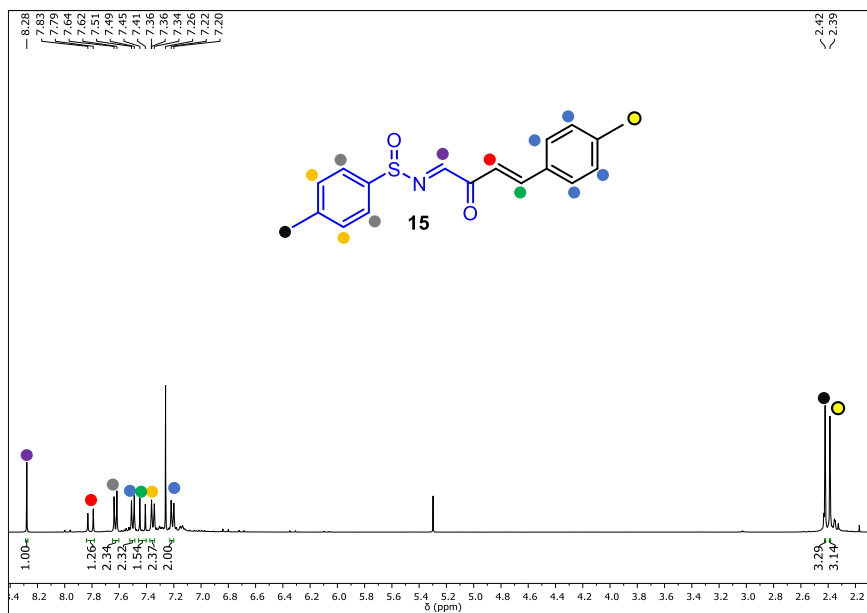
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **14**.



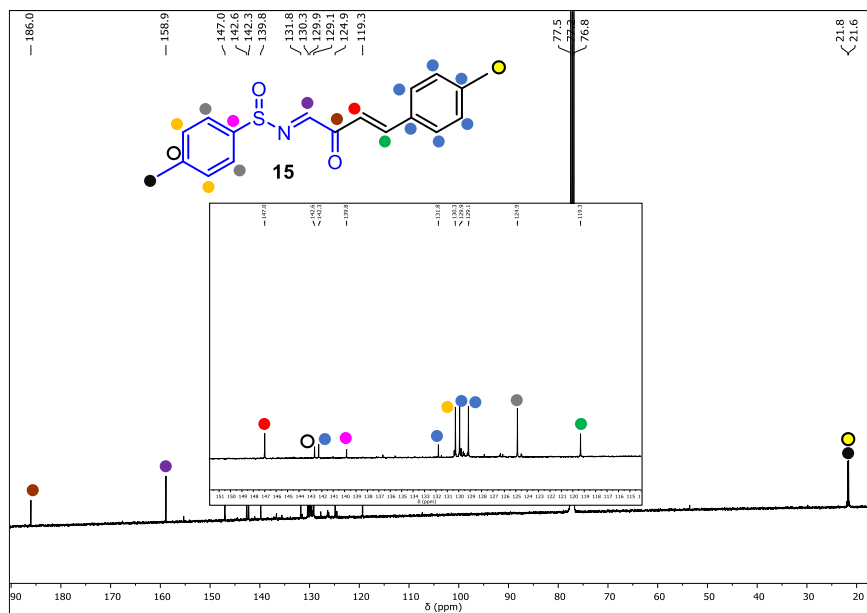
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **14**.



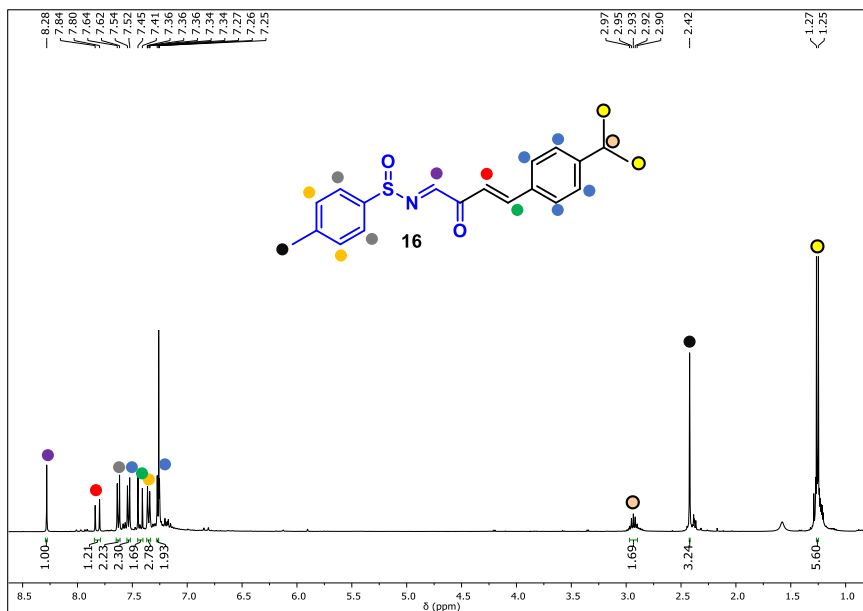
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 15.



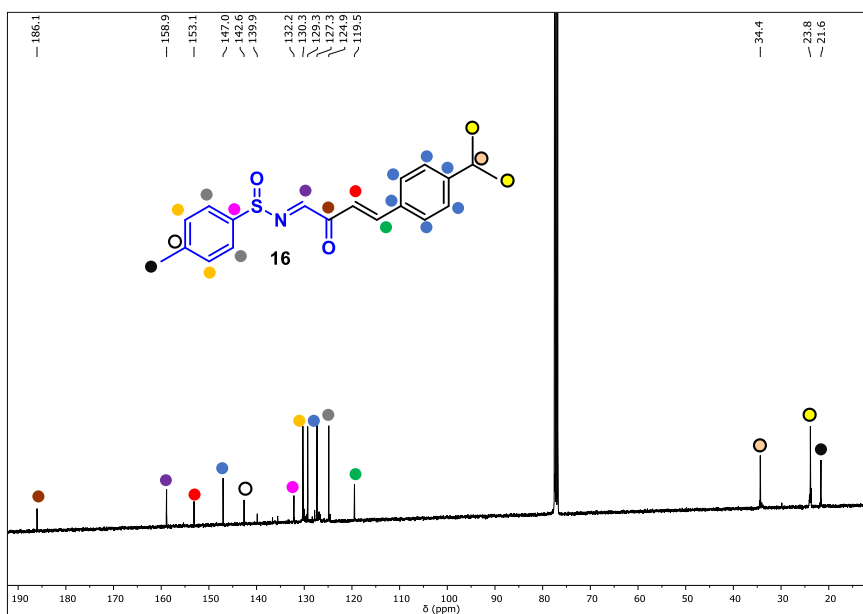
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 15.



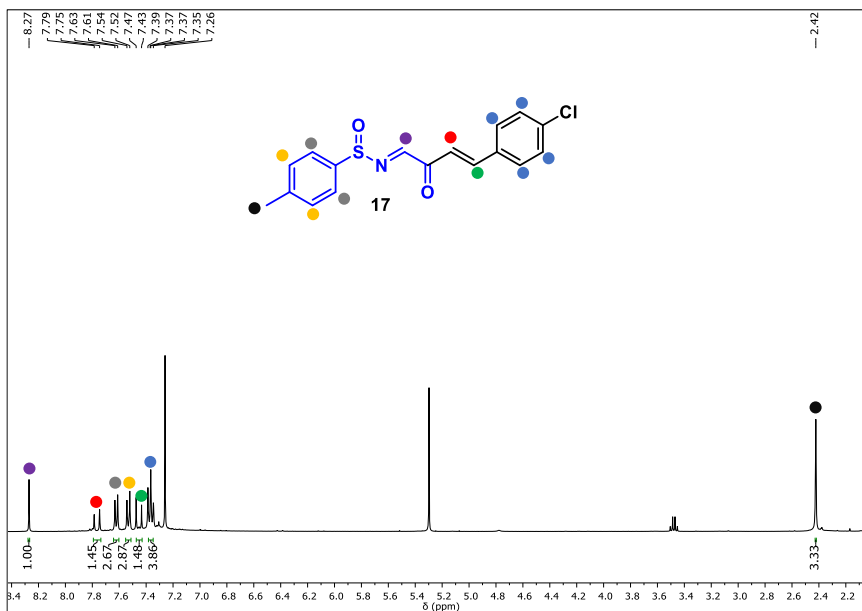
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 16.



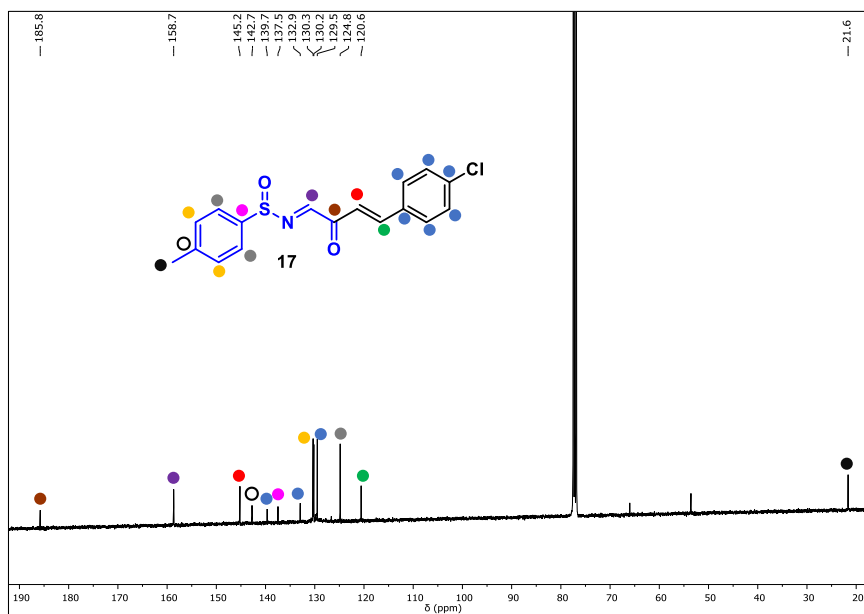
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 16.



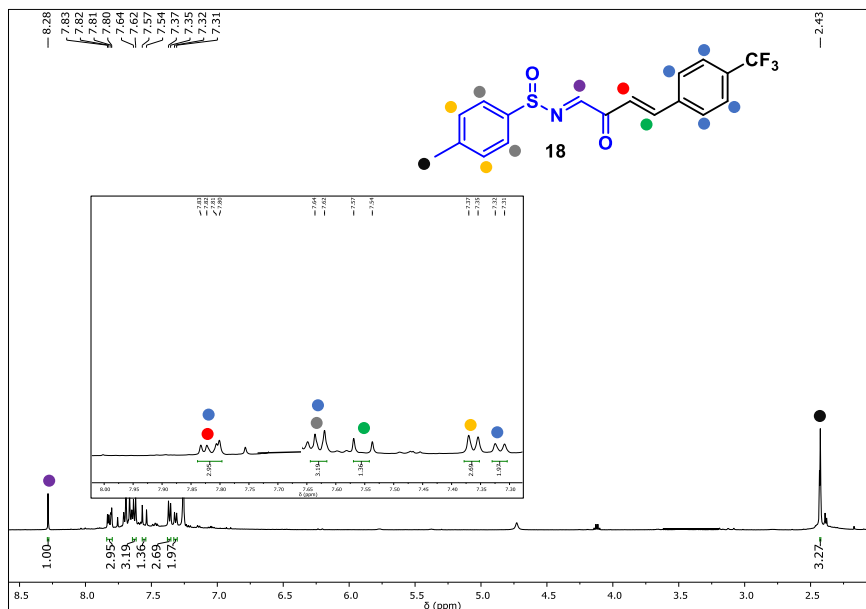
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **17**.



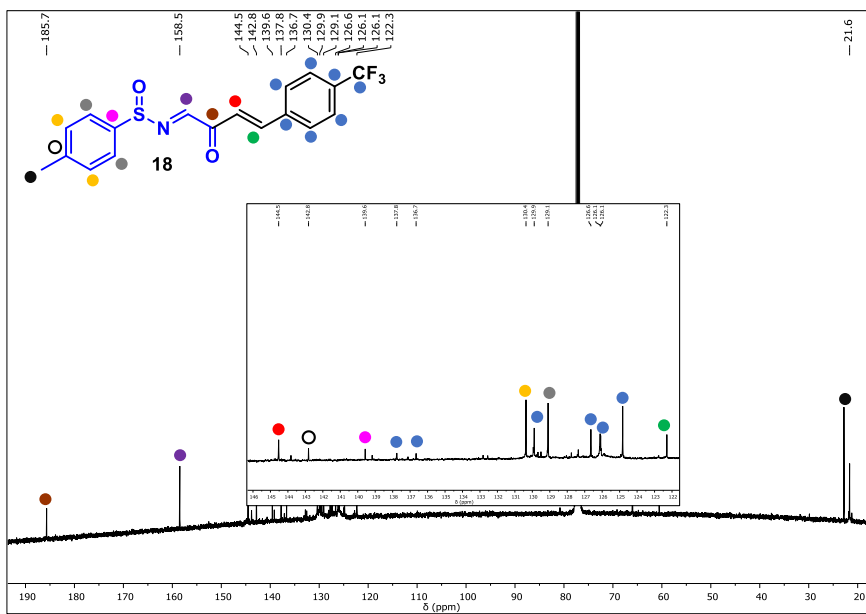
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **17**.



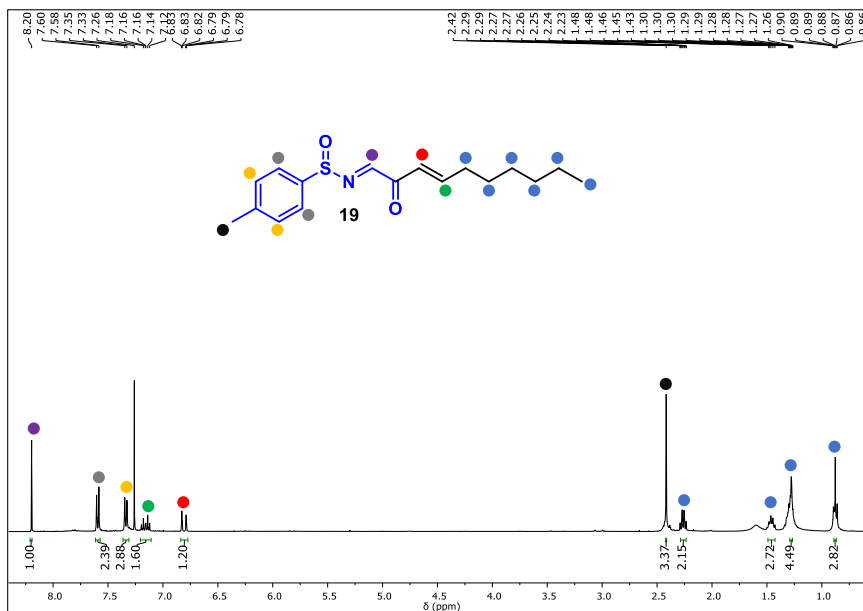
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **18**.



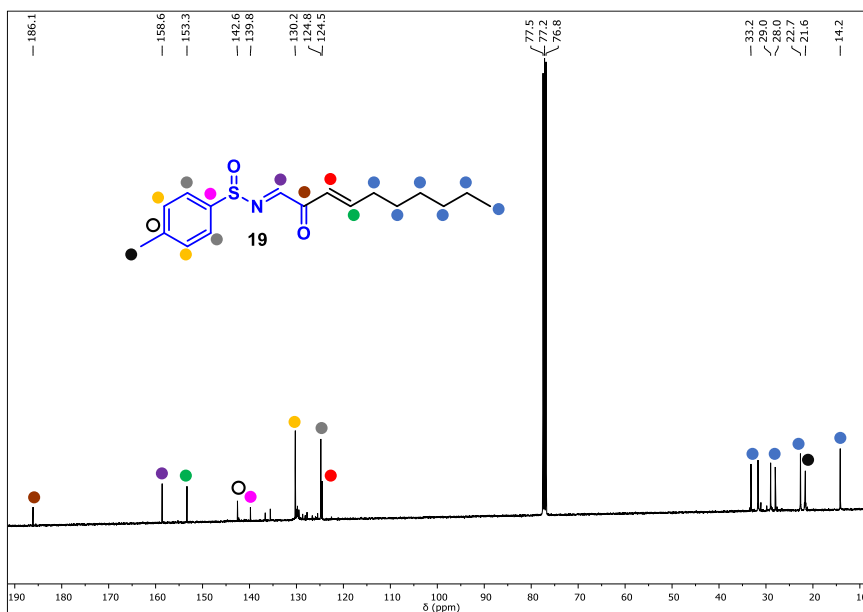
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **18**.



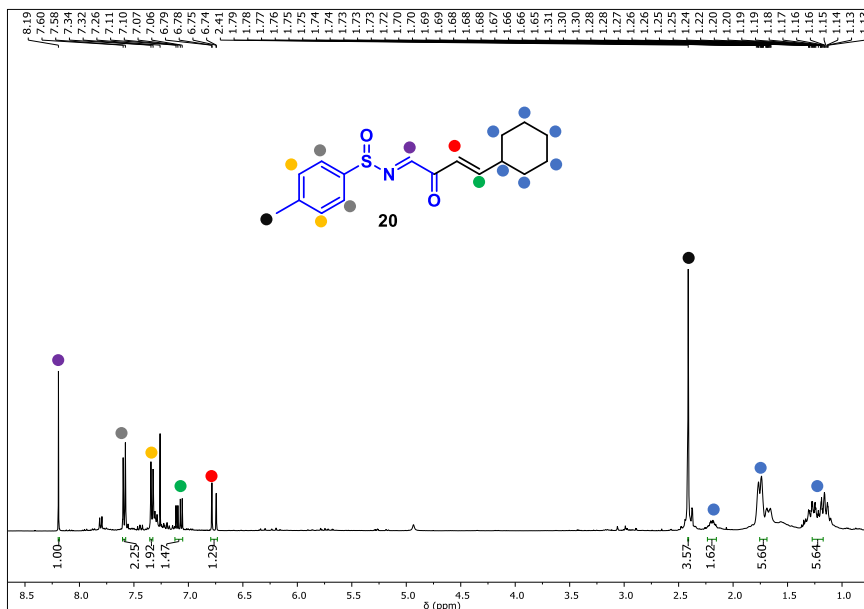
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **19**.



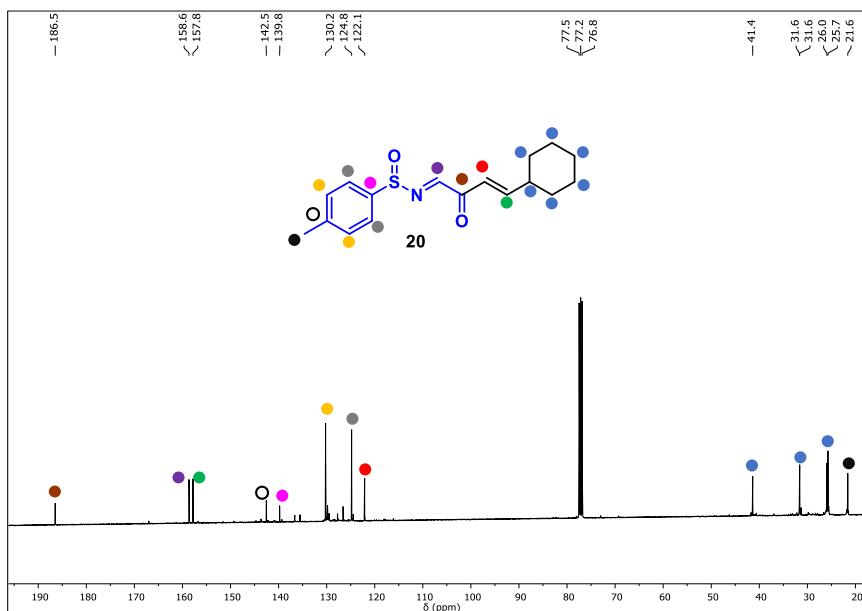
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **19**.



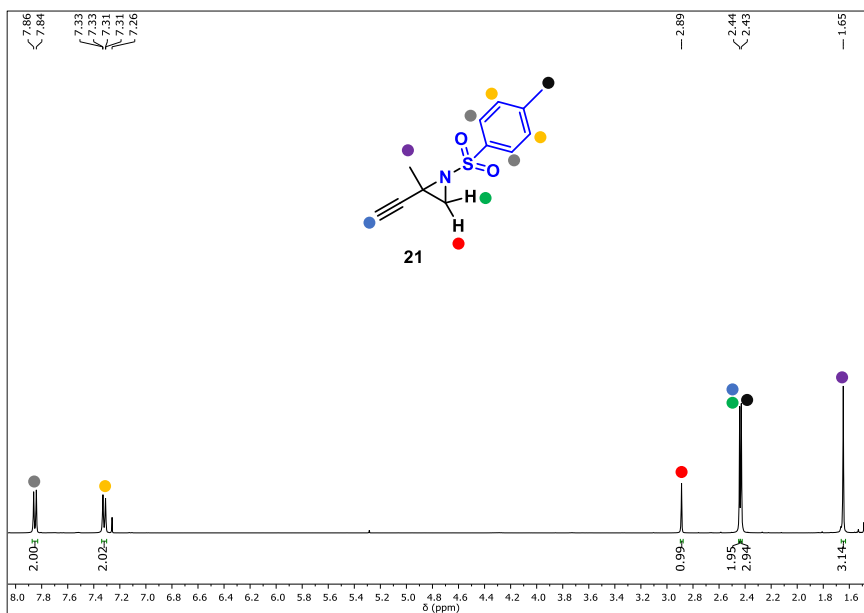
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **20**.



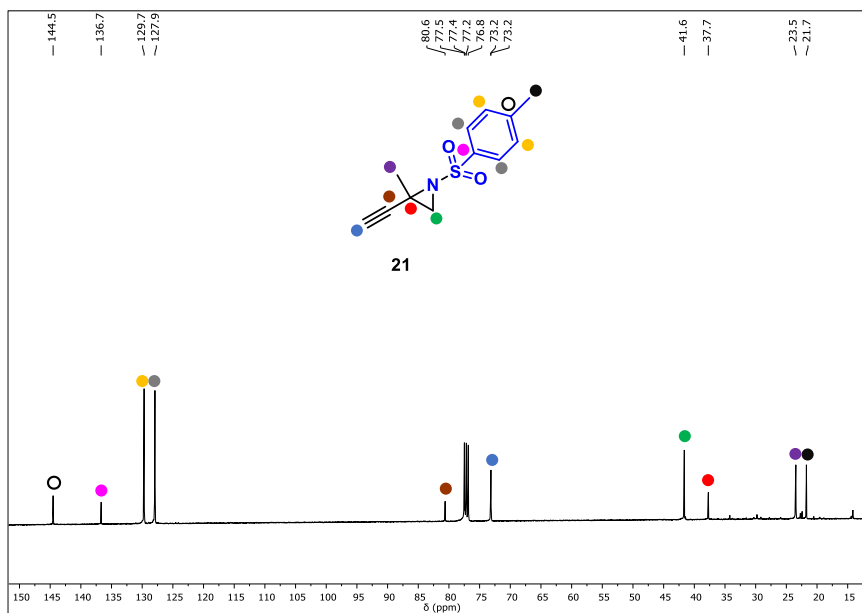
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **20**.



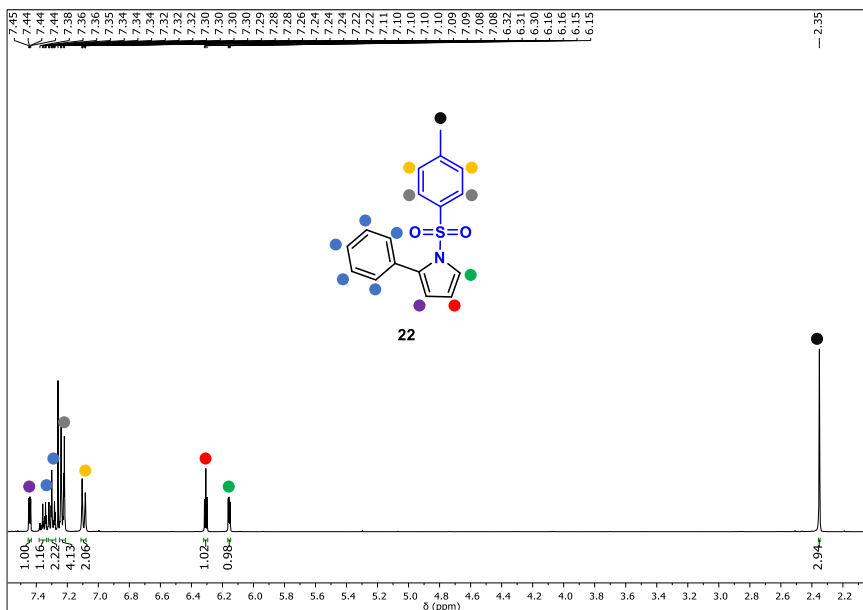
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **21**.



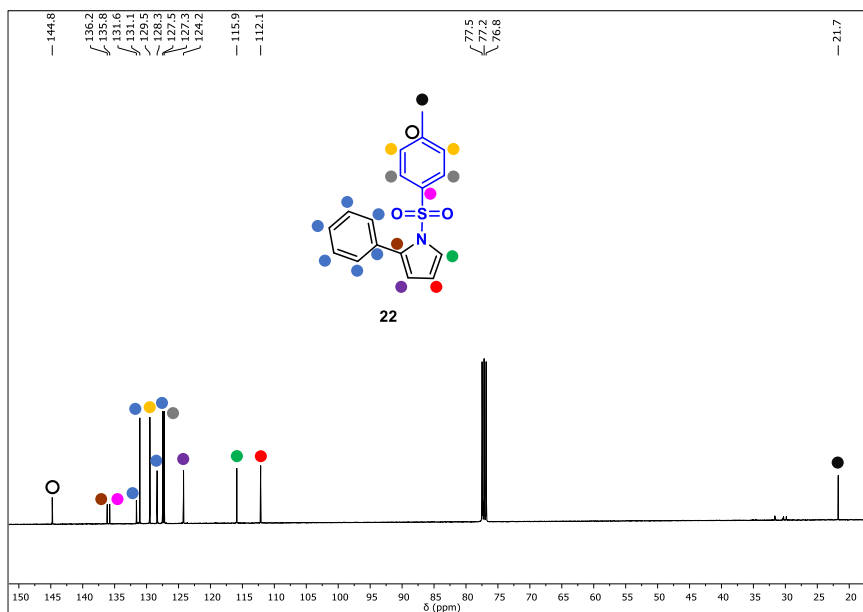
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **21**.



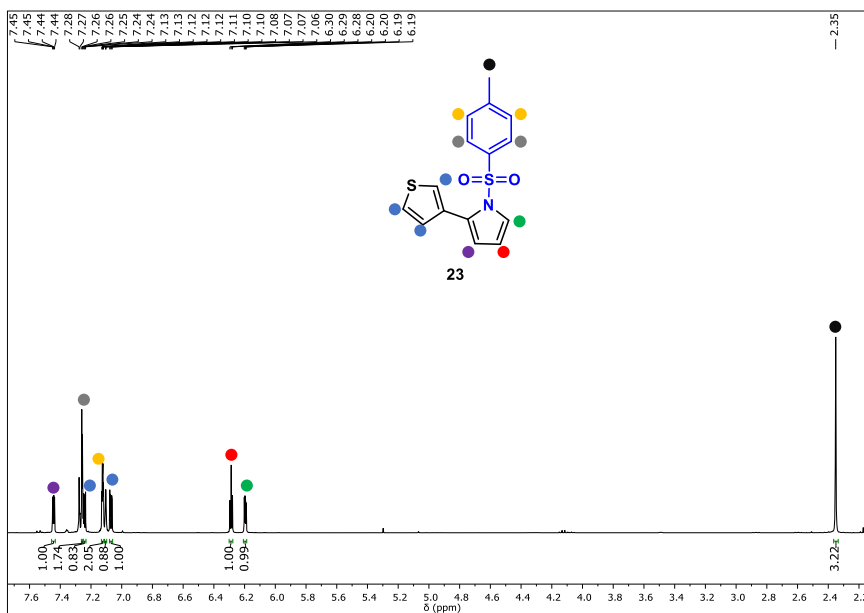
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **22**.



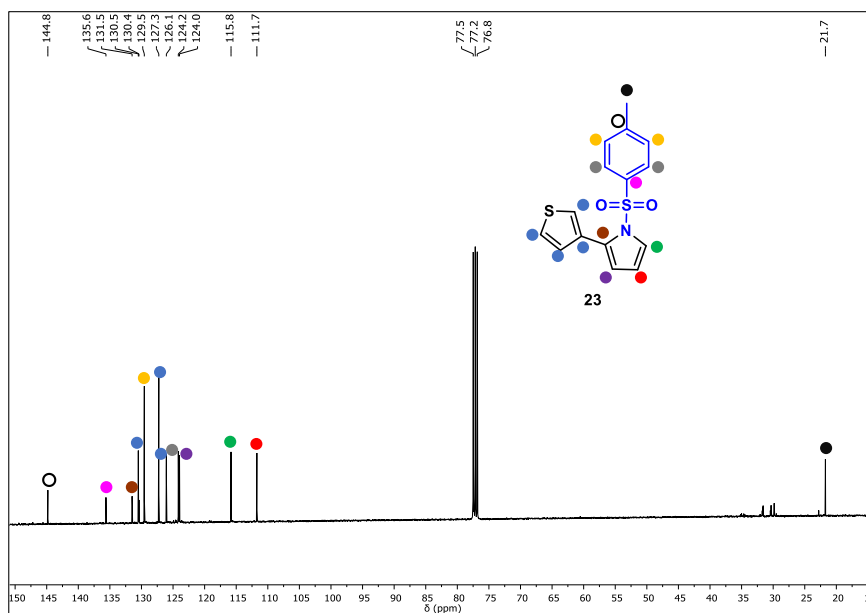
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **22**.



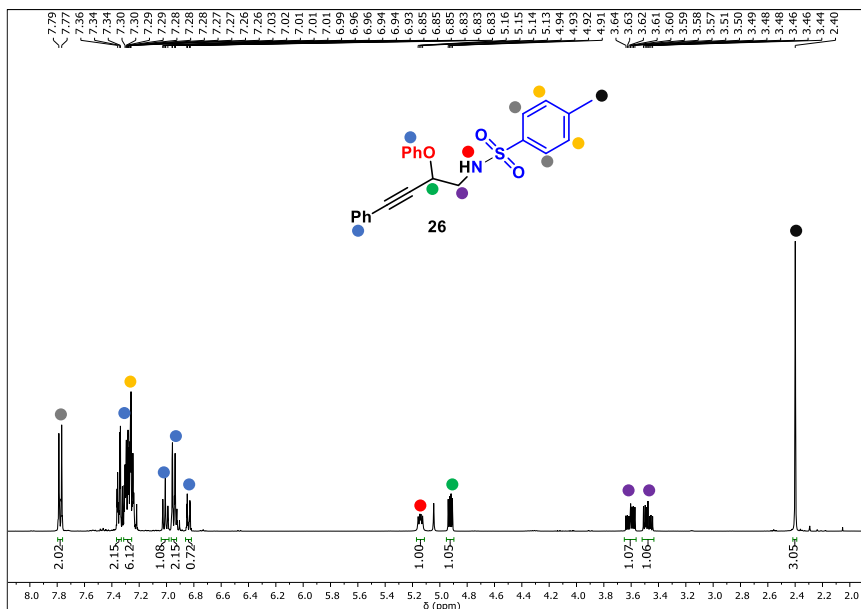
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **23**.



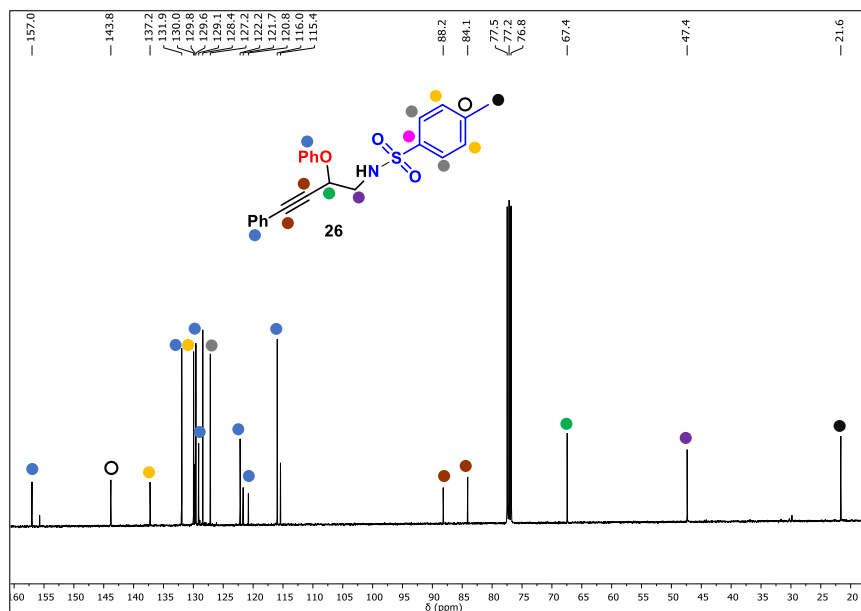
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **23**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **26**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **26**.



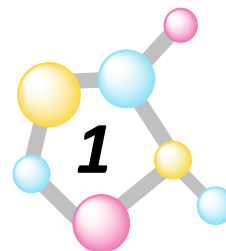
## **Capítulo III**

*Funcionalización de Pirroles mediante  
transferencia de Carbeno y Nitreno*



## *Introducción*





Como se ha mencionado en la *Introducción* del *Capítulo 1* de esta Tesis Doctoral, la obtención de productos con nuevos enlaces C-C y C-N a partir de sustratos orgánicos sencillos, se puede llevar a cabo mediante la transferencia catalítica de un ligando carbeno o nitreno desde un complejo metálico.<sup>82,83</sup> Este procedimiento se ha aplicado a diferentes tipos de sustratos con un cierto carácter nucleófilo. Este Capítulo está dedicado al empleo de esta metodología para la funcionalización de pirroles, así como la transferencia del ligando nitreno a pirroles. Dado que en la *Introducción* de capítulos anteriores ya se han comentado los principales fundamentos de la reacción de transferencia de nitrenos, en éste se incluye una breve introducción sobre la transferencia catalítica de carbenos desde diazocompuestos.<sup>24,84,85</sup>

### 1.1. Naturaleza de los diazocompuestos

Los diazocompuestos son compuestos orgánicos con un grupo funcional diazo que presenta la fórmula general  $R_2C=N_2$ . Si bien se adscribe una cierta inestabilidad a estos compuestos, la presencia de grupos carboxilato unidos a la función diazo provee de una estabilidad apreciable a estos derivados. En este sentido, los diazoésteres suelen ser más estables que los diazocetonas, y las diazoamidas más estables que los diazoésteres. Los diazocarbonilos suelen ser los diazo compuestos más usados en reacciones de transferencia de carbenos a sustratos orgánicos. El diazocompuesto interacciona con el

---

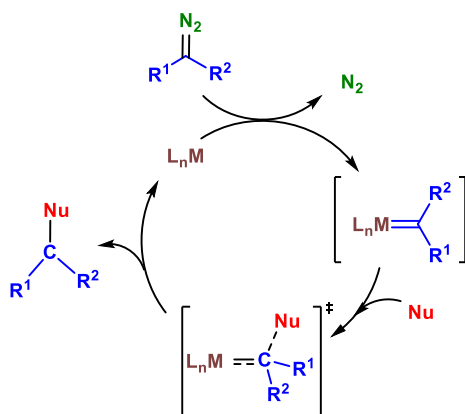
<sup>82</sup> Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391-393.

<sup>83</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379-3394.

<sup>84</sup> Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *En Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1998.

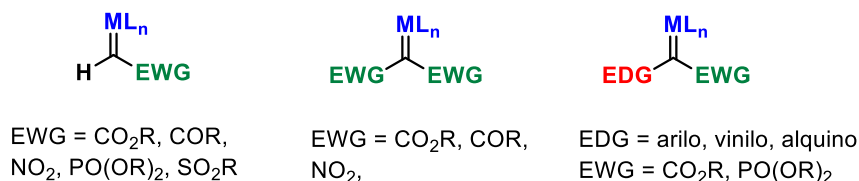
<sup>85</sup> Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919.

complejo metálico y se forma un intermedio metalocarbénico, el cual tiene una gran influencia en las reacciones de transferencia hacia nucleófilos de distinta naturaleza (Esquema 1).<sup>86</sup>



**Esquema 1:** Ciclo catalítico general para la funcionalización de sustratos orgánicos mediante la transferencia de grupo carbénico.

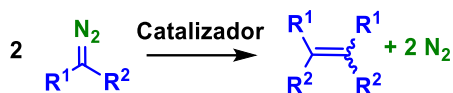
De forma general, los carbenos se clasifican en tres clases de acuerdo con la capacidad de donadora de los sustituyentes. Pueden ser aceptor, aceptor-aceptor y donador-aceptor (Esquema 2). Esta naturaleza influirá en el carácter electrofílico del intermedia metalocarbénico que se forma durante el ciclo catalítico.



**Esquema 2:** Clasificación de los metalocarbenos

<sup>86</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.

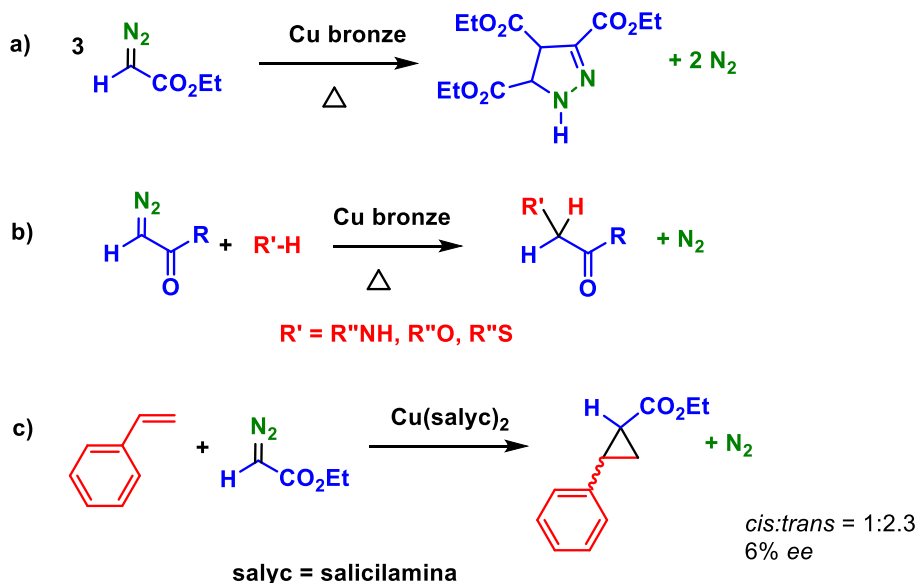
Este tipo de transformaciones suele presentar una reacción colateral no deseada, en la que el dos moléculas de diazo generan una molécula de olefina por acoplamiento catalítico de dos fragmentos carbénicos (Esquema 3).<sup>87</sup>



Esquema 3: Reacción colateral no deseada.

### 1.2. Reacciones de transferencia de grupos carbenos desde un centro metálico

Hace más de un siglo Silberrad y Roy describieron la descomposición del diazoacetato de etilo en presencia de cobre-bronze dando lugar a un único producto (Esquema 4a).<sup>88</sup> Posteriormente, Yates en 1952 (Esquema 4b) propuso por primera vez la presencia de una especie transitoria llamada metalocarbeno, a partir de la cual transfiere la unidad de carbeno al sustrato.<sup>89</sup>



Esquema 4: Transferencia de grupos carbenos desde diazocompuestos.

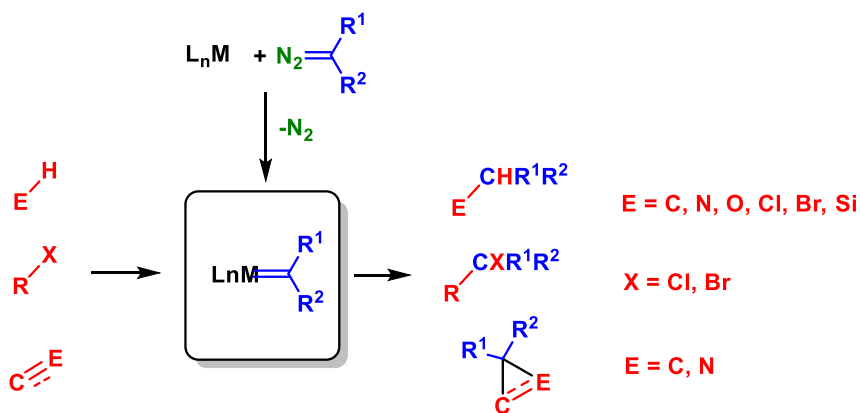
<sup>87</sup> Rivilla, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. *J. Dalton Trans.* **2013**, 42, 4132-4138.

<sup>88</sup> Silberrad O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, 89, 179-182.

<sup>89</sup> Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5376-5381.

La introducción de complejos solubles en este tipo de reacciones surgió con el trabajo de Noyori en 1966, seguida por Moser, con el uso de complejos de cobre para la ciclopropanación de olefinas de forma catalítica (Esquema 4c).<sup>90</sup> Desde entonces, las reacciones de transferencia de carbeno catalizadas por metales a partir de diazocompuestos como fuente de carbeno se emplea con frecuencia en síntesis orgánica.<sup>91</sup>

De manera general, las reacciones pueden clasificarse como aquellas que inducen la adición o la inserción del grupo carbeno en el sustrato. El primer proceso implica la existencia de un fragmento insaturado (C=C, C≡C, C=N) o un heteroátomo (que conduce a iluros), mientras que el último tiene lugar en un enlace E-H saturado (E = C, N, O, Cl, Br, Si), tanto intra- como intermolecularmente. El Esquema 5 muestra los ejemplos más representativos de esta metodología.



**Esquema 5:** Ejemplos representativos de transferencia de grupos carbenos a sustratos de diferente naturaleza

La funcionalización de los enlaces carbono-hidrógeno, en particular de los hidrocarburos de baja reactividad, constituye una de las áreas de investigación en la que se han invertido enormes esfuerzos en las últimas décadas.<sup>24,83,92</sup> La

<sup>90</sup> a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239-5244; b) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1135-1140; c) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1141-1146.

<sup>91</sup> a) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704-724; b) Zhou, C.-Y.; Huang J.-S.; Che, C.-M. *Synlett* **2010**, 18, 2681-2700.

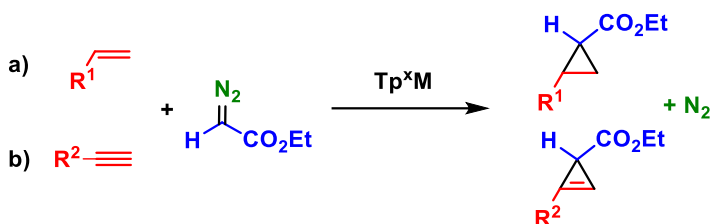
<sup>92</sup> a) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 1536-1554; b) Cavaliere, V. N.; Wicker B. F.; Mindiola, D.J. *Adv. Organomet. Chem.*, **2012**, 60, 177-178; c) Pérez, P. J. *Alkane C-*

estrategia de transferencia de carbeno catalizada por complejos metálicos, se ha desarrollado notablemente en este siglo. Sin embargo, los enlaces carbono-hidrógeno son bastante diferentes en términos de reactividad dependiendo de su naturaleza. Por ejemplo, existe una diferencia apreciable en los valores de energía de disociación de enlace dentro de las posiciones bencílicas o alílicas y las de los enlaces C-H secundarios de pentano o hexano. La presencia de heteroátomos como oxígeno o nitrógeno, disminuye el valor de la energía de los enlaces C-H adyacentes, aumentando su reactividad.

### 1.3. Precedentes en nuestro grupo de investigación de transferencia del grupo carbeno o nitreno a sustratos insaturados

Existen bastantes ejemplos de sistemas catalíticos basados en metales de transición capaces de descomponer el diazocompuesto para luego transferir la unidad carbénica a un nucleófilo. Estos catalizadores se basan en metales de los grupos 8-11.<sup>90b,93</sup>

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una familia de catalizadores con ligandos tipos hidrotrospirazoliborato,  $Tp^xM$  ( $M=Cu, Ag$ ),



**Esquema 6:** a) Adición del carbeno a dobles enlaces. b) Adición del carbeno a triples enlaces.

*H Activation by Single-Site Metal Catalysis, Catalysis by Metal Complexes*, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2012, vol. 38; d) Davies H. M. L.; Dick, A. R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 303-345; e) Davies H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, 451, 417-424.

<sup>93</sup> 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; Vol 12, p 421; b) Kubo, T.; Sakagushi, S.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 625-626; c) Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, 24, 1528-1532; d) Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2004**, 23, 1200-1202; e) Dias, H. V. R.; Browning, R. G.; Richey, S. A.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2005**, 24, 5784.

muy activos para la descomposición del diazocompuesto y la posterior transferencia del carbeno desde el intermedio metalocarbénico a sustratos de distinta naturaleza. Por un lado, se han estudiado las reacciones de adición a enlaces carbono-carbono dobles y triple. La transferencia de carbeno a un doble enlace da lugar a la formación del correspondiente ciclopropano, obteniéndose mezclas de productos *cis/trans*. En el caso de la adición a triples enlaces se forman ciclopropenos (Esquema 6).<sup>94</sup> En el primer caso, conviene destacar las elevadas diastereoselectividades obtenidas empleando el complejo  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$  como catalizador.<sup>95</sup>

También se ha estudiado la transferencia de carbenos desde diazocompuestos a furanos, heterociclos de 5 miembros con un oxígeno en la estructura. Los estudios realizados muestran la formación de dos productos, un ciclopropano derivado de la adición del carbeno al doble enlace, y el derivado de la apertura y reorganización molecular del mismo (Esquema 7).<sup>96</sup>



**Esquema 7:** Adición del carbeno al doble enlace y apertura y reorganización molecular.

Los furanos fueron objeto del estudio correspondiente a la adición de nitreos. Cuando se llevó a cabo la transferencia catalizada por complejos del tipo  $\text{Tp}^x\text{M}$  se obtuvieron 1,2-dihidropiridinas N-sustituidas como productos de la reacción.<sup>97</sup>

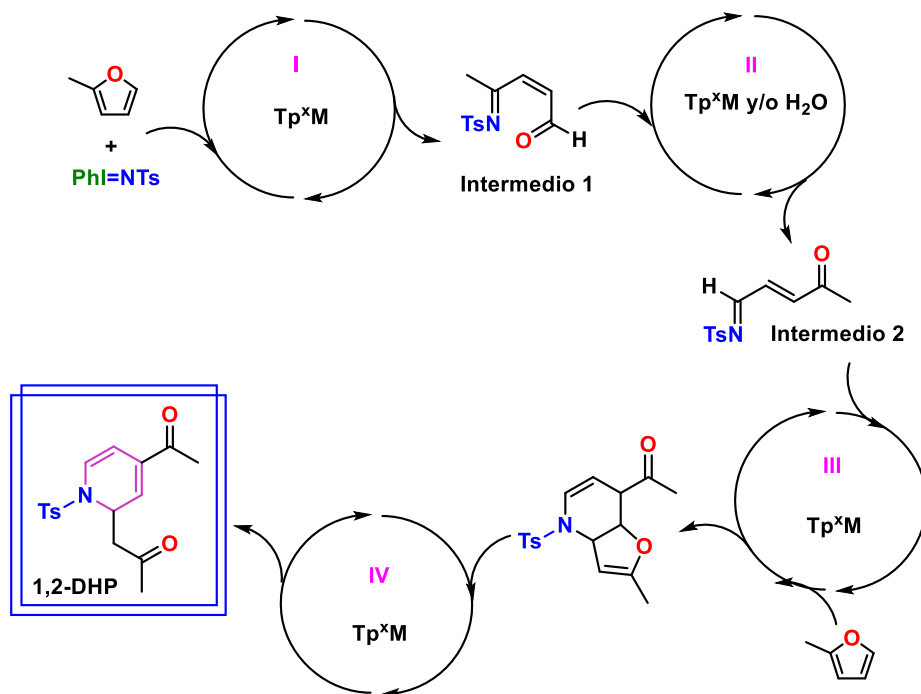
<sup>94</sup> a) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978-983; b) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Chem Commun.* **2001**, 1804-1805.

<sup>95</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3167-3168.

<sup>96</sup> Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Trofimenko, S.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6101-6104.

<sup>97</sup> Fructos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600-4607.

Estas dihidropiridinas son heterociclos de 6 miembros nitrogenados de gran importancia biológica y farmacéutica.<sup>98</sup> Actúan como bloqueantes del canal de calcio, y su uso farmacológico se centra en el tratamiento de la hipertensión, trastornos cardiovasculares, así como en quimioterapia contra el cáncer y como agentes anticonvulsivos.<sup>99</sup>



**Esquema 8:** Síntesis de 1,2-dihidropiridinas a partir de furanos catalizada por complejos de cobre y plata.

El mecanismo de formación de estas dihidropiridinas consiste en cuatro ciclos catalíticos consecutivos que se muestran en el Esquema 8. El primero es la aziridinación del furano, con posterior apertura de la aziridina. A continuación, se produce la isomerización del imino-aldehído que reacciona en un tercer ciclo con una segunda molécula de furano, mediante una reacción de aza-Diels Alder con demanda electrónica inversa, generando un compuesto

<sup>98</sup> Lavilla, R. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. II* **2002**, 1141-1156.

<sup>99</sup> Edraki, N.; Mehdiour, A. R.; Khoshneviszadeh, M.; Miri, R. *Drug Discov Today* **2009**, *14*, 1058-1066.

bicíclico, que mediante un proceso de eliminación/adición de hidrógeno se produce finalmente la 1,2-dihidropiridina.<sup>100</sup>

#### 1.4. Pirroles como sustratos: propiedades y reactividad

Los heterociclos aromáticos son frecuentes en productos naturales y están presentes en el desarrollo de nuevos fármacos. Por ello, se consideran sintones de alto valor en síntesis orgánica,<sup>101</sup> y existe un gran interés en el diseño de nuevos métodos para su transformación.<sup>89</sup> La funcionalización directa de enlaces C-H de pirroles se considera como la aproximación más conveniente para la obtención de nuevos heterociclos. Hay que indicar que los pirroles presentan una alta densidad electrónica en el anillo y que el hidrógeno unido al nitrógeno es ácido ( $pK_a = 17$ ). Esto hace que presenten una reactividad adicional con respecto a los de otros heterociclos de 5 miembros.

#### 1.5. Trabajos previos de transferencia de carbenos desde diazocompuestos a pirroles

Los productos de alquilación del pirrol pueden generarse por dos vías. La primera sería una reacción concertada para producir ciclopropanos, con la posterior apertura del anillo y la transferencia de protones para formar los diferentes productos. La otra alternativa, produce un ataque electrófilo del diazocompuesto al pirrol, para generar un compuesto zwitteriónico, el cual se reorganiza mediante un desplazamiento de protones y una aromatización simultánea (Esquema 9).

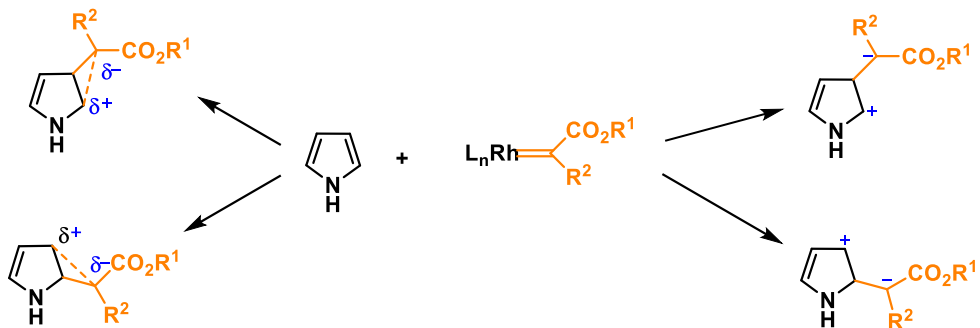
A veces, la elevada densidad electrónica favorece la difuncionalización, mediante la sustitución aromática electrofílica, en ambas posiciones 2 y 3 del anillo. La regioselectividad y eficacia de la reacción depende no sólo del sustituyente del nitrógeno, sino del catalizador y del tamaño del sustituyente alquilo, y todo ello determina el ataque en la posición 2 o 3. De forma general, la posición 3 está más activada por las formas resonantes posibles, El ataque al nitrógeno del pirrol está inhibido dado que no se produce deslocalización

---

<sup>100</sup> Maestre, L.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics*. **2012**, *31*, 7839-7843.

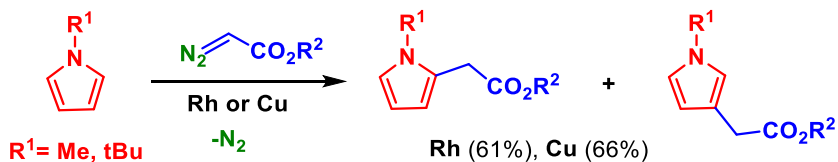
<sup>101</sup> a) Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603; b) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, *12*, 1753-1783; c) Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238-6241.

de la carga en el intermedio de reacción. Los furanos son menos reactivos que los pirroles en reacciones de sustitución aromáticas electrofílicas, debido a la presencia del par de electrones solitario en el nitrógeno, lo que hace que sea el heterociclo más rico en electrones, y de elevada reactividad.<sup>102</sup>



**Esquema 9:** Sustitución electrofílica de heterociclo aromáticos

El primer ejemplo de transferencia de carbenos a pirroles se remonta al año 1979, cuando Marynoff y colaboradores estudiaron la reacción entre diazoacetato de etilo y N-aquil pirroles. En todos los casos obtuvieron mezclas de los productos derivados de la inserción en los enlaces C<sub>α</sub>-H y C<sub>β</sub>-H empleando diferentes sales de Cu como catalizador. El sistema resultó ser poco selectivo y operaba con rendimientos bajos o moderados (Esquema 10).



**Esquema 10:** Primer ejemplo de funcionalización catalítica de pirroles.

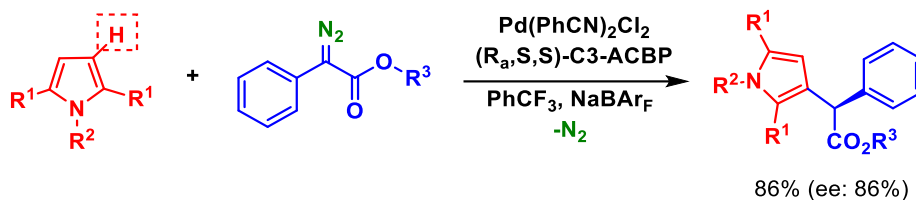
Años más tarde, en 1982, de nuevo Maryanoff estudió la misma reacción de transferencia de ligandos, pero empleando un diazocompuesto con dos sustituyentes atractores de electrones, siendo el complejo Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub> el catalizador más activo (Esquema 10).<sup>103,104</sup>

<sup>102</sup> Davies, H. M. L.; Hedley, S. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1109–1119

<sup>103</sup> Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4410–4419.

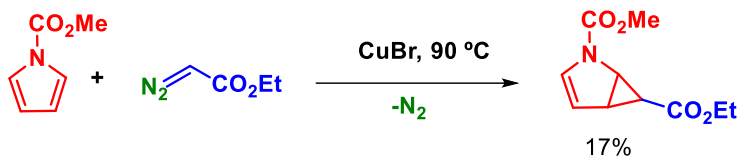
<sup>104</sup> Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3000–3002.





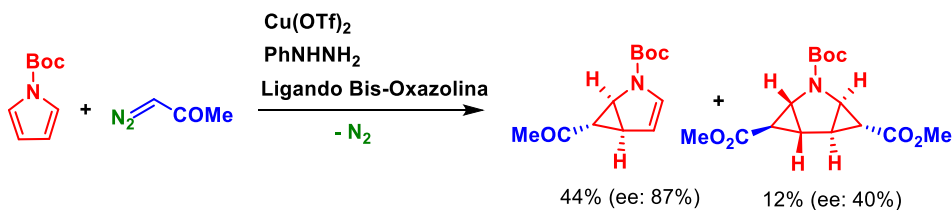
Esquema 13: Funcionalización quiral de pirroles.

Por otro lado, el primer ejemplo de ciclopropanación de un pirrol fue llevado a cabo por Fowler y colaboradores, en 1972, llevando a cabo un estudio donde emplearon un catalizador de cobre, diazoacetato de etilo como fuente de carbeno y el *N*-carbometoxipirrol. El producto obtenido resultó ser el derivado de la adición del carbeno al doble enlace (Esquema 14).<sup>108</sup>



Esquema 14: Primer ejemplo de ciclopropanación de pirroles.

Finalmente, Reiser y colaboradores describieron la ciclopropanación asimétrica de pirroles, usando Cu-bis(oxazoline) como catalizador. El volumen estérico y el tipo de sustituyentes tanto en el ligando como en el diazocompuesto resultó clave para lograr altas enantioselectividades (Esquema 15).<sup>109</sup>



Esquema 15: Ciclopropanación asimétrica de pirroles.

Puede resumirse que existen pocos ejemplos de funcionalización de pirroles *N*-sustituidos mediante transferencia catalítica de carbenos. Los ejemplos descritos son poco selectivos y con rendimientos bajos o moderados.

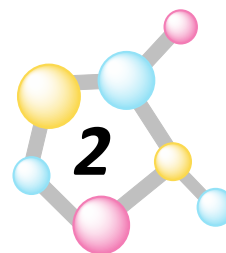
<sup>108</sup> Tanny, S. R.; Grossman, J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6495-6501.

<sup>109</sup> Pilsl, L. K. A.; Ertl, T.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2754-2757.

En cuanto a la transferencia de nitrenos a pirroles, no se ha encontrado ningún precedente para dicha transformación en la bibliografía.

*Objetivo*



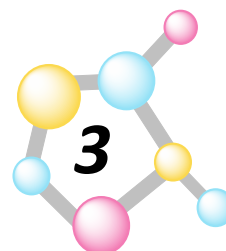


Este *Capítulo* tiene como objetivo el desarrollo de sistemas catalíticos mediante el empleo de los complejos metálicos  $Tp^*M$  ( $M= Cu, Ag$ ), para la incorporación de unidades carbeno o nitreno a pirroles.



## *Resultados y Discusión*





El pirrol presenta diversos enlaces con naturaleza nucleofílica susceptibles de ser atacados por intermedios metalocarbénicos o metalonitrénicos, como se muestra en la Figura 1. Se trata de los enlaces N-H, C<sub>sp2</sub>-H, C<sub>sp3</sub>-H y C=C. Por lo tanto, la incorporación catalítica de carbenos o nitrenos es, a priori, una reacción en la que el control de la selectividad puede resultar complicado.

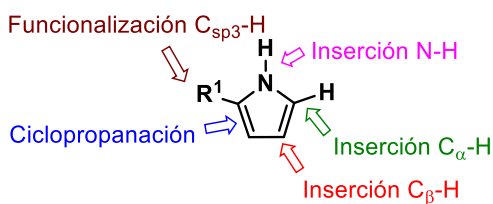


Figura 1: Potenciales sitios reactivos del pirrol pirrol.

### 3.1. Transferencia catalítica de carbenos a NH-pirroles

#### A) 1H-pirrol

En una primera aproximación se evaluó la capacidad catalítica del complejo Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) para la transferencia de carbenos desde diazo compuestos al 1H-pirrol, dado que este complejo es capaz de inducir tal transferencia a enlaces saturados e insaturados.<sup>110</sup> La metodología empleada consistió en disolver el catalizador en DCM rigurosamente seco y adicionar a continuación el pirrol correspondiente. Posteriormente, se adicionó la fuente de carbeno, diazoacetato de etilo (EDA), en tres porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez transcurrido el tiempo la

<sup>110</sup> Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295-20307.

mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro aparecieron un grupo de señales de un nuevo producto, de menor simetría que la del pirrol de partida. Dado que no se observan señales características de anillos de ciclopropano y que la resonancia del N-H es identificable, los primeros indicios apuntan a una inserción del carbeno en un enlace  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ . Como subproductos aparecen los derivados de la dimerización del diazocompuesto, fumarato y maleato de dietilo.

La mezcla se purificó mediante una columna de gel de sílice como fase estacionaria y una fase móvil de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:10. De esta forma se aisló un producto puro, cuyo RMN de  $^1\text{H}$  se muestra en la Figura 2, y que mediante diversos experimentos de RMN, IR y Espectrometría de Masa de Alta Resolución se ha identificado como el producto **1**, derivado de la inserción del fragmento carbénico  $\text{CHCO}_2\text{Et}$  en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  del pirrol.

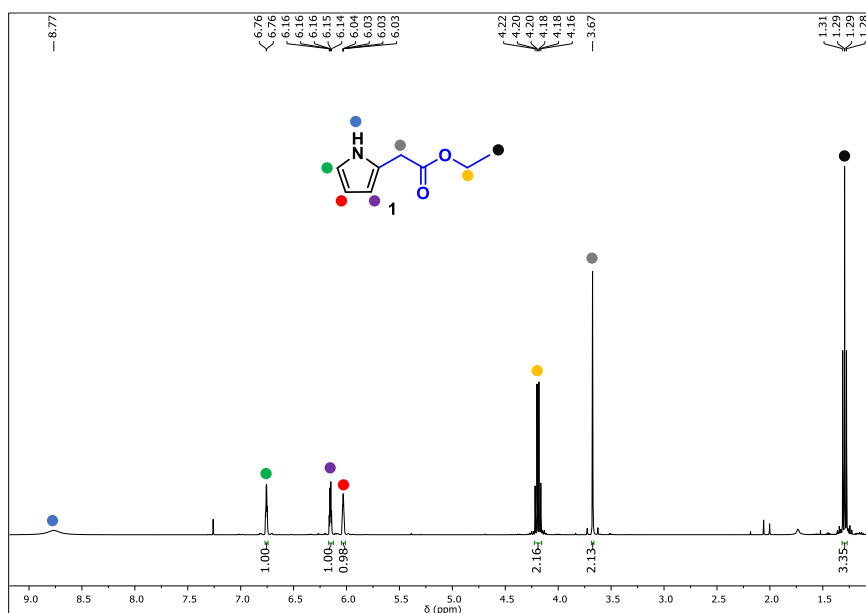
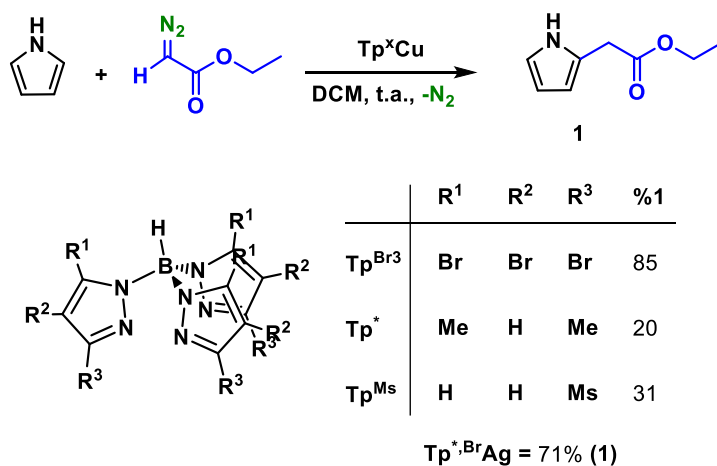


Figura 2: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.

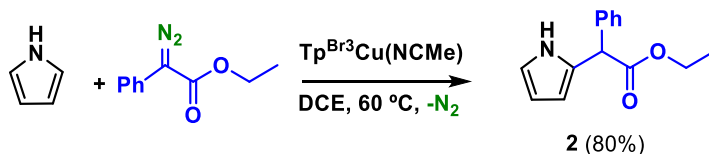
Tras identificar el nuevo compuesto, se emplearon otros catalizadores de cobre con los ligandos  $\text{Tp}^*$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  si bien ninguno mejoró la actividad del catalizador bromado (Esquema 16). En el caso de los complejos basados en cobre se utilizó obteniéndose el producto **1**, pero con rendimientos bajos para

ambos complejos metálicos Con el complejo de plata  $[Tp^{*,Br}Ag]_2$  se obtuvo **1** con un 75 % de rendimiento, algo inferior al conseguido con  $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ . Conviene destacar que no hay ejemplos en la bibliografía del uso de plata para este tipo de reacciones usando pirrol. Para finalizar el escrutinio de catalizadores, se probaron los complejos  $I\text{Pr}MCl$  ( $I\text{Pr}$  = 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-carbena,  $M$  = Cu, Ag y Au). Si bien todos ellos los complejos fueron activos para esta transformación, las conversiones resultaron menores Cu = 53 %, Ag = 15 %, Au = 42 % que las obtenidas con  $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ .



**Esquema 16:** Transferencia de grupo carbeno a 1H-pirrol catalizada por catalizadores  $Tp^xM$  ( $M$ = Cu, Ag).

A continuación, se empleó un segundo tipo de diazocompuesto que contiene un grupo aceptor y otro donador, como es el caso del 2-fenildiazopropionato de etilo (PhEDA) (Esquema 17). Mediante la misma metodología experimental, esta vez usando DCE como disolvente, la reacción requiere de calentamiento a 60 °C durante 4 horas. Tras el proceso de



**Esquema 17:** Reacción entre el 1H-pirrol y PhEDA catalizada por  $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ .

purificación correspondiente se aisló el compuesto **2**, análogo al **1**, excepción hecha de la presencia de un grupo fenilo en el sustituyente del anillo de pirrol. La Figura 3 muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y las asignaciones de las señales.

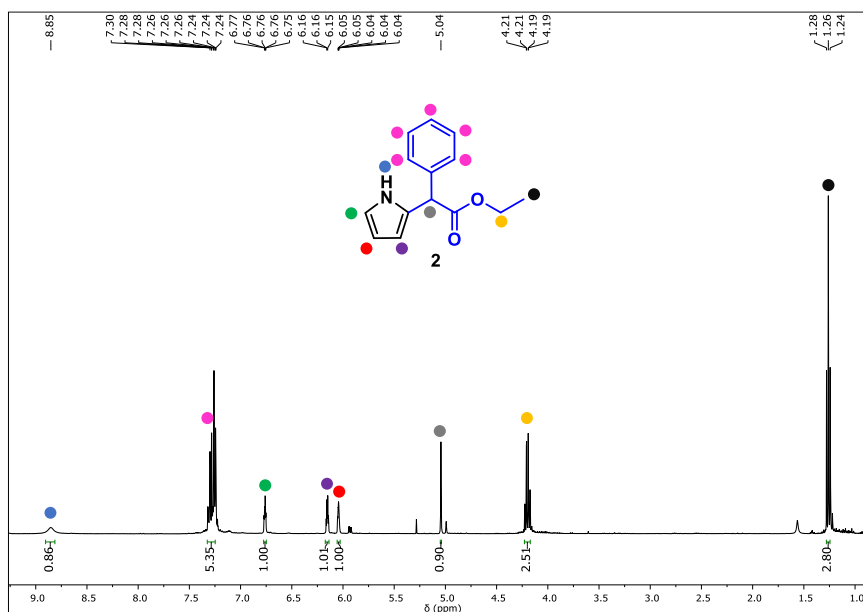
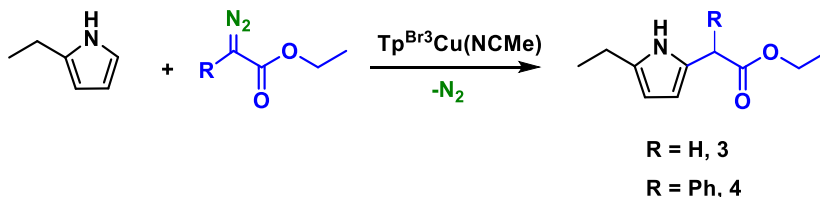


Figura 3: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**.

La síntesis de los productos **1** y **2** constituye el primer ejemplo para la funcionalización mediante transferencia de un grupo carbeno a un pirrol que tenga el grupo NH sin proteger, con buenas conversiones y selectividades.

### B) 2-etilpirrol

El empleo de 2-etilpirrol como sustrato y EDA y PhEDA como fuentes de carbeno condujo a la formación de los compuestos **3** y **4** con rendimientos por encima del 95%, respectivamente (Esquema 18). Resulta interesante la

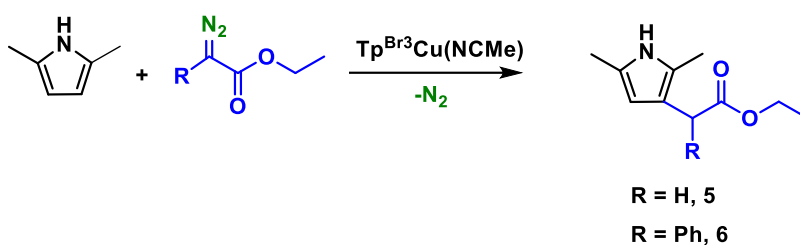


Esquema 18: Reacción de funcionalización del 2-etilpirrol.

selectividad de esta reacción, puesto que compiten enlace  $C_{sp^2}$ -H y  $C_{sp^3}$ -H del sustituyente etilo, si bien la funcionalización sólo tiene lugar en aquellos, que será objeto de comentario más adelante.

### C) 2,5-dimetilpirrol

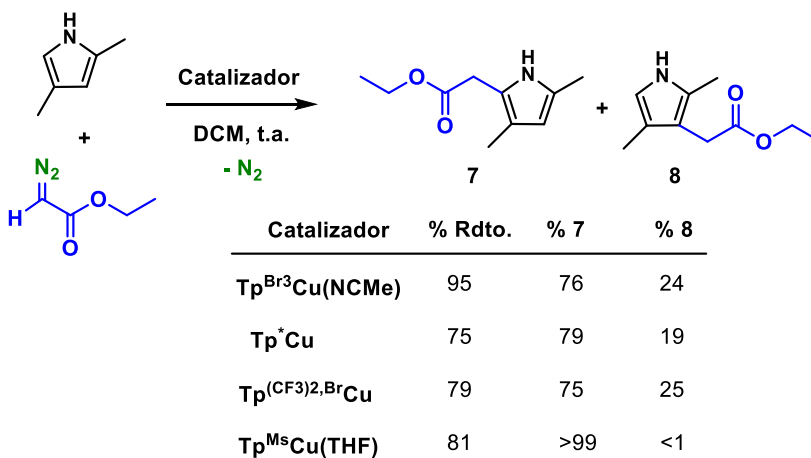
El empleo del 2,5-dimetilpirrol como sustrato, de nuevo con EDA y PhEDA como fuentes de carbeno, condujo a la formación de los compuestos **5** y **6**, con rendimientos por encima del 90%, respectivamente. La no modificación de los enlaces  $C_{sp^3}$ -H de los grupos metilo y la funcionalización de ellos enlaces  $C_{sp^2}$ -H en la posición beta demuestra que el proceso es más complejo que la inserción directa del carbeno en el enlace C-H (Esquema 19).



Esquema 19: Funcionalización del 2,5-dimetilpirrol.

### D) 2,4-dimetilpirrol

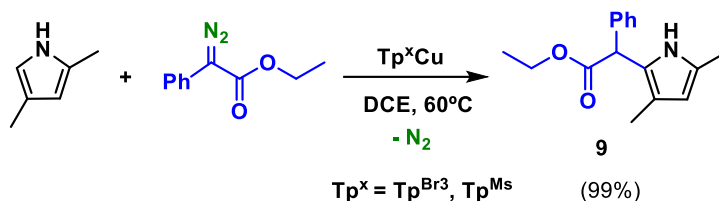
A la vista de los apartados anteriores, se diseñó este experimento para evaluar la múltiple competición de enlaces  $C_{sp^2}$ -H y  $C_{sp^3}$ -H en las posiciones  $\alpha$ .



Esquema 20: Efecto de los complejos  $Tp^xCu$  frente a la transferencia de EDA.

y  $\beta$ . El Esquema 20 muestra los resultados obtenidos con EDA como diazocompuesto, empleando varios catalizadores de cobre. En todos los casos se observó la funcionalización del enlace  $C_{sp^2}$ -H, generando mezclas de productos derivados de la inserción en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ . Por lo tanto, con independencia del lugar de sustitución o del catalizador empleado, los enlaces  $C_{sp^3}$ -H resultan inaccesibles en este sistema catalítico. La proporción de los compuestos **7** y **8**, alrededor de 3:1 es muy parecida cuando se emplean los catalizadores con los ligandos  $Tp^{Br^3}$ ,  $Tp^*$  y  $Tp^{(CF_3)_2, Br^3}$ . Tan sólo cuando se usó el ligando voluminoso  $Tp^{Ms}$  se indujo la completa selectividad hacia el compuesto **7**, debido a un probable menor requerimiento estérico en este caso.

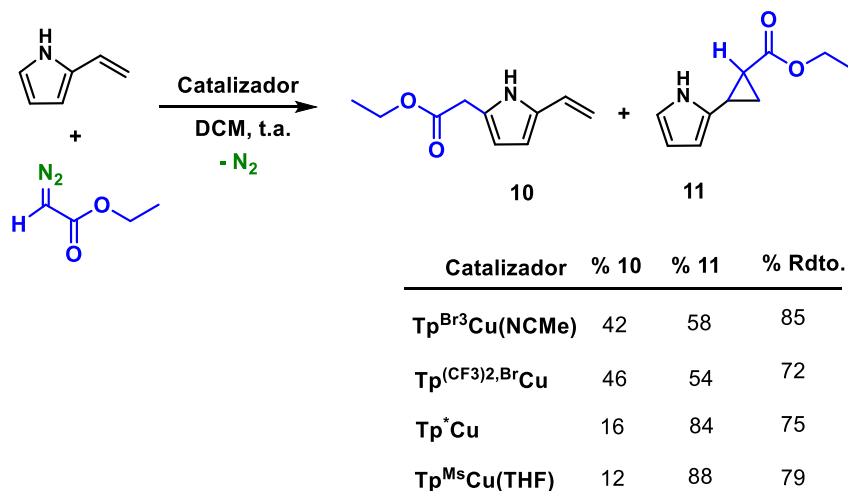
Con PhEDA como fuente de carbeno y  $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$  y  $Tp^{Ms}Cu(THF)$  como catalizadores sólo obtuvo el producto de inserción en el enlace  $\alpha$  C-H (**9**). Ello concuerda con el efecto del tamaño en esta reacción, y la presencia de Ph dirige la reacción hacia el sitio con menor requerimiento estérico (Esquema 21).



**Esquema 21:** Funcionalización del 2,4-dimetilpirrol con PhEDA y estudio la voluminosidad de los sustituyentes del complejo metálico.

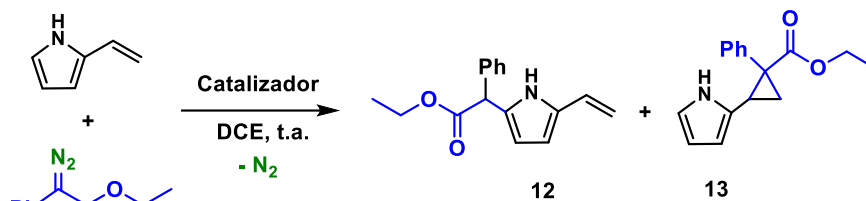
## E) 2-vinil-1H-pirrol

Como queda demostrado con los sustratos anteriores, la incorporación del grupo carbeno se da preferiblemente en el enlace  $C_{sp^2}$ -H del anillo de pirrol, quedando inalterado el enlace N-H, los enlaces C=C y los sustituyentes alquilo del anillo. Para aumentar el conocimiento sobre la tolerancia de este sistema catalítico, se preparó el 2-vinil-1H-pirrol y se empleó con cuatro catalizadores y EDA como diazocompuesto (Esquema 22).



Esquema 22: 2-Vinil-1H-pirrol como sustrato frente a EDA.

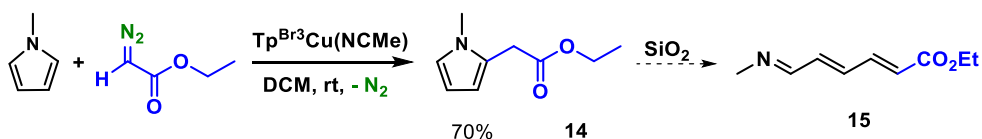
En los cuatro casos estudiados se obtuvieron mezclas de dos productos: el derivado de la funcionalización del enlace  $C_{sp^2}$ -H (**10**) y el ciclopropano derivado de la adición del carbeno al doble enlace del grupo vinilo (**11**). Los catalizadores con grupos atractores de electrones proporcionan mezclas cercanas a la equimolar entre **10** y **11**, mientras que los que ceden mayor densidad electrónica al metal generan mayor cantidad del ciclopropano. Esta diferente selectividad desaparece al emplear PhEDA como fuente de carbeno (Esquema 23), donde tres catalizadores distintos en tamaño y propiedades electrónicas conducen a una distribución de productos similar.



Catalizador	% 12	% 13	% Rto.
$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$	53	47	83
$\text{Tp}^+\text{Cu}$	42	58	78
$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$	54	46	80

Esquema 23: 2-Vinil-1H-pirrol como sustrato frente a PhEDA.

### 3.2. Pirroles con N-sustituidos: Tolerancia de diferentes grupos funcionales



Esquema 24: Reacción del 1-metil-1H-pirrol con EDA catalizada por  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

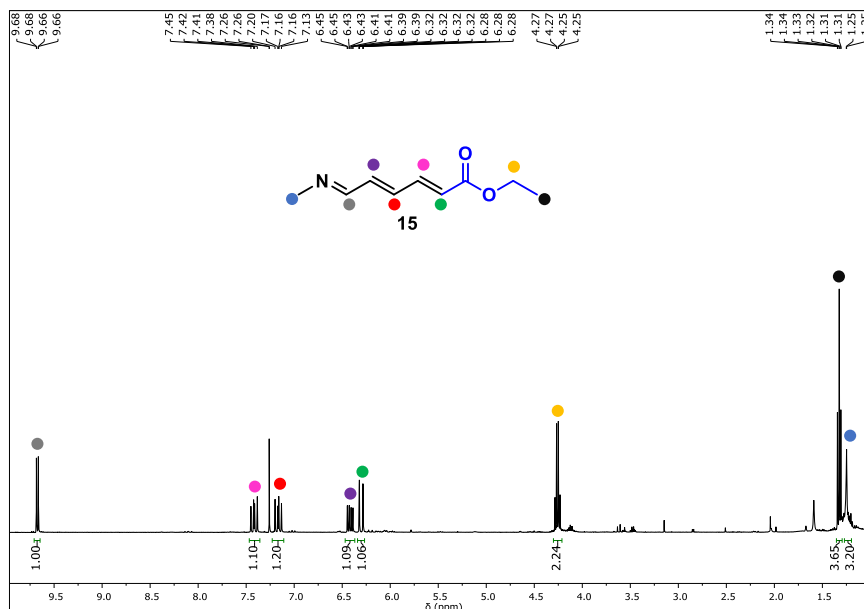
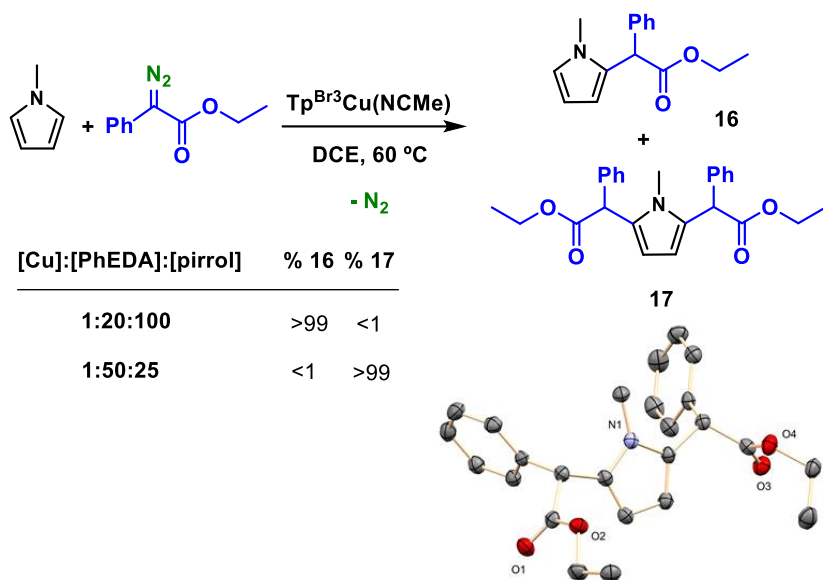


Figura 4: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 15.

Tras el éxito obtenido con el empleo de pirroles no protegidos, se expandió este estudio a pirroles N-sustituídos, seleccionando el 1-metil-1*H*-pirrol como sustrato modelo. La reacción con EDA en presencia de  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador condujo a la formación de un compuesto **14** (Esquema 23) cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (crudo de reacción) está de acuerdo con la inserción del grupo carbeno en el enlace C-H vecinal del NH. El uso de otros complejos de cobre como catalizadores no mejoraron el rendimiento del 70% obtenido con  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ . El compuesto **14** se descompone parcialmente durante el proceso de purificación mediante cromatografía, dando lugar al iminodieno **15** (Esquema 24, Figura 4) que se forma por apertura y reorganización catalizado por el carácter ácido del gel de sílice.

Una vez estudiado el comportamiento del N-metil-1-pirrol con EDA, se empleó el PhEDA como fuente de carbeno, lo que condujo a la formación del compuesto **16** (Esquema 25),<sup>111</sup> correspondiente a la inserción del carbeno en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$ . Cuando la reacción se lleva a cabo con dos equivalentes del diazocompuesto tiene lugar la funcionalización de los dos enlaces  $\text{C}_\alpha\text{-H}$ , dando



Esquema 25: Reactividad del N-metil-1-pirrol frente a PhEDA.

<sup>111</sup> Ye, F.; Qu, S.; Zhou, L.; Peng, C.; Wang, C.; Cheng, J.; Hossain, M. L.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Wang, Z.-X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4435-4444.

lugar al compuesto **17** (Esquema 25, Figura 5). La estructura molecular de **17** se confirmó mediante estudios de difracción de rayos X.

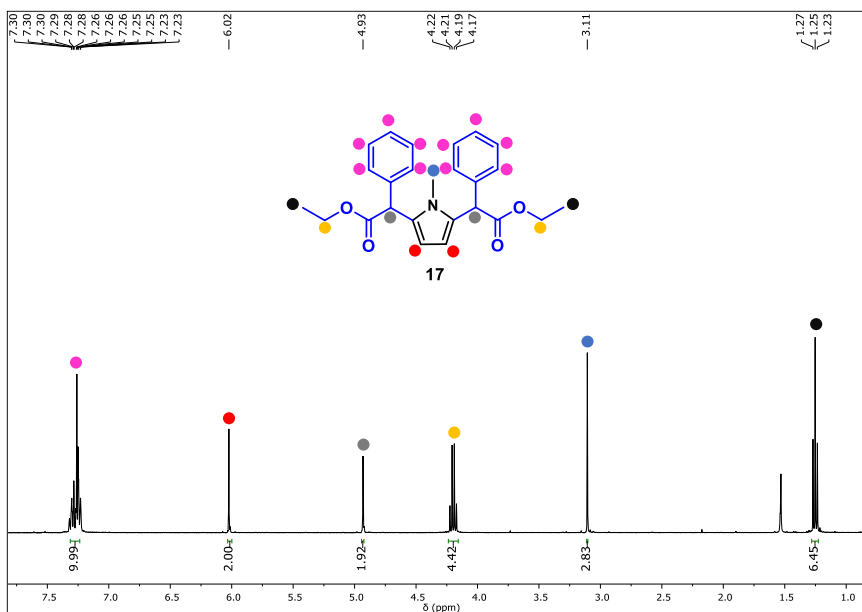
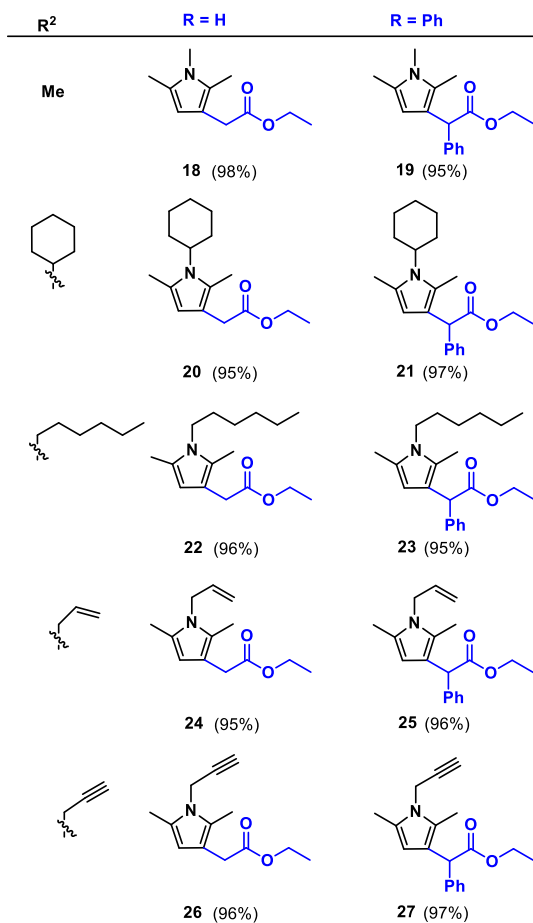
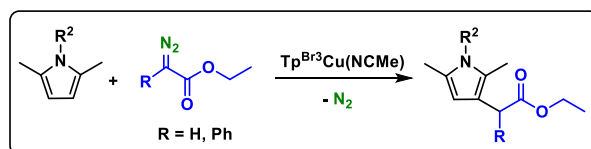


Figura 5: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **17**.

### 3.3. Extensión de la reacción de transferencia de carbenos a pirroles N-sustituídos.

Para completar el alcance de este sistema catalítico se preparó una familia de pirroles N-sustituídos, con sendos grupos metilos en las posiciones 2 y 5 y se evaluó su reactividad hacia EDA y PhEDA con  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador (Esquema 26).

En todos los casos se observó únicamente el producto de inserción de un grupo carbeno en el enlace  $\text{C}_\beta\text{-H}$ , sin que los sustituyentes se vieran afectados. La Figura 6 muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto **18** con las asignaciones correspondientes.



**Esquema 26:** Extensión a pirroles N-sustituídos.

Hay que indicar que este sistema tolera sustituyentes de diferente naturaleza y en diferentes posiciones del anillo de pirrol, salvo que el grupo sustituyente en el nitrógeno sea Boc, Ph o CN, que inhiben la reacción catalítica.

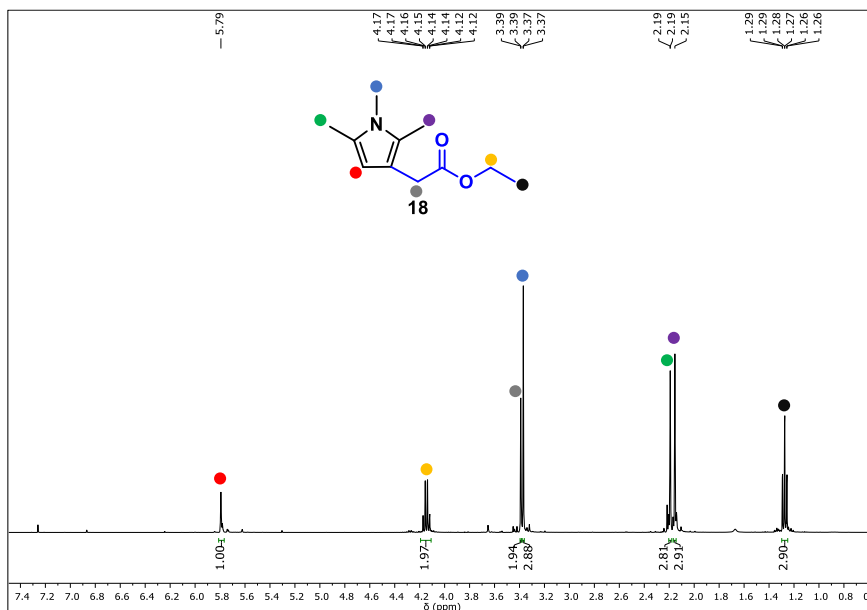
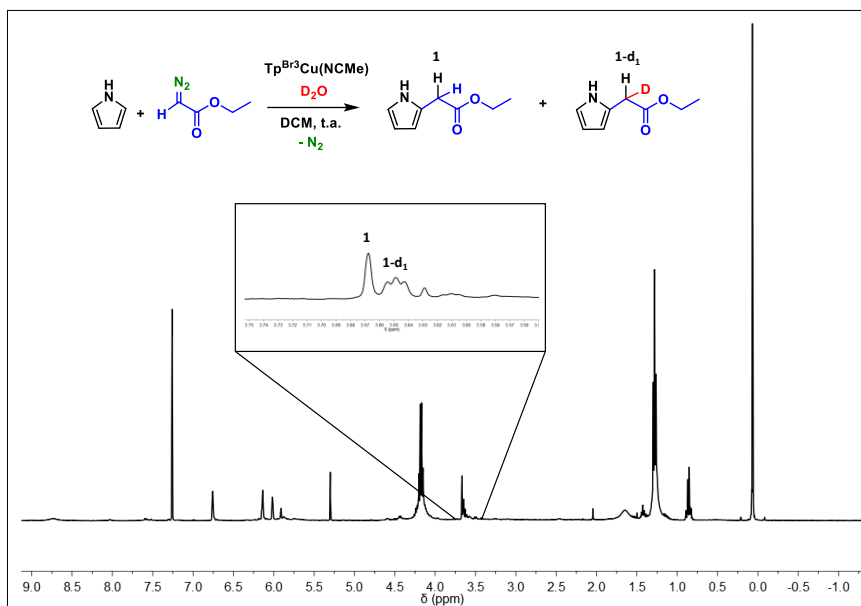


Figura 6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 17.

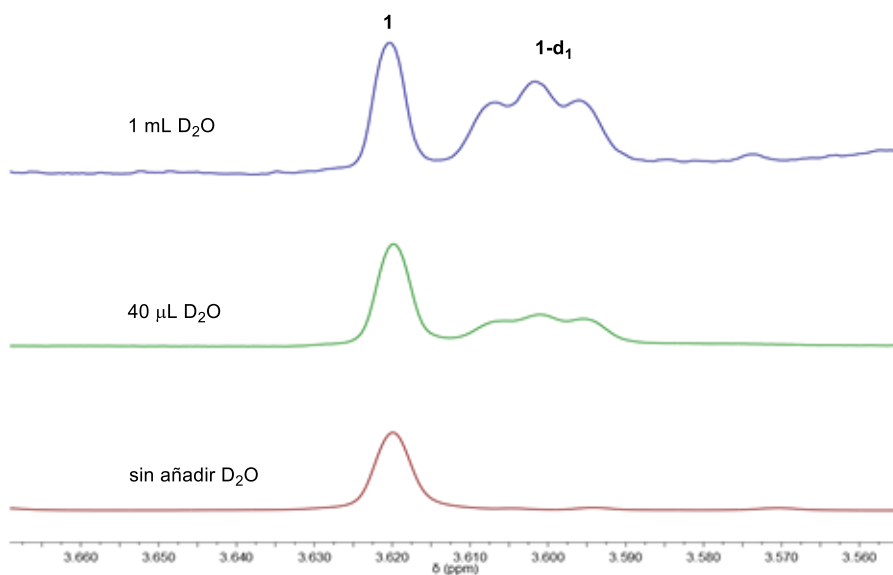
### 3.4. Estudios mecanísticos

Para obtener información sobre el mecanismo que gobierna esta transformación, se han realizado diversos experimentos. En primer lugar, se llevó a cabo el experimento con 1*H*-pirrol y EDA en presencia de  $\text{D}_2\text{O}$ . Cuando la reacción se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7) se observó una mezcla de los compuestos **1** y **1-d<sub>1</sub>**, a tenor de las resonancias correspondientes al grupo metileno unido al anillo de pirrol. Así, **1** genera un singlete a 6.67 ppm mientras que **1-d<sub>1</sub>** origina un triplete de intensidades relativas 1:1:1 centrado a 3.65 ppm. La relación **1**:**1-d<sub>1</sub>** depende de la cantidad de  $\text{D}_2\text{O}$  añadida (Figura 8). Este comportamiento se observó al emplear 2-etil-1*H*-pirrol y 2,5-

dimetilpirrol, obtenido en ambos casos el mismo comportamiento, la deuteración parcial del CH<sub>2</sub>.

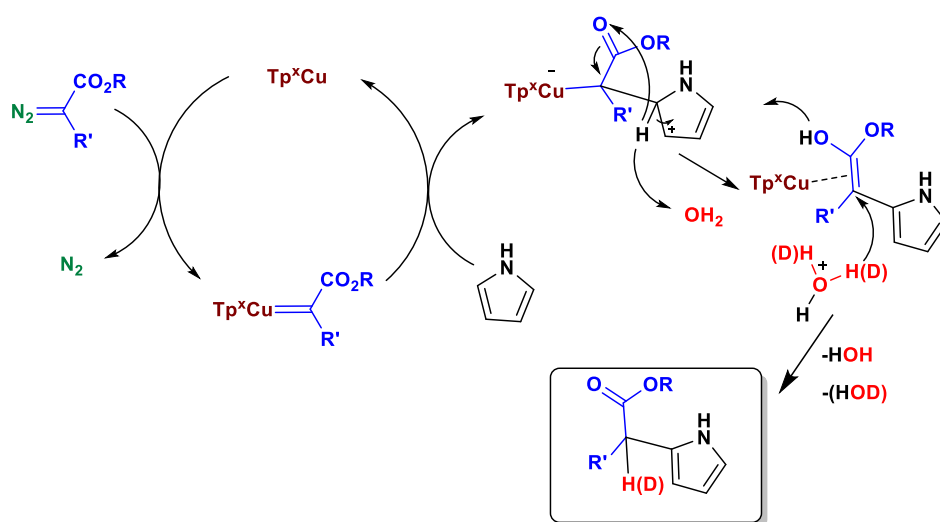


**Figura 7:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la reacción entre 1H-pirrol y EDA en presencia de D<sub>2</sub>O.



**Figura 8:** Efecto de la cantidad de D<sub>2</sub>O añadida.

Los resultados anteriores evidencian que la reacción no tiene lugar mediante un proceso de inserción directa del carbeno desde el metal al enlace  $C_{sp^2}\text{-H}$ , pues de ser así no habría incorporación alguna de deuterio en los productos. Dada la inexistencia de funcionalización de enlaces  $C_{sp^3}\text{-H}$ , que tienen una energía de disociación del enlace menor que la del  $C_{sp^2}\text{-H}$ , la explicación mecánica debe evitar una interacción directa del metalcarbano intermedio con el enlace  $C_{sp^2}\text{-H}$ . Con esta información y algunos precedentes bibliográficos<sup>112</sup> se propone el mecanismo que aparece en el Esquema 27. El metalcarbano que se forma por interacción del fragmento  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  con el diazocompuesto ataca al anillo de pirrol siguiendo un proceso de sustitución electrofílica. La migración del hidrógeno tiene lugar de manera asistida por moléculas de agua presentes en el medio de reacción, que reintegran el H (o el D) al enol que se forma, de manera análoga a trabajos ya descritos en nuestro grupo de investigación.



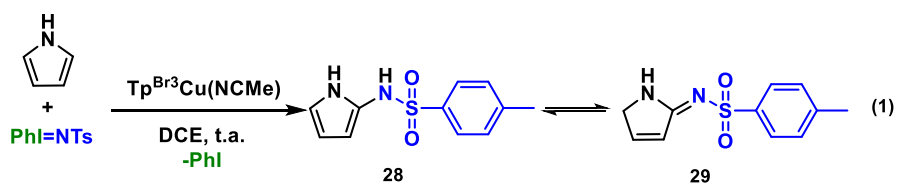
**Esquema 27:** Propuesta de mecanismo para la transferencia de carbeno a pirroles catalizada por  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ .

<sup>112</sup> Fructos, M. R.; Besora, M.; Braga, A. A. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *Organometallics*, **2017**, 36, 172–179.

### 3.5. Transferencia catalítica de nitreno a pirroles

Como se ha mencionado en la *Introducción* de este capítulo no existen precedentes donde se describa la transferencia catalítica de un grupo nitreno a pirroles. Por ello, se ha abordado este objetivo, empleando como sustrato modelo el 1*H*-pirrol, como catalizador  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  y  $\text{PhI}=\text{NTs}$  como fuente de nitreno.

La metodología experimental empleada es similar a la descrita para otras reacciones de transferencia de nitrenos: se disuelve el catalizador empleado en DCM rigurosamente seco, luego se añade el 1*H*-pirrol y en último lugar la fuente de nitreno en una sola porción. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se deja de observar sólido en suspensión, ya que el  $\text{PhI}=\text{NTs}$  es altamente insoluble en el medio de reacción. Una vez acabada la reacción la mezcla se lleva a sequedad a presión reducida y el residuo se analiza por RMN de  $^1\text{H}$ , que muestra resonancias debidas al pirrol de partida, a la tosilamina formada por descomposición parcial del  $\text{PhI}=\text{NTs}$  y una serie de señales que parecen indicar la formación de alguna nueva especie. Tras purificar la muestra mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una fase móvil EtOAc:PE en relación volumétrica 1:1, se obtuvo el **28**, que proviene de la inserción del grupo nitreno en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  del pirrol. Sin embargo, con el tiempo, las disoluciones del compuesto **28** evolucionan hasta llegar a una mezcla equimolar en equilibrio con el compuesto **29** (Ecuación 1, Figura 9).



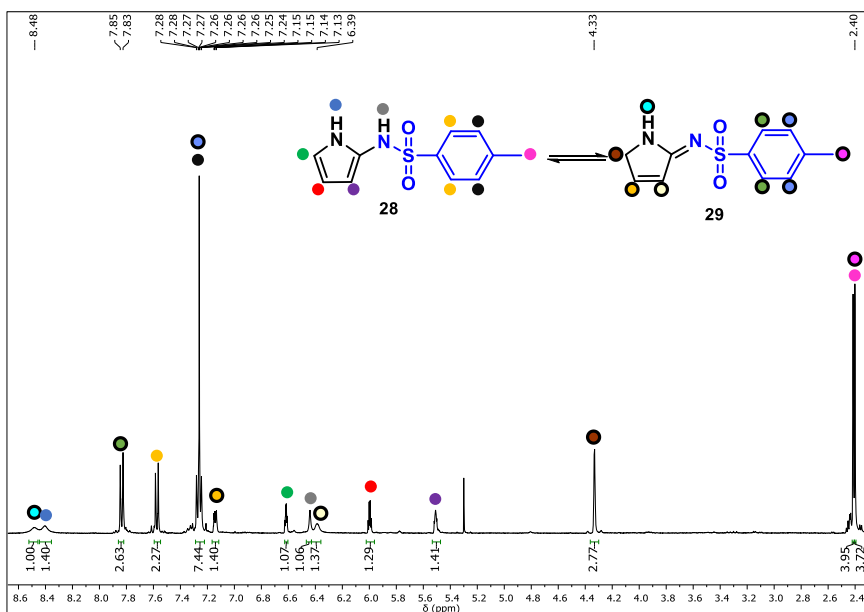


Figura 9: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla e equilibrio de los compuestos **28** y **29**.

La actividad catalítica del complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  se comparó con las de otros catalizadores descritos para la transferencia de nitrenos, si bien en ningún caso se obtuvieron mejores rendimientos (Figura 10).

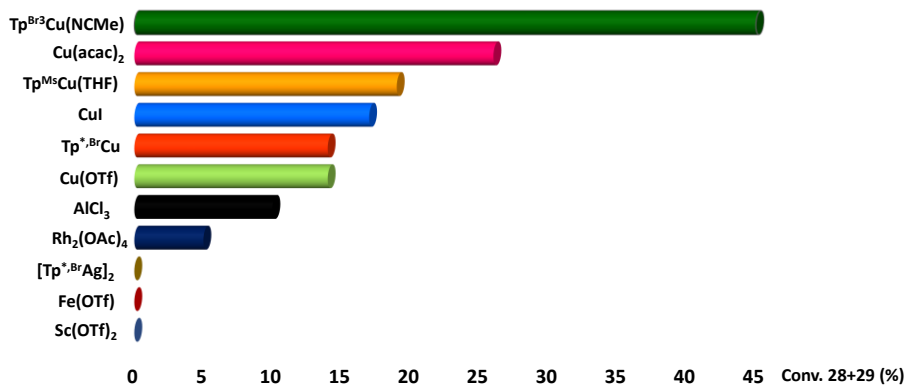


Figura 10: Evaluación de catalizadores en la reacción de 1H-pirrol y  $\text{PhI}=\text{NTs}$ .

De este modo se eligió el  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  para evaluar el efecto de otras variables como el disolvente, la temperatura, la carga de catalizador, la proporción de reactivos y la fuente de nitreno. La Tabla 1 muestra los resultados de este estudio, del que se concluye que las mejores condiciones son las que emplean DCE como disolvente, operando a temperatura ambiente, con una carga de catalizador del 10% y una ratio cat:Phi=NTs:pirrol de 1:10:100. La generación in situ de la fuente de nitreno a partir de  $\text{TsNH}_2$  y  $\text{Phi}(\text{OAc})_2$  no condujo a mejores resultados que con el Phi=NTs.

**Tabla 1:** Estudio de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>

Ent.	Cat. mol (%)	Pirrol (Equiv.)	T (°C)	Disol.	Conv. <b>28+29</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	5	10	t.a.	DCM	45
2	5	10	t.a.	NCMe	39
3	5	10	t.a.	Cloroformo	37
4	5	10	t.a.	DCE	54
5	5	10	0	DCE	42
6	5	10	60	DCE	16
7	2	10	t.a.	DCE	37
8	5	10	t.a.	DCE	53
9	10	10	t.a.	DCE	62
10	20	10	t.a.	DCE	66
11	10	1.5	t.a.	DCE	48
12	10	5	t.a.	DCE	59
13	10	20	t.a.	DCE	51
14	-	n.d.	t.a.	DCE	13

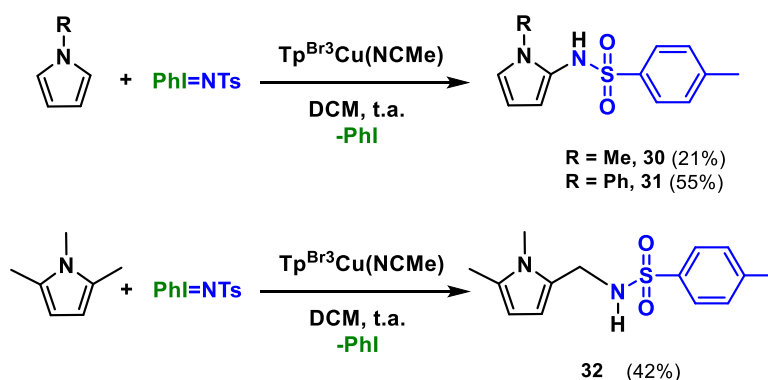
[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de Phi=NTs, 6 mL de disolvente, 1h.

[b]Rendimientos determinados por RMN de  $^1\text{H}$  usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

### 3.6. Aplicación de la reacción de transferencia de nitreno a N-pirroles

El empleo de pirroles sustituidos en el nitrógeno condujo a productos derivados de la inserción en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  **30-31** (Esquema 28), sin que se observe isomerización similar a la del 1H-pirrol, lo cual parec evidenciar un papel improtante del grupo N-H en dicha isomerización.

Cuando se empleó en N-metil 2,5-dimetilpirrol se observó un comportamiento distinto al observado en la apartado anterior referido a la transferencia de carbenos. En este caso, en lugar de producirse la funcionalización del enlace C $_{\beta}$ -H, tiene lugar la inserción del grupo NTs en el enlace C $_{sp^3}$ -H del grupo metilo en la posición 2 (Esquema 28). Este comportamiento se asemeja al observado en trabajos previos descritos en nuestro grupo de la transferencia de nitreno a alquilbencenos catalizada por el mismo complejo Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe),<sup>38,113</sup> donde la transferencia ocurría sobre los enlaces C $_{sp^3}$ -H.



**Esquema 28:** Transferencia de nitreno a pirroles con sustituyentes en el nitrógeno.

El producto **32** pudo ser completamente caracterizado tras la purificación por cromatografía en columna usando gel de sílice y EtOAc:PET como fase móvil. En cambio, los productos **30** y **31** sólo pudieron caracterizarse desde el crudo de reacción, al descomponerse durante los procesos cromatográficos. El uso de 2-formil-1H-pirrol y 1-Boc-1H-pirrol no condujo a la incorporación del grupo nitreno en la estructura del pirrol.

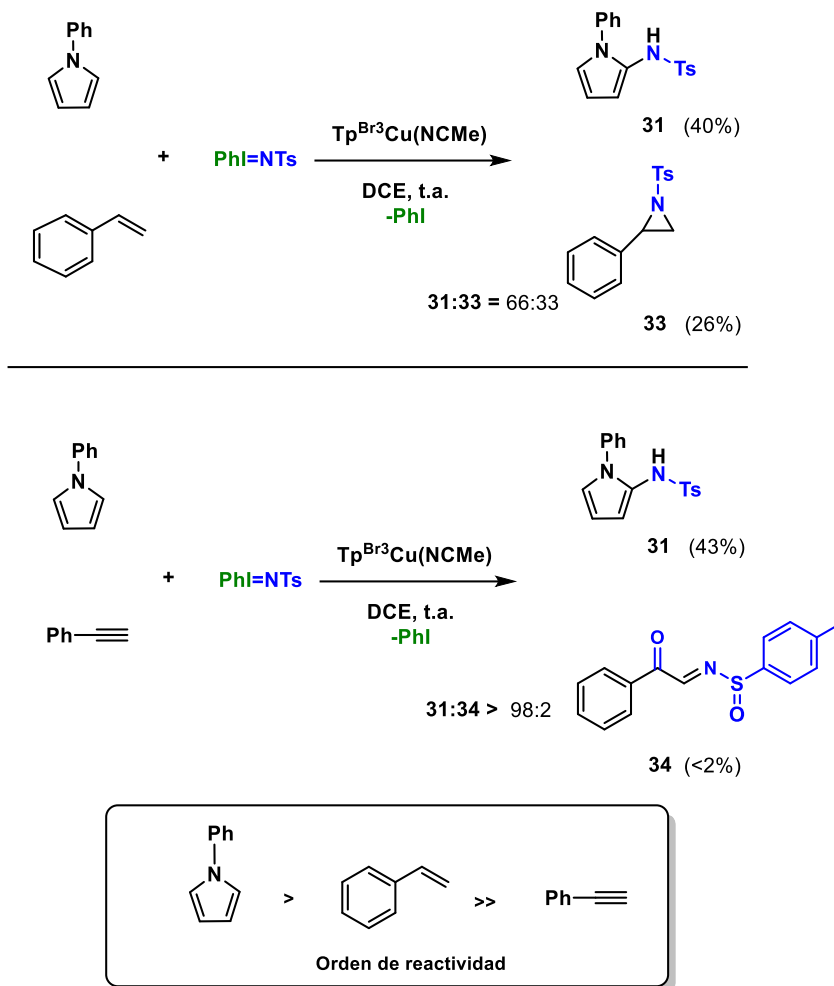
### 3.7. Estudio de la reactividad relativa de diferentes sustratos frente a la transferencia catalítica de nitrenos.

Una vez comprobada la actividad del complejo metálico Tp<sup>Br3</sup>Cu(NCMe) para la transferencia de nitrenos a pirroles, se realizaron experimentos de competición con estireno y fenilacetileno para evaluar la reactividad relativa.

<sup>113</sup> Fructos, M. R.; Trofimenko, S. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.

El estireno conduce a la formación de aziridina mientras que el fenilacetileno se convierte en una sulfimamida.<sup>74,114</sup>

El Esquema 29 muestra los resultados de tales experimentos, realizados con 1-fenil-1H-pirrol y estireno o fenilacetileno en condiciones equimolares. En el primer caso se llega a una mezcla 1:2 de los productos **33:31**, mientras que en el segundo sólo se observa la formación del pirrol **31**, sin que el alquino



Esquema 29: Experimentos de competición para el estudio de la reactividad relativa.

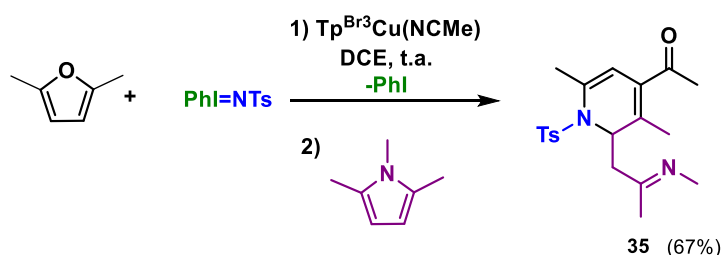
<sup>114</sup> Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M. Belderraín, T.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256.

sufra transformación alguna. Estos resultados permiten proponer el orden de nucleofilia hacia el intermedio metalonitrénico estireno > 1-fenil-1-pirrol >> fenilacetileno.

### 3.8. Reacción en cascada de furano-nitreno-pirrol: Síntesis de 1,2-dihidropiridina-imina.

En trabajos anteriores nuestro grupo describió la formación 1,2-dihidropiridinas a partir de la transferencia de nitreno desde  $\text{PhI}=\text{NTs}$  a furanos catalizada por  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .<sup>115,116</sup> Según el mecanismo propuesto para la obtención de la 1,2-dihidropiridina, se produce una reacción secuencial de adición de nitreno a un furano y posterior reacción con otro furano mediante una reacción de Diels-Alder con demanda electrónica inversa. En este apartado se ha investigado el uso del pirrol como sustituto de la segunda molécula de furano en aquella transformación.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción equimolar de  $\text{PhI}=\text{NTs}$  y 2,5-dimetilfurano, a continuación (7 h), adicionar un equivalente de 1,2,5-trimetilpirrol. Tras 24 h de agitación, estudios realizados con el crudo de reacción mostraron las señales características de la 1,2-dihidropiridina **35** (Esquema 30), que se purificó cromatografía usando gel de sílice como fase estacionaria y EtOAc:ciclohexano como fase móvil.



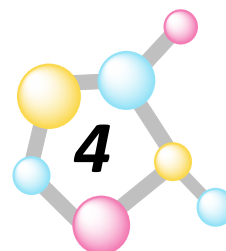
Esquema 30: Formación del derivado de 1,2-dihidropiridina.

<sup>115</sup> Fructos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600-4607.

<sup>116</sup> Maestre, L.; Fructos, M. R. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 7839-7843.

*Valoración del Apartado*



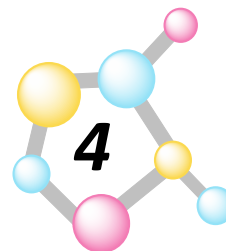


- ▣ Se ha desarrollado un sistema catalítico basado en los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  para la transferencia de ligandos carbenos y nitrenos a pirroles con sustituyentes de diferente naturaleza.
- ▣ La inserción del grupo carbeno se produce de manera selectiva en los enlaces  $\text{C}_\alpha\text{-H}$  o  $\text{C}_\beta\text{-H}$  dependiendo de la disponibilidad de dichos sitios de reacción, siendo los primeros los preferidos.
- ▣ La reacción de transferencia de nitrenos a pirroles tiene en el enlace  $\text{C}_\alpha\text{-H}$ , independientemente que el nitrógeno del pirrol esté o no sustituido. Si existen enlaces  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  en sustituyentes en  $\text{C}_\alpha$ , la inserción se genera en dicho  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ .



## *Métodos Experimentales*

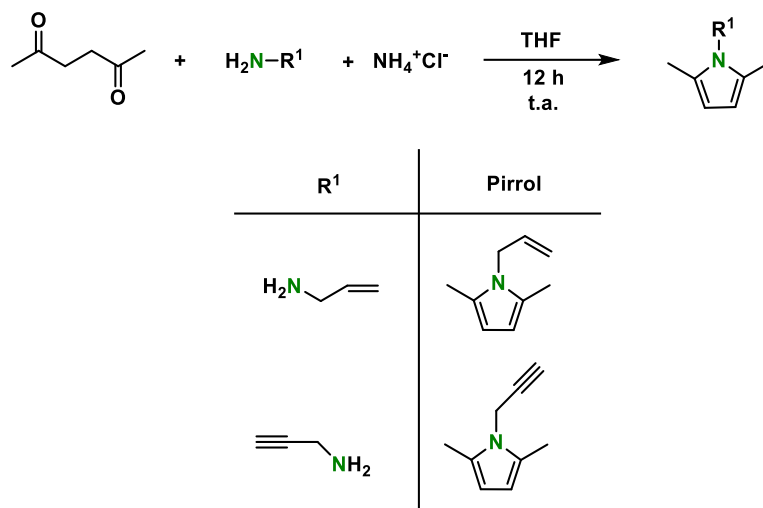




### 5.1. Materiales e instrumentación

Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron con anterioridad a su empleo mediante destilación con el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos comerciales se utilizaron sin ninguna purificación previa. Los reactivos no comerciales se prepararon siguiendo los procedimientos que se detallan en esta sección. Los complejos  $\text{Tp}^x\text{M}$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$ )<sup>37,51</sup> e  $\text{IPrMCl}$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$ )<sup>52,53</sup> y el precursor del grupo nitreno  $\text{PhI}=\text{NTs}$ <sup>54</sup> se sintetizaron mediante procedimientos descritos en bibliografía. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500D2. Los desplazamientos químicos de los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están referenciados con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Las asignaciones de las señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron con ayuda de experimentos g-COSY, g-HSQC y g-HMBC. Los análisis de Espectrometría de Masas de Alta resolución (HRMS) se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla. Los estudios mediante difracción de Rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el Centro de Investigación en Química Sostenible de la Universidad de Huelva.

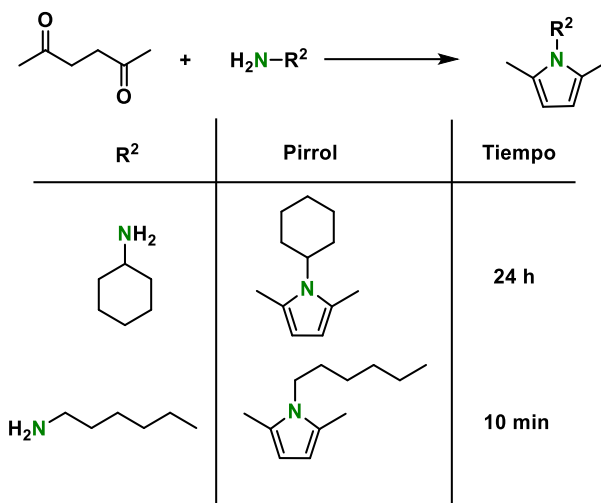
## 5.2. Síntesis de Pirroles

Procedimiento A<sup>117</sup>

**Esquema 31:** Síntesis de pirroles mediante el procedimiento A.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL de tres bocas equipado con un agitador magnético se introdujo 2,5-hexanodiona (22 mmol), la amina correspondiente (20 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (4 g) y THF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego la mezcla de reacción se filtró y las sales se lavan con Et<sub>2</sub>O. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:10 (Esquema 31).

<sup>117</sup> Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Heterocycl. Lett.* **2017**, 7, 473-474.

Procedimiento B<sup>118</sup>**Esquema 32:** Síntesis de pirroles mediante el procedimiento B.

Como en la síntesis anterior, en un matraz de 3 bocas se adicionó 2,5-hexanodiona (22 mmol) y la amina correspondiente (20 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (el tiempo de reacción depende de la amina utilizada). Entonces se diluye con Et<sub>2</sub>O y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:10 (Esquema 32).

Síntesis de 2-etenil-1H-pirrol<sup>119</sup>

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se prepara una disolución de MePh<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (0.026 mmol) en THF (15 mL) a la que se añade lentamente una disolución de K<sup>t</sup>BuO (0.026 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción toma un color amarillo, y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade, durante 5 min, una disolución de 2-formilpirrol (0.026 mmol) en THF (5 mL). La disolución resultante, incolora, se calienta a reflujo durante 1-2 h, tornándose a color anaranjado. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (4 x 7 mL).

<sup>118</sup> Cho, H.; Madden, R.; Nisanci, B.; Torok, B. *Green Chem.*, **2014**, *17*, 1088-1099.

<sup>119</sup> Noland, W. E.; Lanzatella, N. P.; Venkatraman, L.; Anderson, N. F.; Gullickson, G. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1154-1176.

El filtrado (líquido) se lava con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (12.5 mL), una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12.5 mL) y brine (12.5 mL). La fase orgánica (el filtrado) se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. Finalmente, el producto se purificó por cromatografía en columna con sílica gel y mezclas de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:10.

#### Síntesis de 2-fenildiazopropionato de etilo<sup>120</sup>

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introduce etil fenilacetato (10 mmol), *p*-toluensulfonil azida (12 mmol, véase a continuación) y MeCN (30 mL), antes de añadir, gota a gota, una disolución de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (15 mmol) en MeCN. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) y salmuera (20 mL), se separa, y se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, antes de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:40.

Preparación de *p*-toluensulfonil azida: en un matraz de fondo redondo se disuelve  $\text{NaN}_3$  (0.055 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) y se añade acetona (25 mL). Seguidamente se adiciona una disolución de TsCl (0.05 mmol) en acetona (25 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se extrae con DCM (3 x 30 mL). La fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar la azida como un aceite incoloro.

#### **5.3. Procedimiento general de transferencia del diazoacetato de etilo (EDA) a pirroles**

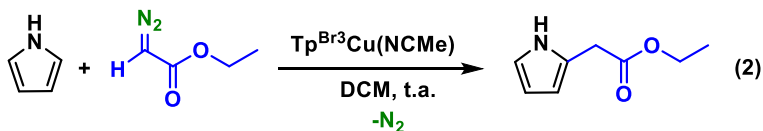
En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en 6 mL de DCM rigurosamente seco y desoxigenado. A continuación, se añadió el pirrol (1 mmol) y en último lugar el diazoacetato de etilo (0.2 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Los

---

<sup>120</sup> Belángier, D.; Tong, X.; Soumaré, S.; Dory, Y. L.; Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4428-4436.

volátiles se eliminan bajo presión reducida y el bruto resultante se analizó por RMN.

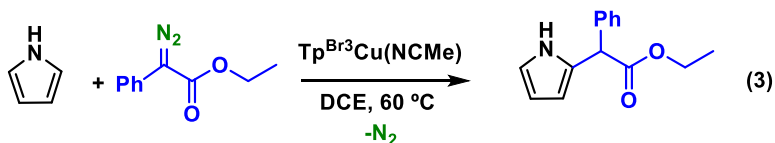
Los productos se purifican por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE y su cuantificación se lleva a cabo por RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción con TMB como patrón interno (Ecuación 2).



#### 5.4. Procedimiento general de transferencia del 2-fenildiazoacetato de etilo (PhEDA) a pirroles

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en 6 mL de DCM rigurosamente seco y desoxigenado. A continuación, se añade el pirrol (1 mmol) y en último el diazo compuesto PhEDA (0.2 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 4 h. Los volátiles se eliminan bajo presión reducida y el bruto resultante se analiza por RMN.

Los productos se purificaron por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE y su cuantificación se lleva a cabo por RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción con TMB como patrón interno (Ecuación 3).

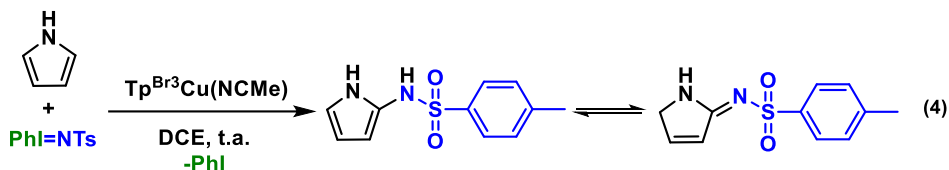


#### 5.5. Procedimiento general de transferencia del grupo nitreno (PhI=NTs) a pirroles

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en 6 mL de DCM rigurosamente seco y desoxigenado. A continuación, se añade el pirrol (1 mmol) y en último lugar la fuente de nitreno PhI=NTs (0.2 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h.

Los volátiles se eliminan bajo presión reducida y el bruto resultante se analiza por RMN (Ecuación 4).

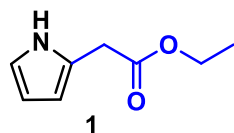
Los productos se purifican por cromatografía en columna con gel de sílice y mezclas de EtOAc:PE en una relación volumétrica 1:1. Se observa descomposición durante la purificación. Su cuantificación se lleva a cabo por RMN de  $^1\text{H}$  del bruto de reacción con TMB como patrón interno.



## 5.6. Caracterización de productos

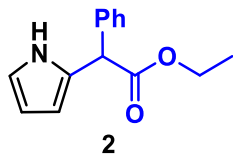
### 5.6.1. Caracterización de los productos derivados de EDA y PhEDA

2-(1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**1**)



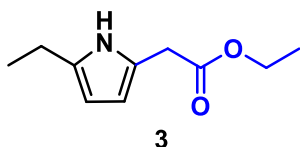
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.4, 123.4, 117.8, 108.3, 107.4, 61.2, 33.4, 14.3. **HRMS ESI** [ $\text{M}+1$ ] calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$  = 154.0863. Experimental = 154.0860.

2-fenil-2-(1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**2**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.85 (s, 1H), 7.26 (m, 5H), 6.76 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.20 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNa}$  = 252.0995. Experimental = 252.0998.

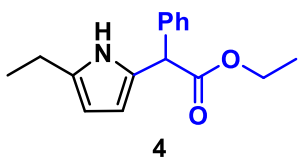
2-(5-etil-1H-2-il)acetato de etilo (**3**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.41 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.62 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t,  $J$  = 7.6, 3H). **RMN de**

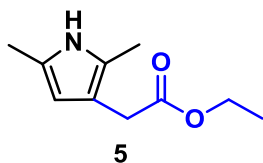
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.6, 134.5, 121.7, 107.2, 104.1, 61.1, 33.5, 21.0, 14.3, 13.7$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N} = 182.1176$ . Experimental = 182.1173.

2-(5-etil-1H-pirrol-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**4**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.49$  (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 5.91 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.18 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.59 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.8, 138.9, 134.7, 128.8, 127.9, 127.4, 125.9, 107.7, 104.2, 61.5, 50.3, 21.0, 14.2, 13.6$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNa} = 280.1308$ . Experimental = 280.1310.

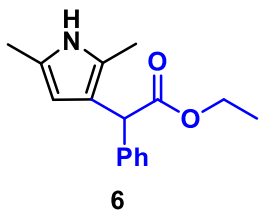
2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**5**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.51$  (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.9, 125.5, 123.5, 111.5, 107.3, 60.6, 32.3, 14.4, 13.1, 11.1$ . **HRMS ESI**

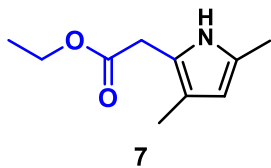
$[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N} = 182.1176$ . Experimental = 182.1173.

2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**6**)



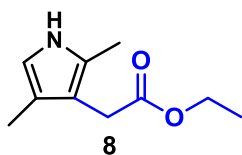
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60$  (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 5.88 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.6, 140.1, 128.4, 128.3, 126.8, 125.3, 123.0, 116.4, 106.4, 61.0, 49.3, 14.3, 13.1, 11.2$ . **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$

calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNa} = 280.1308$ . Determinado = 280.1312.

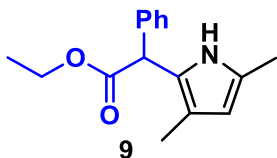
2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**7**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.17 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.17 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.7, 126.7, 117.8, 116.0, 107.8, 61.1, 31.4, 14.3, 13.0, 10.8. **HRMS ESI**

[ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNa}$  = 204.0995. Experimental = 204.0994.

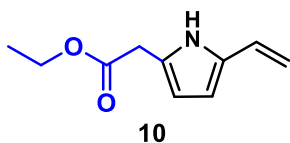
2-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**8**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.63 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**9**)

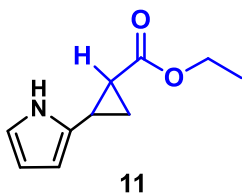
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.54 (s, 1H), 7.26 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.29 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.2,

138.9, 128.8, 127.6, 127.3, 126.8, 121.4, 116.1, 108.0, 61.5, 47.8, 14.3, 13.2, 10.8. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$  = 258.1489. Experimental = 258.1493.

2-(5-vinil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**10**)

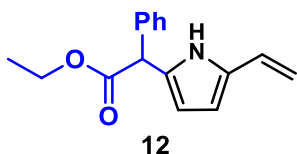
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.80 (m, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.11 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.97 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 5.25 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 4.96 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.19 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). **RMN de**

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.2, 131.1, 127.2, 124.6, 108.8, 107.7, 61.4, 33.5, 14.3.

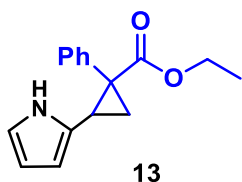
2-(1H-pirrol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (**11**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.88 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.13 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.20 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.1, 128.1, 117.2, 108.6, 107.9, 61.0, 22.0, 20.0, 14.3, 14.2. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  calculado para

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NNa}$  = 202.0838. Experimental = 202.0837.

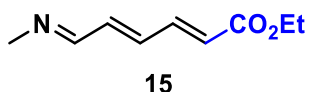
2-fenil-2-(5-vinil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**12**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.93 (m, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.53 (dd,  $J$  = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 17.7, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.22 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.5, 138.4, 131.2, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 127.3, 109.2, 108.7, 108.0, 61.7, 50.3, 14.2. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$  = 256.1332. Experimental = 256.1333.

1-fenil-2-(1H-pirrol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (**13**)

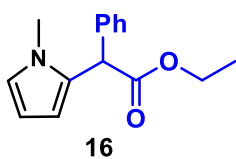
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.58 (m, 1H), 7.23 (m, 5H), 6.50 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.12 (dt,  $J$  = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J$  = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 1.74 (dd,  $J$  = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 1.25 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.6, 135.6, 131.5, 127.9, 127.6, 127.3, 117.3, 108.3, 107.5, 61.4, 36.6, 26.7, 20.7, 14.3. **HRMS ESI**  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$  = 256.1332. Experimental = 256.1335.

(2E,4E,6E)-6-(metilimino)hexa-2,4-dienoato de etilo (**15**)



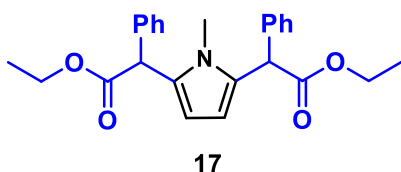
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.67 (dd,  $J$  = 19.8, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 6.41 (ddd,  $J$  = 15.4, 7.7, 0.5 Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J$  = 15.4, 0.5 Hz, 1H), 4.26 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 193.1, 165.6, 147.4, 140.4, 137.1, 1230.1, 61.3, 29.8, 14.3.

2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-fenilacetato de etilo (**16**)



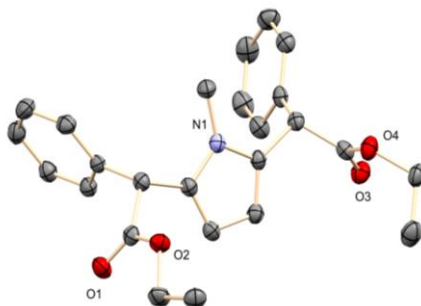
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.27 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 6.07 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.6, 137.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5, 122.9, 108.7, 106.9, 61.4, 50.1, 34.1, 14.2. **HRMS ESI** [M+H] calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$  = 244.1332. Experimental = 244.1334.

2,2'-(1-metil-1H-pirrol-2,5-diil)bis(2-fenilacetato) de dietilo (**17**)



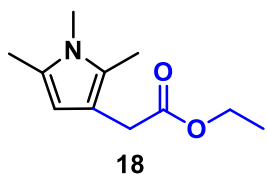
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.28 (m, 10H), 6.02 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.20 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.5, 137.2, 130.0, 128.7, 128.7, 127.6,

107.6, 61.5, 50.6, 31.0, 14.3. **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{25}H_{27}O_4NNa = 428.1832$ . Experimental = 428.1825.



ORTEP del producto **17**

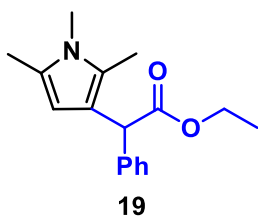
2-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**18**)



**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.79$  (s, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.9$ , 127.2, 125.3, 110.3, 106.3, 60.6, 32.6, 30.4, 14.4, 12.4, 10.2. **HRMS**

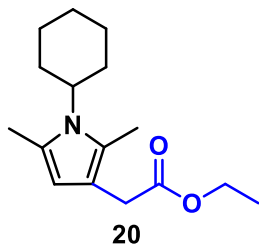
**ESI**  $[M+Na^+]$  calculado para  $C_{11}H_{17}O_2NNa = 218.1152$ . Experimental = 218.1152.

2-fenil-2-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**19**)



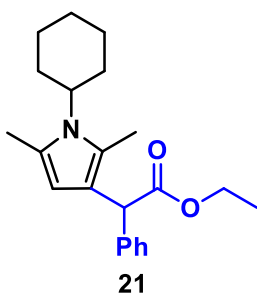
**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.30$  (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **RMN de  $^{13}C\{^1H\}$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.4$ , 140.1, 128.3, 128.2, 127.0, 126.6, 115.3, 105.4, 60.8, 49.4, 30.2, 14.2, 12.5, 10.2. **HRMS ESI**  $[M+Na^+]$  calculado

para  $C_{17}H_{21}O_2NNa = 294.1465$ . Experimental = 294.1468.

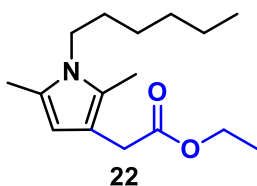
2-(1-ciclohexil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**20**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.76 (s, 1H), 4.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (m, 6H), 1.73 (m, 1H), 1.37 (m, 3H), 1.26 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.8, 126.8, 125.0, 110.8, 107.9, 60.4, 56.6, 32.5, 32.4, 26.7, 25.7, 14.3, 11.5. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NNa}$  = 386.1778. Experimental = 386.1779.

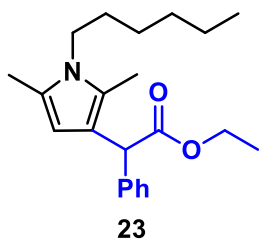
2-(1-ciclohexil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**21**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.91 (m, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.37 (m, 3H), 1.27 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.6, 140.3, 128.4, 128.3, 126.7, 124.5, 115.7, 107.1, 60.8, 56.6, 49.6, 32.5, 26.7, 25.7, 14.6, 14.2, 11.7. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{H}$ ] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}$  = 340.2271. Experimental = 340.2270.

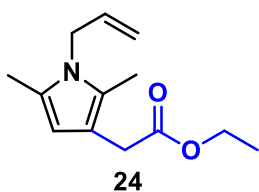
2-(1-hexil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**22**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.79 (s, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.8, 126.5, 124.6, 110.4, 106.6, 60.4,

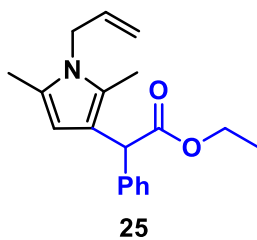
43.9, 32.6, 31.6, 31.1, 26.6, 22.6, 14.3, 14.1, 12.3, 10.1. **HRMS ESI** [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NNa}$  = 288.1934. Experimental = 288.1936.

2-(1-hexil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**23**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36 (m, 5H), 5.95 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.31 (m, 3H), 0.97 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.5, 140.2, 128.3, 126.6, 126.3, 124.0, 115.3, 105.8, 60.7, 49.5, 43.8, 31.5, 31.0, 26.6, 22.6, 14.2, 14.0, 12.4, 10.1. **HRMS ESI** [M+H] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}$  = 342.2428. Experimental = 342.2424.

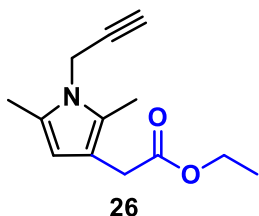
2-(1-alil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**24**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.87 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.9, 134.1, 126.9, 125.0, 115.7, 110.6, 106.7, 60.5, 45.9, 32.6, 14.3, 12.1, 9.9. **HRMS ESI** [M+H] calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$  = 222.1489. Experimental = 222.1488.

2-(1-alil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**25**)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.29 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.25 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.6, 140.3, 134.1, 128.4, 126.9, 126.7, 124.6, 115.7, 115.6, 106.1, 60.9, 49.6, 45.8, 14.3, 12.3, 10.0. **HRMS ESI** [M+H] calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$  = 298.1802. Experimental = 298.1803.

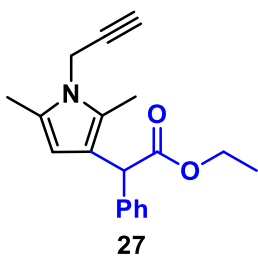
2-(2,5-dimetil-1-(prop-2-yn-1-il)-1H-pirrol-3-il)acetato de etilo (**26**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.81 (s, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H), 4.13 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.7, 126.9, 125.0, 111.3, 107.5, 78.8, 72.0, 60.6, 33.1, 32.6, 14.4, 12.2, 10.0. **HRMS ESI** [M+H]

calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$  = 220.1332. Experimental = 220.1331.

2-(2,5-dimetil-1-(prop-2-yn-1-il)-1H-pirrol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (**27**)

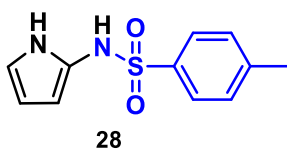


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.32 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.4, 140.0, 128.4, 128.3, 126.8, 124.4, 116.2, 106.5, 78.8, 72.0, 60.9, 49.4, 33.0, 14.3, 12.3, 10.1. **HRMS ESI** [M+Na<sup>+</sup>] calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNa}$  = 318.1465.

Experimental = 318.1462.

### 5.6.2. Caracterización de los productos derivados de la transferencia de nitreno

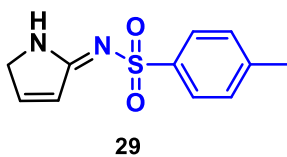
4-metil-N-(1H-pirrol-2-il)benzenosulfonamida (**28**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  = 8.45 (m, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 144.1, 135.5,

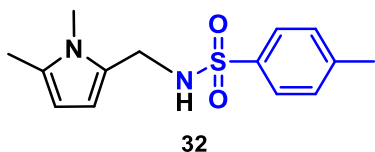
129.7, 127.6, 122.7, 116.5, 108.2, 103.8, 21.8.

(*E*)-N-(1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (**29**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  = 8.48 (broad, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 167.6, 145.2, 143.0, 139.5, 129.5, 127.6, 126.6, 53.7, 21.7.

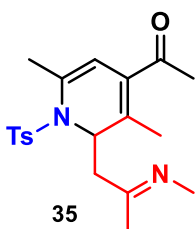
*N*-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-4-metilbencenosulfonamida (**32**)



**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.83 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.03 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **RMN de**

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 143.8, 136.5, 131.2, 130.0, 127.3, 125.1, 108.4, 105.4, 40.1, 30.5, 21.7, 12.6.

(*E*)-1-(3,6-dimetil-2-(2-(metilimino)propil)-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)etano-1-ona (**35**)

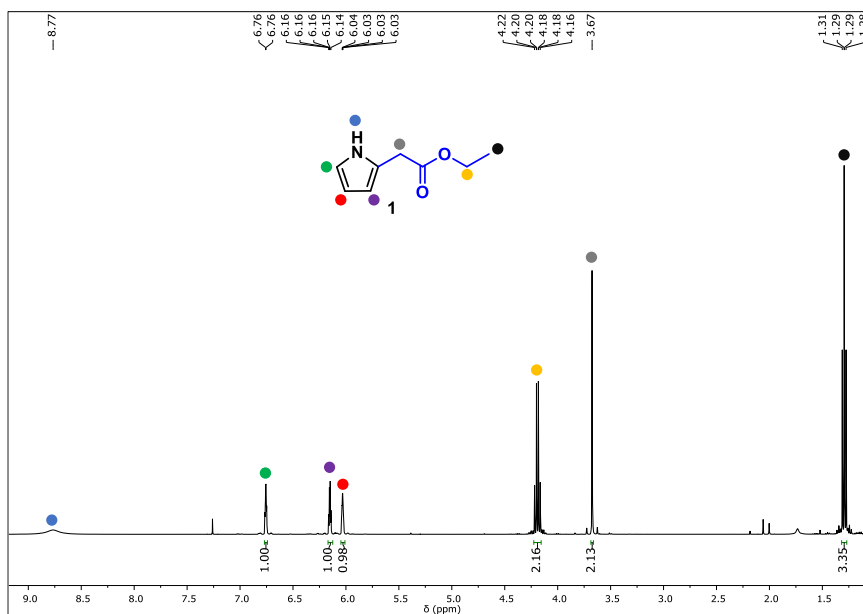


**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.78 (s, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 207.3, 188.8, 143.6, 138.2, 129.4, 127.9, 127.0, 104.2, 46.2, 45.9, 30.3, 28.6, 24.7, 21.6,

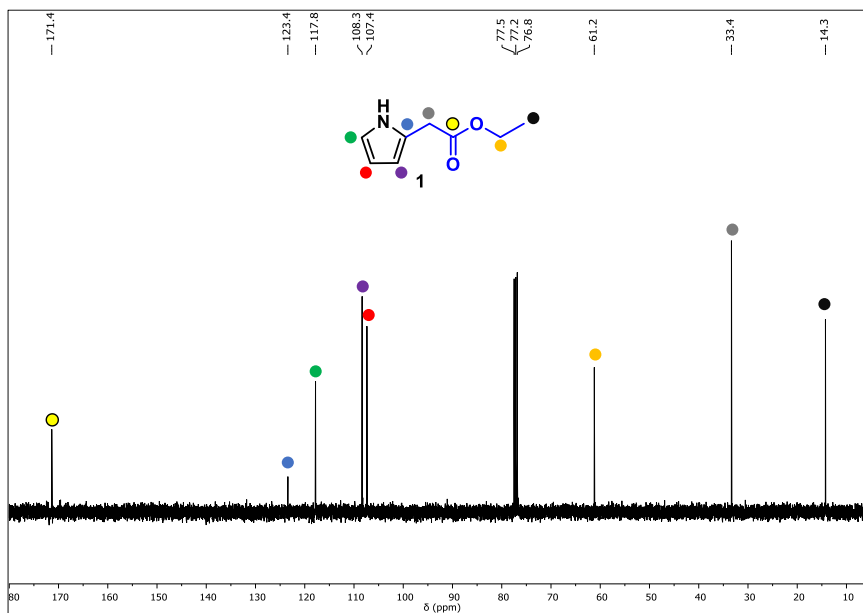
12.4, 10.2.

5.7. Espectros de RMN

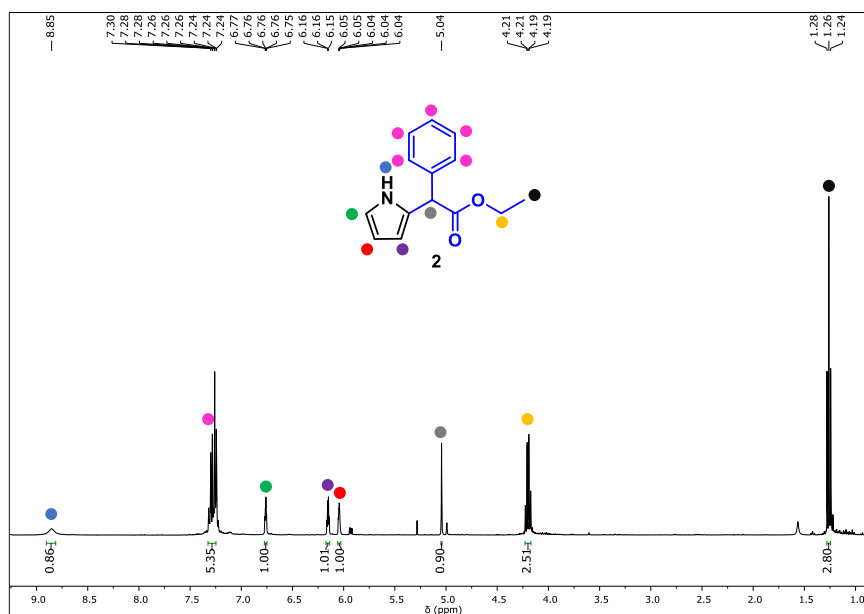
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.



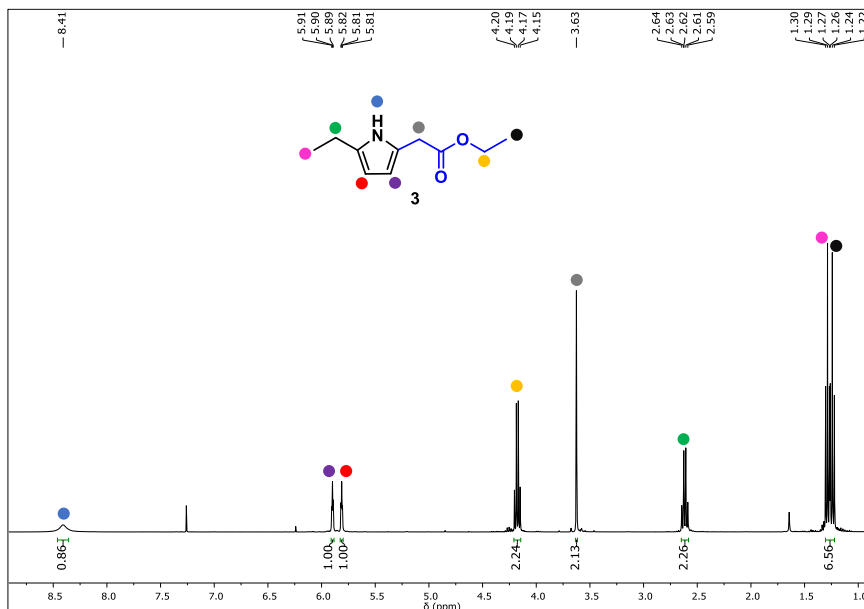
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.



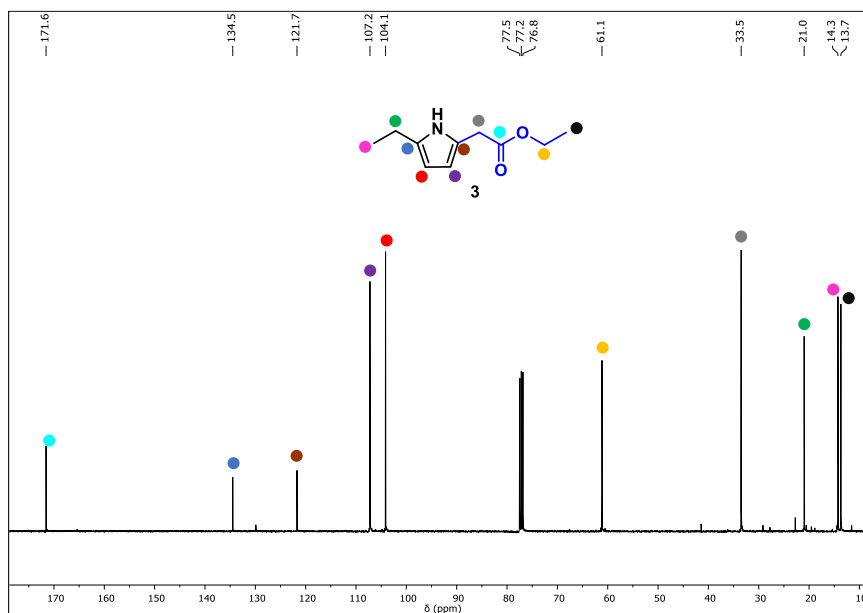
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**.



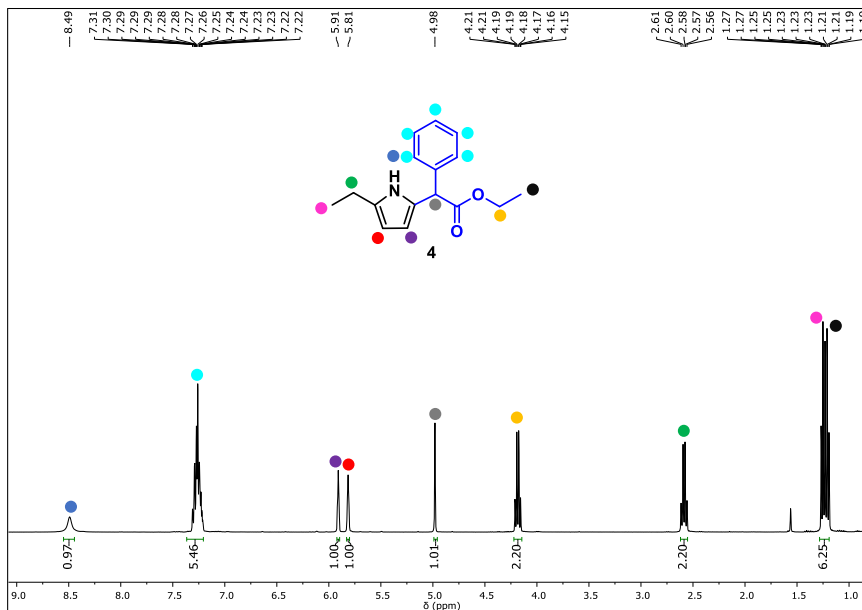
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.



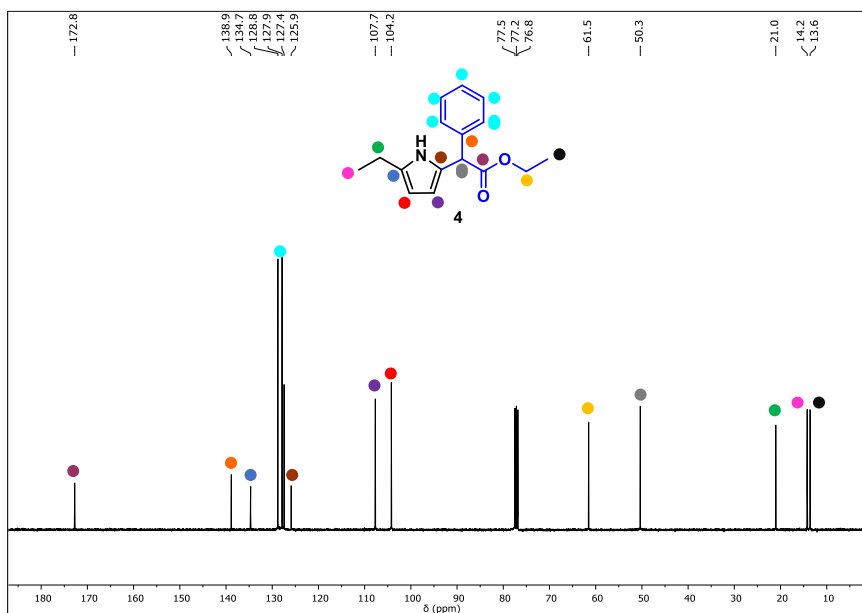
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.



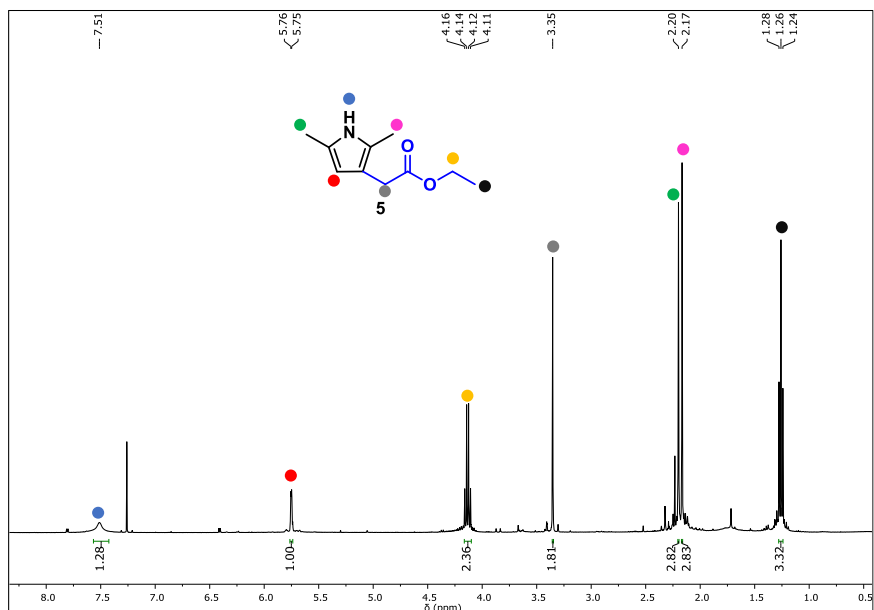
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **4**.



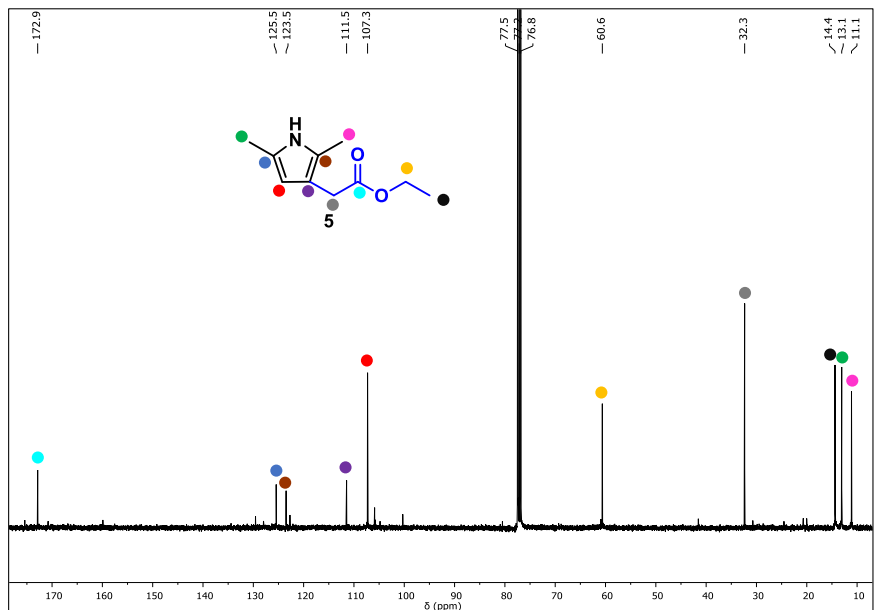
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **4**.



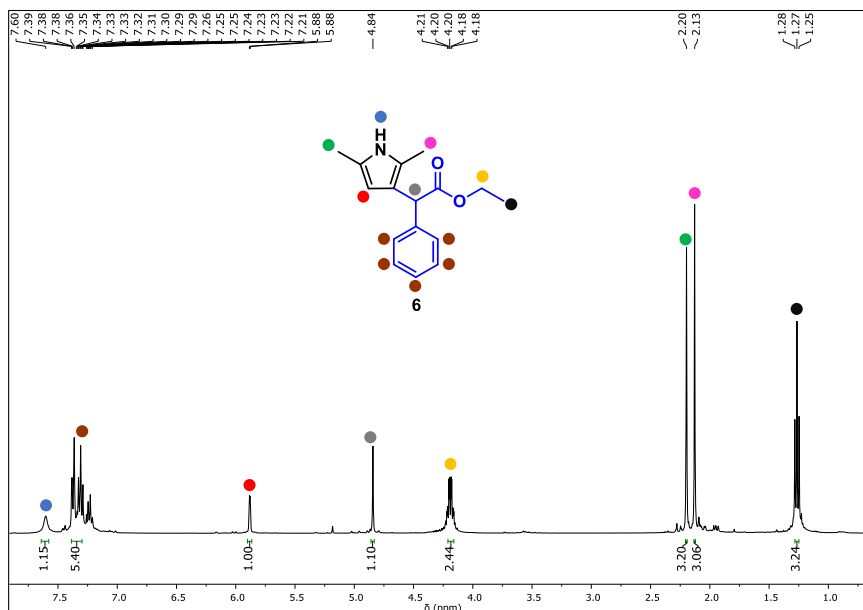
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.



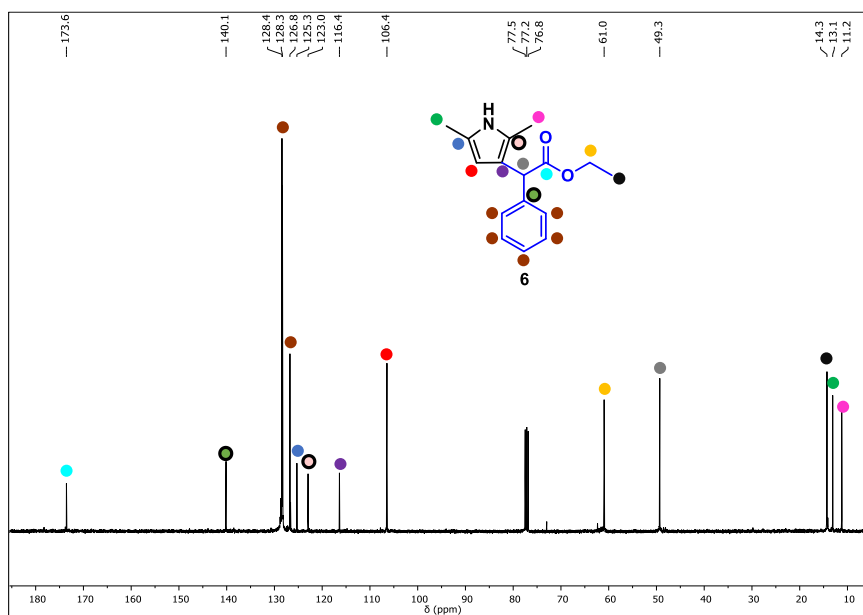
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.



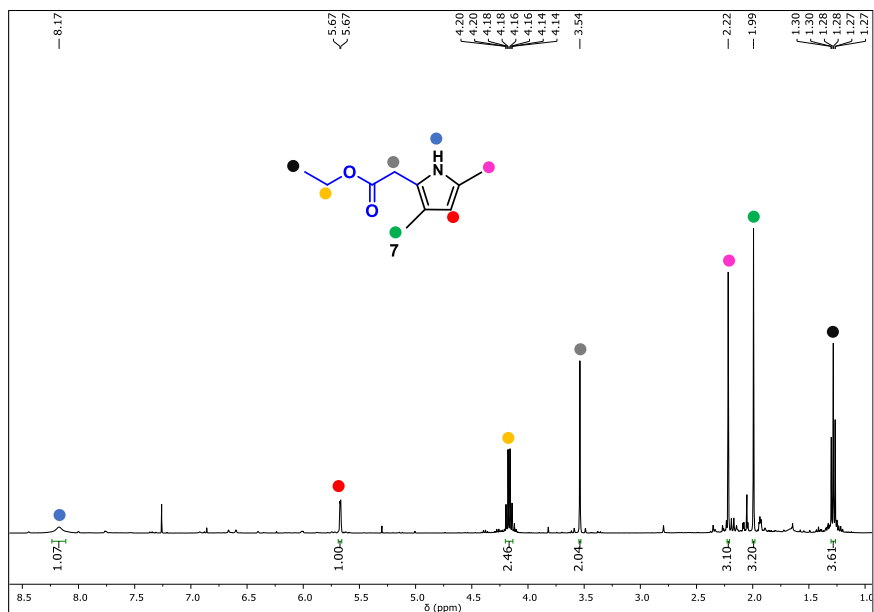
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **6**.



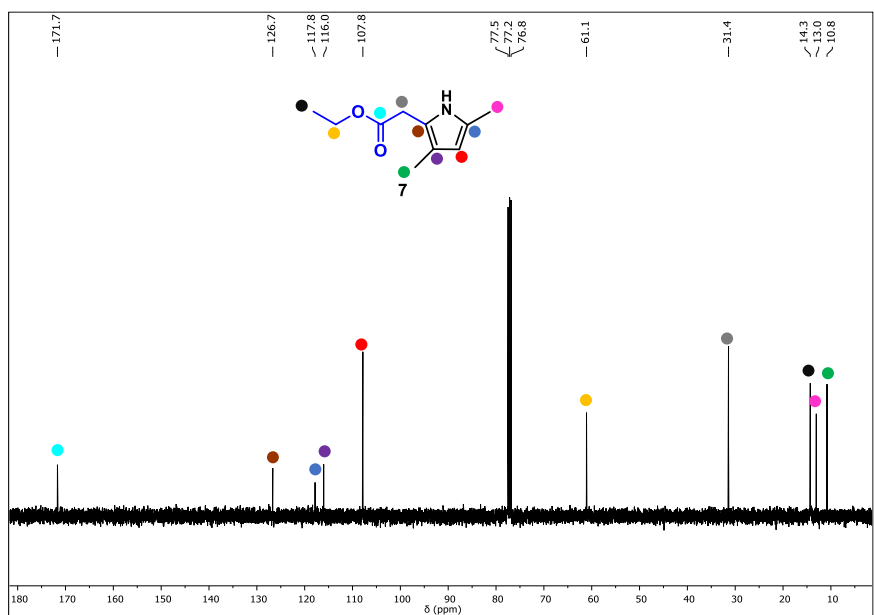
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **6**.



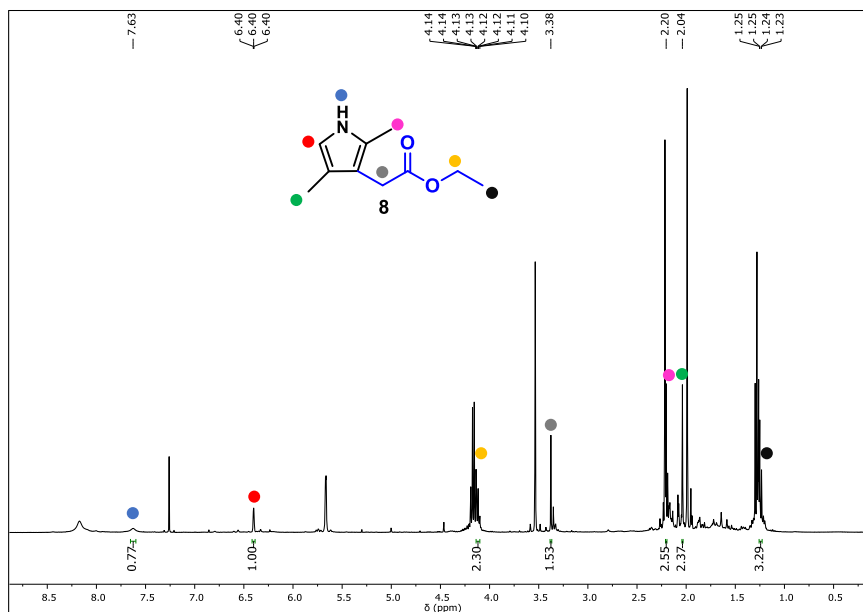
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7**.



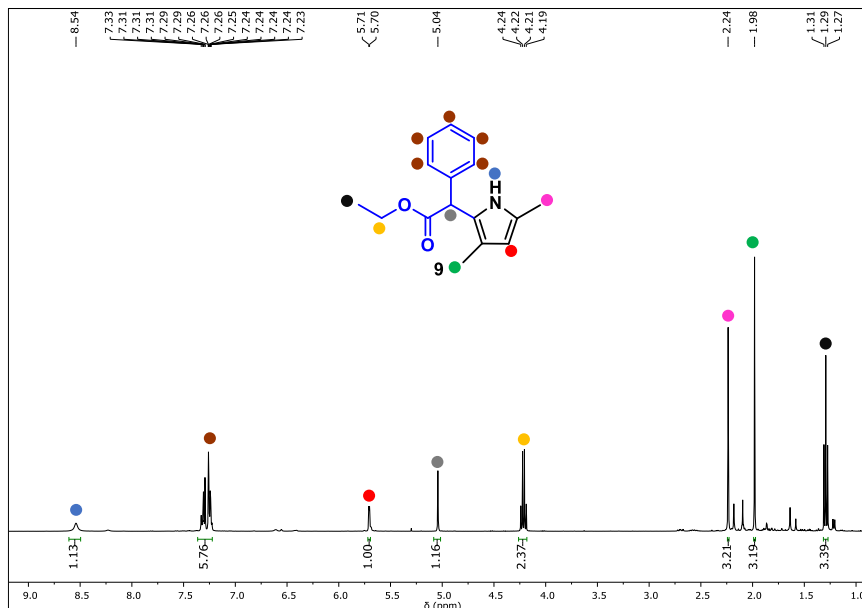
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **7**.



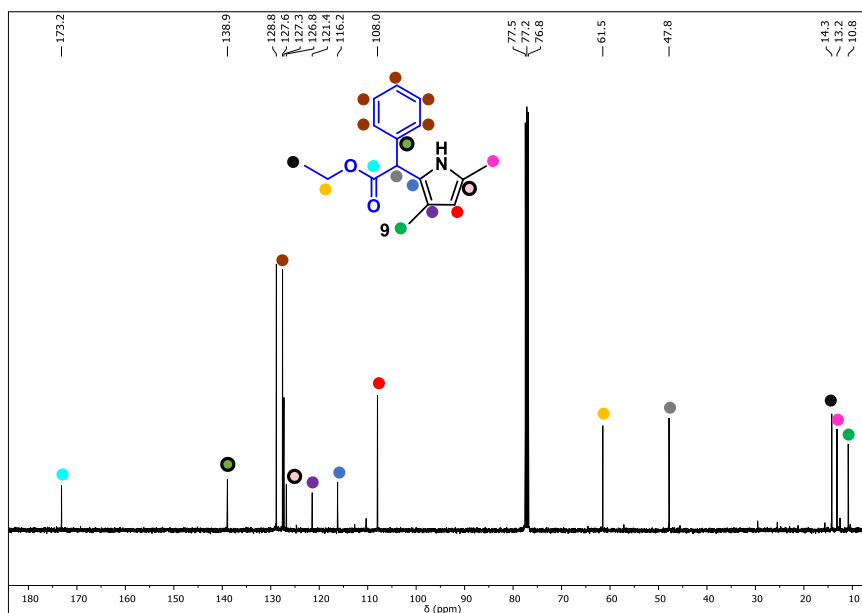
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **8**.



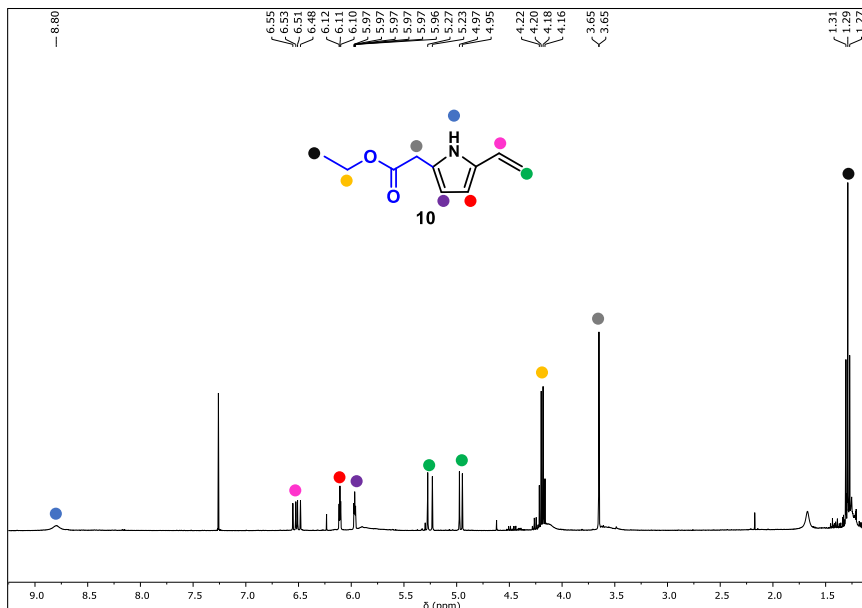
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **9**.



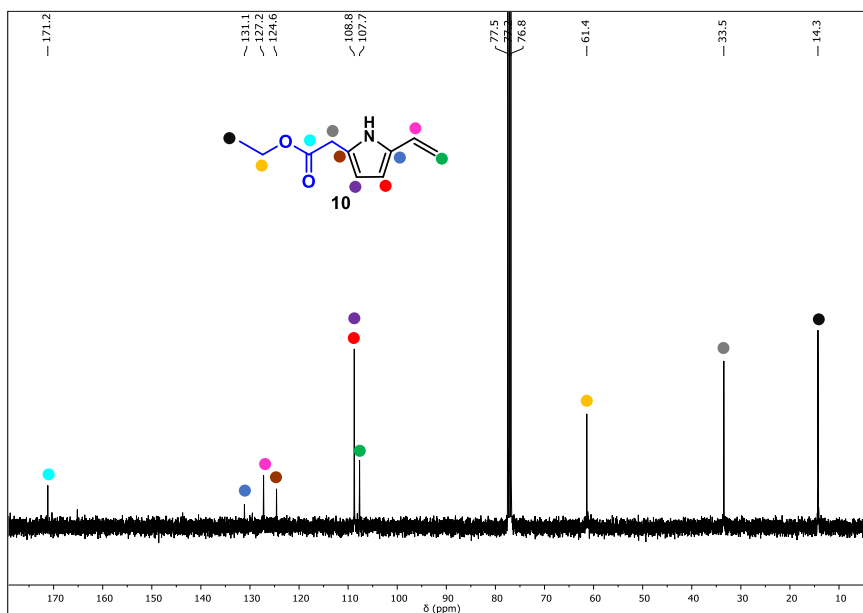
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **9**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **10**.

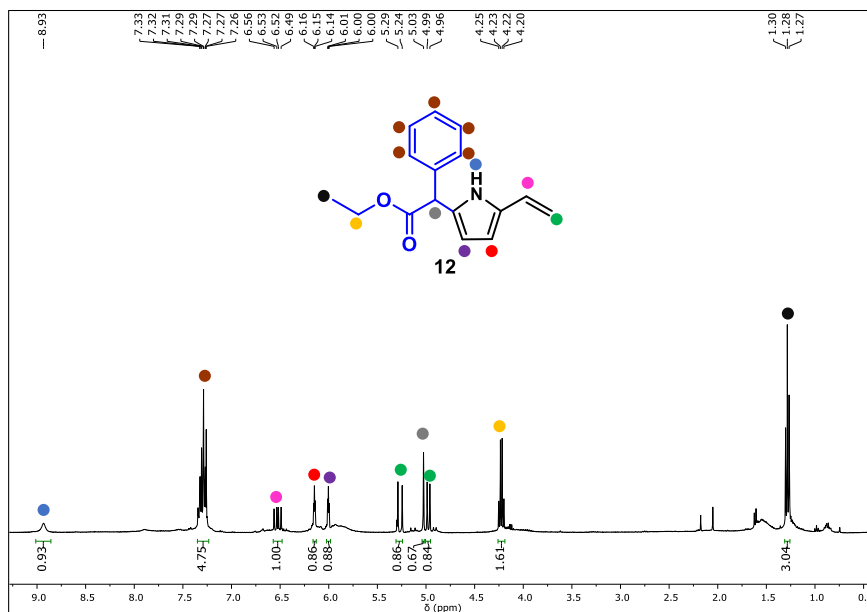


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **10**.

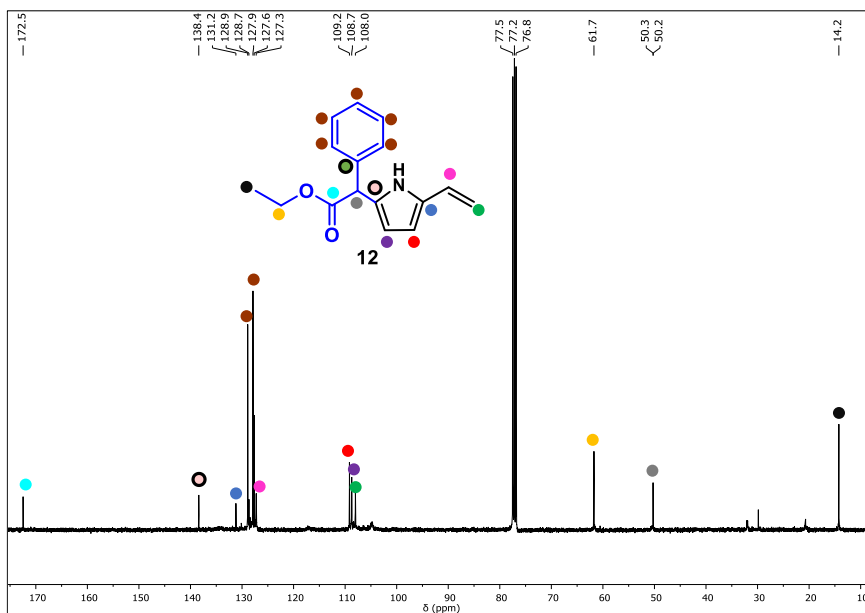




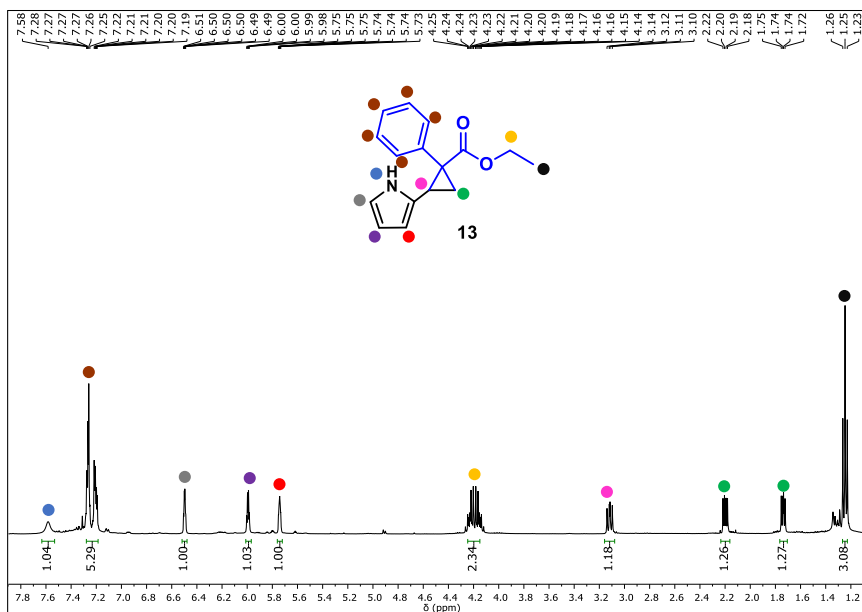
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12**.



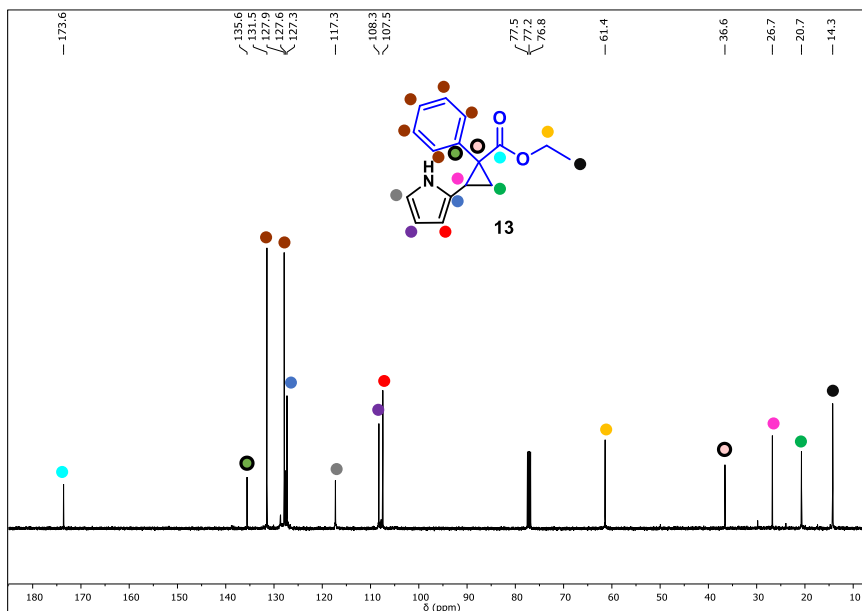
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **12**.



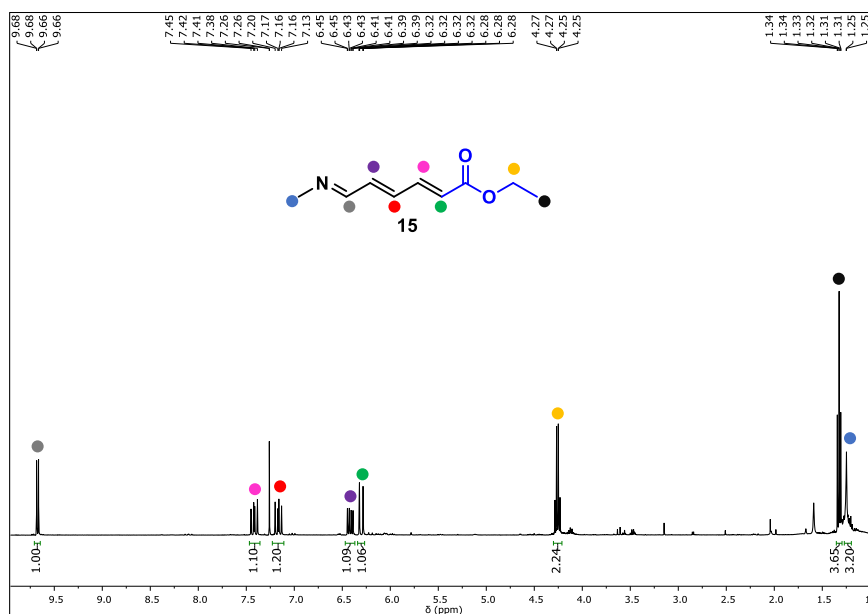
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **13**.



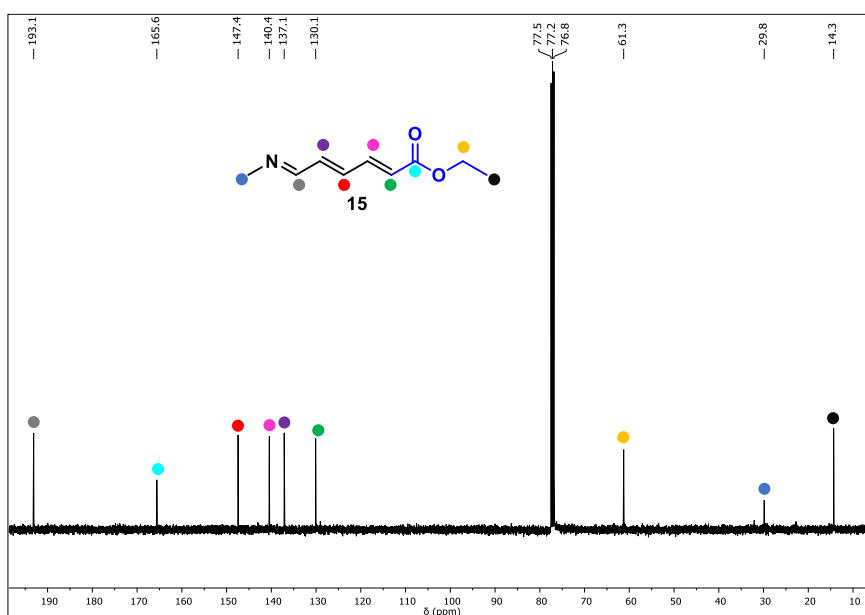
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **13**.



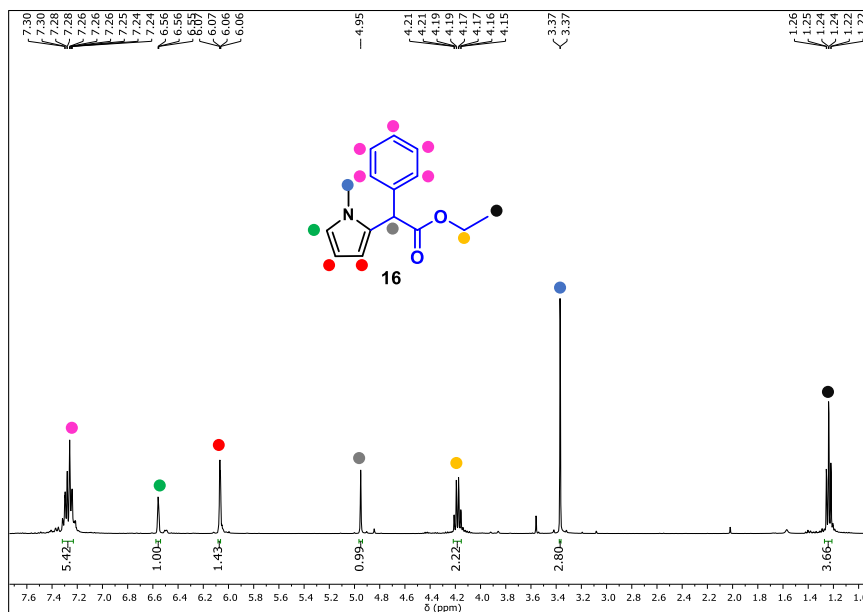
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **15**.



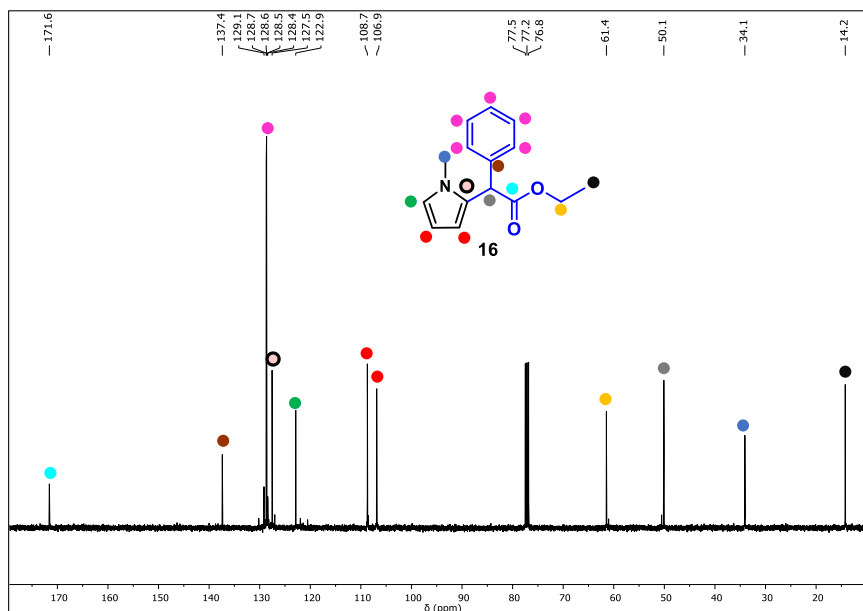
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **15**.



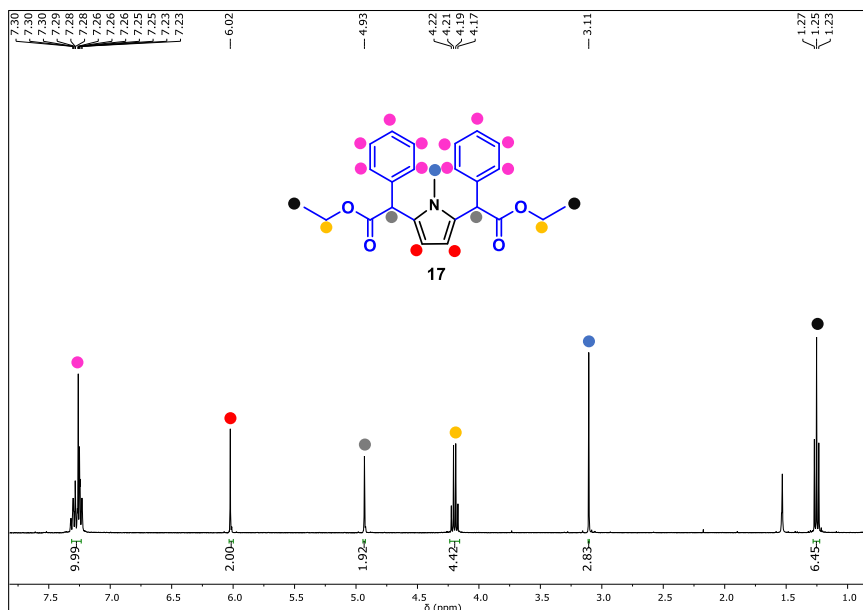
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 16.



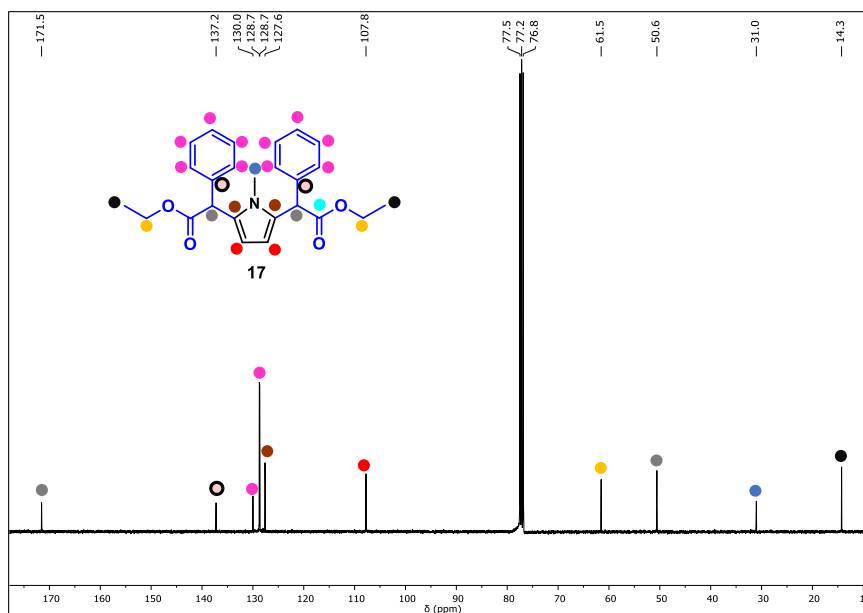
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 16.



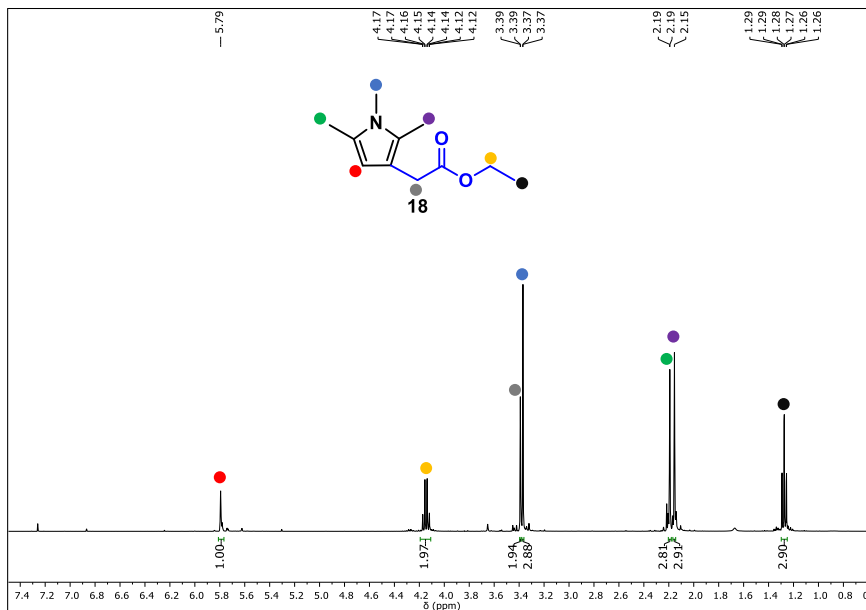
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **17**.



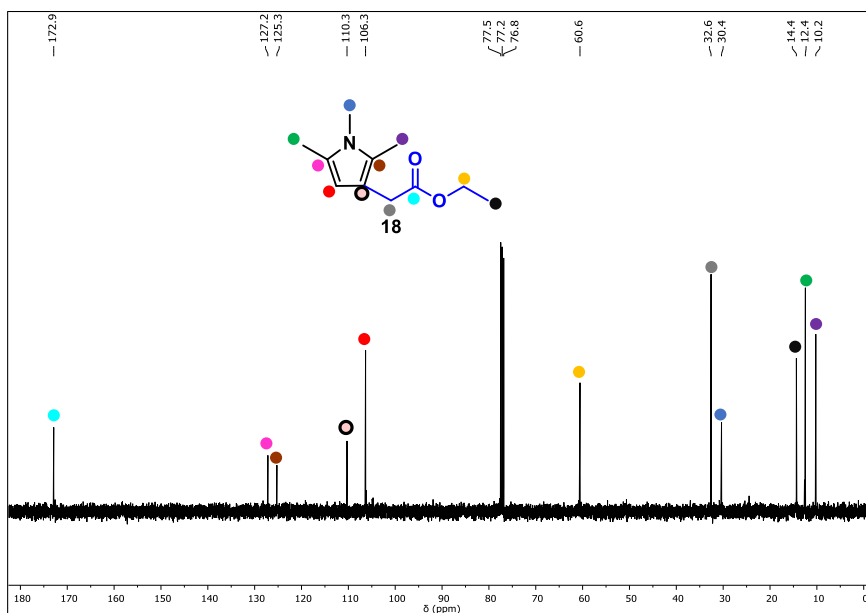
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **17**.



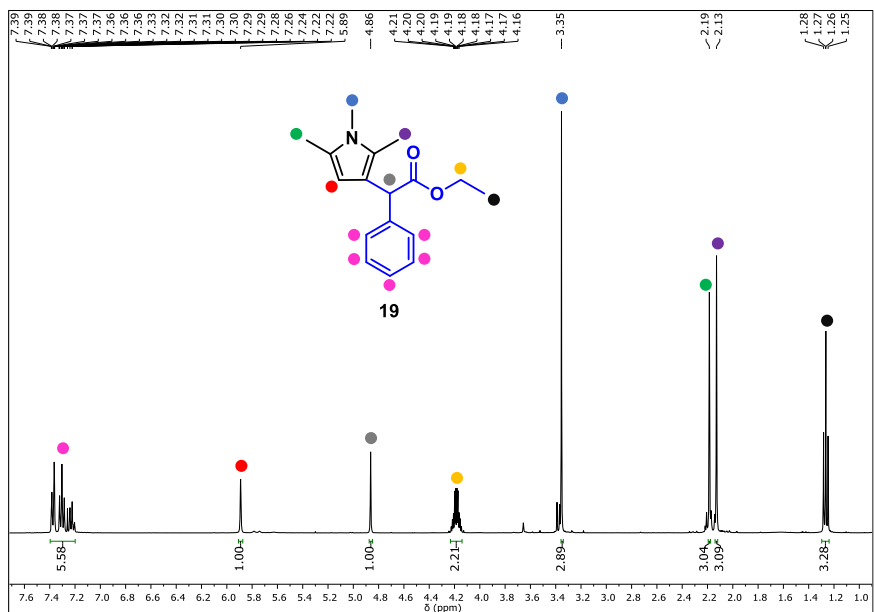
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **18**.



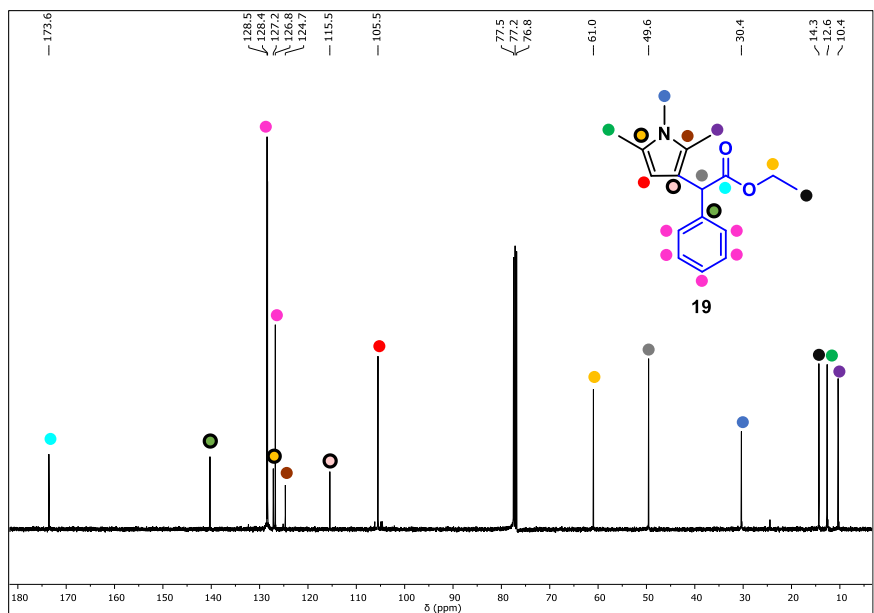
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **18**.



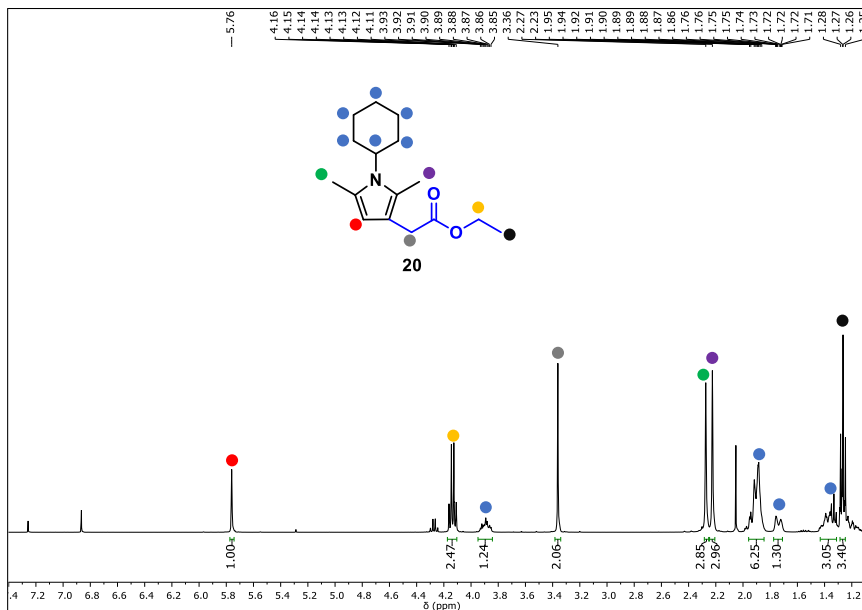
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **19**.



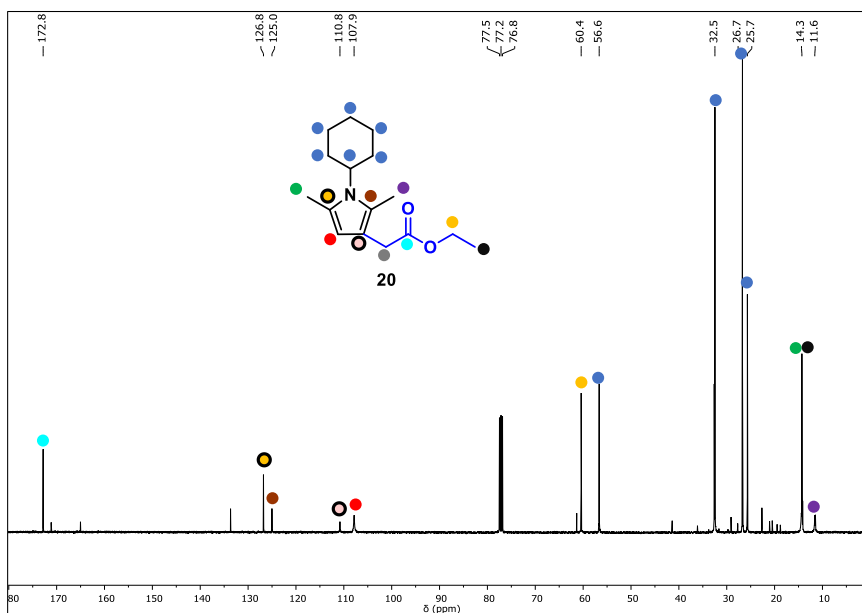
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **19**.



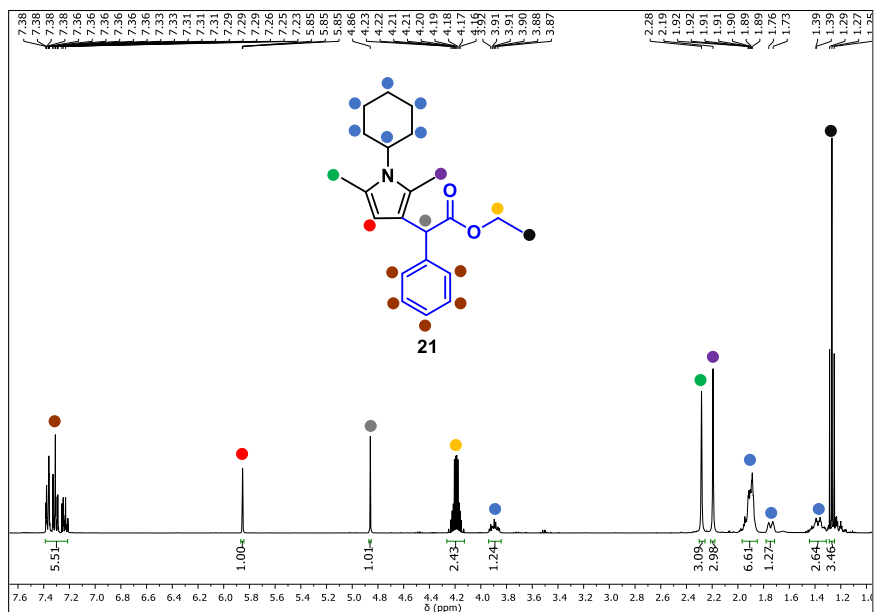
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **20**.



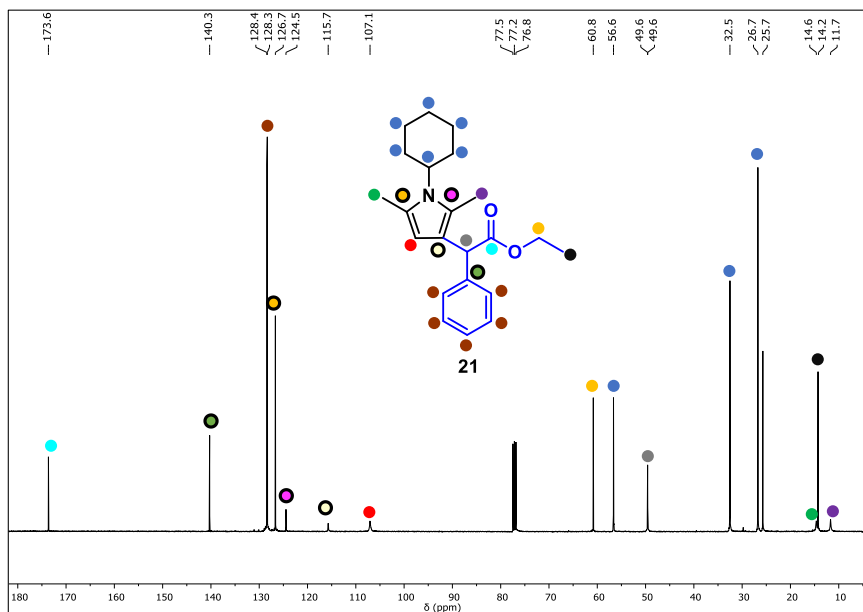
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **20**.



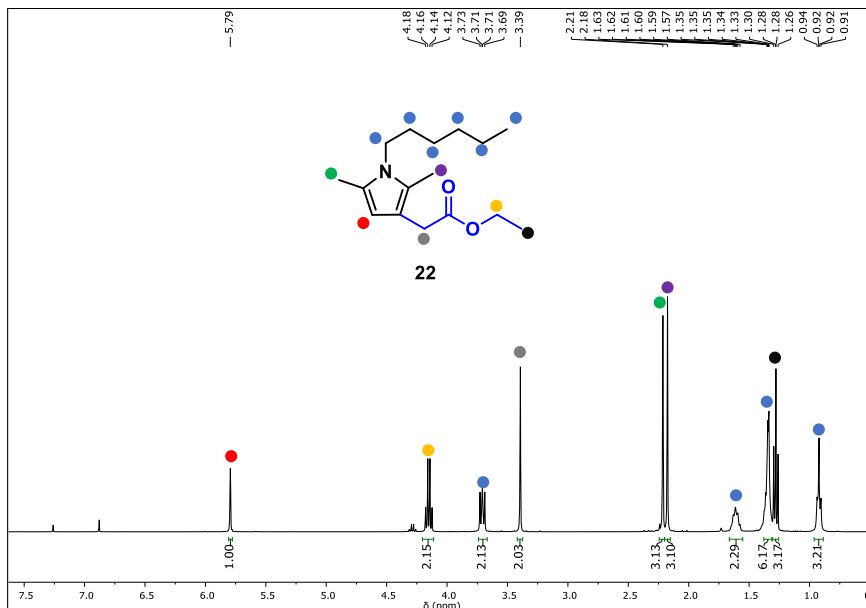
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **21**.



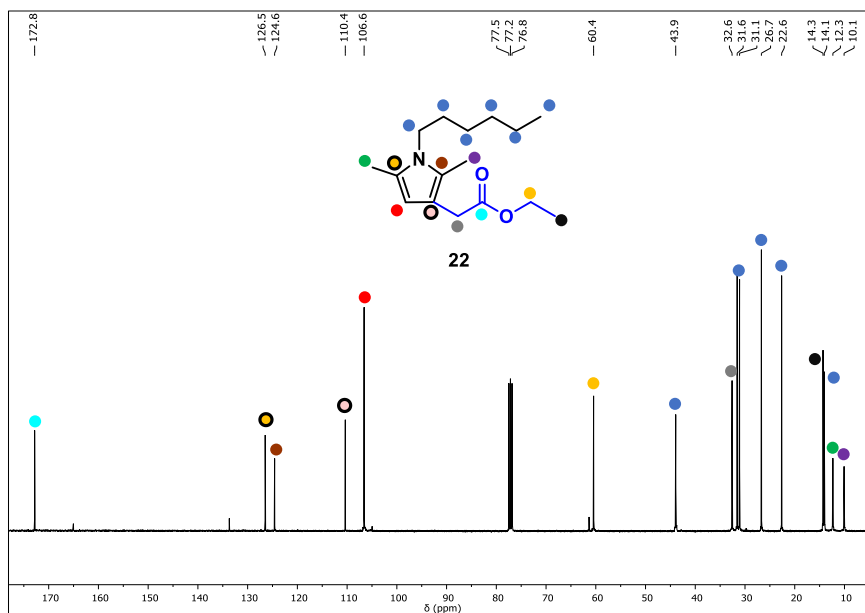
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **21**.



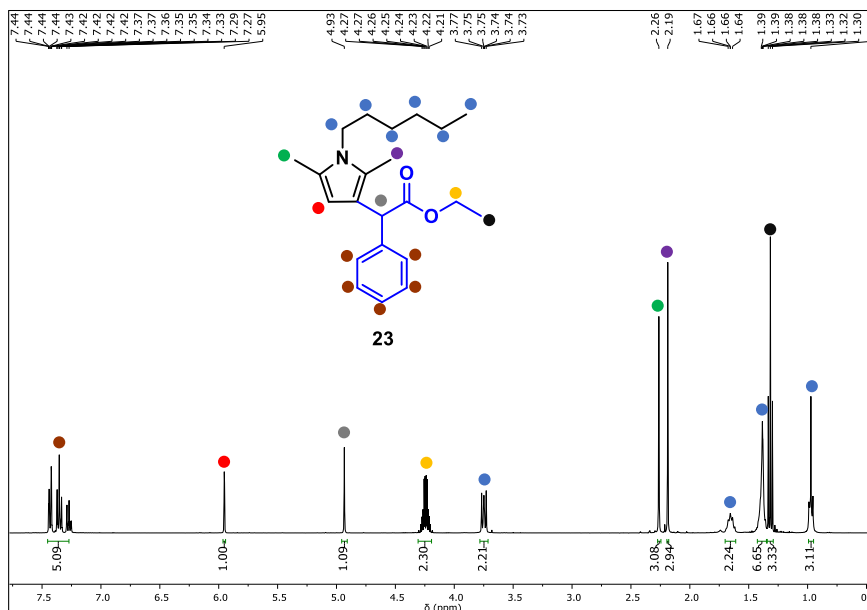
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **22**.



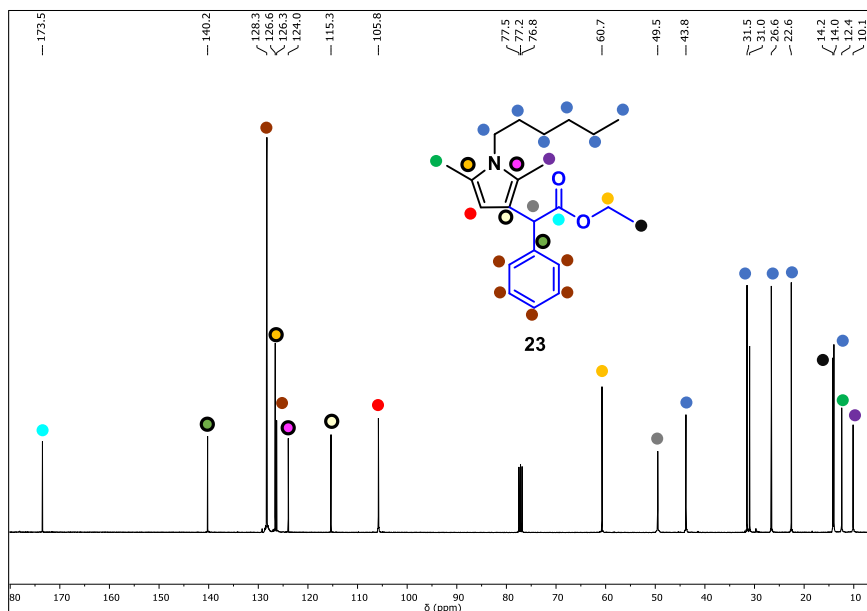
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **22**.



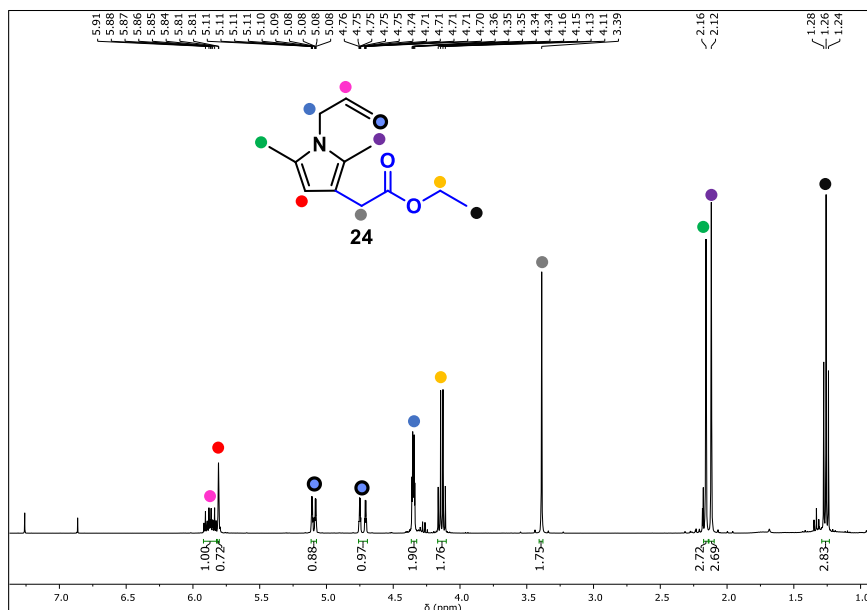
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **23**.



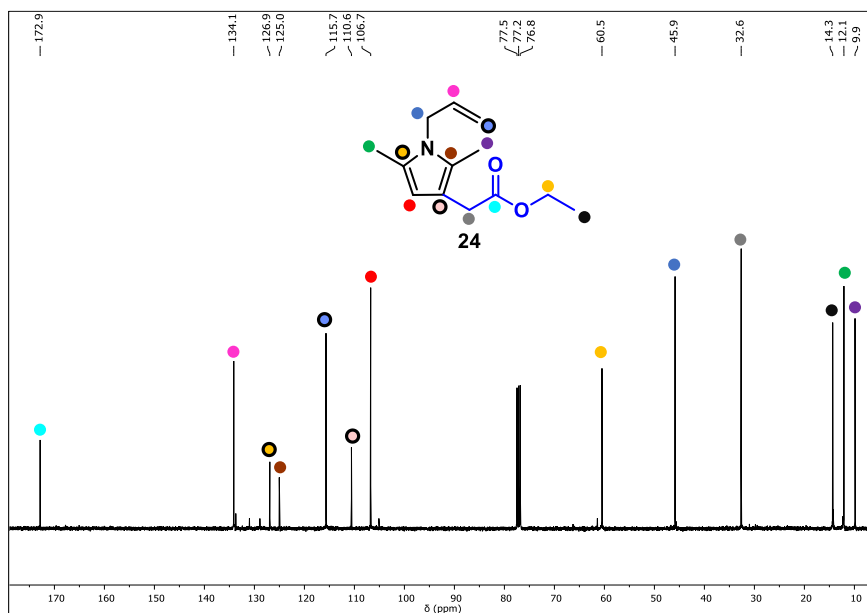
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **23**.



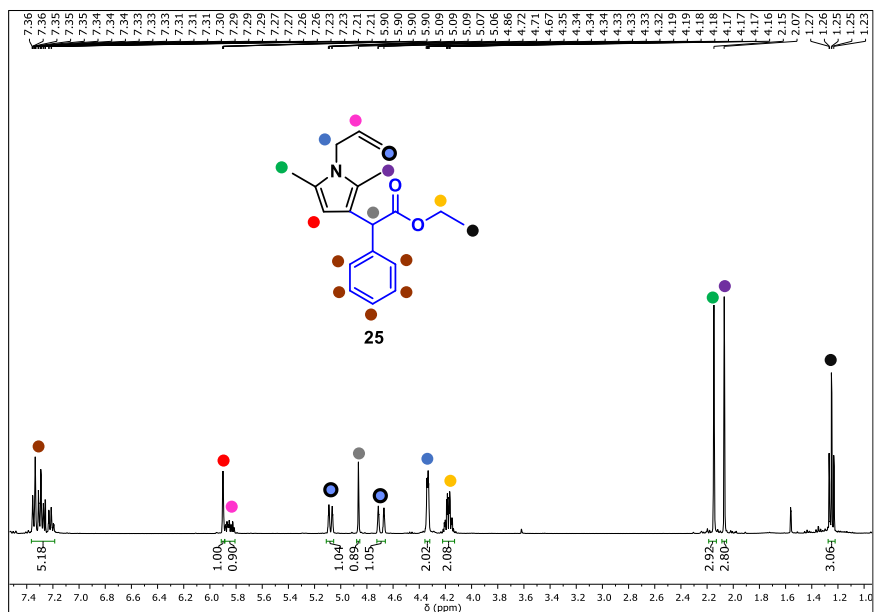
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **24**.



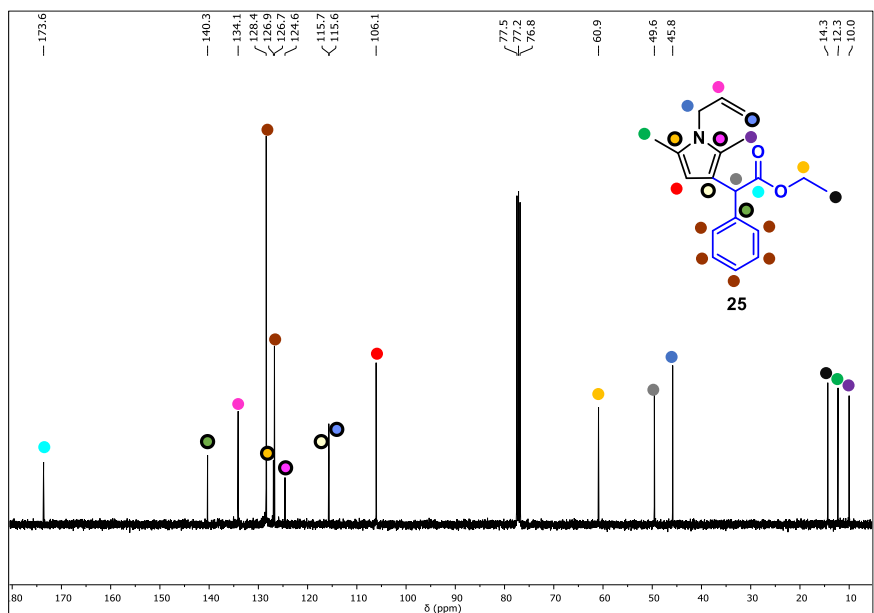
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **24**.



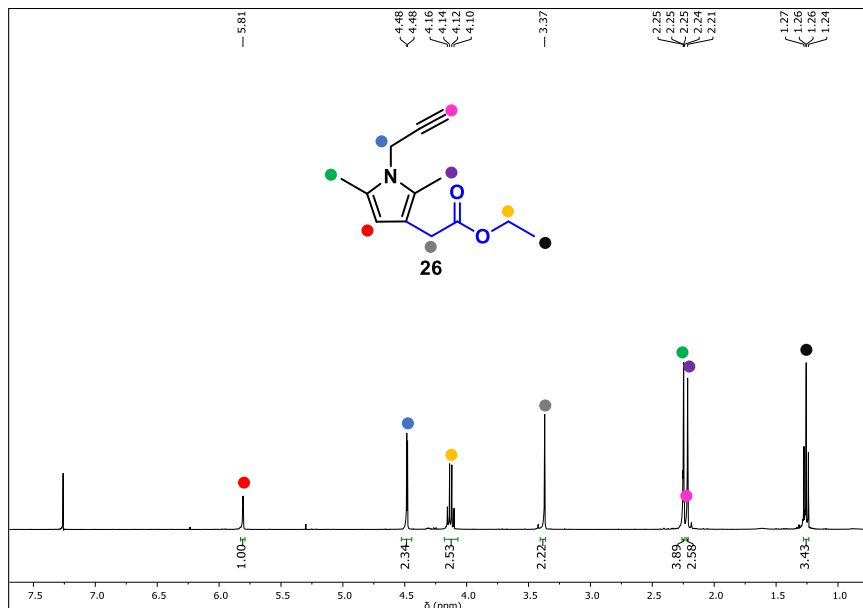
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **25**.



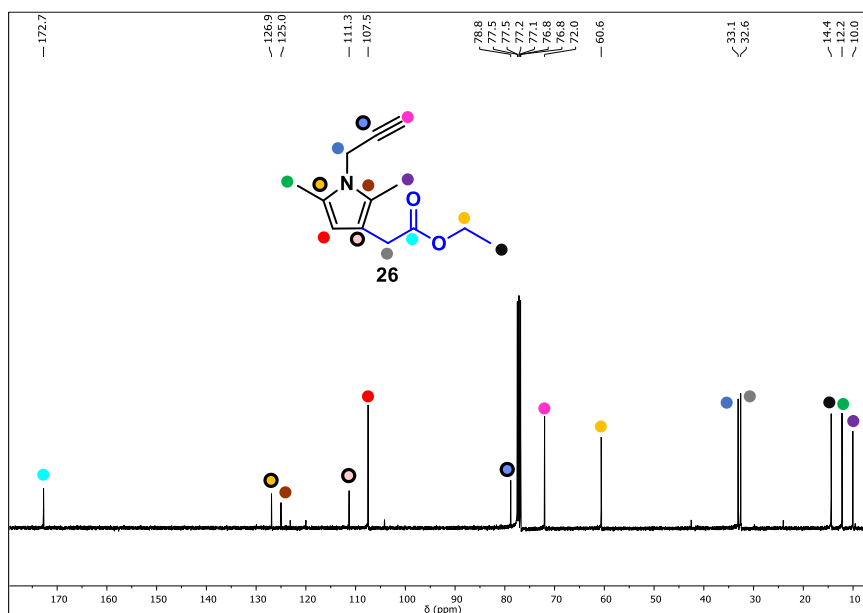
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **25**.



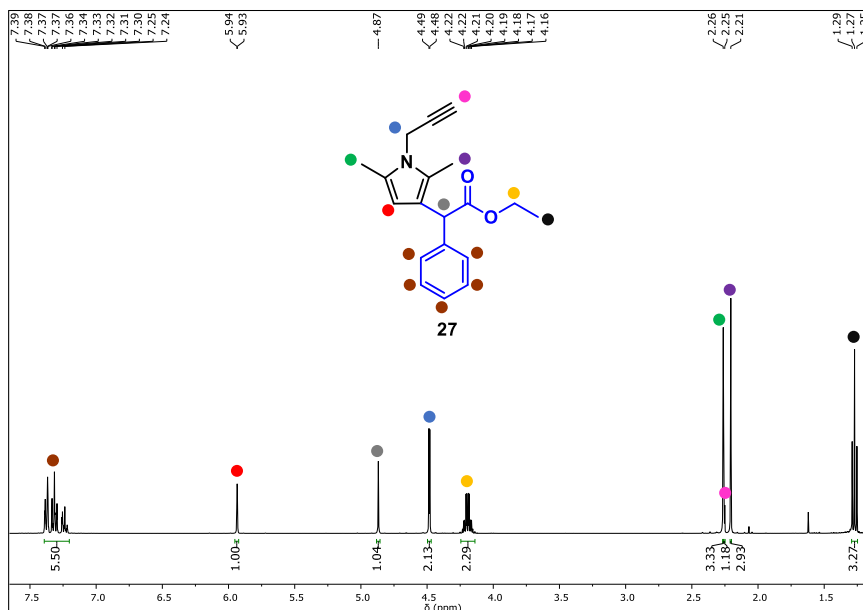
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **26**.



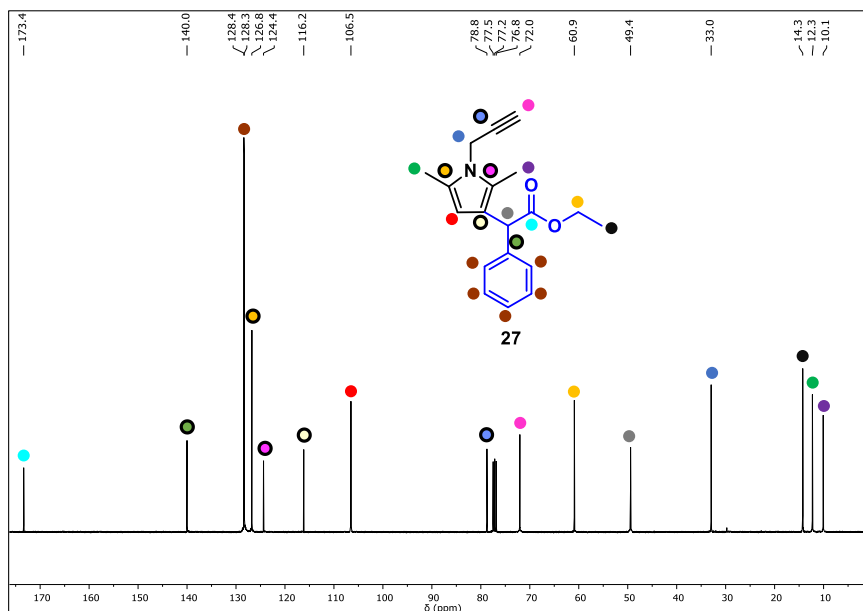
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **26**.



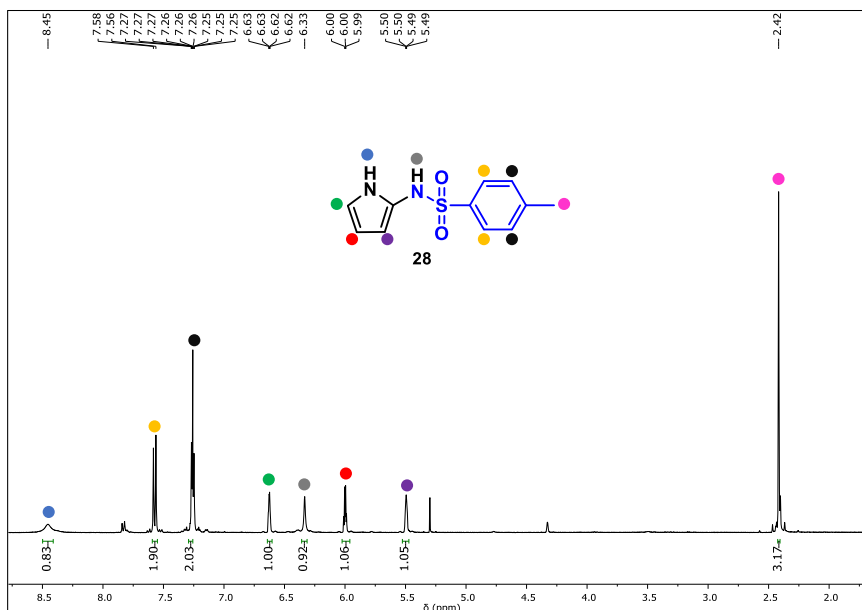
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **27**.



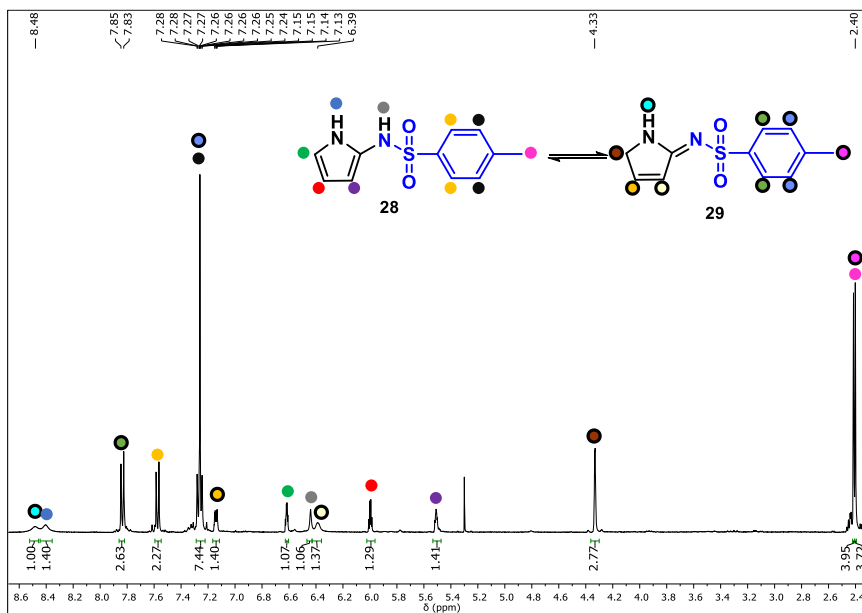
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **27**.



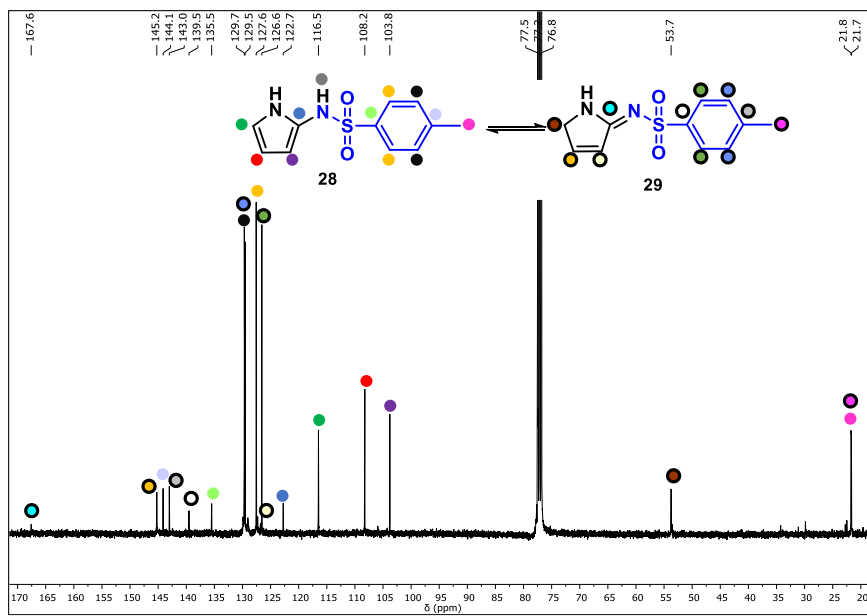
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **28**.



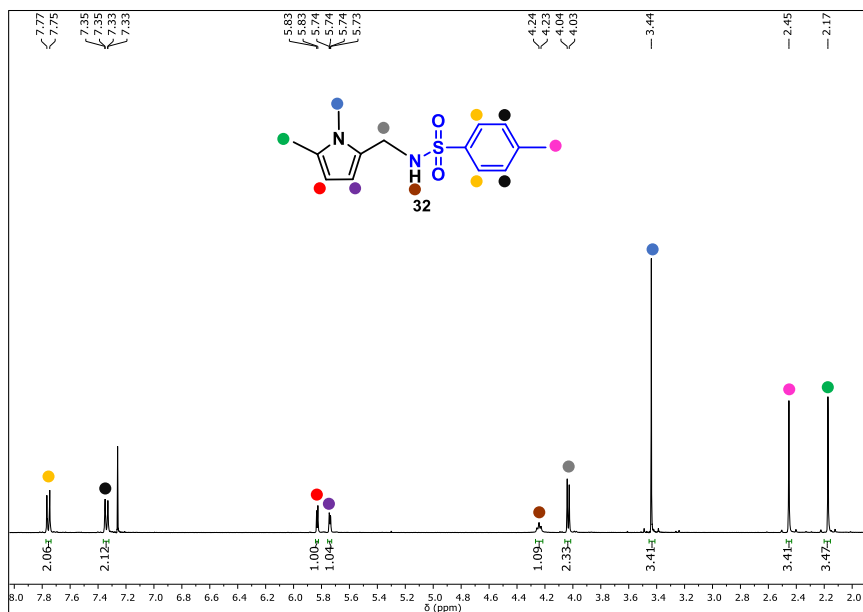
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla en equilibrio de **28** y **29**.



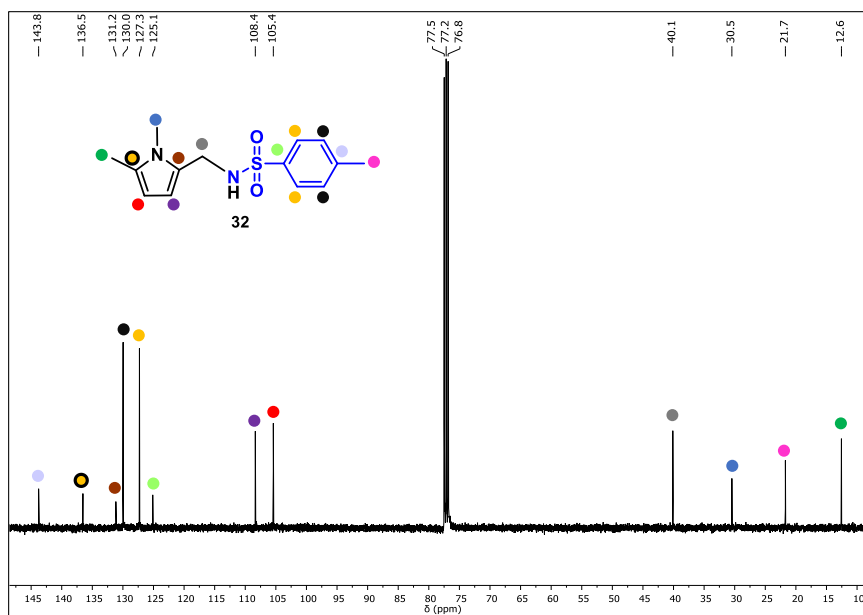
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla en equilibrio de **28** y **29**.



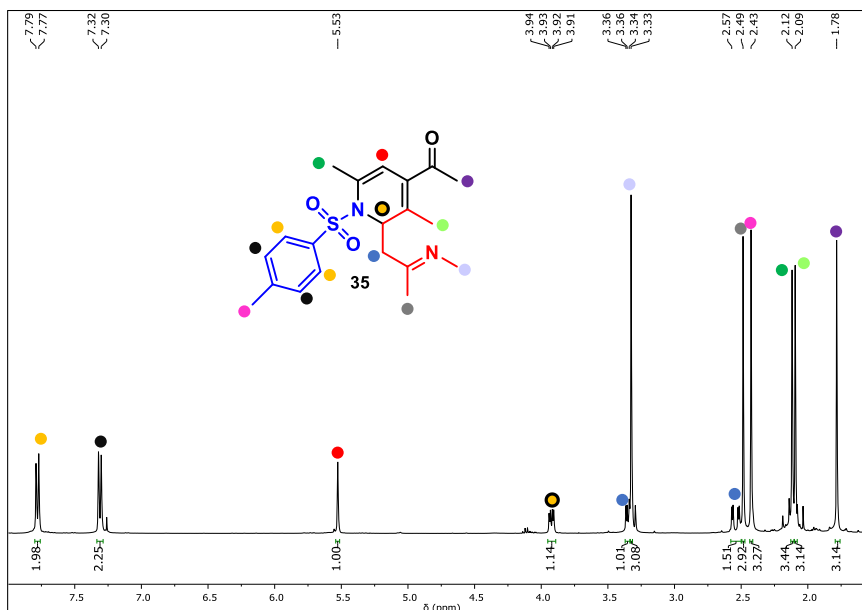
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **32**.



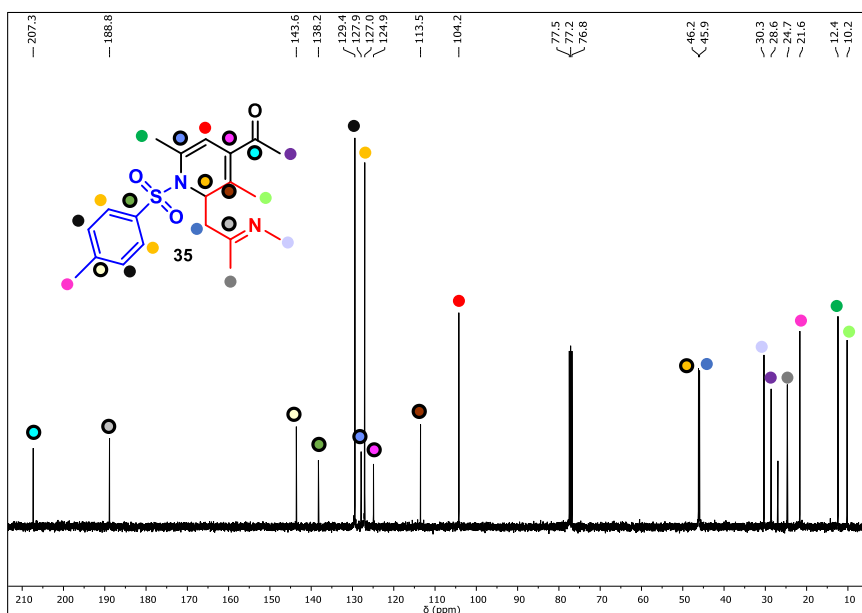
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **32**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **35**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **35**.





*Conclusiones*





## Conclusiones

### *Capítulo 1*

Se ha establecido un nuevo método catalítico para la inserción del grupo nitreno en enlaces Si-H de mono- y di-hidrosilanos, disilanos y siloxanos, en el primer ejemplo de este tipo de reacciones. El catalizador  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  resultó ser el más activo para esta transformación. La transformación tiene lugar mediante un mecanismo de formación de metal-nitreno intermedio, que induce la rotura homolítica del enlace Si-H, atrapando primero el hidrógeno y luego el radical sililo.

### *Capítulo 2*

Se ha desarrollado un sistema catalítico para la incorporación de grupos nitreno a 1,3-eninos, empleando  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador y  $\text{PhI}=\text{NTs}$  como fuente de nitreno. La naturaleza del sustrato dirige la reacción hacia el doble o el triple enlace, generando propargilaziridinas o sulfinamidas insaturadas de manera selectiva y con buenos rendimientos. Es el primer ejemplo de funcionalización de 1,3-eninos por transferencia catalítica de nitrenos.

### *Capítulo 3*

El uso de catalizadores de cobre ha permitido la funcionalización de pirroles mediante la incorporación catalítica de carbenos o nitrenos, mediante la formación de nuevos enlaces C-C y C-N, respectivamente. Las reacciones son selectivas, generando un único producto en cada transformación, a pesar de la existencia de diversos sitios de reacción potenciales. La funcionalización de pirroles mediante transferencia de nitrenos es la primera vez que se ha sido descrito en la bibliografía.





*Conclusions*



## Conclusions

### *Chapter 1*

A new transformation involving the functionalization of Si-H bonds by nitrene insertion has been developed for mono- and disilanes, disilanes and siloxanes. Catalyst  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  promotes the incorporation of NTs units from  $\text{PhI}=\text{NTs}$  under mild conditions. The mechanism involves the formation of copper-nitrene intermediates that abstract hydrogen from the silane in the first step, and verifies a rebound-like step with the silyl radical leading to the Si-N bond.

### *Chapter 2*

The yet-unknown functionalization of 1,3-enynes by nitrene incorporation has been developed in this Chapter, using  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  as catalyst and  $\text{PhI}=\text{NTs}$  as nitrene source. The distinct substituents at the enyne directs the selectivity either to the -ene or -yne sites, affording propargilaziridines or unsaturated sulfinamides, respectively, in high yields.

### *Chapter 3*

Copper-based catalysts have allowed the functionalization of pyrroles by carbene or nitrene addition from diazo compounds or  $\text{PhI}=\text{NTs}$ , respectively. Reactions are selective toward one product in each case, despite the presence of several potential reaction sites in the pyrrole unit.



*Publicaciones*



## Lista de Publicaciones

Los resultados contenidos en esta *Tesis Doctoral* están incluidos en los siguientes artículos:

- 1) Rodríguez, A. M.; Molina, F.; Díaz-Requejo, M. M., Pérez, P. J. Copper-Catalyzed Selective Pyrrole Functionalization by Carbene Transfer Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1998-2004. DOI: 10.1002/adsc.201901629
- 2) Rodríguez, A. M.; Rodríguez, M. R.; Díaz-Requejo, M. M., Pérez, P. J. Pyrrole Functionalization by Copper-Catalyzed Nitrene Transfer Reaction. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 485-489. DOI: 10.1002/ijch.201900181
- 3) Rodríguez, A. M.; Pérez-Ruiz, J.; Molina, F.; Poveda, A.; Pérez-Soto, R.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M., Pérez, P. J. Introducing the Catalytic Amination of Silanes via Nitrene Insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10608-10614. DOI: [10.1021/jacs.2c03739](https://doi.org/10.1021/jacs.2c03739)
- 4) Rodríguez, A. M.; Sciortino, G.; Muñoz-Gutiérrez, L.; Molina, F.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M., Pérez, P. J. 1,3-Enyne Functionalization upon Catalytic Nitrene Incorporation. *Enviado a publicación.*

Participación en otros artículos científicos:

- 5) Rodríguez, M. R.; Rodríguez, A. M.; López-Resano, S.; Pericàs, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. Non-innocent Role of Halide Ligand in the Copper-Catalyzed Olefin Aziridination Reaction. *Acs. Catal.* **2023**, *13*, 706-713. DOI: [10.1021/acscatal.2c05069](https://doi.org/10.1021/acscatal.2c05069)

## PUBLICACIONES

Algunos de los trabajos científicos publicados, debido a restricciones relativas a derechos de autor, han sido retirados de la tesis. En sustitución de los documentos ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace al texto completo y resumen.

- Moreno Rodríguez, A., Molina, F., Díaz-Requejo, M. M., & Pérez, P. J. (2020). Copper-Catalyzed Selective Pyrrole Functionalization by Carbene Transfer Reaction. In *Advanced Synthesis & Catalysis* (Vol. 362, Issue 10, pp. 1998–2004). Wiley. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901629>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/adsc.201901629>

### Resumen:

1H-Pyrroles can be directly functionalized by means of the incorporation of carbene groups from diazo compounds, in a process catalyzed by TpxCu complexes (Tpx=hydrotrispyrazolylborate ligand). The reactions take place with a complete selectivity toward the formal insertion of the carbene into the C $\alpha$ -H bond, leading to alkylated pyrroles, with no modification of the C $\beta$ -H, N-H or C=C bonds of the pyrrole unit. Alkyl substituents at C-ring as well as alkyl, aryl, allyl or alkyne substitution at N atom are tolerated, the strategy affording 20 new pyrrole derivatives. The observance of partial deuteration at the methylene group when the reaction is carried out with added D<sub>2</sub>O serves to discard the direct insertion of the carbene group into the Csp<sup>2</sup>-H bond, the alternative electrophilic attack to the pyrrole ring being feasible.

- Moreno Rodríguez, A., Rodríguez, M. R., Díaz-Requejo, M. M., & Pérez, P. J. (2020). Pyrrole Functionalization by Copper-Catalyzed Nitrene Transfer Reactions. In *Israel Journal of Chemistry* (Vol. 60, Issues 3–4, pp. 485–489). Wiley. <https://doi.org/10.1002/ijch.201900181>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/ijch.201900181>

### Resumen:

The catalytic functionalization of pyrroles by incorporation of a nitrene group is reported. The C $\alpha$ -H bond of 1H-pyrrole is amidated upon the formal insertion of the NTs (Ts=p-toluenesulfonyl) group catalyzed by TpBr<sub>3</sub>Cu(NCMe) (TpBr<sub>3</sub>=hydrotris(3,4,5-tribromo-pyrazolyl)borate). N-substituted pyrroles also verify the same transformation. The mechanism proposal is similar to that previously described for benzene amidation with the same catalyst and PhI=NTs, which takes place through aziridine formation, ring opening and 1,2-hydrogen shift. A cascade reaction involving the coupling of 2,5-dimethylfuran, 1,2,3-trimethyl-pyrrole and a nitrene NTs group is also described, leading to a 1,2-dihydropyridine-imine compound.

# Introducing the Catalytic Amination of Silanes via Nitrene Insertion

Anabel M. Rodríguez, Jorge Pérez-Ruiz, Francisco Molina, Ana Poveda, Raúl Pérez-Soto, Feliu Maseras,\* M. Mar Díaz-Requejo,\* and Pedro J. Pérez\*

Cite This: *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 10608–10614

Read Online

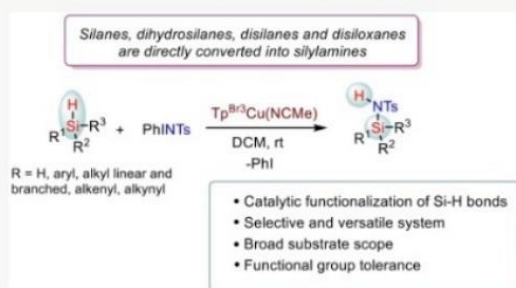
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

**ABSTRACT:** The direct functionalization of Si–H bonds by the nitrene insertion methodology is described. A copper(I) complex bearing a trispyrazolylborate ligand catalyzes the transfer of a nitrene group from PhI=NTs to the Si–H bond of silanes, disilanes, and siloxanes, leading to the exclusive formation of Si–NH moieties in the first example of this transformation. The process tolerates other functionalities in the substrate such as several C–H bonds and alkyne and alkene moieties directly bonded to the silicon center. Density functional theory (DFT) calculations provide a mechanistic interpretation consisting of a Si–H homolytic cleavage and subsequent rebound to the Si-centered radical.

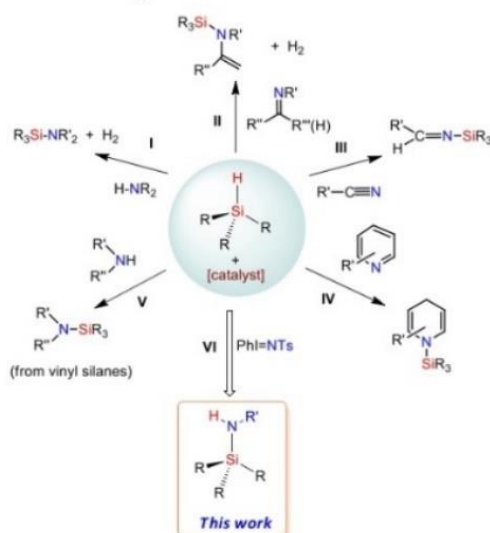


## INTRODUCTION

Silicon-based compounds bearing Si–N bonds constitute an important class within both organic/inorganic fields with applications ranging from ligands to protecting groups, bases, or functional materials.<sup>1,2</sup> Several methods have been reported to date for the construction of Si–N bonds from silanes (Scheme 1). In addition to the stoichiometric reaction of chlorosilanes with amines (and subsequent elimination of HCl), the following catalytic processes are known for generating such groups: (a) the dehydrocoupling of amines and hydrosilanes (Scheme 1, I);<sup>3</sup> (b) the hydrosilylation reaction of hydrolyzable imines<sup>4</sup> (Scheme 1, II); (c) the hydrosilylation of nitriles (Scheme 1, III);<sup>5</sup> (d) the use of pyridines as N sources (Scheme 1, IV);<sup>6</sup> (e) the N-silylation employing vinyl-silanes (Scheme 1, V).<sup>7</sup> In all cases, the hydrogen from the parent Si–H bond is lost during the transformation.<sup>8</sup>

The metal-catalyzed nitrene transfer employing hypervalent iodine compounds or organic azides as the nitrene source has been successfully employed to introduce the NR unit into an array of unsaturated and saturated bonds, including C–H bonds (Scheme 2a).<sup>9</sup> The reaction occurs through metal-nitrene intermediates,<sup>10</sup> which induce the homolytic C–H bond cleavage and subsequent C–N bond formation.<sup>11</sup> Surprisingly, the related reaction onto a Si–H bond leading to the Si–N bond formation remains, to the best of our knowledge, yet unreported. In the last two decades, our research group has developed significant activity in the field of catalytic nitrene transfer reactions using complex Cu- and Ag-based catalysts bearing trispyrazolylborate ligands.<sup>12</sup> In general,  $Tp^M$  complexes ( $M = Cu, Ag$ ) are highly active and selective catalysts for the aziridination reactions of olefins and dienols<sup>13</sup>

## Scheme 1. Strategies for Si–N Bond Formation

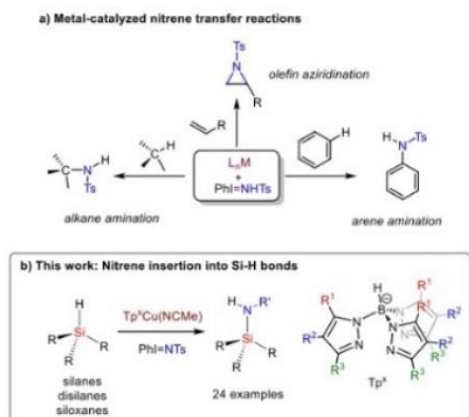


Received: April 7, 2022

Published: June 1, 2022



Scheme 2. (a) Typical Examples of Known Nitrene Transfer Reactions; (b) Novel Procedure for Si–H Functionalization by Nitrene Insertion

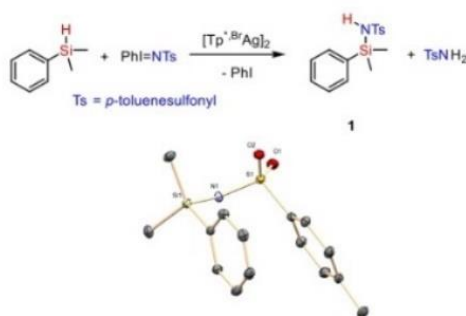


as well as for nitrene insertion into C–H bonds of arenes and alkanes.<sup>14</sup> Herein, we describe the first example of such a transformation in which the Si–H bonds of silanes, disilanes, and siloxanes are modified upon insertion of a nitrene group into such a moiety. The process takes place at room temperature and with high selectivity (Scheme 2b), and the maintenance of the hydrogen atom from the initial Si–H bond provides a certain degree of atom economy to the reaction.

## RESULTS AND DISCUSSION

**Catalytic Reaction Model: Dimethyl(Phenyl)Silane with PhI=NTs.** We first faced the functionalization of a model substrate such as dimethyl(phenyl)silane with PhI=NTs. As a catalyst, we chose the silver complex  $[Tp^{*Br}Ag]_2$  for which we reported the best catalytic activity for the alkane C–H bond amination reaction.<sup>11a</sup> This dinuclear compound in solution delivers monomeric  $Tp^{*Br}Ag$  units, which react with PhI=NTs to give the silver–nitrene complex.<sup>15</sup> The experimental methodology is quite simple: a solution of the catalyst and the silane in dichloromethane at room temperature is prepared before solid PhI=NTs is added, which slowly dissolves. Stirring at room temperature for 45 min led to complete consumption of the latter. Removal of volatiles and NMR studies of the reaction crude revealed the formation (Scheme 3) of new compound **1** in 65% yield as well as some  $TsNH_2$  from PhI=NTs decomposition. Compound **1** was purified by column chromatography with reverse phase C18 silica gel and isolated as an off-white solid. The <sup>1</sup>H NMR spectrum shows a resonance at –0.55 ppm for the SiMe<sub>2</sub> group as well as a broad singlet at 4.66 ppm assigned to the N–H moiety. No Si–H resonance is observed, the spectrum being completed with the expected resonances for the tosyl and phenyl groups. The <sup>13</sup>C NMR data are consistent with the formulation proposed for **1**. The change in the chemical shifts in the <sup>29</sup>Si NMR spectra from –17.1 ppm (starting silane) to 1.0 ppm for **1** is noted. Finally, single crystals of this compound were obtained upon cooling petroleum ether/hexane solutions, leading to the determination of the solid-state structure (Scheme 3),<sup>16</sup> which confirmed that proposed from the spectroscopic data.

Scheme 3. Catalytic Functionalization of Dimethylphenylsilane with PhI=NTs Using  $[Tp^{*Br}Ag]_2$  as the Catalyst



Once the insertion of the NTs group into the Si–H bond was assessed, catalyst screening was carried out with the same probe reaction of PhI=NTs and dimethylphenylsilane. An array of several Cu-, Ag-, and Au-based complexes, either with  $Tp^x$  (hydrotrispyrazolylborate) or NHC (N-heterocyclic carbene) ligands, were employed as well as some representative examples of Cu, Rh, Co, or Lewis acids (Zn-, Fe-, or Al-based), given literature precedents for their competence in nitrene transfer.<sup>9</sup> The results are shown in Figure 1 (see the

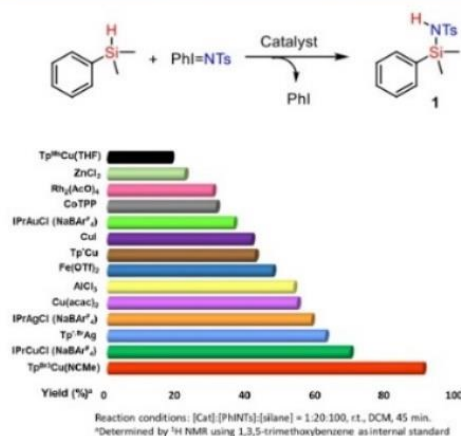
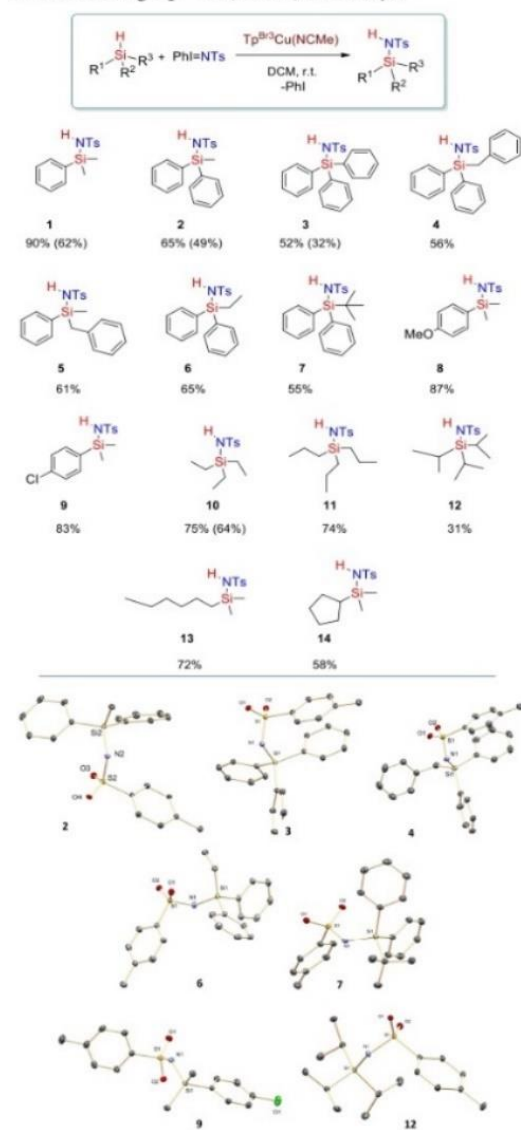


Figure 1. Catalyst screening for the nitrene transfer reaction onto dimethylphenylsilane.

Supporting Information for details). Most of the candidates showed catalytic activity within the 20–60% yield into **1**, with only three of them surpassing that value. In addition to the already mentioned  $[Tp^{*Br}Ag]_2$ ,  $IPrCuCl$  induced 70% yield whereas  $Tp^{*Br}Cu(NCMe)$  led to the maximum value of 90%, being by far the best of the whole series. Reaction conditions were further optimized in terms of stoichiometry, solvent, and nitrene precursor (see the Supporting Information), leading to the use of PhI=NTs in dichloromethane and a 1:5 [PhI=NTs]/[silane] ratio as the most productive conditions.

**Scope of the Silanation Reaction.** After the optimal reaction conditions were defined, the scope of this transformation was studied. Scheme 4 contains the 14

### Scheme 4. Scope of the Silane Functionalization by Nitrene Insertion Using $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ as Catalyst<sup>4f</sup>



<sup>4f</sup>Yields determined with an internal standard; values in brackets correspond to isolated yields. Reaction conditions: [Cat]/[PhINTs]/[silane] = 1:20:100, r.t., DCM, 45 min. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. See the Supporting Information for experimental details.

compounds obtained by employing this methodology in which hydrosilanes bearing aryl and/or alkyl substituents were generated in 31–90% yield (determined by internal standard on the reaction crude; see the Supporting Information) with  $\text{TsNH}_2$  accounting for all the initial  $\text{PhI}=\text{NTs}$ . Despite the previous reports on the capabilities of this copper catalyst inserting the nitrene units into arene or alkane C–H bonds,<sup>14</sup>

now, the nitrene transfer occurs in an exclusive manner onto the Si–H bond, while the aryl or alkyl groups bonded to Si remain unreacted. Electronic effects do not seem crucial for the reaction outcome, since the use of dimethylarylsilanes bearing OMe or Cl substituents in the aryl ring did not affect the yields into the functionalized silane (see Scheme 4, 1, 8, and 9). When competition experiments were carried out between these three silanes, nearly equimolar mixtures were obtained (Scheme 5). With the caution of a reduced number of experiments, it seems that electronic effects are not crucial in this transformation.

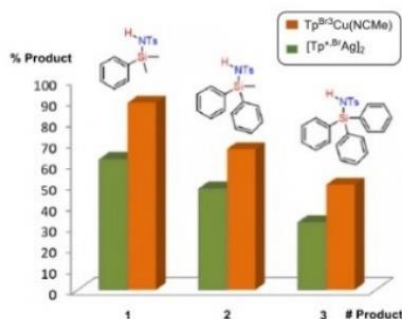
### Scheme 5. Competition Experiments with Aryldimethylsilanes<sup>4f</sup>



<sup>4f</sup>Reaction conditions: [Cat]/[PhINTs]/[silane]/[silane-X] = 1:20:50:50, r.t., DCM, 45 min. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. See the Supporting Information for experimental details.

The tris-alkyl substituted silanes delivered reasonable yields within the range of 72–75% (compounds 10, 11, 13) for linear alkyl fragments, which turned into lower yields upon increasing the volume of the substituent (31% yield for 12). The difference augments when the alkyl group displays a certain steric hindrance, as is the case of cyclopentyl dimethylsilane (14, 58%). A comparison of phenyl- with alkyl-substituted silanes shows that the former is more reactive: it is the case of 1 (90%) and 13 (72%). The functionalization of the Si–H becomes more difficult when increasing the number of aromatic rings: the steric effect surpasses by far the augment of nucleophilicity at the Si–H bond by the action of the aryl groups. Such an effect is found for both catalysts; since the catalytic pocket defined by the  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}$  and  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}_2$  ligands is quite similar,<sup>15a</sup> the reactivity is defined by the geometry around the Si–H bond (Figure 2).

We also targeted the evaluation of isotopic effects. Toward that end, we prepared  $\text{PhMe}_2\text{Si-D}$  and run the catalytic

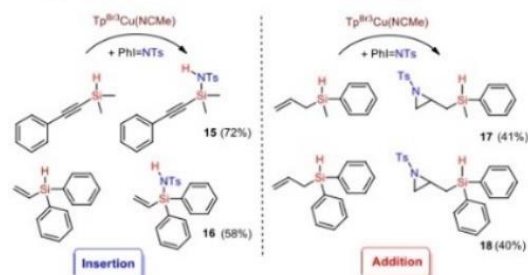


**Figure 2.** Effect of bulkiness of substituents on the nitrene insertion reaction catalyzed by  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  and  $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}]_2$  complexes.

reaction with  $\text{PhI}=\text{NTs}$ . Unfortunately, in all cases, we obtained the protio-derivative, since we observe an N–D exchange with adventitious water (which also originates from the formation of  $\text{TsNH}_2$ ). Therefore, we could not evaluate the Si–H/Si–D competition experiments.

Once the tolerance toward C–H bonds was demonstrated, we studied the compatibility with other functional groups using silanes bearing alkyne or alkene functionalities as well as N-containing silanes. As shown in Scheme 6, when the C–C

### Scheme 6. Study of the Tolerance of Other Functional Groups: Insertion vs Addition Reaction<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reaction conditions:  $[\text{Cat}]/[\text{PhINTs}]/[\text{silane}] = 1:20:100$ , r.t., DCM, 45 min. Yields determined by  $^1\text{H}$  NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. See the Supporting Information for experimental details.

multiple bond is directly connected to the silicon center, the reaction occurs at the Si–H bond with an effective formation of the Si–N moiety. However, with allylic groups as substituents, the preferred transformation is the aziridination of the alkene. In the context of nitrene transfer chemistry, it is well established that the nucleophilicity of the substrate governs the reactivity. Therefore, the olefin must be more reactive than the Si–H bond. However, if the C=C bond is hindered, as is the case of the substrate leading to **16**, the reactivity is reversed.

Regarding the use of 2-(dimethylsilyl)pyridine and *N,N*-diethyl-1,1-dimethylsilanamine as representative examples of N-containing silanes, the reaction proceeded toward the formation of zwitterionic, N–N containing compounds, following the reactivity recently reported by our group<sup>17</sup> with no functionalization of the Si–H bond being observed (eqs 1 and 2).



Given the novelty of this transformation and the lack of  $^{15}\text{N}$  NMR data for compounds bearing Si–N bonds, we have carried out NMR experiments toward that end. Thus, the resonance for the Si–N nucleus has been detected through INEPT and/or HSQC experiments in the vicinity of  $-285$  ppm, referred to as nitromethane, for representative com-

pounds (**1**, **4–6**, **8**, **10**, and **11**). Figure 3 displays the 2D spectrum of compound **5** with  $\delta = -281.8$  ppm.  $^{29}\text{Si}$  NMR

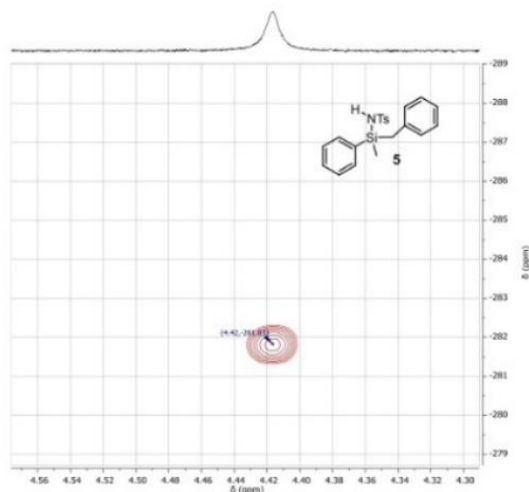


Figure 3.  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  HSQC NMR spectrum for **5** ( $\text{CDCl}_3$ ).

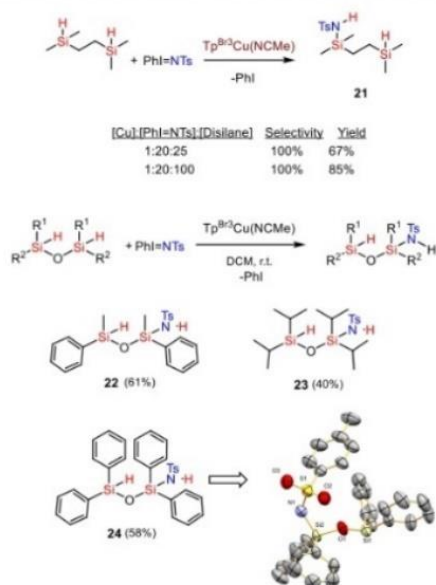
data has also been collected, and the chemical shift of the new compounds is in the interval of  $+15$  ppm (trisalkyl substituted) to ca. 0 to  $-10$  ppm when incorporating the aryl substituents (see the Supporting Information).

The formation of Si–N bonds by this new methodology is not restricted to silanes of type  $\text{HSiR}_3$  but also works for dihydrosilanes  $\text{H}_2\text{SiR}_2$ . Despite the availability of two Si–H bonds, we have only observed the products derived from the monoinsertion of the nitrene group, no matter the ratio of reactants employed (Table 1). To complete the array of silanes capable of being functionalized with this tactic, we have employed disilane and siloxane compounds, which are also unreported toward that end (Scheme 7). The presence of two Si–H bonds per molecule in these substrates does not influence the reaction outcome with one unique nitrene unit being incorporated in each case. A similar observation has been

Table 1. Reaction of Dihydrosilanes and  $\text{PhI}=\text{NTs}$  Using  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  as Catalyst<sup>a</sup>

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Product	Yield
1				50% 51% <sup>b</sup> 48% <sup>c</sup>
2	t-Bu	t-Bu		28% 44% <sup>d</sup>

<sup>a</sup>See the Supporting Information for experimental details. <sup>b</sup> $[\text{PhI}=\text{NTs}]/[\text{silane}] = 1:2.5$ . <sup>c</sup> $[\text{PhI}=\text{NTs}]/[\text{silane}] = 1:1.25$ . <sup>d</sup> $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$  complex as catalyst.

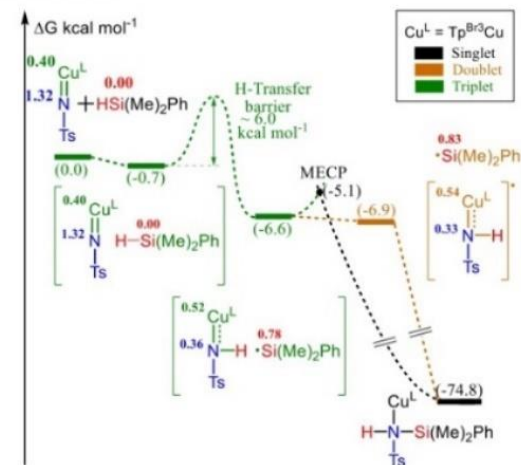
Scheme 7. Functionalization of Disilane and Siloxane Compounds by Nitrene Insertion into the Si–H Bond<sup>4a</sup>

<sup>a</sup>Reaction conditions: [Cat]/[PhINTs]/[silane] = 1:20:100, r.t., DCM, 45 min. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. See the Supporting Information for experimental details.

reported for a rhodium-catalyzed C–H amination process.<sup>18</sup> Attempts to force a second incorporation upon adding more PhI=NTs did not give the targeted product. We believe that the competitive formation of TsNH<sub>2</sub> from adventitious water is a favored pathway. In agreement with this assumption, the yield into **21** is diminished when a 1:20:25 ratio of catalyst, PhI=NTs, and disilane is employed, compared with the same experiment carried out with a 1:20:100 molar ratio of catalyst and reactants.

Yields are moderate to high, and the experiments are performed at room temperature. Compound **24** was characterized by X-ray diffraction to completely assess the formation of the Si–N bond in this siloxane skeleton. The functionalization of siloxanes with this tactic is remarkable since these molecules are unit models for biocompatible polymers.

**Density Functional Theory (DFT) Studies.** Given the lack of precedents in this nitrene transfer to Si–H bonds, we carried out DFT calculations (B3LYP-D3, in DCM solvent; full details in the Supporting Information) in order to clarify the mechanism. A data set collection of the computational results is available in the ioChem-BD repository<sup>19</sup> and can be accessed through <https://doi.org/10.19061/iochem-bd-1-233>. It is well-known that the interaction of the Tp<sup>Br3</sup>Cu core and PhI=NTs leads to nitrene intermediates Tp<sup>Br3</sup>Cu(NTs)<sup>15b,17</sup> with the triplet state being more favorable. The reaction between Tp<sup>Br3</sup>Cu(NTs) and dimethylphenylsilane was therefore chosen, and the computed mechanism is shown in Scheme 8. The reaction proceeds through a homolytic cleavage of the

Scheme 8. Computed Mechanism for the Nitrene Transfer to the Silane<sup>4a</sup>

<sup>a</sup>Numbers within the parentheses correspond to the computed relative free energies in kcal/mol. Numbers near the Cu, N, and Si atoms correspond to their computed Mulliken spin density.

Si–H bond in a process similar to the rebound mechanism reported by Cundari, Stavropoulos, and co-workers for C–H amination processes.<sup>11b</sup> The Tp<sup>Br3</sup>Cu(NTs) starting species is in a triplet ground state with one unpaired electron fully on nitrogen and the second one shared between nitrogen and copper. This complex forms an adduct,  $-0.7$  kcal mol<sup>-1</sup> below, with the silane. This adduct can undergo the homolytic cleavage of the Si–H bond with a barrier below 6 kcal mol<sup>-1</sup> in the key step of the mechanism. The resulting intermediate has one unpaired electron on the silyl and another one on the Cu–N moiety. It can rearrange to products either by separation and recombination (rebound mechanism) or through a triplet/singlet minimum energy crossing point (MECP). Both alternatives have very low barriers.

## CONCLUSIONS

A novel strategy for the formation of silicon–nitrogen bonds has been developed, employing copper catalysis for the insertion of a nitrene group into the Si–H bond of mono- and dihydrosilanes, disilanes, and siloxanes. At variance with previous methods, the hydrogen atom of the parent Si–H bond is maintained. DFT studies have shown that the process takes place through Si–H homolytic cleavage and rebound with the Si-centered radical. This is the first example of the formation of Si–N bonds by this methodology, which takes place under very mild conditions. This strategy provides a new window for the functionalization of silicon-based structures, including macromolecules of the silicone type.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Catalytic Experiment.** In a Schlenk tube, under an inert atmosphere, the catalyst (0.01 mmol) was dissolved in deoxygenated solvent (6 mL) and the silane was added (1 mmol). PhI=NTs (0.2 mmol) was added in one portion, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the reaction crude was analyzed by NMR spectroscopy. The residue was purified through a column of C18-reversed phase

silica gel (eluent MeCN). Single crystals were obtained by crystallization in Et<sub>2</sub>O/hexane (2:1).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c03739>.

All procedures and characterization data, computational data, and Cartesian coordinates of the optimized structures (PDF)

### Accession Codes

CCDC 2124779, 2124782, 2124783, 2124786–2124791, 2124794, and 2125281 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

**Pedro J. Pérez** – *Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química Sostenible and Departamento de Química, Universidad de Huelva, 21007 Huelva, Spain*; [orcid.org/0000-0002-6899-4641](https://orcid.org/0000-0002-6899-4641); Email: [perez@dqcm.uhu.es](mailto:perez@dqcm.uhu.es)

**M. Mar Díaz-Requejo** – *Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química Sostenible and Departamento de Química, Universidad de Huelva, 21007 Huelva, Spain*; [orcid.org/0000-0001-8295-4059](https://orcid.org/0000-0001-8295-4059); Email: [mmdiaz@dqcm.uhu.es](mailto:mmdiaz@dqcm.uhu.es)

**Feliu Maseras** – *Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ), The Barcelona Institute of Science and Technology, 43007 Tarragona, Spain*; [orcid.org/0000-0001-8806-2019](https://orcid.org/0000-0001-8806-2019); Email: [fmaseras@icq.es](mailto:fmaseras@icq.es)

### Authors

**Anabel M. Rodríguez** – *Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química Sostenible and Departamento de Química, Universidad de Huelva, 21007 Huelva, Spain*

**Jorge Pérez-Ruiz** – *Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química Sostenible and Departamento de Química, Universidad de Huelva, 21007 Huelva, Spain*

**Francisco Molina** – *Laboratorio de Catálisis Homogénea, Unidad Asociada al CSIC, CIQSO-Centro de Investigación en Química Sostenible and Departamento de Química, Universidad de Huelva, 21007 Huelva, Spain*

**Ana Poveda** – *CICbioGUNE, Basque Research & Technology Alliance (BRTA), 48160 Derio, Bizkaia, Spain*; [orcid.org/0000-0001-5060-2307](https://orcid.org/0000-0001-5060-2307)

**Raúl Pérez-Soto** – *Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ), The Barcelona Institute of Science and Technology, 43007 Tarragona, Spain*; [orcid.org/0000-0002-6237-2155](https://orcid.org/0000-0002-6237-2155)

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c03739>

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Ministerio de Ciencia e Innovación for Grants PID2020-113797RB-C21, PID2020-112825RB-I00, and CEX2019-000925-S as well as FEDER for “Una manera de hacer Europa” funding. We also thank Junta de Andalucía (P20-00348) and Universidad de Huelva (P.O.Feder UHU-202016). A.M.R. and R.P.-S. thank Ministerio de Universidades for the FPU fellowships (FPU17/02738 and FPU18/01138, respectively), and J.P.-R. thanks Fondo de Garantía Juvenil for a research contract. CERCA Programme/Generalitat de Catalunya is also acknowledged. We thank Prof. T. R. Bellerrain for helpful discussions on <sup>29</sup>Si NMR spectroscopy.

## ■ DEDICATION

Dedicated to Maurice “Brook” Brookhart on occasion of his 80th birthday.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Brook, M. *Silicon in Organic, Organometallic and Polymer Chemistry*; Wiley: New York, 2000. (b) Apeloig, Y. *In The chemistry of organic silicon compounds*; Patai, S., Rappaport, Z., Eds.; Wiley: New York, 1989; Vol. 1, pp 57–225.
- (2) (a) Neugebauer, P.; Jaschke, B.; Klingebiel, U. Recent Developments in the Chemistry of Compounds with Silicon-Nitrogen Bonds. In *Patai's Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, 2009. (b) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *In Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley: New York, 2006.
- (3) (a) Makioka, Y.; Taniguchi, Y.; Fujiwara, Y.; Takaki, K.; Hou, Z.; Wakatsuki, Y. The First Isolation and Structural Characterization of a Lanthanoid-Imine Azametallacyclopropane Complex, [Yb( $\eta^2$ -Ph<sub>2</sub>CNPh)(hmpa)<sub>3</sub>]. *Organometallics* **1996**, *15*, 5476–5478. (b) Takaki, K.; Kamata, T.; Miura, Y.; Shishido, T.; Takehira, K. Dehydrogenative Silylation of Amines and Hydrosilylation of Imines Catalyzed by Ytterbium-Imine Complexes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3891–3895. (c) Wang, J. X.; Dash, A. K.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. Dehydrocoupling reactions of amines with silanes catalyzed by [(Et<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>U][BPh<sub>4</sub>]. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 49–57. (d) Buch, F.; Harder, S. The Azametallacyclopropane Ca( $\eta^2$ -Ph<sub>2</sub>CNPh)(hmpa)<sub>3</sub>: A calcium Alternative to a Versatile Ytterbium-(II) Catalyst. *Organometallics* **2007**, *26*, 5132–5135. (e) Dunne, J. F.; Neal, S. R.; Engelkemier, J.; Ellern, A.; Sadow, A. D. Tris(oxazolonyl)boratomagnesium-Catalyzed Cross-Dehydrocoupling of Organosilanes with Amines, Hydrazine, and Ammonia. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16782–16785. (f) Xie, W.; Hu, H.; Cui, C. [(NHC)Yb-N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling of Silanes with Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *124* (51), 11303–11306. (g) Königs, C. D. F.; Müller, M. F.; Aiguabella, N.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. Catalytic dehydrogenative Si-N Coupling of Pyrroles, Indoles, Carbazoles as well as Anilines with Hydrosilanes without Added Base. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506–1508. (h) Hill, M. S.; Liptrot, D. J.; MacDougall, D. J.; Mahon, M. F.; Robinson, T. P. Hetero-Dehydrocoupling of Silanes and Amines by Heavier Alkaline Earth Catalysis. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4212–4222. (i) Greb, L.; Tamke, S.; Paradies, J. Catalytic Metal-Free Si-N Cross-Dehydrocoupling. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2318–2320.
- (4) Hermeke, J.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. Direct Catalytic Access to N-Silylated Enamines from Enolizable Imines and Hydrosilanes by Base-Free Dehydrogenative Si-N Coupling. *Chem.—Eur. J.* **2014**, *20*, 9250–9254.
- (5) (a) Fuchigami, T.; Igarashi, I. *Jpn Patent Appl.* JP11228579, 1999. (b) Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.; Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. Agostic NSi-H→Mo Complexes: From Curiosity To Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7701–7704. (c) Peterson, E.; Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.; Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. Diversity of Catalysis by and Imido-Hydroxo Complex of Molybdenum. Mechanism of Carbonyl Hydro-silylation and Silane Alcoholysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 908–

909. (d) Gutsulyak, D. V.; Nikonov, G. I. Chemoselective Catalytic Hydrosilylation of Nitriles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7553–7556.
- (6) Königs, C. D. F.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. Catalytic 1,4-Selective Hydrosilylation of Pyridines and Benzannulated Congeners. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10076–10079.
- (7) (a) Marciniak, B.; Kostera, S.; Wyrzykiewicz, B.; Pawluc, P. Ruthenium-Catalyzed Dealkenative N-Silylation of Amines by Substituted Vinylsilanes. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 782–786. (b) Szudkowska-Fratczak, J.; Hreczycho, G.; Pawluc, P. Silylative Coupling of Olefins with Vinylsilanes in the Synthesis of Functionalized Alkenes. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 730–738.
- (8) Compounds with Si–N–H moieties have been described upon thermal, noncatalytic methods. See (a) Watanabe, H.; Arai, N.; Ohsawa, N.; Kobayashi, G.; Kitahara, T.; Nagai, Y. The reaction of organosilicon hydrides with ethyl azidofornate. Formation of organosilyl isocyanates and alkoxides from ethyl n-organosilylcarbamates. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1173–1176. (b) Chang, Y. H.; Chiu, F. T.; Zou, G. Investigation of thermally induced, alpha-deoxygenation of organosilylated hydroxylamine derivatives as a general method for nitrone production. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 342–354.
- (9) For reviews, see: (a) Müller, P.; Fruit, C. Enantioselective Catalytic Aziridinations and Asymmetric Nitrene Insertions into C–H Bonds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2919. (b) Halfen, J. A. Recent Advances in Metal Mediated Carbon-Nitrogen Bond Formation Reactions: Aziridination and Amidation. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657–669. (c) Cenini, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Fantauzzi, S.; Piangiolino, C. Coordination Chemistry of Organic Azides and Amination Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1234–1253. (d) Damiano, C.; Sonzini, P.; Caselli, A.; Gallo, E. Chapter Three-Imido Complexes of Groups 8–10 Active in Nitrene Transfer Reactions. *Adv. Organomet. Chem.* **2021**, *76*, 145–184. (e) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Coinage Metal Catalyzed C–H Bond Functionalization of Hydrocarbons. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379–3394. (f) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. Transition-Metal-Catalyzed Aminations and Aziridinations of C–H and C=C Bonds with Iminoimidanes. *Chem. Rev.* **2011**, *11*, 331–357. (g) Dequerez, G.; Pons, V.; Dauban, P. Nitrene Chemistry in Organic Synthesis: Still in Its Infancy? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384–7395. (h) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. Metal-Catalyzed Nitrogen-Atom Transfer Methods for the Oxidation of Aliphatic C–H Bonds. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911–922. (i) Lu, H.; Zhang, X. P. Catalytic C–H Functionalization by Metalloporphyrins: recente developments and Future Directions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899–1909. (j) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. Nitrene Transfer and Carbene Transfer in Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039–9112. (k) Wang, Y.-C.; Lai, X.-J.; Huang, K.; Yadav, S.; Qiu, G.; Zhang, L.; Zhou, H. Unravelling Nitrene Chemistry from Acyclic Precursors: Recent Advances and Challenges. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1677–1693.
- (10) (a) Carsch, K. M.; Dimucci, I. M.; Iovan, D. A.; Li, A.; Zheng, S.-L.; Titus, C. J.; Lee, S. J.; Irwin, K. D.; Nordlund, D.; Lancaster, K. M.; Betley, T. A. Synthesis of a Copper-Supported Triplet Nitrene Complex Pertinent to Copper-Catalyzed Amination. *Science* **2019**, *365*, 1138–1143. (b) Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. Lewis-Acid Trapping of an Elusive Copper-Tosylnitrene Intermediate Using Scandium Triflate. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710–14713. (c) Badii, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. Copper-Nitrene Complexes in Catalytic C–H Amination. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961–9964.
- (11) (a) Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Easy Alkane Catalytic Functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126–4130. (b) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. A Versatile Tripodal Cu(I) Reagent for C–N Bond Construction Via Nitrene-Transfer Chemistry: Catalytic Perspectives and Mechanistic Insights on C–H Aminations/Amidations and Olefin Aziridinations. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362–11381.
- (12) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. Trispyrazolylborate Coinage Metals Complexes: Structural Features and Catalytic Transformations. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *390*, 171–189.
- (13) (a) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Copper-Homocorionate Complexes as Very Active Catalyst for the Olefin Aziridination Reaction. *Organometallics* **2004**, *23*, 253–256. (b) Beltrán, Á.; Llavera, J.; Locati, A.; Matheu, M. I.; Sameera, W. M. C.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Castellón, S.; Pérez, P. J. Chemo-, Regio-, and Stereoselective Silver-Catalyzed Aziridination of Dienes: Scope, Mechanistic Studies, and Ring-Opening Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342–5350.
- (14) (a) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Highly Regioselective Functionalization of Aliphatic Carbon-Hydrogen Bonds with a Perbromohomocorionate Copper(I) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446–1447. (b) Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Facile Amine Formation by Intermolecular Catalytic Amidation of Carbon-Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784–11791.
- (15) (a) Urbano, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. The Mechanism of the Catalytic Functionalization of Haloalkanes by Carbene Insertion: Na Experimental and Theoretical Study. *Organometallics* **2009**, *28*, 5968–5981. (b) Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. A General Mechanism for the Copper- and Silver-Catalyzed Olefin Aziridination Reactions: Concomitant Involvement of the Singlet and Triplet Pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338–1348.
- (16) X-ray structures have been deposited in the CCDC database with the following codes: 2124779 (1), 2124782 (2), 2124783 (3), 2125281 (4), 2124786 (6), 2124787 (7), 2124788 (9), 2124789 (12), 2124790 (19), 2124791 (20), and 2124794 (24).
- (17) Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, O.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarran, A. M.; Pérez, P. J. Functional-Group-Tolerant, Silver-Catalyzed N–N Bond Formation by Nitrene Transfer to Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2216–2223.
- (18) Brunard, E.; Boquet, V.; Van Elslande, El; Saget, T.; Dauban, P. Catalytic Intermolecular C(sp<sup>3</sup>)–H Amination: Selective Functionalization of Tertiary C–H Bonds vs Activated Benzylic C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6407–6412.
- (19) Álvarez-Moreno, M.; de Graaf, C.; López, N.; Maseras, F.; Poblet, J. M.; Bo, C. Managing the Computational Chemistry Big Data Problem: The ioChem-BD Platform. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 95–103.

