

# Universidad de Huelva

Departamento de Química y Ciencias de los Materiales



**Complejos de Cu (I) con ligandos de tipo  
homoescorpionato (Tpx) como catalizadores en  
reacciones de transferencia de carbenos a diferentes  
sustratos orgánicos : efecto de los ligandos tpx en la  
quimio-, regio- y diastereoselectividad de las reacciones**

Memoria para optar al grado de doctora  
presentada por:

**Ana R. Caballero Bevia**

Fecha de lectura: noviembre 2004

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro J. Pérez Romero  
Tomás Rodríguez Belderrain

**Huelva, 2009**

ISBN: 978-84-92679-60-7  
D.L.: H 211-2009

**TESIS  
UHU  
2004  
26**



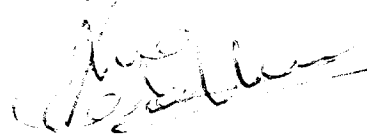
Complejos de Cu(I) con Ligandos de Tipo Homoescorpionato (Tp<sup>x</sup>) como  
Catalizadores en Reacciones de Transferencia de Carbenos a Diferentes  
Sustratos Orgánicos. Efecto de los Ligandos Tp<sup>x</sup> en la Quimio-, Regio- y  
Diastereoselectividad de las Reacciones.

por

Ana R. Caballero Bevia

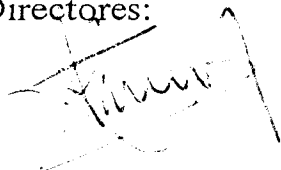
Trabajo presentado para aspirar al  
Título de Doctora en Ciencias Químicas

Huelva, Noviembre de 2004



Fdo: Ana R. Caballero Bevia

Los Directores:



Fdo: Pedro J. Pérez Romero  
Profesor Titular de Universidad

Fdo: Tomás Rodríguez Belderrain  
Profesor Titular de Universidad

*“We must not forget that when radium was discovered no one knew that it would prove useful in hospitals. The work was one of pure science. And this is a proof that scientific work must not be considered from the point of view of the direct usefulness of it. It must be done for itself, for the beauty of science, and then there is always the chance that a scientific discovery may become like the radium a benefit for humanity.”*

*Marie Curie, Lecture at Vassar College, May 14, 1921*

*A mis padres,  
por haberme mostrado el camino.*



<i>Abreviaturas</i> .....	I
<i>Resumen</i> .....	III

## INDICE

### I-INTRODUCCIÓN

<i>I-1 Ligandos polipirazolilboratos</i> .....	1
1.1 Características generales y preparación.....	1
1.2 Formulación y nomenclatura .....	3
1.3 Modos de coordinación en los ligandos polipirazolilboratos.....	7
1.4 Cuantificación del efecto estérico en los ligandos Tp <sup>x</sup> .....	10
<i>I-2 Complejos de cobre con ligandos del tipo     trispirazolilborato</i> .....	14
<i>I-3 Transferencia de grupos carbeno, desde diazocompuestos, a     sustratos orgánicos mediante complejos de los metales de     transición</i> .....	18
3.1 Mecanismo de la descomposición de diazocompuestos catalizada por los complejos de los metales de transición.	19
<i>I.4 Ciclopropanación de olefinas catalizada por complejos de los     metales de transición</i> .....	23
4.1 Quimioselectividad.....	25
4.2 Enantioselectividad.....	25
4.3 Diastereoselectividad.....	28
4.3.1 Ciclopropanación de estireno.....	29
4.3.2 Ciclopropanación de $\alpha$ -olefinas .....	32
4.4 Reacción de EDA con furanos catalizada por complejos de los metales de transición.....	34

<i>I.5 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces carbono—hidrógeno catalizadas por complejos de los metales de transición</i> .....	38
---	----

## II-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

<i>II-1 Nuevos complejos de cobre (I) con ligandos del tipo hidrotrispirazolilborato <math>Tp^x</math></i> .....	45
1.1 Estructuras cristalinas de los compuestos $Tp^xCu(NCMe)$ ..	50
1.2 Derivados carbonílicos $Tp^xCu(CO)$ .....	53
<i>II-2 Reacción de ciclopropanación de <math>\alpha</math>-olefinas catalizada por los complejos <math>Tp^xCu</math> (<math>Tp^x</math> = ligando homoescorpionato).....</i>	55
2.1 Empleo de catalizadores $Tp^xCu$ generados <i>in situ</i> para la ciclopropanación de estireno .....	60
2.2 Estudios mecanísticos .....	67
2.3 Consideraciones termodinámicas y cinéticas.....	73
2.4 <i>Ciclopropanación de furanos catalizada por los complejos <math>Tp^xCu</math></i> .....	76
2.4.1 Ciclopropanación del furano.....	76
2.4.2 Consideraciones mecanísticas.....	80
2.4.3 Ciclopropanación de 2-metilfurano y 2,5-dimetilfurano.....	85
2.4.4 Reacción de EDA y n-hexilfurano en presencia de los complejos $Tp^xCu$ .....	91
2.5 Valoración de este apartado.....	93
<i>II-3. Funcionalización de enlaces carbono—hidrógeno mediante reacciones de inserción de diazoacetato de etilo catalizadas por complejos de cobre <math>Tp^xCu</math></i> .....	95
3.1 Influencia del catalizador en la regioselectividad.....	101

3.2 Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de inserción.....	110
3.3 Activación de enlaces carbono—hidrógeno en éteres.....	114
3.4 Funcionalización de enlaces C—H primarios.....	119
3.5 Valoración de este apartado.....	121

***II-4. Estudios de las variables que afectan a la reacción de inserción del EDA en los enlaces C—H del ciclohexano.....*** 123

4.1 Selectividad en la reacción de formación de fumarato y maleato de dietilo.....	135
4.2 Extensión de la ruta bimolecular a otros catalizadores de cobre.....	138
4.3 Valoración de este apartado.....	141

### **III-MÉTODOS EXPERIMENTALES**

***III-1 Materiales e instrumentación.....*** 143

***III-2 Síntesis de los complejos de cobre  $Tp^x CuL$ .....*** 144

2.1 Síntesis de los complejos $Tp^x CuL$ ( $Tp^x = Tp^{Br^3}, Tp^{Ph}, Tp^{Ph,4Et}, Tp^{Ph,4Me}, Tp^{Ph,4Pr}, Tp^{Cy}, Tp^{Cy,4Br}, Tp^{Np}, Tp^{\alpha-Nt}, Tp^{\beta-Nt}$ , L = disolvente coordinado).....	144
2.2 Síntesis del complejo $Bp^{Br^3} Cu$ .....	145
2.3 Generación <i>in situ</i> de complejos de fórmula $Tp^x CuL$ para su empleo como catalizadores.....	145

***III-3 Ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas catalizada por complejos  $Tp^x Cu$ .....*** 151

3.1 Procedimiento general.....	151
3.2 Experimento de ciclopropanación de estireno a escala preparativa catalizado por $Tp^{Ms} Cu$ .....	152
3.3 Experimentos de competición para la reacción de ciclopropanación entre varias olefinas.....	153

3.4	Influencia de la temperatura en la diastereoselectividad...	153
3.5	Estudios mecanísticos.....	154
3.5.1	Estudios de la descomposición del EDA en presencia de $Tp^x Cu$ y $Bp^x Cu$ .....	154
3.5.2	Estudios de la descomposición del EDA en presencia de varios $Tp^x Cu$ ( $Tp^{Ms}$ , $Tp^{Ph}$ , $Tp^*$ , $Tp^{\beta-Ni}$ ) y de estireno.....	155
3.6	Métodos cromatográficos y asignación de los tiempos de retención de los productos de reacción.....	155
3.7	Reacción de EDA con furanos catalizada por complejos de metales de transición.....	159
<b>III-4.</b>	<b><i>Reacciones de inserción de diazoacetato de etilo en enlaces C—H catalizadas por <math>Tp^x Cu</math></i></b> .....	<b>161</b>
4.1	Procedimiento general en la reacción de inserción en los enlaces C—H de alcanos.....	161
4.2	Método cromatográfico y asignación de los tiempos de retención de los productos de inserción en los enlaces C—H de alcanos.....	162
4.3	Reactividad y selectividad de los productos de inserción en los enlaces C—H de alcanos.....	165
4.4	Procedimiento general en la reacción de inserción en los enlaces C—H de éteres.....	167
4.5	Métodos cromatográficos y asignación de los tiempos de retención de los productos de inserción en los enlaces C—H de éteres.....	168
4.6	Reactividad y selectividad de los productos de inserción en los enlaces C—H de éteres.....	172
4.5	Experimentos de competición para la reacción de inserción en los enlaces C—H de varios sustratos.....	174

<b>IV-MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	175
Datos cromatográficos.....	175
Estudios cinéticos.....	177
Caracterización mediante espectroscopia de RMN de los productos derivados de las reacciones de EDA y furanos.....	209
Caracterización mediante espectroscopia de RMN de los productos derivados de las reacciones de EDA y alcanos.....	211
Caracterización mediante espectroscopia de RMN de los productos derivados de las reacciones de EDA y éteres.....	218
<b>V- BIBLIOGRAFÍA</b> .....	223
<i>Conclusiones</i> .....	233



---

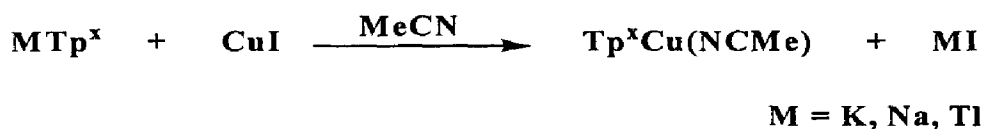
**Abreviaturas**

acac	acetilacetato
An	grupo anisol
Ant	grupo antrilo
BDA	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenilo
BHT	4-metil-2,6- <i>terc</i> -butilfenilo
BOC	grupo <i>terc</i> -butil-oxi-carbonilo
Bp <sup>x</sup>	ligandos dihidrobispirazolil borato, H <sub>2</sub> B(pz) <sub>2</sub>
Bp*	dihidrobis(3,5-dimetilpirazolil)borato, H <sub>2</sub> (pz*) <sub>2</sub>
<sup>t</sup> BuDA	diazoacetato de <i>terc</i> -butilo
Bu	grupo n-butilo
<sup>t</sup> Bu	grupo <i>terc</i> -butilo
Bn	grupo benzilo
Cbu	grupo ciclobutilo
CG	cromatografía gaseosa
Cp	anillo ciclopentadienilo
Cpe	grupo ciclopentilo
Cpr	grupo ciclopropilo
C <sub>q</sub>	carbono cuaternario
Cy	grupo ciclohexilo
<i>d</i>	doblete
<i>dd</i>	doblete de doblete
EDA	diazoacetato de etilo
Et	grupo etilo, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
Et <sub>2</sub> O	éter etílico
Fn	grupo 2-furilo
IR	infrarrojo
k <sub>obs</sub>	constante de velocidad observada
κ	indicador de la hapticidad de un ligando
<i>J</i>	constante de acoplamiento medida en Hz
M	metal
Me	grupo metilo

Ms	grupo mesitilo
MS	espectrometría de masas
nbd	norbornadieno
NCMe	acetonitrilo (CH <sub>3</sub> CN)
Np	grupo neopentilo
Nt	grupo naftilo
OAc	grupo acetato
OTf	grupo triflato
Ph	grupo fenilo
PhCl	grupo 4-clorofenilo
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
Pr	grupo n-propilo
<sup>i</sup> Pr	grupo isopropilo
py	piridina, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N
pz	anillo de pirazolilo (C <sub>3</sub> N <sub>2</sub> H <sub>3</sub> ) <sup>-</sup>
<i>q</i>	cuartete
R	radical de tipo orgánico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>s</i>	singlete
<i>sext</i>	sextete
<i>t</i>	triplete
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano (C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O)
TMPD	2,6,10,14-tetrametilpentadecano
TOF	<i>turnover frequency</i> , ciclos del catalizador por unidad de tiempo, (h <sup>-1</sup> )
Tol	grupo tolilo
TON	<i>turnover number</i> , ciclos del catalizador
Tp <sup>x</sup>	ligandos hidrotrospirazolilborato, HB(pz) <sub>3</sub>
Tp*	ligando hidrotrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato
TPP	tetrafenilporfirina
t <sub>R</sub>	tiempos de retención

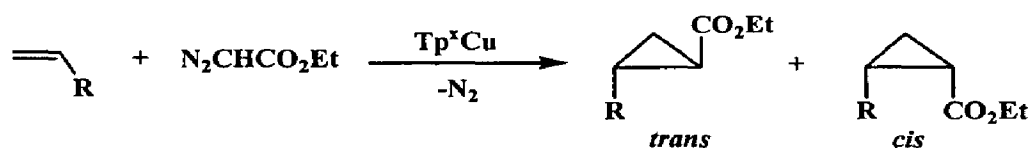
## RESUMEN

Esta Tesis Doctoral se ha dividido en tres capítulos. El primero de ellos está dedicado a la síntesis y caracterización de nuevos complejos de cobre con ligandos del tipo trispirazolilborato,  $\text{Tp}^x$ , obtenidos mediante la reacción de una sal de dicho ligando con yoduro de cobre:

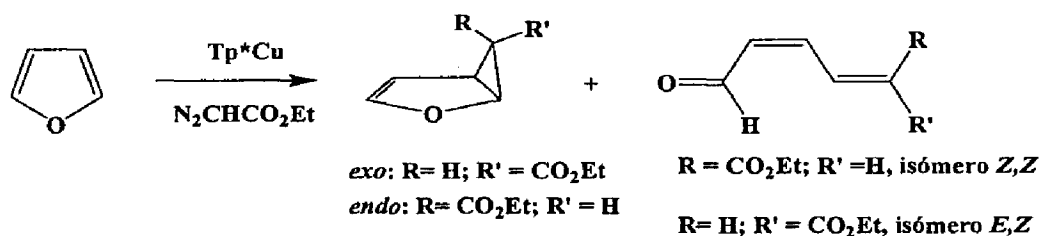


Los nuevos complejos así obtenidos han sido caracterizados mediante estudios espectroscópicos de IR y RMN, así como mediante su análisis elemental. Estudios de rayos X han permitido conocer la estructura cristalina de tres de ellos. Así mismo se han sintetizado los derivados monocarbonílicos, de fórmula  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ , mediante el burbujeo de monóxido de carbono a través de sus disoluciones, para evaluar las capacidades electrónicas de los ligandos  $\text{Tp}^x$ .

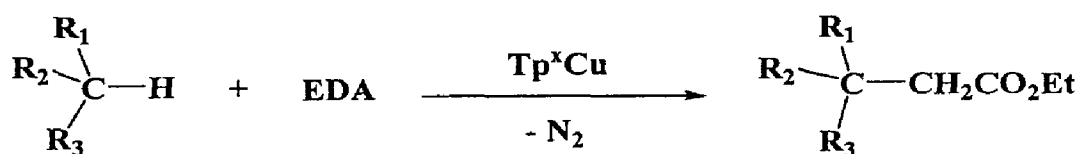
El segundo apartado se centra en la reacción de ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas catalizada por los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  y empleando diazoacetato de etilo como fuente del grupo carbeno. Se han obtenido unos valores bastante altos de la diastereoselectividad hacia el isómero *cis* y unos rendimientos muy elevados.



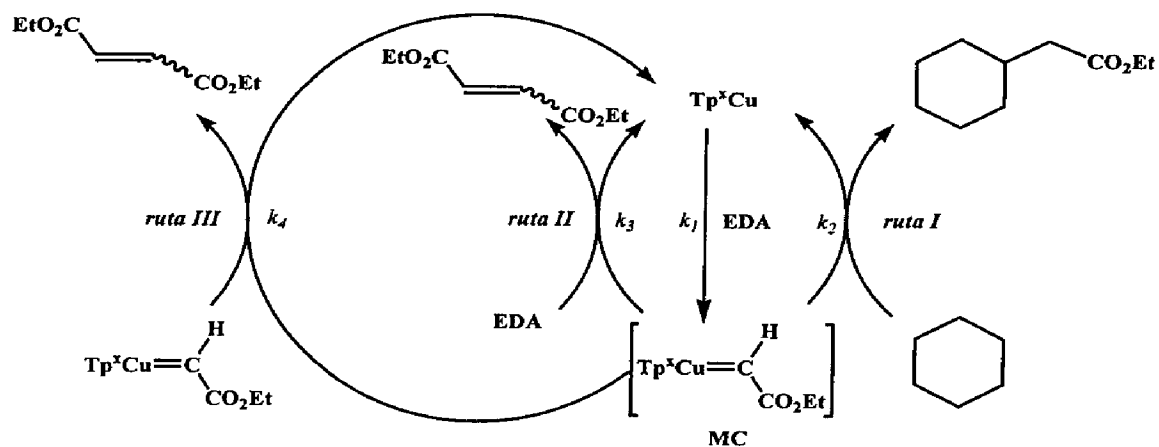
Dentro de este capítulo, también se ha estudiado la capacidad catalítica de estos complejos para adicionar el fragmento :CHCO<sub>2</sub>Et a furanos. Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto que estos catalizadores pueden suponer una alternativa al acetato de rodio, que es todavía el catalizador empleado en este tipo de transformaciones.



En el tercer capítulo se ha desarrollado un estudio del uso de varios complejos Tp<sup>x</sup>Cu como catalizadores en la reacción de inserción de carbenos en los enlaces carbono—hidrógeno de hidrocarburos y de éteres. Además de la obtención de rendimientos de moderados a altos, se ha descubierto la existencia de una cierta influencia del ligando Tp<sup>x</sup> en la regioselectividad de esta reacción.



El estudio de las variables que pueden influir en esta transformación ha permitido proponer un mecanismo de la misma, en la que, por vez primera, se hace mención a una ruta bimolecular que contribuye a la reacción global de acoplamiento del EDA. Este conocimiento ha permitido diseñar los experimentos de tal forma que se han mejorado los rendimientos de manera importante.



Parte de los trabajos que aparecen en esta Memoria han sido publicados en los artículos que se citan a continuación:

1) M. Mar Díaz-Requejo, Ana Caballero, Tomás R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

*Cooper(I)-Homoscorpionate catalysts for the preferential, kinetically controlled cis cyclopropanation of  $\alpha$ -olefins with ethyl diazoacetate.*

J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 978.

2) Ana Caballero, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

*Highly regioselective functionalization of aliphatic carbon—hydrogen bonds with a perbromohomoscorpionate copper(I) catalyst.*

J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 1446.

3) Ana Caballero, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

*Functionalization of carbon—hydrogen bonds of hydrocarbons and ethers via carbene insertion with copper(I)-homoscorpionate catalysts.*

Organometallics **2003**, *22*, 4145.

4) Ana Caballero, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

*Copper-catalyzed diazoacetate addition to furans: effect of the  $Tp^x$  ligand in the regioselectivity.*

Enviado para publicación.

5) Ana Caballero, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderrain, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

*Evidencing the existence of a bimolecular pathway for the  $Tp^x$ Cu-catalyzed decomposition of ethyl diazoacetate and its effect in the experimental design.*

Enviado para publicación.

# I - Introducción

*I-1. Ligandos polipirazolilboratos.*

*I-2. Complejos de cobre con ligandos del tipo trispirazolilborato.*

*I-3. Transferencia de grupos carbeno, desde diazocompuestos, a sustratos orgánicos mediante complejos de los metales de transición.*

*I-4. Ciclopropanación de olefinas catalizada por complejos de los metales de transición.*

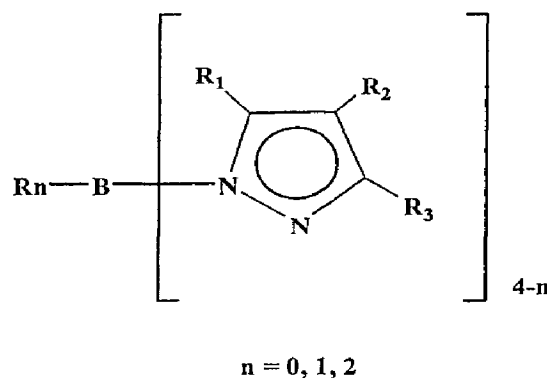
*I-5. Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces carbono—hidrógeno catalizadas por complejos de los metales de transición.*



## *I-1. Ligandos polipirazolilboratos.*

### 1.1 Características generales y preparación.

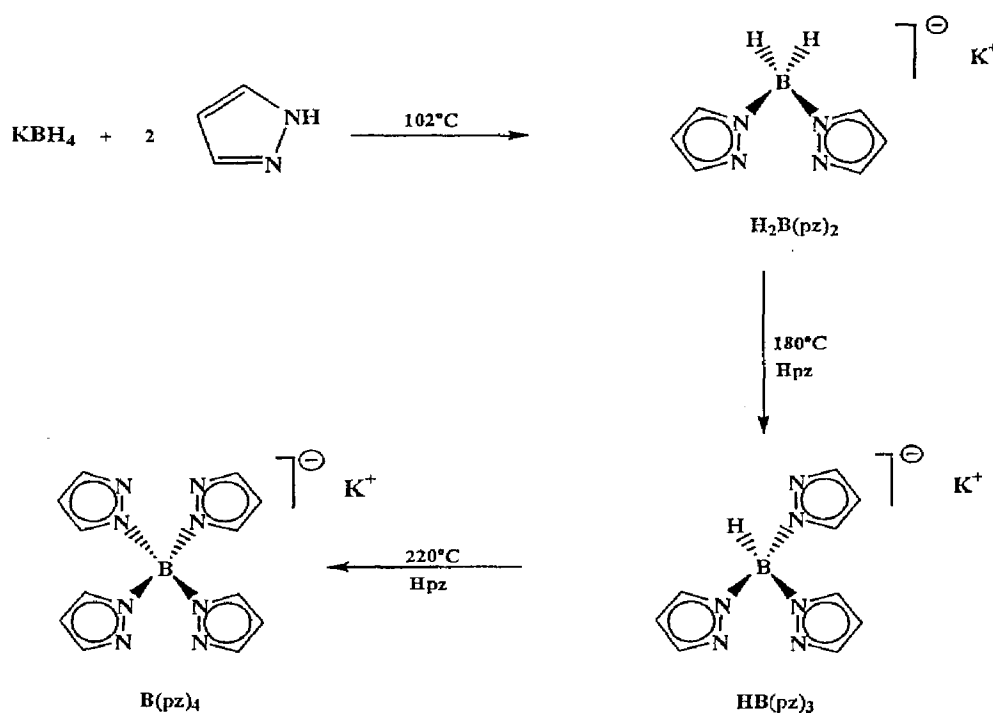
En 1966 Trofimenko publicó<sup>1</sup> la preparación del primer ligando de tipo polipirazolilborato, el hidrotrospirazolilborato Tp. Desde entonces han aparecido en la bibliografía más de 1500 contribuciones que hacen uso de este tipo de ligandos,<sup>2</sup> que poseen carácter aniónico, y que se representan de forma esquemática en la Figura I. Su fórmula general puede escribirse como  $R_nB(pz')_{4-n}$ , donde un átomo de boro se encuentra unido a un número de anillos de pirazol que oscila entre dos y cuatro.



*Figura I*

El uso tan extendido de este tipo de ligandos se debe fundamentalmente a dos razones: (a) su gran versatilidad, pues  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser sustituyentes de naturaleza muy distinta, como por ejemplo grupos alquilo, arilo, haluro, etc, y (b) una ruta de síntesis relativamente sencilla. La variación de los grupos  $R^1$ - $R^3$

permite el diseño de ligandos con unas propiedades específicas en lo que se refiere a efectos electrónicos y estéricos. Tales propiedades serán posteriormente transferidas, en mayor o menor medida, al metal al que se coordinen, lo que supone controlar, en cierto grado, tales propiedades en la esfera de coordinación del mismo. En la actualidad se conocen unos 170 ligandos polipirazolilborato distintos, aunque este número continúa aumentando cada año. Este desarrollo ha conducido a la preparación de complejos que contienen a estos ligandos, con elementos de los grupos 1 al 13 así como con algunos lantánidos y actínidos.<sup>2</sup>



*Esquema I. Preparación general de ligandos polipirazolilborato. Las temperaturas que se indican se refieren al derivado de pirazol y varían para cada ligando.*

La preparación de los ligandos polipirazolilborato suele llevarse a cabo mediante un procedimiento general que se muestra en el Esquema I. Este consiste en el calentamiento de una mezcla del pirazol correspondiente y una sal, generalmente sódica o potásica, del anión tetrahidroborato, en las proporciones adecuadas. De esta forma pueden obtenerse hasta tres tipos distintos de ligandos, según se incorporen dos, tres o cuatro anillos de pirazol al átomo de boro. El grado de incorporación depende de la temperatura empleada y de la voluminosidad de los sustituyentes, de tal modo que en bastantes casos se bloquea la formación de los ligandos tetrasustituídos. El empleo de otros pirazoles con grupos R distintos de H suele necesitar temperaturas superiores a la del pirazol.

### 1.2 Formulación y nomenclatura.

Los ligandos polipirazolilborato más simples son los que aparecen en el Esquema I, derivados del pirazol, y reciben los nombres de dihidrobispirazolilborato ( $\text{H}_2\text{B}(\text{pz})_2$  ó Bp), hidrotrispirazolilborato ( $\text{HB}(\text{pz})_3$  ó Tp) y tetrakispirazolilborato ( $\text{B}(\text{pz})_4$ ). El amplio número de ligandos de este tipo requiere un cierto grado de ordenamiento<sup>2,3</sup> en lo que a la nomenclatura de los mismos se refiere. En primer lugar, hay que distinguir entre ligandos de tipo homoescorpionato y los de tipo heteroescorpionato. La Figura II representa de forma general un ligando polipirazolilborato. Aquellos ligandos en los que R' sea un anillo de pirazol idéntico a los otros dos unidos al boro se denominan

homoescorpionatos. Alternativamente, el término heteroescorpionato debe emplearse cuando R y R' sean grupos distintos a dichos anillos de pirazol. Esta definición engloba a una gran variedad de ligandos, donde R y/o R' pueden ser H, alquilos, arilos, F, OR, SR, SAr, NMe<sub>2</sub>, etc.

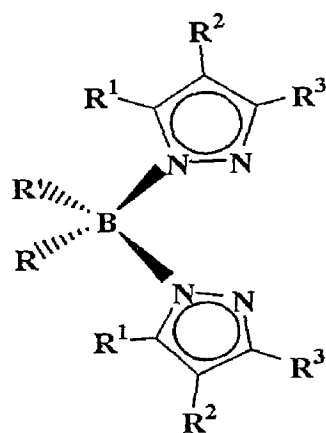
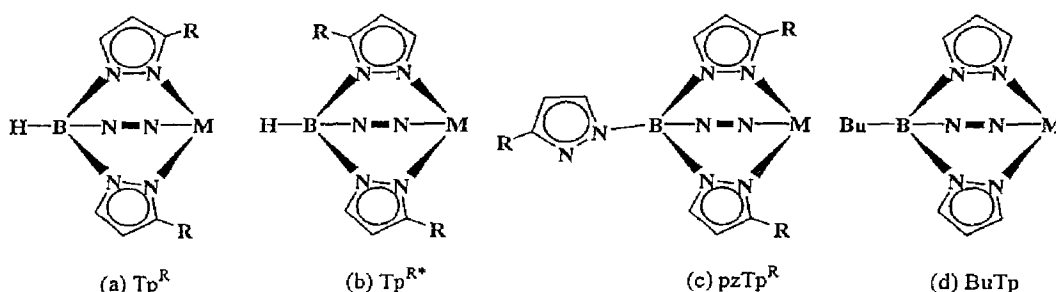


Figura II

La anterior definición es muy general, por lo que se hace necesaria una nomenclatura más específica que describa inequívocamente a estos ligandos. La mayoría de los trabajos descritos en la bibliografía hacen uso de ligandos homoescorpionatos, y más concretamente de aquellos con la fórmula general  $H[B(pz^x)_3]$ , o trispirazolilboratos (en adelante  $Tp^x$ ). Las reglas básicas para nombrar a estos ligandos son las siguientes:

1) El esqueleto que corresponde a la estructura  $[HBpz_3]$  se denomina  $Tp$ , y cualquier sustituyente en la posición 3 del pirazol ( $R^3$  en la Figura II) se coloca como superíndice (Esquema II, a). Así, por ejemplo, los ligandos de fórmula general

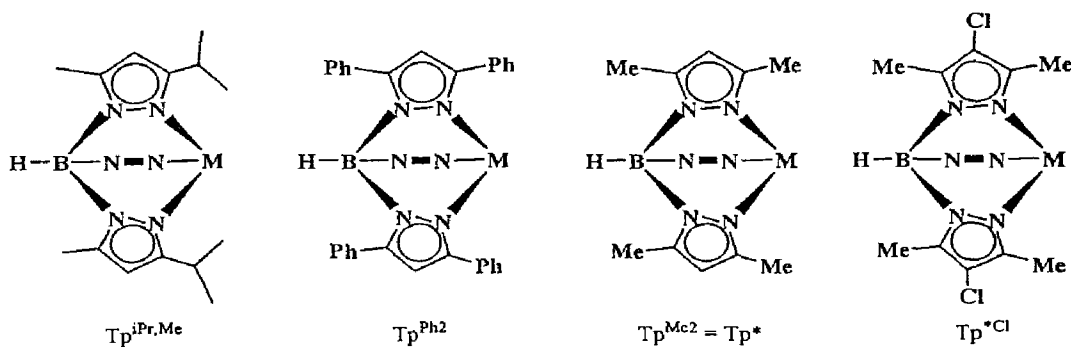
[HB(3-alkil-pirazol)<sub>3</sub>] se formularían como Tp<sup>alquilo</sup>: es el caso de Tp<sup>Me</sup>, Tp<sup>iPr</sup>, Tp<sup>Cy</sup> (Cy = ciclohexilo), etc. Existen algunos casos en los que dos de los anillos presentan una conformación y el tercero otra distinta, del tipo [HB(3-R-pirazol)<sub>2</sub>(5-R-pirazol)], a pesar de prepararse a partir de un único tipo de pirazol. En este caso se emplea la notación Tp<sup>R\*</sup> (Esquema II, b). Por último, en aquellos ligandos con cuatro anillos de pirazol se utiliza la formulación pzTp<sup>R</sup> (Esquema II, c). Para otras sustituciones en el boro distintas de H o pirazol, el sustituyente se indica en la fórmula y en el nombre. Por ejemplo, el butiltrispirazolilborato (Esquema II, d) se representa como BuTp.



*Esquema II. Formulación del ligando Tp<sup>x</sup> con sustituyentes en la posición 3 o en el boro. -N≡N- representa un anillo de pirazol idéntico al de la parte inferior de cada ligando.*

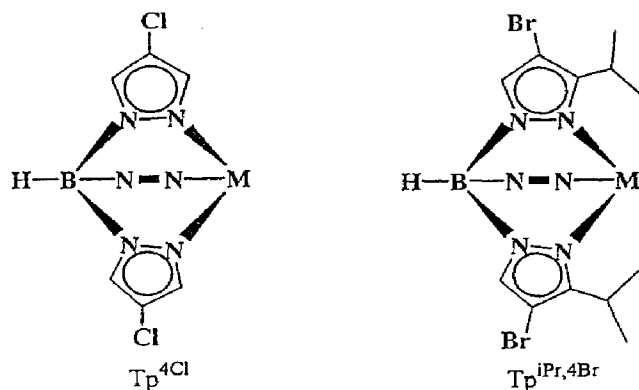
2) Si existiera un sustituyente en la posición 5 (R<sup>1</sup> en la Figura II), se indica a continuación del sustituyente en la posición 3, también como superíndice, y separado por una coma (Esquema III). Si los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son iguales, entonces se utiliza el superíndice seguido por un 2. En el caso del ligando que contiene al 3,5-dimetilpirazol, se suele emplear la notación Tp\*, en

lugar de  $\text{Tp}^{\text{Me}_2}$ , siendo ambas equivalentes. Incluso esta denominación puede emplearse para otros derivados que contengan dicho esqueleto: así, el hidrottris(3,5-dimetil-4-cloro)pirazolilborato puede representarse como  $\text{Tp}^{*\text{Cl}}$ .



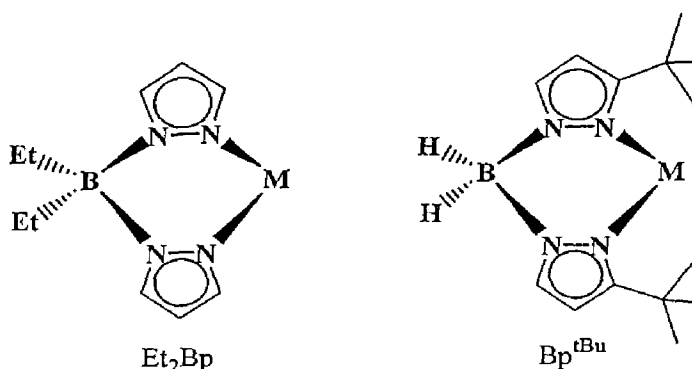
Esquema III. Ligandos  $\text{Tp}^x$  con pirazoles 3,5 disustituídos.

3) Los sustituyentes localizados en la posición 4 ( $\text{R}^2$  en la Figura II) también se representan como superíndice, precedidos de un 4. Así, el hidrottris(4-cloro-pirazolil)borato se denomina  $\text{Tp}^{4\text{Cl}}$  mientras que el hidrottris((3-isopropil,4-bromo)pirazolil)borato se escribe como  $\text{Tp}^{\text{iPr},4\text{Br}}$  (Esquema IV).



Esquema IV. Ligandos  $\text{Tp}^x$  con sustituyentes en la posición 4.

4) Los ligandos heteroescorpionatos se denominan como  $Bp^x$ , indicando los sustituyentes en los anillos de la misma forma que se ha especificado para los ligandos  $Tp^x$ . Los grupos que pudieran estar directamente unidos al boro, y que no sean anillos de pirazol, también se señalan en la fórmula (Esquema V):



*Esquema V. Ligandos heteroescorpionatos  $Bp^x$ .*

### 1.3 Modos de coordinación en los ligandos polipirazolilboratos.

Se conocen varias formas de coordinación para los ligandos polipirazolilborato, que obviamente dependen del número de átomos dadores disponibles en los mismos. La mayoría de los compuestos que contienen ligandos bispirazolilborato  $Bp^x$  suelen coordinarse en una forma dihapto  $\kappa^2,^2$  aunque en algunos casos se han propuesto mecanismos fluxionales en los que uno de los dos pirazoles rompe su enlace al centro metálico.<sup>4</sup> La estructura más común de la agrupación  $Bp^xM$  se ajusta a una conformación de bote (Figura III, a). Esta conformación permite, en algunos casos, que el

grupo R interaccione con el metal de forma agóstica, si  $R' = H$ ,<sup>5</sup> o de forma covalente, si  $R' = OR, SR$ .<sup>6</sup>

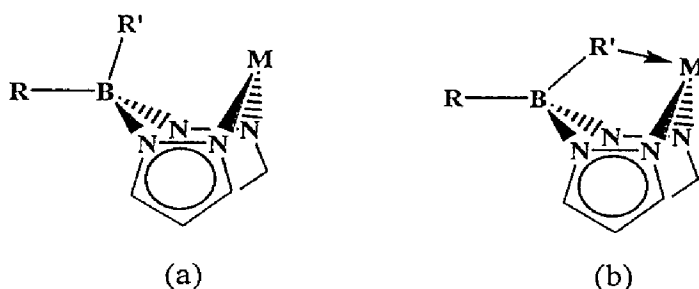
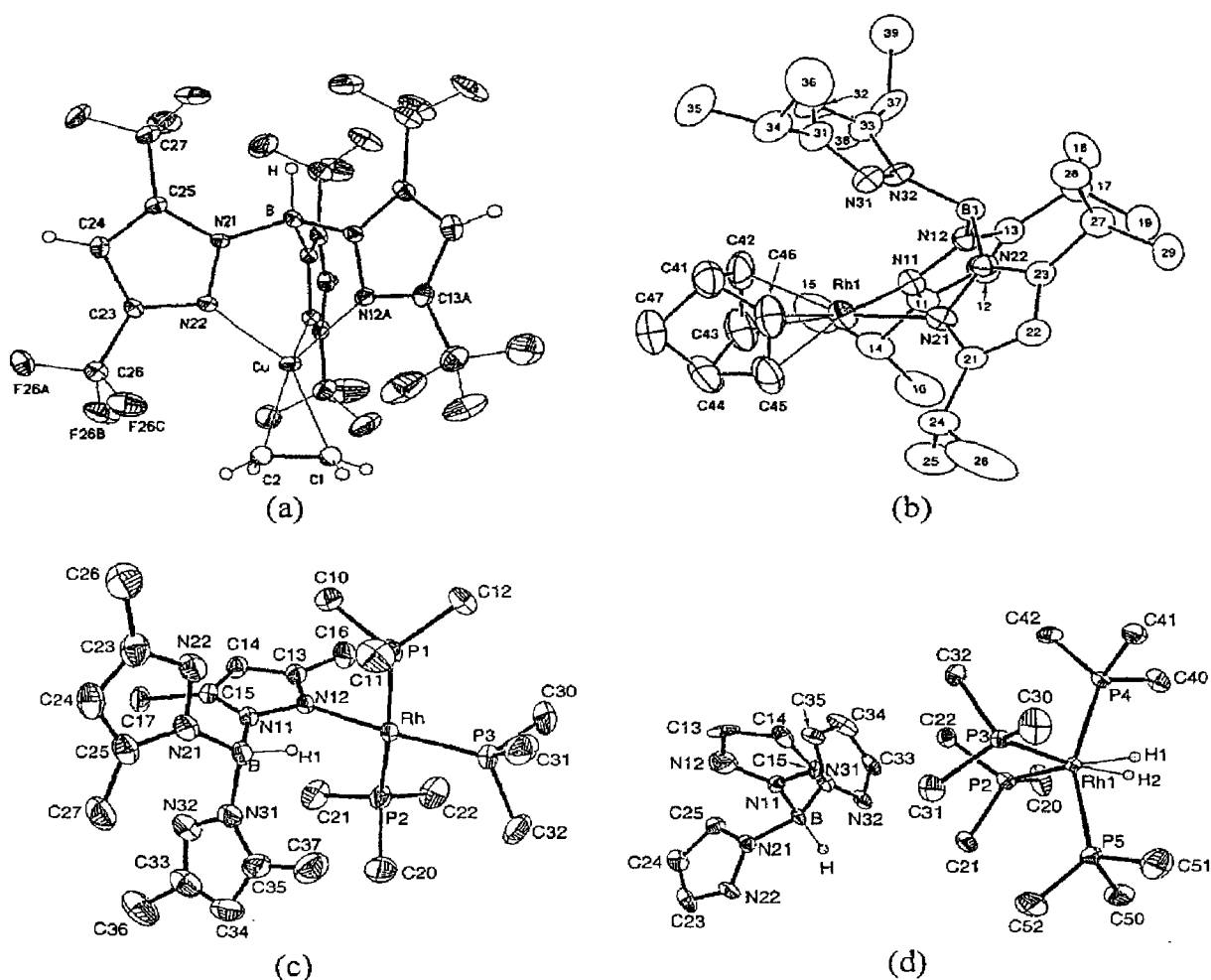


Figura III

Los ligandos  $Tp^x$  presentan una mayor variedad en la hapticidad, entendida ésta como el número de átomos dadores del ligando enlazados al centro metálico. Se conocen compuestos que contienen estos ligandos unidos al metal a través de tres, dos, uno e incluso ninguno de los átomos de nitrógeno. El caso más frecuente corresponde a la coordinación trihapto, o  $\kappa^3$ , como por ejemplo en la molécula de  $Tp^{(CF_3)_2}Cu(C_2H_4)$  (Esquema VI, a).<sup>7</sup> Los modos de coordinación dihapto,  $\kappa^2$ , y monohapto,  $\kappa^1$ , que suelen ser menos frecuentes, se ejemplifican mediante los complejos  $Tp^{iPr_2}Rh(nbd)$ <sup>8</sup> y  $Tp^*Rh(PMe_3)_3$ ,<sup>9</sup> respectivamente (Esquema VI, b y c). Sólo muy recientemente se ha descrito un sistema<sup>9</sup> basado en rodio con el ligando  $Tp^*$ , en el que este ligando se encuentra como contraión del catión metálico, en lo que se considera la forma  $\kappa^0$ . Este es un sistema muy singular ya que en él ha sido posible detectar las cuatro formas de coordinación  $\kappa^i$  ( $i = 0, 1, 2, 3$ ).



*Esquema VI. Ejemplos de los modos de coordinación de ligandos  $Tp^x$ .*

En lo que respecta a los ligandos con cuatro anillos pirazol unidos al boro, baste indicar que las formas de coordinación más comunes son las trihapto y dihapto,<sup>2,10</sup> similares a las comentadas anteriormente.

Antes de finalizar este apartado, conviene realizar un breve comentario acerca de la semejanza atribuida a los ligandos  $Tp^x$  y los ligandos de tipo ciclopentadienilo. Aunque desde un punto de vista formal se pueden considerar como isoelectrónicos, es ésta la única característica común que puede encontrarse. Así, los modos de

coordinación ya comentados para los ligandos  $Tp^x$  no son comparables, desde el punto de vista de la geometría alrededor del centro metálico, a los conocidos para ligandos Cp ( $\eta^1$ ,  $\eta^3$ ,  $\eta^5$ ). Recientemente, un estudio realizado por Bergman y colaboradores<sup>11</sup> ha demostrado que estas dos familias de ligandos son muy distintas en lo que a su efecto sobre el metal se refiere, a la vez que ha sugerido que se evite, en la medida de lo posible, la comentada analogía entre los dos tipos de ligandos (Figura IV).

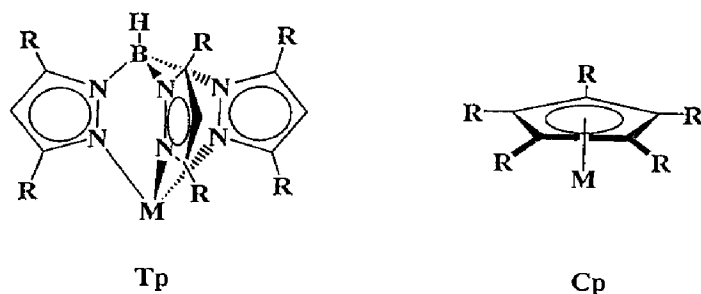
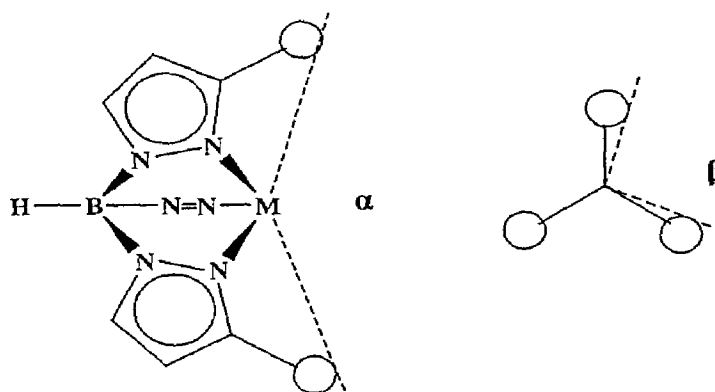


Figura IV

#### 1.4 Cuantificación del efecto estérico en los ligandos $Tp^x$ .

La modificación de los grupos  $R^1$ - $R^3$  puede suponer una alteración de las características estéricas y electrónicas del complejo metálico resultante. El conocimiento de la demanda estérica de este tipo de ligandos permitiría, de alguna forma, diseñar el hueco disponible alrededor del metal, un ajuste de especial importancia en el campo de la catálisis homogénea.

En este sentido, se han descrito dos parámetros destinados a la cuantificación del efecto estérico de los ligandos  $Tp^x$ . Estos son el *ángulo cónico* ( $360-\alpha$ ) y el *ángulo de cuña* ( $\beta$ ) (Figura V).



Ángulo cónico =  $(360-\alpha)$   
Vista lateral

Ángulo de cuña =  $(\beta)$   
Vista a lo largo del eje Boro-Metal

Figura V. Ángulos cónicos y de cuña de los ligandos  $Tp^x$ .

Sin embargo, aunque estos ángulos permiten evaluar los requerimientos estéricos de estos ligandos, su uso está restringido por dos motivos. En primer lugar, los ángulos se calculan a partir de datos de difracción de rayos X, y dependen del metal al que están unidos. En segundo lugar, y como consecuencia de lo anterior, el número de ligandos para los que se ha podido determinar estos ángulos es bajo comparado con el número de ligandos conocidos (Tabla I).<sup>2</sup> De cualquier forma, es posible establecer una clasificación general en virtud de los valores de los ángulos cónico y de cuña, y extenderla a otros para los que no se conocen sus valores, según la viabilidad de la formación de productos de composición  $Tp^x_2M$  y/o  $Tp^xMX$ , como se detalla a continuación:

1. *Grupo 1: Ligandos de bajo efecto estérico.* Son aquellos con un ángulo cónico pequeño. Tienen una fuerte tendencia a formar complejos de composición  $\text{Tp}^x_2\text{M}$ , y muy baja a dar aquellos del tipo  $\text{Tp}^x\text{MX}$ . En este grupo se encuentran incluidos los ligandos que contienen sustituyentes  $\text{R}^3$  poco voluminosos como el metilo o el ciclopropilo.
2. *Grupo 2: Ligandos de gran efecto estérico.* Presentan un alto valor del ángulo cónico, y se caracterizan por formar especies del tipo  $\text{Tp}^x\text{MX}$ , mientras que presentan muy baja tendencia a dar aquellos de composición  $\text{Tp}^x_2\text{M}$ . En este grupo pueden incluirse los ligandos con  $\text{R}^3 = \text{tBu}$  y  $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{iPr}, \text{Et}$  ( $\text{Tp}^{\text{tBu,Me}}, \text{Tp}^{\text{tBu,iPr}}, \text{Tp}^{\text{tBu,Et}}$ ) y también los ligandos  $\text{Tp}^{\text{Ms}}, \text{Tp}^{\text{Ant}}$  ( $\text{R}^3 = \text{mesitilo}$  ó antrilo).
3. *Grupo 3: Ligandos con efecto estérico intermedio.* Estos son capaces de formar ambos tipos de compuestos  $\text{Tp}^x_2\text{M}$  y  $\text{Tp}^x\text{MX}$ , aunque no necesariamente en proporciones similares. Como ejemplo de este grupo se puede citar al ligando  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$  ( $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ ).

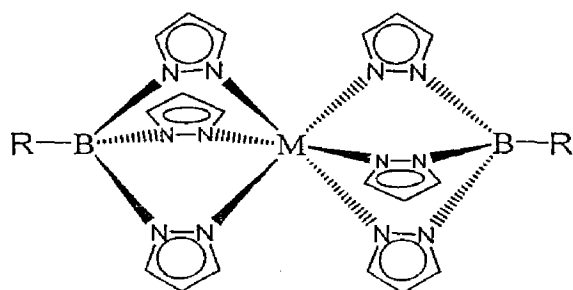
Tabla I. Ángulos cónicos y de cuña para diversos  $\text{Tp}^*\text{Tl}$ .

Complejo	Ángulo cónico
$\text{TpTl}$	183
$\text{Tp}^{\text{Cpr}}\text{Tl}$	223
$\text{Tp}^{\text{Cbu}}\text{Tl}$	234
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Tl}$	234 (basado en Br)
$\text{Tp}^{\text{4Bo,3Me}}\text{Tl}$	235
$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{Tl}$	237 (basado en F)
$\text{Tp}^*\text{Tl}$	239
$\text{Tp}^{\text{iPr,4Br}}\text{Tl}$	243
$\text{Tp}^{\text{tBu,Me}}\text{Tl}$	243
$\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Tl}$	251
$\text{Tp}^{\text{Cpe}}\text{Tl}$	253
$\text{Tp}^{\text{Cy,4Br}}\text{Tl}$	273
$\text{Tp}^{\text{3Bo,7tBu}}\text{Tl}$	277
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Tl}$	281

Complejo	Ángulo de cuña
$\text{TpTl}$	70
$\text{Tp}^{\text{Cpr}}\text{Tl}$	68
$\text{Tp}^{\text{4Bo,3Me}}\text{Tl}$	68
$\text{Tp}^*\text{Tl}$	67
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Tl}$	60 (basado en Br)
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Tl}$	53
$\text{Tp}^{\text{Cbu}}\text{Tl}$	51
$\text{Tp}^{(\text{CF}_3)_2}\text{Tl}$	49 (basado en F)
$\text{Tp}^{\text{Cpe}}\text{Tl}$	46
$\text{Tp}^{\text{Cy,4Br}}\text{Tl}$	46
$\text{Tp}^{\text{3Bo,7tBu}}\text{Tl}$	33
$\text{Tp}^{\text{tBu,Me}}\text{Tl}$	31
$\text{Tp}^{\text{tBu}}\text{Tl}$	29
$\text{Tp}^{\text{iPr,4Br}}\text{Tl}$	28

## *I-2. Complejos de cobre con ligandos del tipo trispirazoliborato.*

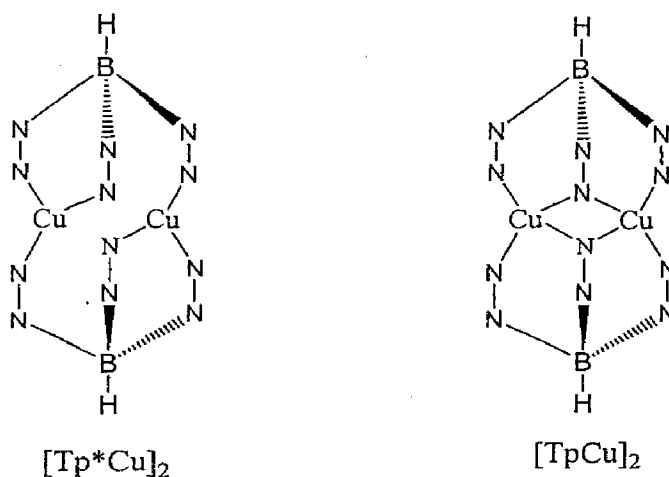
Los primeros complejos de cobre con ligandos del tipo  $Tp^x$  fueron los que contenían a los denominados ligandos de primera generación, es decir,  $Tp$  y  $Tp^*$ . La reacción de las sales de estos ligandos con haluros de cobre (I) o cobre (II) condujo a la formación de los complejos  $[Tp^xCu]_2^{12}$  y  $Tp^x_2Cu^{13}$  respectivamente. Los complejos de cobre (II) presentan una estructura octaédrica similar a la que se muestra en la Figura VI.



*Figura VI*

Los complejos de cobre (I)  $[Tp^xCu]_2$  presentan, en el estado sólido, una estructura dimérica, en la que cada átomo de cobre está unido a pirazoles de los dos ligandos  $Tp^x$ . Sin embargo, como se aprecia en la Figura VII, existe una diferencia entre ambos compuestos. En el caso del ligando  $Tp^*$ , cada átomo de cobre se encuentra enlazado a dos pirazoles de un ligando  $Tp^*$  y a un tercero del otro ligando. Pero al emplear el ligando  $Tp$  se ha observado, en el estado sólido, la interacción de cada átomo de cobre con cuatro anillos de pirazol, situación que se ha explicado mediante la

formación de dos enlaces no clásicos de tres centros y dos electrones. Esta diferencia proporciona una mayor estabilidad a la estructura dinuclear del complejo de Tp, que es muy poco soluble en la mayoría de los disolventes y que, cuando se disuelve, mantiene esta estructura dimérica en disolución. Por el contrario, el complejo  $[\text{Tp}^*\text{Cu}]_2$  se disocia al disolverse, generando especies mononucleares de composición  $\text{Tp}^*\text{Cu}$  y favoreciendo la reacción de esta especie con ligandos donadores. En la Tabla II se muestran algunos de los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  que han sido caracterizados en el estado sólido y que también presentan estructuras dinucleares similares a la comentada para el caso del  $\text{Tp}^*$ .



*Figura VII*

La insaturación electrónica de los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  favorece la reactividad hacia distintos ligandos donadores como  $\text{PR}_3$  o  $\text{CO}$ , entre otros. Se han descrito bastantes complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{L})$  con este tipo de ligandos, además de otros que contienen átomos donadores como N, As o S.<sup>1,2</sup> En la Tabla II se enumeran

los complejos carbonílicos descritos hasta el momento. Esta serie de compuestos presenta un particular interés pues de sus características estructurales así como de los datos de sus espectros de infrarrojos puede cuantificarse, de alguna forma, el efecto electrónico que los ligandos  $Tp^x$  ejercen sobre el centro metálico.

**Tabla II.** Ejemplos representativos<sup>2</sup> de complejos de Cu con ligandos  $Tp^x$

	Fórmula General	$Tp^x$
Cu(I)	$[Tp^xCu]_2$	$Tp, Tp^*, Tp^{tBu}, Tp^{Ph2}, Tp^{tBu,Me}$
	$Tp^xCu(CO)^{14}$	$Tp, Tp^*, Tp^{iPr2}, Tp^{tBu,iPr}, Tp^{tBu},$ $Tp^{Ph,iPr}, Tp^{p-tBuPh,Me}, Tp^{Ms}, Tp^{Ph2},$ $Tp^{CF3}, Tp^{C3F7}, Tp^{CF3,Ph}, Tp^{CF3,Me},$ $Tp^{C2F5}, Tp^{(CF3)2}$
Cu(II)	$Tp^x_2Cu$	$Tp, Tp^x, BuTp, PhTp, Tp^{Me}$
	$Tp^xCuX$	$Tp^{Menth}, Tp^{(py6Me)}, Tp^{Fn}, Tp^{Me3},$ $Tp^{tBu,Me}, Tp^{PhX} (X = F, Cl, Br),$

La Figura VIII muestra la variación del valor de  $\nu(CO)$  para la serie de complejos  $Tp^xCu(CO)$  en función del ligando  $Tp^x$ . Esta serie de valores proporciona una medición del efecto que los sustituyentes que se ubican en los anillos de pirazol inducen sobre el centro metálico. Los grupos atractores de electrones, principalmente fluoroalquilos, provocan el desplazamiento de la banda de absorción hacia energías más altas, como consecuencia de una disminución de la retrodonación  $\pi$  metal-CO y el consiguiente aumento del orden del enlace C—O (Figura IX), que se acerca paulatinamente al del CO libre. Por el contrario, los grupos alquilos,

con un efecto inductivo +I, aumentan la densidad electrónica en el centro metálico, favoreciendo la retrodonación y provocando el correspondiente descenso en los valores de  $\nu(\text{CO})$ .

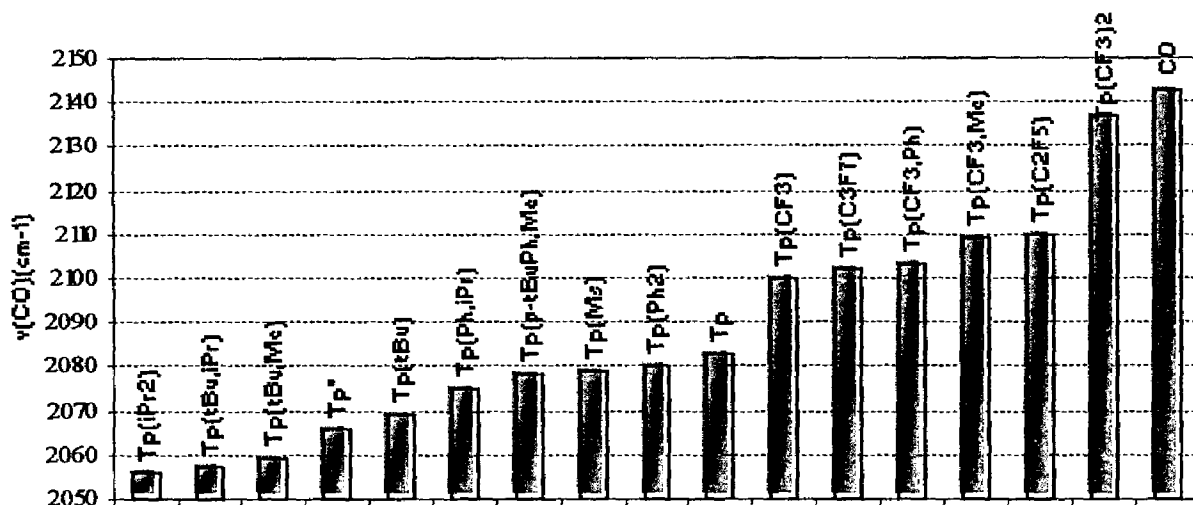
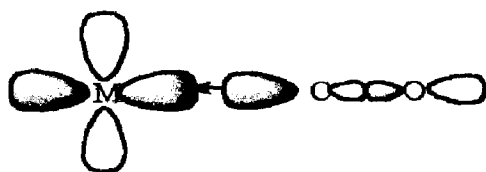


Figura VIII



Enlace  $\sigma$ : M(d)  $\leftarrow$  CO( $\sigma$ )

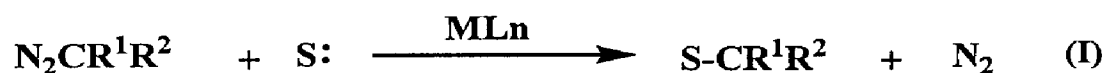


Enlace  $\pi$ : M(d)  $\rightarrow$  CO( $\pi^*$ )

Figura IX

***I-3. Transferencia de grupos carbeno, desde diazocompuestos, a sustratos orgánicos mediante complejos de los metales de transición.***

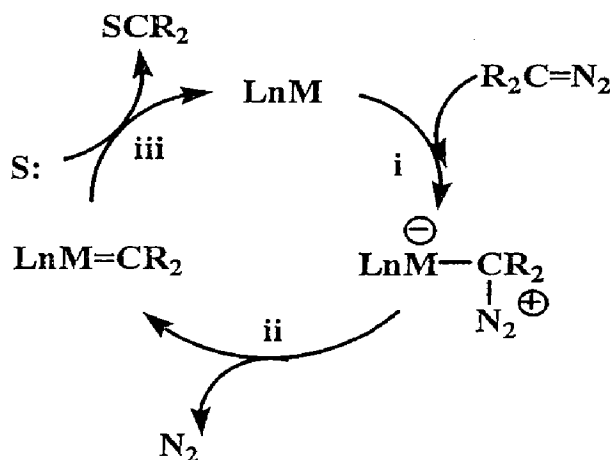
Muchos de los complejos de los metales de transición catalizan la descomposición de diazocompuestos, en lo que supone una transferencia neta del fragmento carbénico CR<sub>2</sub> a otro sustrato (ec. I). Este es un proceso muy versátil que permite la transferencia de dicho grupo a una gran variedad de sustratos.<sup>15</sup>



En una primera aproximación, es posible realizar una clasificación de estas reacciones según el tipo de interacción de la unidad carbénica con el sustrato. En este sentido, se denominan reacciones de adición aquellas en las que el fragmento CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> interacciona con un enlace insaturado, en un proceso que suele conducir a la obtención de anillos de tres miembros (Esquema VII). Alternativamente, el grupo carbeno puede insertarse en un enlace saturado X—H, en una reacción de homologación del sustrato en cuestión.



Diversos estudios realizados en los últimos años parecen confirmar que los procesos de transferencia del grupo carbénico desde el diazocompuesto tienen lugar a través de un intermedio de naturaleza metalocarbénica. La formación de estas especies se ve favorecida en aquellos compuestos que presentan posiciones de coordinación accesibles y con alguna deficiencia electrónica, propiedades que confieren un cierto carácter electrófilo al centro metálico para su reacción con el diazocompuesto, que actúa como nucleófilo (i, Esquema VIII).<sup>15,16,20</sup> Aunque existen varios modos de coordinación del diazocompuesto al metal, se ha propuesto la especie que se muestra en el Esquema VIII como la más probable, pues es la única que conduce a la formación del enlace M—C que precede al intermedio metalacarbeno. La pérdida de nitrógeno (ii) proporciona el mencionado metalacarbeno, una especie con un marcado carácter electrofílico. Es precisamente este carácter el que permite la reacción posterior con un nucleófilo (iii), transfiriéndose la unidad CR<sub>2</sub> a la vez que se regenera el catalizador para reiniciar el ciclo catalítico.



*Esquema VIII. Mecanismo general para la descomposición de diazocompuestos por metales de transición.*

Tan sólo en un caso ha sido posible detectar durante un ciclo catalítico la especie metalocarbénica intermedia. Corresponde a un trabajo reciente de Hoffman y colaboradores, en el que se ha observado por RMN el complejo carbénico de Cu(I) con el ligando iminofosfanamida de la Figura X.<sup>21</sup>

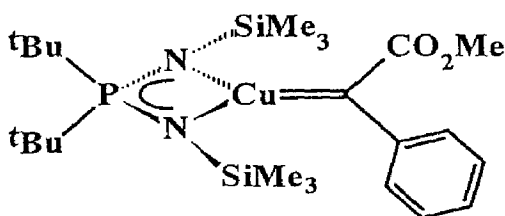
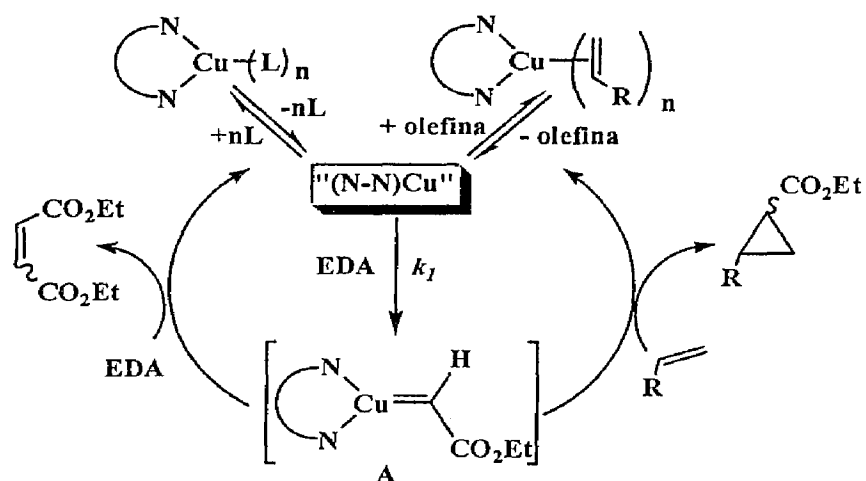
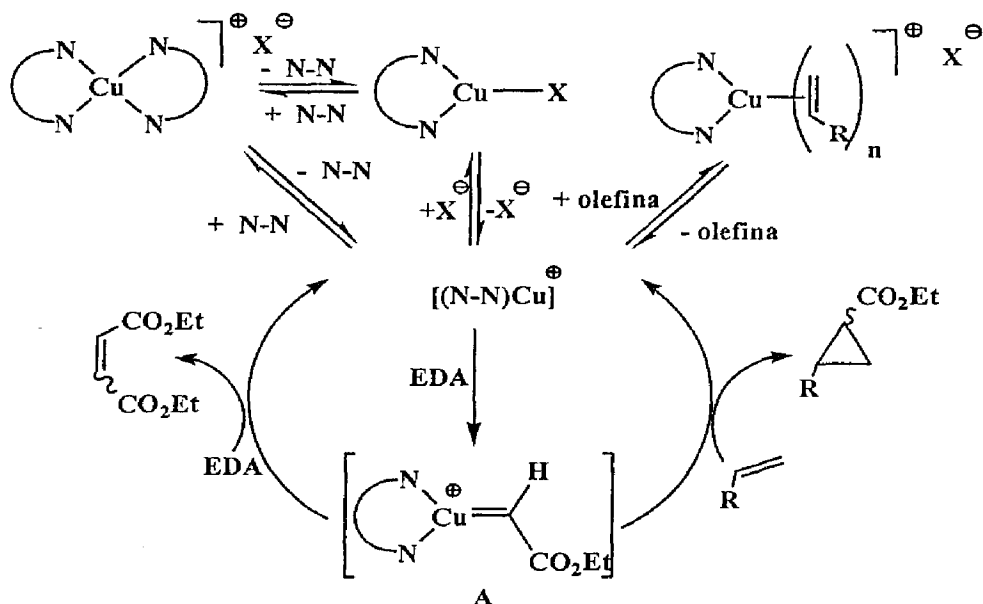


Figura X

Los estudios cinéticos desarrollados en nuestro grupo de investigación con complejos de composición  $BpCuL_2$  ( $Bp$  = dihidrobispirazolilborato) para la reacción de ciclopropanación de olefinas sirvieron de base para proponer un mecanismo que podía extenderse a otros sistemas basados en Cu (I), tanto con ligandos aniónicos (Esquema IXa) como con ligandos neutros (Esquema IXb).<sup>22</sup> En ambos casos, se ha propuesto la existencia de un intermedio metalocarbénico (A) que es isoelectrónico al detectado por Hoffman. Conviene resaltar que la especie de cobre que reacciona con el diazocompuesto (en este caso, diazoacetato de etilo, EDA) es una especie de catorce electrones de formulación  $BpCu$  (Esquema IXa).



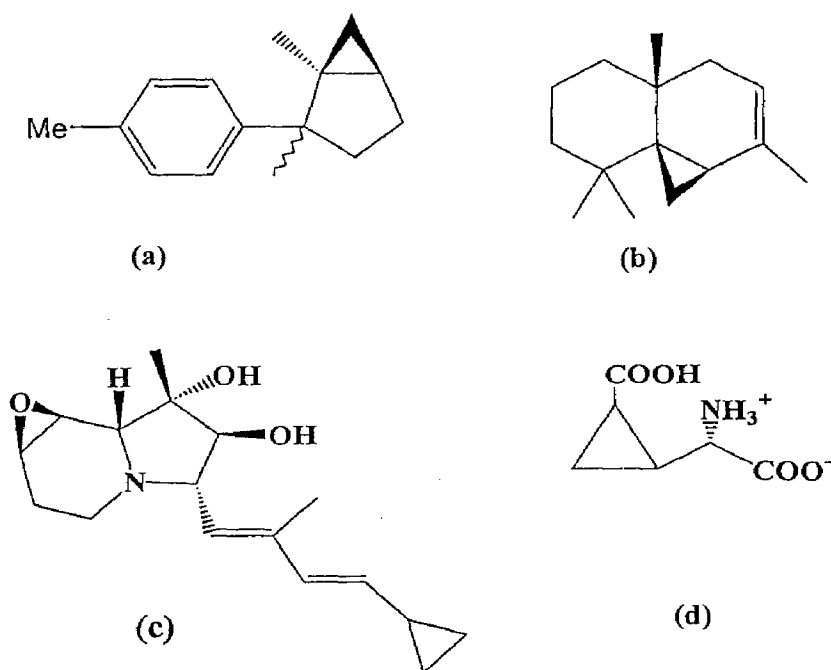
Esquema IXa. Ciclopropanación de olefinas catalizada por  $Bp^x Cu L_n$ .  
 $N-N$  = ligando  $Bp^x$ .



Esquema IXb. Ciclopropanación de olefinas catalizada por  $(N-N)_2CuX$   
 $(N-N$  = biperidilo, bisoxazolina;  $X = TfO, I$ ).

### *I-4. Ciclopropanación de olefinas catalizada por complejos de los metales de transición.*

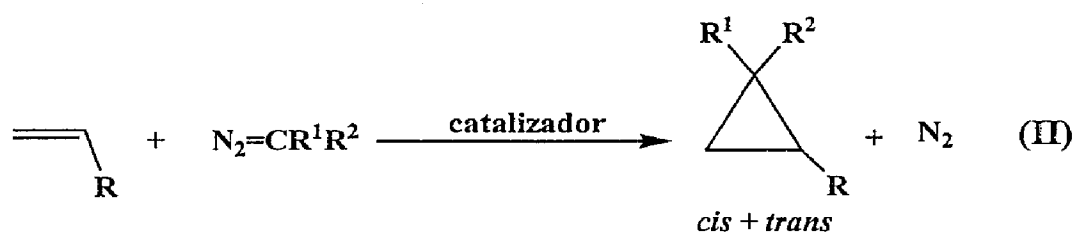
La síntesis de compuestos que contienen anillos de tres miembros presenta un gran interés en síntesis orgánica<sup>15,16</sup> ya que son subunidades existentes en muchos productos naturales y no naturales. Algunos de ellos se obtienen y/o emplean en la industria química, como es el caso del ciclolaureno (a),<sup>23a</sup> thujopseno (b),<sup>23b</sup> el antibiótico ciclicidina<sup>23c</sup> (c) así como diversos aminoácidos sintéticos y naturales (d)<sup>23d</sup> (Figura XI):



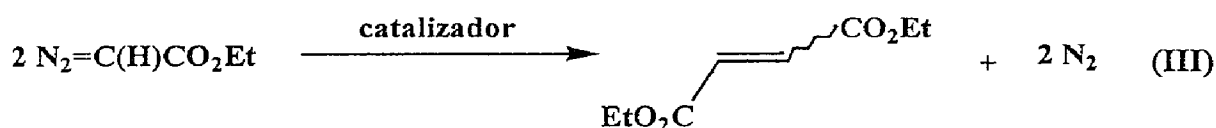
*Figura XI. Algunos ejemplos de moléculas de interés industrial que contienen unidades ciclopropano.*

Los primeros ejemplos descritos de la preparación de ciclopropanos mediante el empleo de catalizadores basados en

metales de transición datan de los años 60.<sup>24</sup> Esta ruta sintética suele emplear un diazocompuesto  $N_2CR^1R^2$  como fuente de la unidad carbénica “ $CR^1R^2$ ”, que es la que se adiciona al enlace doble de la olefina para dar el anillo de ciclopropano, en un proceso catalizado por una sal o un complejo de un metal de transición (ec. II). Para olefinas monosustituidas, del tipo  $CH_2=CHR$ , la mencionada adición origina un ciclo de tres miembros con dos centros estereogénicos, lo que conduce a la formación de dos diastereoisómeros *cis* y *trans*.



Esta metodología suele presentar como principal inconveniente la existencia de una reacción catalítica colateral, no deseada, que supone el acoplamiento de dos moléculas del diazocompuesto y la formación de la correspondiente olefina. Esta reacción transcurre de manera simultánea a la de ciclopropanación, compitiendo con ésta. Así, por ejemplo, el diazoacetato de etilo (EDA), verifica dicha reacción de acoplamiento para dar una mezcla de fumarato y maleato de etilo (ec. III):



---

La reacción de ciclopropanación de olefinas constituye un ejemplo muy adecuado para el estudio del efecto de un catalizador en las distintas selectividades que pueden presentarse:

- (a) *Quimioselectividad*, entendida como la relación de productos de ciclopropano y la de acoplamiento de diazocompuesto.
- (b) *Diastereoselectividad*, que en este caso se corresponde con la proporción de los isómeros *cis* y *trans*.
- (c) *Enantioselectividad*, o proporción de cada enantiómero para un diastereosómero dado.

#### 4.1 Quimioselectividad.

La minimización de productos derivados del acoplamiento del diazocompuesto suele llevarse a cabo mediante el empleo en la mezcla de reacción de valores altos de la relación [olefina]:[diazocompuesto]. Esto se consigue mediante el uso de un exceso de olefina respecto al diazocompuesto y el empleo de sistemas de adición lenta (ver Métodos Experimentales), que permite incorporar el diazocompuesto de forma controlada a la mezcla que contiene el catalizador y la olefina.

#### 4.2 Enantioselectividad.

El diseño de catalizadores quirales que permitan el control sobre la enantioselectividad se ha desarrollado de forma exhaustiva para esta transformación, de tal suerte que los niveles alcanzados

constituyen hoy día una barrera difícil de mejorar. El primer catalizador quiral fue empleado por Nozaki y colaboradores en 1966 en estudios sobre ciclopropanación de estireno,<sup>25</sup> y estaba basado en un sistema de cobre con ligandos salicilaldiminas quirales (Figura XII, (a)). Trabajos posteriores condujeron a Aratani al desarrollo de un catalizador de Cu (Figura XII, (b)) con ligandos salicilaldimina que proporcionaron valores elevados de enantioselectividad ( $ee > 94\%$ ).<sup>26</sup>

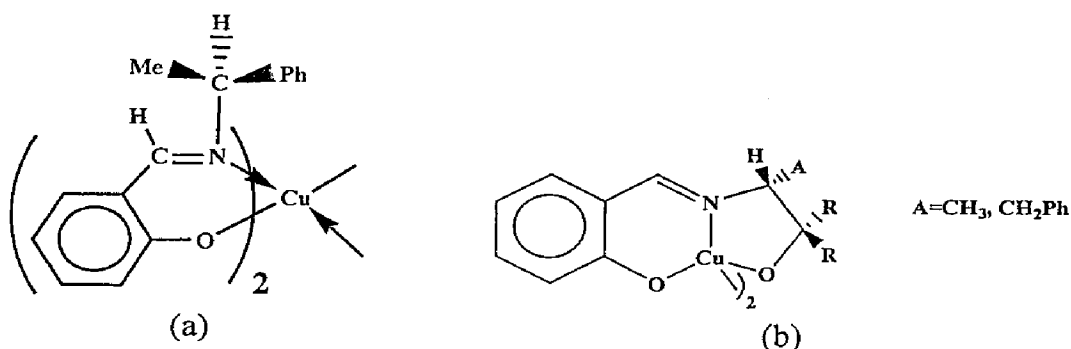
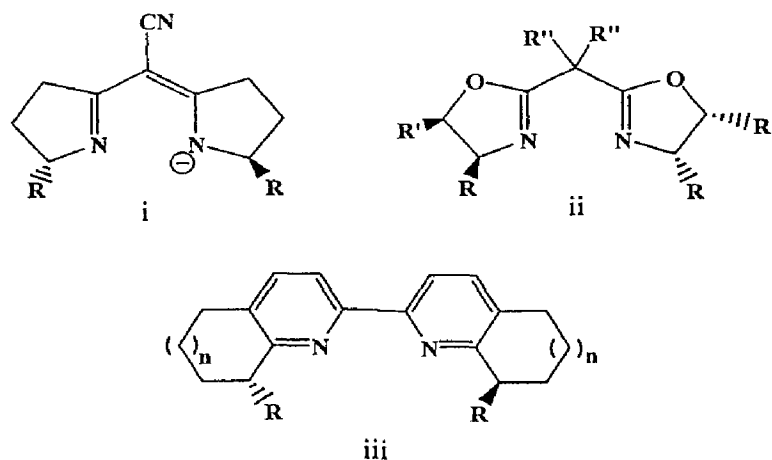


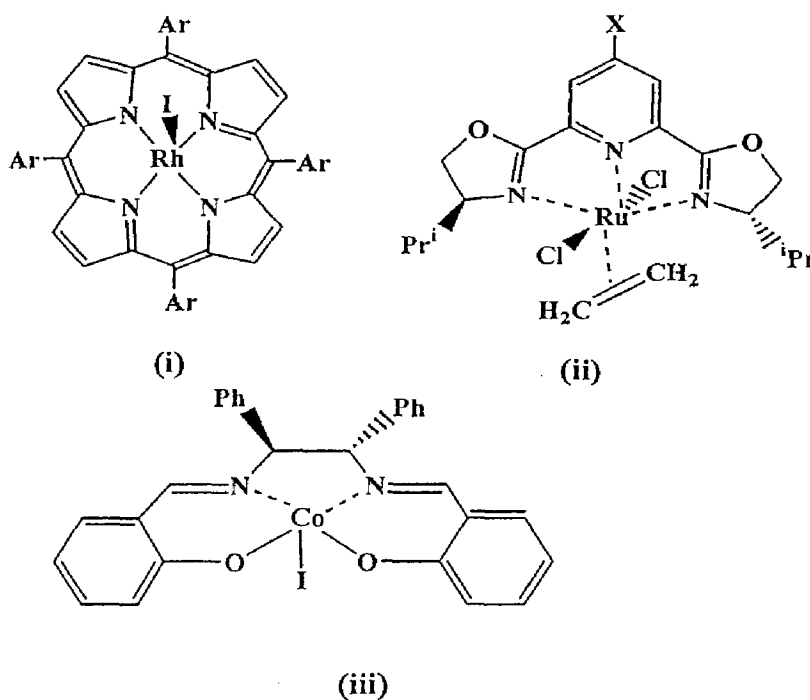
Figura XII. (a) Catalizador de Nozaki. (b) Catalizador de Aratani.

Los catalizadores más eficientes para este tipo de reacciones son aquellos basados en cobre o en rodio, aunque también se han descrito otros que contienen rutenio y cobalto. En lo que se refiere al cobre, los ligandos de tipo semicorrinas (i),<sup>27</sup> bisoxazolininas (ii),<sup>28</sup> o bipyridinas (iii)<sup>29</sup> (Esquema X) han permitido la obtención de excesos enantioméricos muy elevados. Los catalizadores de rodio suelen presentar la fórmula general  $Rh_2L_4$ , similares al acetato de rodio. Son precisamente ligandos quirales del tipo carboxilato o carboxiamidato los que inducen altos excesos enantioméricos en la ciclopropanación de olefinas.<sup>30</sup>



*Esquema X. Ligandos quirales empleados con cobre para la ciclopropanación de olefinas.*

También se han descrito catalizadores que contienen ligandos porfirina (con rodio),<sup>31</sup> ligandos pybox (con rutenio)<sup>32</sup> o ligandos salen (con cobalto<sup>33</sup> y con rutenio<sup>33,34</sup>) con una inducción bastante alta de asimetría en la reacción de ciclopropanación de olefinas (Esquema XI).



*Esquema XI*

4.3 Diastereoselectividad.

A diferencia de los avances conseguidos en la inducción de excesos enantioméricos en la ciclopropanación de olefinas, el número de catalizadores descritos que inducen un exceso diastereoisomérico aceptable es relativamente bajo. Diversos autores<sup>15,16</sup> han explicado este hecho como una consecuencia de la

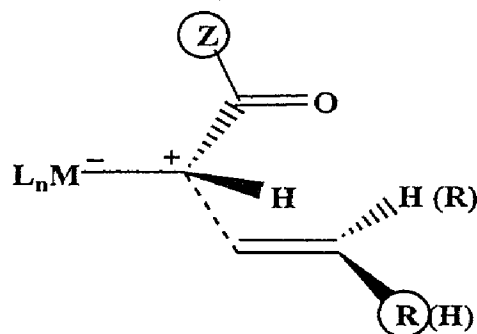
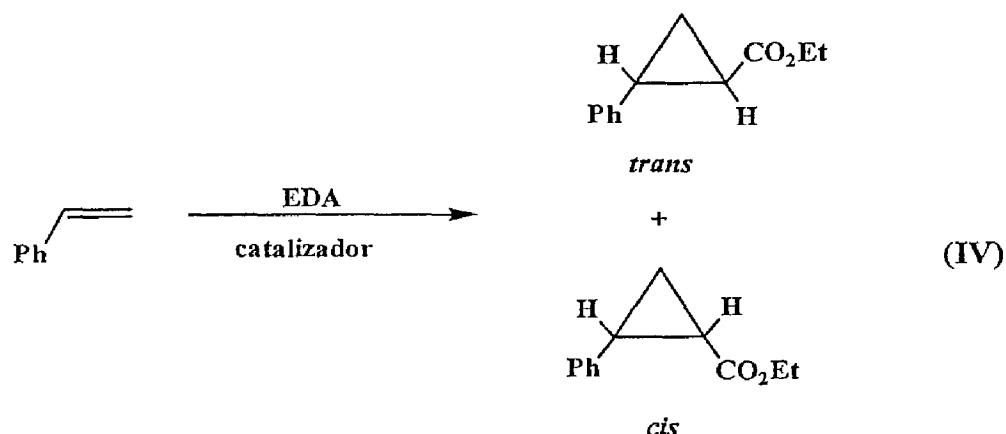


Figura XIII

baja influencia que tanto la geometría del catalizador como la de los reactivos tienen en la formación de los isómeros *cis* y *trans*. Este escaso control de la diastereoselectividad se suele atribuir a la formación de un estado de transición “temprano” (Figura XIII), esto es, en las primeras fases de la reacción de adición, en el que la olefina está lo suficientemente alejada del centro metálico como para que ni el grupo Z del diazocarbonilo ni el sustituyente R del alqueno afecten en la diastereoselectividad *cis:trans* de los ciclopropanos formados.<sup>15,16</sup> Únicamente cuando se emplean sustituyentes muy voluminosos en el diazocompuesto y/o en la olefina, se ha observado una cierta mejora en la diastereoselectividad.

## 4.3.1 Ciclopropanación de estireno.

La ciclopropanación de estireno se suele emplear como reacción de prueba para estudiar el potencial de un determinado catalizador en lo que a la selectividad *cis/trans* se refiere (ec. IV). De igual forma, el diazocompuesto utilizado con mayor frecuencia es el diazoacetato de etilo, EDA, que además de ser comercial, es bastante estable (puede incluso destilarse a 165°C sin descomposición). Además, existen procesos industriales que lo emplean como reactivo.



La mayoría de los catalizadores descritos para la reacción de ciclopropanación del estireno originan una mezcla con una proporción *cis:trans* dentro del intervalo 50:50 a 25:75. Son muy pocos los ejemplos que salen de este marco. Así, la orientación preferente hacia el isómero *trans* ha sido conseguida en unos pocos casos: el complejo RuCl<sub>2</sub>(pybox-<sup>i</sup>p) induce una relación *cis:trans* 9:91,<sup>32</sup> mientras que los complejos M(TPP) (TPP = tetrafenilporfirina) proporcionan unas selectividades *cis:trans* de 1:13<sup>35</sup> y 1:9<sup>36</sup> para M = Os y Fe, respectivamente (Figura XIV). Por

último, el complejo de Co(salen)I permite obtener una relación *cis:trans* de 2:98.<sup>33</sup>

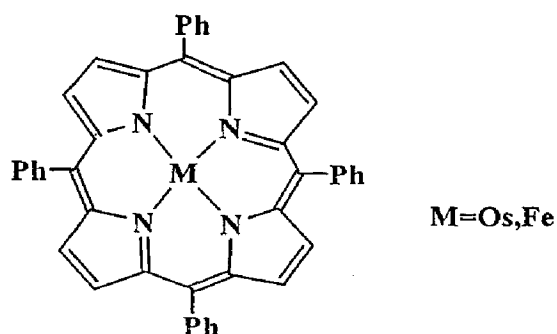


Figura XIV

Aún más escasos, a la vez que menos selectivos, son los catalizadores que proporcionan excesos del isómero *cis*.<sup>15,16</sup> Hasta el comienzo de los trabajos relacionados con este tema en nuestro grupo de investigación, el máximo valor descrito en la bibliografía correspondía a un catalizador de hierro,  $[\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Fe}(\text{THF})]^+$ ,<sup>36</sup> descrito por Hossain (Figura XV), que genera una relación *cis:trans* de 84:16, y un rendimiento total del 40 %.

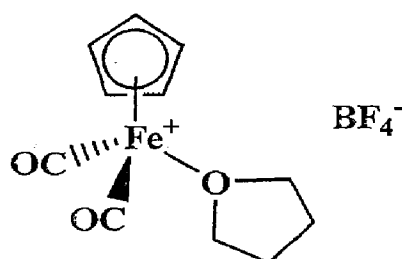


Figura XV. Catalizador de Hossain.

El excelente comportamiento de catalizadores basados en cobre y rodio para la ciclopropanación asimétrica de estireno no ha encontrado parangón en lo que a diastereoselectividad se refiere. La máxima inducción diastereoisomérica obtenida con un catalizador de cobre se debe a Brunner y colaboradores, empleando un

complejo quiral de Cu(I) con un ligando de tipo pirazolilborato, que origina una proporción *cis:trans* de 74:26<sup>37</sup> (Figura XVI).

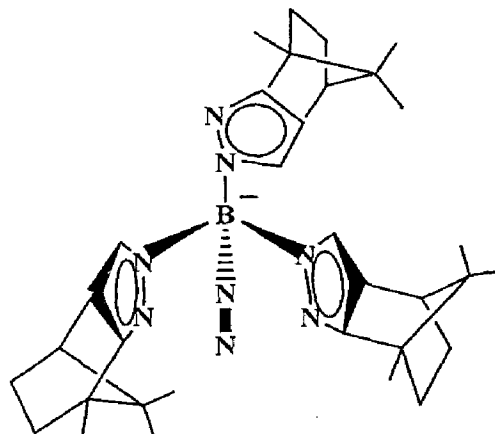
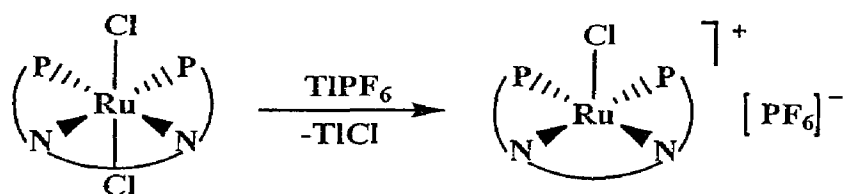
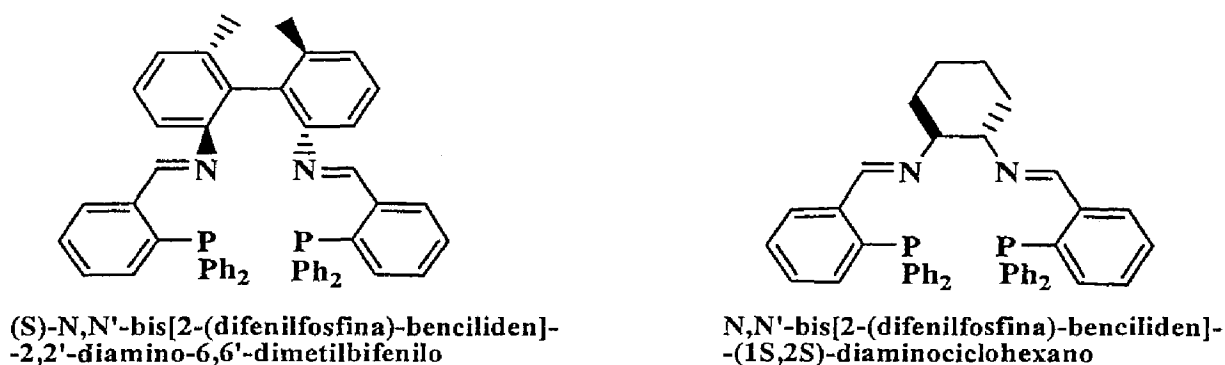


Figura XVI. Ligando de Brunner.

Tan sólo Katsuki y colaboradores han descrito un sistema que ha permitido la obtención de altos valores de la diastereoselectividad hacia el isómero *cis* mediante el empleo de catalizadores de cobalto y ligandos de tipo salen (Esquema XI (iii)). Inicialmente<sup>38a</sup> utilizaron un diazocompuesto voluminoso, el diazoacetato de *terc*-butilo, y N-metilimidazol como aditivo, con lo que obtuvieron selectividades *cis:trans* de 98:2. Más tarde<sup>38b</sup> este trabajo se extendió al EDA, obteniéndose resultados similares.

Muy recientemente, Mezzetti et al han descrito un sistema basado en un complejo de rutenio pentacoordinado  $[\text{RuCl}(\text{PNNP})]^+$  (Esquema XII), que también proporciona una alta diastereoselectividad, con una relación *cis:trans* de 95:5, aunque con rendimientos bastante bajos (12%).<sup>39</sup>



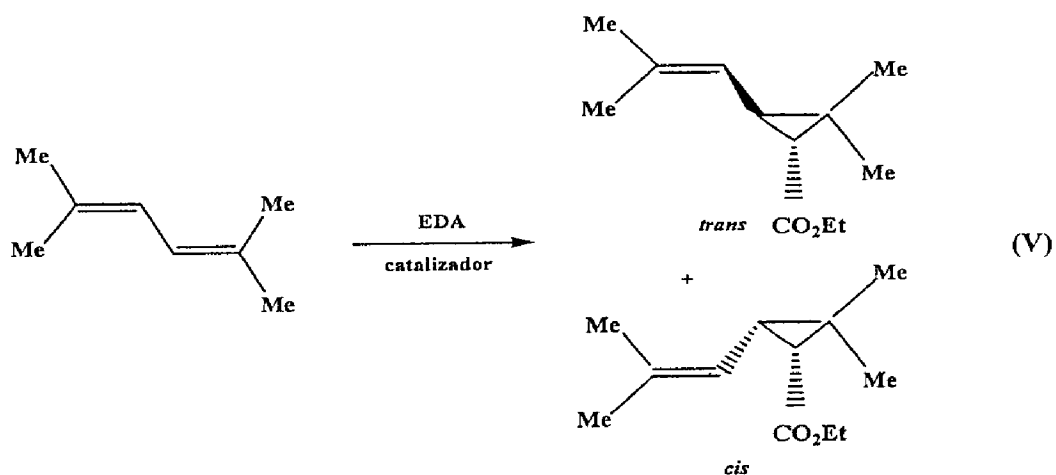
Esquema XII. Catalizador de Mezzetti.

#### 4.3.2. Ciclopropanación de $\alpha$ -olefinas.

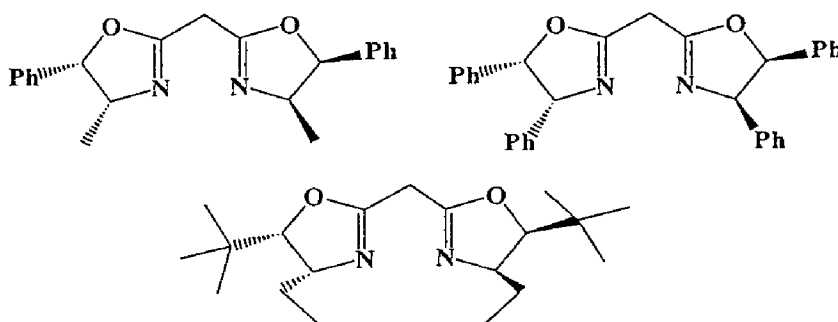
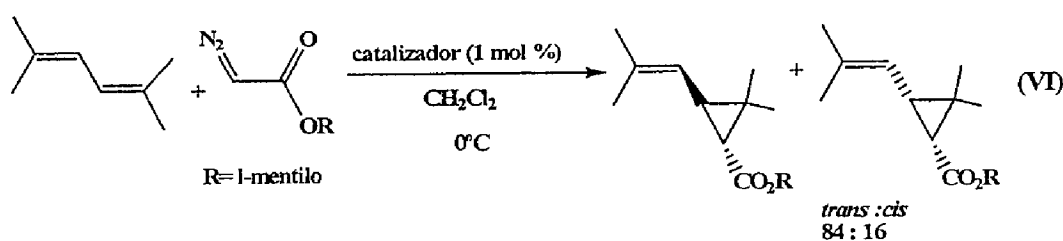
Los estudios existentes en la bibliografía que se refieren a olefinas terminales ( $\alpha$ -olefinas) son menos frecuentes que aquellos ya comentados para estireno. En lo que se refiere a la inducción diastereomérica, tan sólo unos pocos catalizadores conducen a excesos apreciables del isómero *trans*, mientras que no se conoce ningún caso de excesos diastereoméricos hacia el isómero *cis* en cantidades apreciables.

El empleo de diazocompuestos con grupos muy voluminosos (como el mentilo o el 4-metil-2,6-di-*terc*-butilfenilo, BHT) ha favorecido la formación del isómero *trans* en el caso de algunas olefinas terminales.<sup>26,40</sup> Dentro de esta clase de olefinas,

una de las más interesantes es el 2,5-dimetil-2,4-hexadieno, un dieno cuya ciclopropanación en uno de sus dos dobles enlaces conduce a la obtención del éster crisantemato (ec. V), muy utilizado en la industria de los pesticidas.

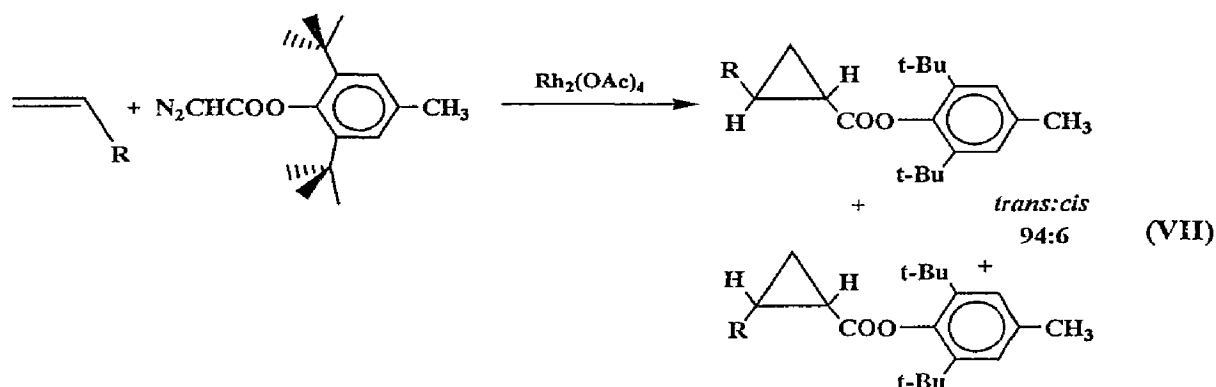


Masamune y colaboradores utilizaron un catalizador basado en cobre y el diazoacetato de mentilo para obtener una proporción 16:84 de isómeros *cis:trans* (ec. VI)<sup>41</sup> (Esquema XIII).



Esquema XIII. Ligandos bisoxazolina quirales utilizados por Masamune.

Con posterioridad, Doyle alcanzó una relación *cis:trans* 6:94 utilizando acetato de rodio como catalizador y el diazoacetato de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenilo (BDA) como fuente del carbeno<sup>40</sup> (ec. VII):

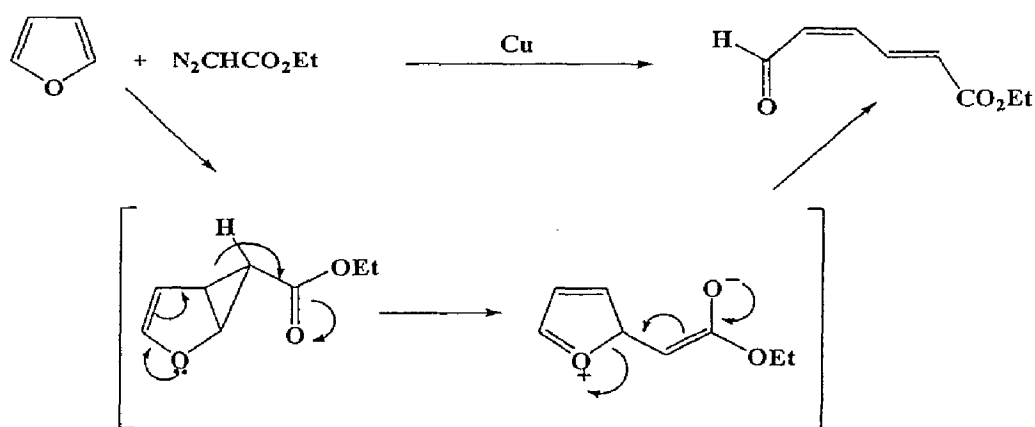


En lo que se refiere a la obtención de excesos del isómero *cis*, tan sólo en el sistema de Mezzetti ya comentado se ha descrito un exceso diastereomérico del isómero *cis* para el 2,5-dimetil-2,4-hexadieno. Sin embargo, este éxito debe calificarse de relativo, ya que el rendimiento de la transformación es sólo del 18 %.<sup>39</sup>

#### 4.4 Reacción de EDA con furanos catalizada por complejos de los metales de transición.

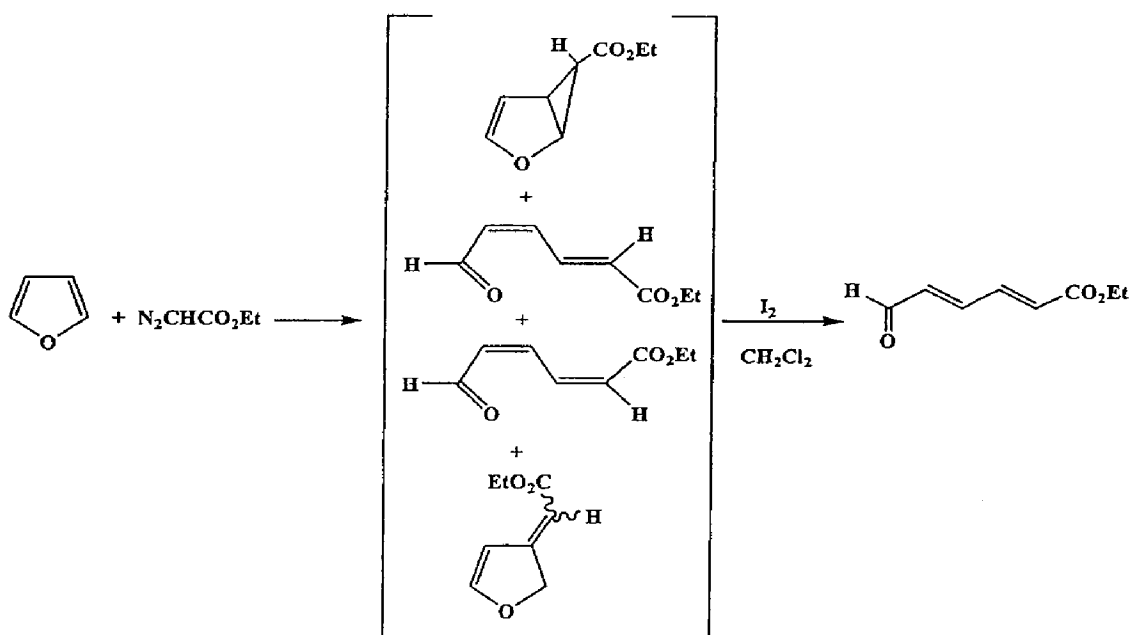
Los dobles enlaces existentes en la molécula de furano son, en principio, susceptibles de ser convertidos en anillos de tres miembros siguiendo la metodología detallada en el apartado anterior. Los primeros estudios desarrollados por Novác y Sorm utilizaron catalizadores de cobre, y EDA como diazocompuesto.<sup>42</sup>

Sin embargo, el producto mayoritario obtenido no correspondía, como podría esperarse, a la molécula bicíclica, sino a un dieno que debía provenir de un proceso de apertura del anillo con participación del átomo de oxígeno del furano (Esquema XIV). En dicha apertura podría haber tenido alguna influencia la presencia de trazas de ácido o bien el propio catalizador de cobre (cobre-bronce,<sup>42</sup> o sulfato de cobre<sup>43</sup>). De hecho, el producto bicíclico puede prepararse por medios fotoquímicos a partir de furano y EDA, para luego ser convertido en el dieno de geometría *E,Z* mediante catálisis ácida. De cualquier forma, esta ruta hacia estos dienos es bastante útil desde el punto de vista sintético, ya que la conversión desde *E,Z* hasta *E,E* (un dieno de gran utilidad ya que forma parte del esqueleto de carbono de muchos productos naturales como por ejemplo el  $\beta$ -caroteno o el retinol<sup>44</sup>) puede efectuarse en el medio de reacción.



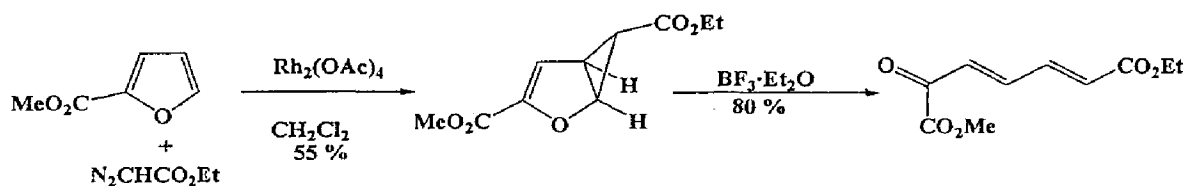
Esquema XIV

El empleo de catalizadores de Rh(II),<sup>45</sup> fundamentalmente acetato de rodio y similares, ha permitido hasta el momento realizar estas transformaciones con rendimientos más altos que con aquellos de cobre, a la vez que ha conducido al aislamiento de algunos de los ciclopropanos bicíclicos. Así, la reacción de furano y EDA en presencia de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> conduce a la formación de una mezcla de cuatro productos (Esquema XV): un compuesto bicíclico, dos dienos de cadena abierta y otro dieno cíclico. Sin embargo, toda esta mezcla de compuestos puede convertirse en un único compuesto, el isómero *E,E* del dieno, mediante un procedimiento muy simple: la adición de una disolución de yodo en diclorometano a la mezcla de aquellos.



Esquema XV

Este comportamiento es trasladable a otros furanos sustituidos: 2-metilfurano,<sup>45</sup> 2,5-dimetilfurano<sup>45</sup> y 2-n-octilfurano<sup>46</sup> pueden convertirse en los dienos *E,E* de la misma manera. Sin embargo, la existencia de grupos atrectores de electrones en el anillo de furano modifica este comportamiento. Así, el furoato de metilo se convierte, mediante reacción con EDA en presencia de acetato de rodio, en el correspondiente ciclopropano (Esquema XVI). La adición de yodo no provoca ningún cambio en este compuesto, por lo que se hace necesario emplear un ácido de Lewis como el trifluoruro de boro para convertir el compuesto bicíclico en el dieno *E,E*.



Esquema XVI

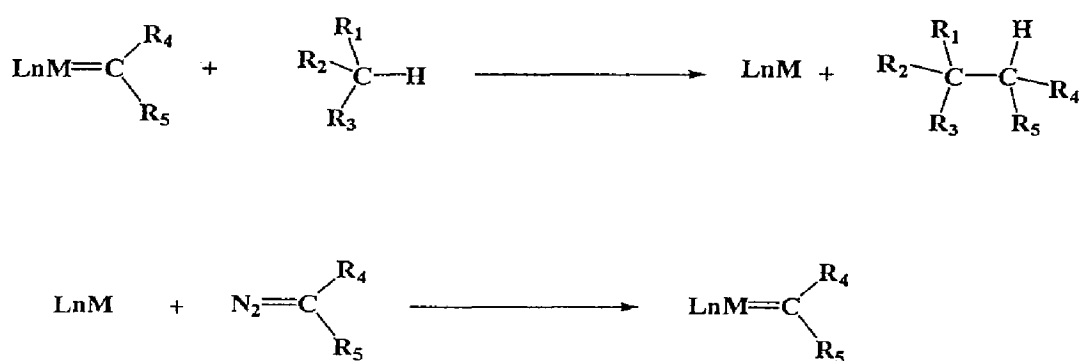
*I-5. Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces carbono—hidrógeno catalizadas por complejos de los metales de transición.*

En los albores del siglo XXI, una de las áreas de investigación de mayor interés se centra en el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan convertir sustancias simples y de bajo coste como los hidrocarburos en otras más complejas y con un alto valor añadido.<sup>47</sup> Durante las últimas décadas se ha descrito un gran número de trabajos dedicados al área de la activación de enlaces carbono—hidrógeno. Sin embargo, tamaño esfuerzo se ha visto recompensado en pocas ocasiones en lo que a sistemas catalíticos eficientes se refiere.<sup>47,48,49</sup> Ello puede ser explicado en virtud de dos motivos. En primer lugar, la energía de este tipo de enlaces es bastante alta. No en balde, el nombre de *parafina* procede de las voces latinas *parum affinis*, que significa “con ninguna o muy poca afinidad”. En segundo término, la mayoría de los esfuerzos de los investigadores han estado dirigidos hacia la que se denomina “activación clásica” de enlaces C—H. Esta activación puede describirse como una inserción (formal) del centro metálico en el enlace carbono—hidrógeno, con la correspondiente formación de un enlace metal—hidruro y otro metal—carbono, lo que supone en sí la definición de un compuesto organometálico (ec. VIII). Pero estos dos enlaces confieren una estabilidad termodinámica a este

complejo de tal magnitud que en muy pocas ocasiones ha sido posible modificarlos y volver a reintegrar ambos fragmentos, ya modificados, para construir así un ciclo catalítico.

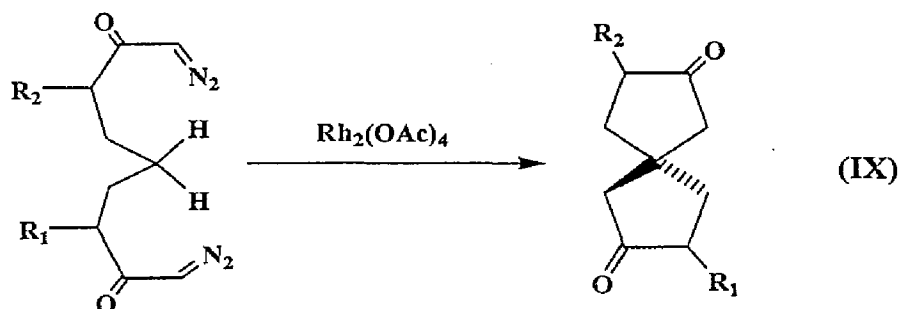


Una ruta alternativa para la activación catalítica tendría que evitar la formación de aquellos enlaces. Esta ruta podría basarse en la reacción de una especie metalocarbénica con el enlace C—H que se quiere modificar, que generase un nuevo enlace carbono—carbono y liberase el centro metálico. La formación del intermedio metalocarbénico podría llevarse a cabo mediante la ya comentada reacción de un complejo de un metal de transición y un diazocompuesto (Esquema XVII).

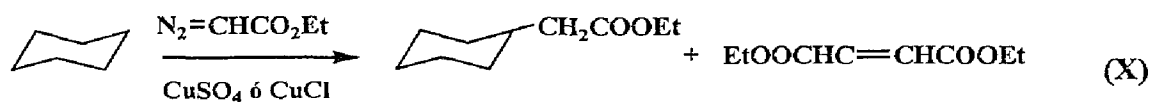


*Esquema XVII*

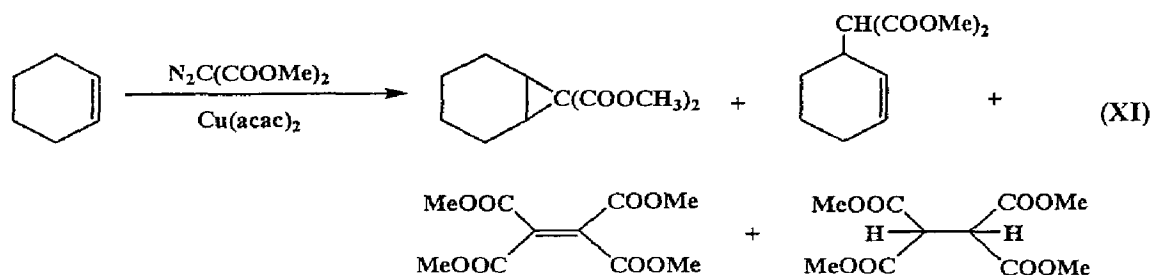
Esta vía alternativa para la funcionalización de enlaces C—H se conoce desde hace bastante tiempo. De hecho, la reacción intramolecular, en la que tanto la función diazo como el enlace C—H se encuentran en la misma molécula (ec. IX),<sup>15,50</sup> se viene empleando de forma rutinaria desde hace varias décadas.



Sin embargo, la versión intermolecular de esta metodología ha sido escasamente estudiada. Y ello a pesar de que ya en 1974, Scott<sup>51</sup> publicó la funcionalización del ciclohexano mediante la inserción del diazoacetato de etilo (EDA) en uno de sus enlaces, en un proceso catalizado por sulfato de cobre o por cloruro de cobre, con rendimientos del 24 % y 15 %, respectivamente (ec. X):



Dos años más tarde, Wulfman<sup>52</sup> empleó  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  como catalizador y diazomalonato de dimetilo como fuente de carbeno para funcionalizar el enlace C—H alílico del ciclohexeno, aunque de nuevo con bajas conversiones (ec. XI).



A principios de los años 80, Theyssié, Noels y colaboradores publicaron una serie de trabajos basados en las propiedades catalíticas del complejo  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$  para este tipo de reacciones,<sup>53</sup> observándose una mejora sustancial en los rendimientos (Tabla III), lo que desplazó al cobre en el diseño de catalizadores para estos procesos.

**Tabla III.** Rendimientos de los productos de inserción en enlaces C—H de algunos alcanos catalizada por  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$ .<sup>a</sup>

Alcano	Rend(%) <sup>b</sup>	Alcano	Rend(%) <sup>b</sup>
c- $\text{C}_5\text{H}_{10}$	50 (68 <sup>c</sup> )	n- $\text{C}_5\text{H}_{12}$	65 (92 <sup>c</sup> )
c- $\text{C}_6\text{H}_{12}$	78 (90 <sup>c</sup> )	n- $\text{C}_4\text{H}_8\text{Me}_{2-2,3}^{\text{e}}$	46 (88,12 <sup>c</sup> )
c- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Me}$	29 <sup>d</sup>	n- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Me}-2^{\text{h}}$	71 (5,25,66,4 <sup>f</sup> )
c- $\text{C}_7\text{H}_{14}$	43 (62 <sup>c</sup> )	n- $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Me}-2^{\text{i}}$	68 <sup>d</sup>
c- $\text{C}_8\text{H}_{16}$	64		

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 22°C, 100 mmol de cicloalcano o 200 mmol de n-alcano, 3 mmol de EDA,  $2-2.2 \times 10^{-3}$  mmol de catalizador. Los rendimientos están basados en EDA; tiempo de adición: 4h con jeringa automática.

<sup>b</sup> Media de al menos dos experimentos.

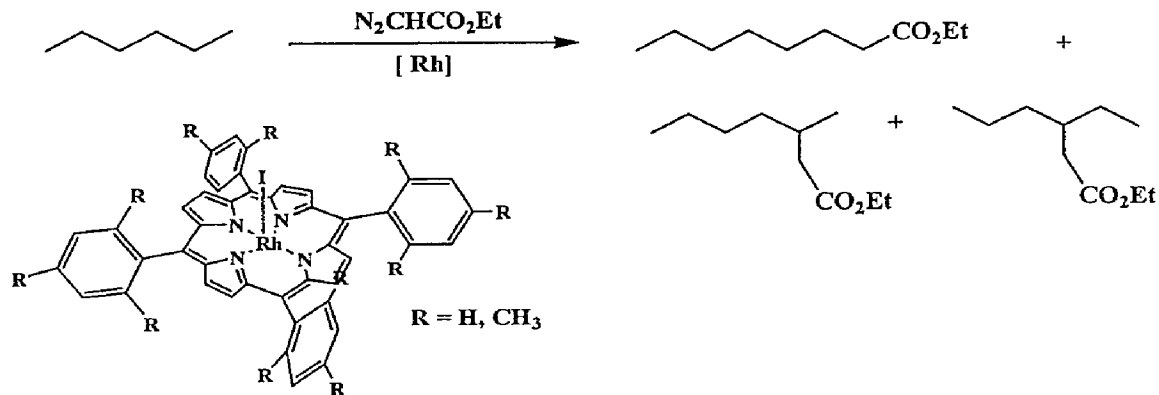
<sup>c</sup> Rendimientos optimizados al punto de ebullición del alcano.

<sup>d</sup> Mezcla de isómeros. <sup>e</sup> Inserción en C—H (%) al C-1 y C-2 respectivamente.

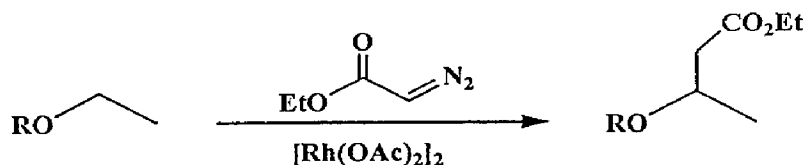
<sup>f</sup> Inserción en C—H (%) al C-1, C-2, C3 y C4 respectivamente.

<sup>g</sup> 2,3-dimetilbutano. <sup>h</sup> 2-metilbutano. <sup>i</sup> 2-metilpentano.

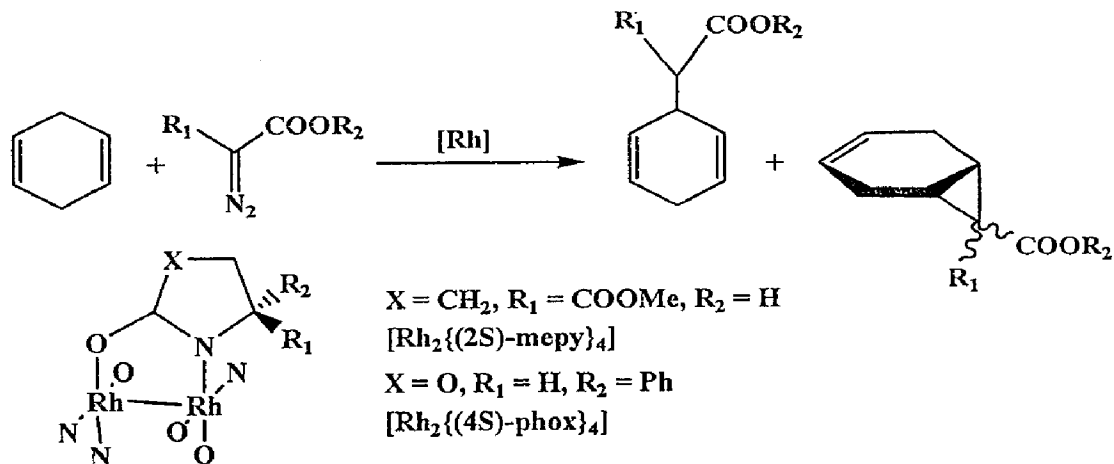
Más tarde Callot<sup>54</sup> (Esquema XVIII), Adams<sup>55</sup> (Esquema XIX) y Müller<sup>56</sup> (Esquema XX) utilizaron otros catalizadores, también basados en rodio, para funcionalizar diversos sustratos como hidrocarburos o éteres cíclicos, obteniendo rendimientos entre moderados y altos.



Esquema XVIII. Reacción de EDA con *n*-hexano catalizada por porfirinas de Rh (III).



Esquema XIX. Reacción de EDA con éteres alifáticos catalizada por  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4$ .



Esquema XX. Inserción en enlace C—H y ciclopropanación del ciclohexan-1,4-dieno por reacción con diazoésteres catalizada por compuestos de Rh (II).

A finales de los años 90, esta metodología para la funcionalización de enlaces C—H emerge de nuevo gracias a los trabajos de Davies con una serie de catalizadores de rodio quirales y determinados vinyl- y arildiazocetatos de etilo como la fuente de carbenos (Figura XVII).

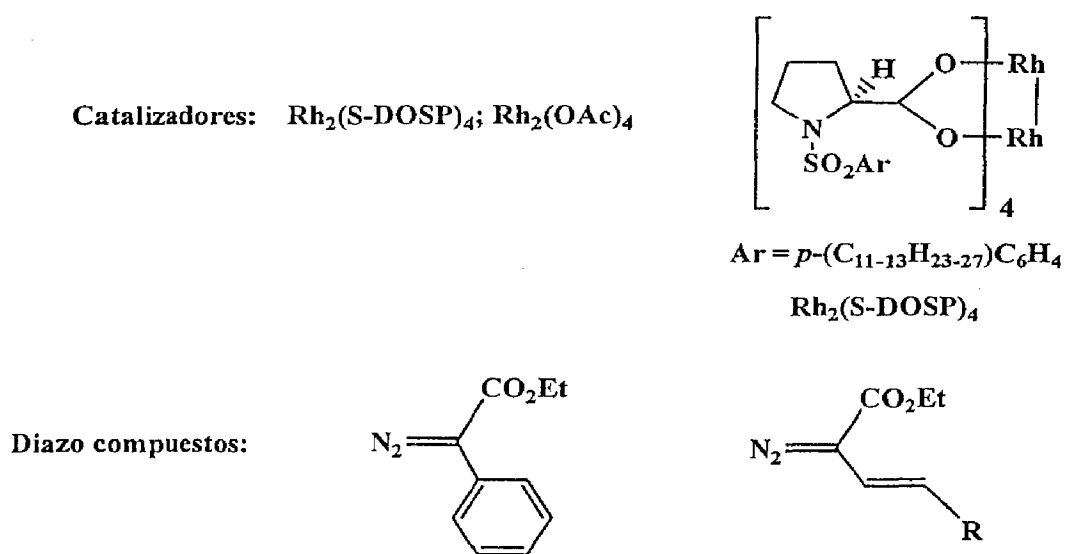


Figura XVII

Este sistema de Davies ha permitido la inserción de estas unidades carbénicas en los enlaces carbono—hidrógeno de una gran variedad de sustratos, con altos rendimientos y enantioselectividades, como es el caso de alcanos y éteres cíclicos,<sup>57</sup> pirrolidinas,<sup>58</sup> alquenos arílicos,<sup>59</sup> alcoxisilanos,<sup>60</sup> aminas protegidas con N—BOC (BOC = *terc*-butil-oxi-carbonilo),<sup>61</sup> alil-silil éteres,<sup>62</sup> o silil enol éteres<sup>63</sup> (Figura XVIII). Asimismo, Davies ha descrito una escala de reactividad relativa, tomando como referencia la reactividad del enlace carbono—hidrógeno del ciclohexano. De la misma puede observarse que los enlaces C—H ubicados en los

carbonos adyacentes a heteroátomos son mucho más reactivos que aquellos que son vecinos de otro átomo de carbono saturado.

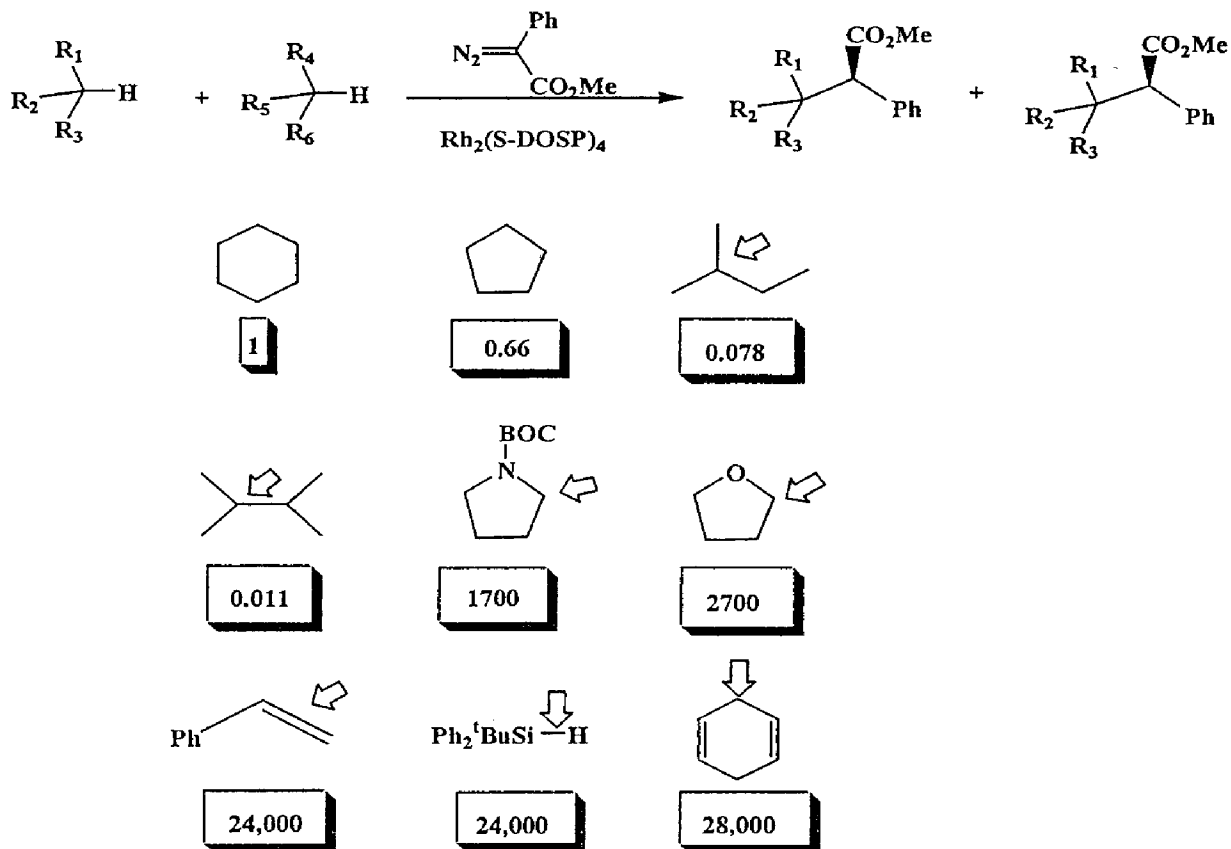
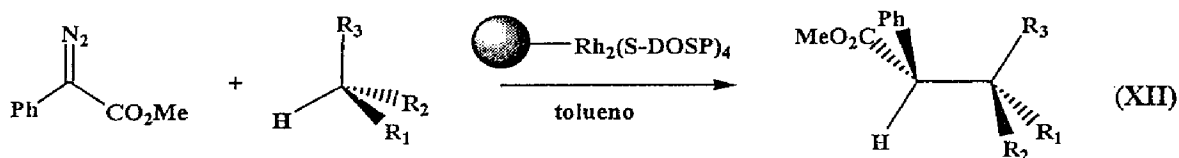


Figura XVIII. Reactividades relativas de varios sustratos.

Por último, este mismo grupo ha descrito el empleo de estos catalizadores en condiciones heterogéneas, proporcionando buenos rendimientos en la reacción de funcionalización de enlaces C—H (ec. XII).<sup>64</sup>



# II - Resultados y Discusión

*II-1 Nuevos complejos de cobre (I) con ligandos del tipo hidrotrispirazolilborato  $Tp^x$ .*

*II-2 Reacción de ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas catalizada por los complejos  $Tp^xCu$  ( $Tp^x$  = ligando homoescorpionato).*

*II-3. Funcionalización de enlaces carbono—hidrógeno mediante reacciones de inserción de diazoacetato de etilo catalizadas por complejos de cobre  $Tp^xCu$ .*

*II-4. Estudios de las variables que afectan a la reacción de inserción del EDA en los enlaces C—H del ciclohexano.*



5° to a solution of 60 g (1.2 moles) of hydrazine hydrate in 1.5 l. of ethanol. The solution was evaporated at 40° (20 mm), yielding a white solid which was recrystallized from toluene. Two crops, 148 and 13 g, were obtained for a total yield of 72%. The material was purified further by sublimation and melted at 133–135°. *Anal.* Calcd for  $C_4H_7F_3N_3O$ : C, 25.0; H, 2.50; F, 47.5. Found: C, 24.9; H, 2.75; F, 47.3.

B. The above product (173 g, 0.72 mole) was melted and heated with stirring as water distilled slowly. After cessation of water evolution, the temperature rose and a material boiling at 147–149° (1 mm) came over and solidified. It melted at 84°, had an unpleasant, pungent odor, and sublimed with great ease. *Anal.* Calcd for  $C_4H_7F_3N_3$ : C, 29.4; H, 0.98; F, 56.0; mol wt, 204. Found: C, 29.3; H, 1.20; F, 56.2; mol wt (cryoscopic in benzene), 208.

Trimethylamine 3,5-Bis(trifluoromethyl)pyrazole-1-borane. A mixture of 3,5-bis(trifluoromethyl)pyrazole (20.4 g, 0.100 mole) and trimethylamine borane (7.3 g, 0.10 mole) was refluxed over-

night in 150 ml of toluene. The solvent was distilled at atmospheric pressure leaving an oil. On vacuum distillation there was obtained 21.4 g (76%) of product, bp 88° (1 mm). *Anal.* Calcd for  $C_6H_9BF_6N_3$ : C, 34.9; H, 4.37; F, 41.5; N, 15.3. Found: C, 35.2; H, 4.47; F, 42.2; N, 15.2.

The infrared spectrum has a  $BH_2$  multiplet in the 2600-cm<sup>-1</sup> region. The nmr spectrum shows two singlets at  $\tau$  3.12 and 7.41 with relative intensity of about 1:9.

4,4,5,5-Tetraethyl-*cis*-triazabole. A mixture of 13.8 g of 1,2,3-triazole and 28 ml of triethylborane (both 0.2 mole) in 250 ml of xylene was stirred and refluxed overnight. The solution was evaporated to dryness, and the residue was sublimed *in vacuo*. The product was obtained, after recrystallization from heptane and resublimation, in 14-g (30%) yield. It melts at 163–164°. *Anal.* Calcd for  $C_{10}H_{14}B_2N_3$ : C, 52.5; H, 8.77; N, 36.7. Found: C, 52.5; H, 8.66; N, 31.2.

The nmr spectrum has a single sharp peak at  $\tau$  1.74 and a multiplet around  $\tau$  9.35 with relative intensities 1:5.

## Boron-Pyrazole Chemistry. II. Poly(1-pyrazolyl)borates

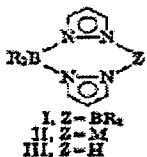
S. Trofimenko

Contribution No. 1268 from the Central Research Department, Experimental Station, E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware 19898.

Received January 5, 1967

**Abstract:** Alkali metal dihydrobis(1-pyrazolyl)borates, hydrotris(1-pyrazolyl)borates, and tetrakis(1-pyrazolyl)borates have been prepared from alkali metal borohydrides and pyrazole. The first two are parent compounds, each representing a new class of chelating agents. Dihydrobis(1-pyrazolyl)borates are uninegative bidentate ligands and react with divalent transition metal ions forming aquato-planar or tetrahedral chelates, while hydrotris(1-pyrazolyl)borates are uninegative tridentates yielding octahedral coordination compounds. A study of the solvent and cation dependence in the nmr spectra of poly(1-pyrazolyl)borate ions permitted assignment of the 3-H and 3-H doublets. All alkali metal poly(1-pyrazolyl)borates can be converted to isolable free acids of moderate stability. The synthesis and properties of representative compounds are described.

It has been shown recently<sup>1,2</sup> that when a  $BR_2$  group acts as a bridging unit between two pyrazole nuclei, several new classes of boron compounds are obtained, depending on the nature of the second bridging unit.<sup>3</sup> When that unit, Z, is  $BR_2$ , then the resulting structure is a pyrazobole (I). When Z is a metal or onium ion, the compound belongs to the class of poly(1-pyrazolyl)borates (II). Finally, when Z is a hydrogen bridge, we have the corresponding free acid (III).



Pyrazoboles (I) are neutral heterocycles that may be regarded as dimers of an intermediate dihydroboryl-pyrazole (for R = H) fragment. On the other hand,

- (1) S. Trofimenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1842 (1966).
- (2) S. Trofimenko, *ibid.*, **89**, 3165 (1967).
- (3) One could, of course, view this field from the aspect of a bidentate pyrazolyl group acting as a bridge between two  $BR_2$  groups or between  $BR_2$  and a metal ion. Analogies in the former case are numerous with hydrogen, dialkylamino, alkylmercapto, and other groups acting as bridges. To the latter belong the few examples of hydrogen-bridged metal borohydrides: B. D. James, R. K. Nanda, and M. G. H. Warrilidge, *J. Chem. Soc., Ser. A*, 112 (1956), and references cited therein.

poly(1-pyrazolyl)borates belong to the class of uninegative tetrasubstituted boron compounds which hitherto have been known only as salts. Of these, there are only a few examples of  $[BR_2R'_2 \dots]^-$  species containing a B-N bond, N being an amino, pyrrolyl, or indolyl group. None of these has displayed any unusual properties.<sup>4-6</sup>

By contrast, poly(1-pyrazolyl)borates not only exhibit remarkable hydrolytic and oxidative stability but are excellent chelating agents for a wide range of transition metals and provide for the first time examples of isolable, albeit hydrated, free acids,  $H[BR_2R'_2 \dots]$ . This paper is concerned with the synthesis and properties of the two parent ligands, dihydrobis(1-pyrazolyl)borates<sup>7</sup> and hydrotris(1-pyrazolyl)borates,<sup>8</sup> and their free acids and diverse salts and chelates derived therefrom. Although tetrakis(1-pyrazolyl)borates<sup>9</sup> are, in terms of coordinating ability, merely a substituted variant of tris(1-pyrazolyl)borates, they will be covered

- (4) C. A. Kraus and W. W. Hayes, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3776 (1933).
- (5) C. A. Kraus, *Nachr.*, **13**, 213 (1936).
- (6) J. E. Smith and C. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2751 (1951).
- (7) H. S. Turner and R. J. Warrus, *Proc. Chem. Soc.*, 69 (1962).
- (8) V. A. Sazonova and V. I. Karpov, *Zh. Obshch. Khim.*, **33**, 3313 (1963).
- (9) For the sake of brevity the dihydrobis(1-pyrazolyl)borate, hydrotris(1-pyrazolyl)borate, and tetrakis(1-pyrazolyl)borate ions will be written as  $H_2B(pz)_2^-$ ,  $HB(pz)_3^-$ , and  $B(pz)_4^-$ , respectively, "pz" denoting the 1-pyrazolyl fragment.

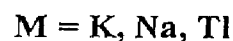
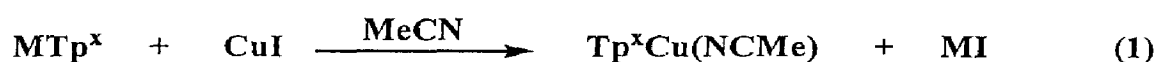
*Journal of the American Chemical Society* | 89:13 | June 21, 1967

Primera página del primer artículo de Trofimenko sobre ligandos trispirazolilboratos, y algunos de sus derivados de cobre (referencia 13a de esta Memoria).



## *II-1. Nuevos complejos de cobre (I) con ligandos del tipo hidrotspirazolilborato $Tp^x$ .*

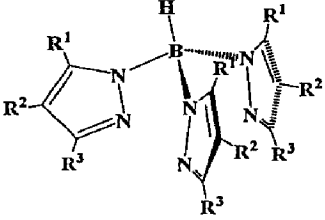
Como se ha comentado en la Introducción de esta Memoria, se ha descrito un número apreciable de complejos de cobre (I) con ligandos  $Tp^x$ . Como continuación de una línea de investigación en nuestro grupo basada en el empleo del complejo  $Tp^x Cu$  como catalizador para la transferencia de unidades carbeno o nitreno a sustratos insaturados, se decidió abordar la síntesis de complejos de igual formulación, con distintos ligandos  $Tp^x$ , que presentaran distintas características electrónicas y estéricas. El procedimiento experimental empleado fue similar al descrito para aquel complejo,<sup>12b</sup> haciendo reaccionar una sal del ligando  $Tp^x$  con yoduro de cobre (ec. 1). El empleo de acetonitrilo como disolvente ha permitido, en algunos casos, aislar el correspondiente aducto de dieciocho electrones  $Tp^x Cu(NCMe)$ , aunque durante la cristalización de los mismos el ligando acetonitrilo puede ser sustituido por una molécula de otro disolvente.



La Tabla 1 muestra los ligandos empleados así como los productos obtenidos tras el aislamiento, que han sido caracterizados mediante estudios espectroscópicos de IR y RMN, así como mediante su análisis elemental. Los datos de estos estudios se

recogen en la sección Métodos Experimentales de esta Memoria, excepto los correspondientes a los derivados de  $Tp^{Cy}$  y  $Tp^{Ph}$ , que ya han sido descritos en una Tesis Doctoral anterior a ésta.<sup>65</sup>

Tabla 1. Nuevos complejos de Cu(I) con ligandos  $Tp^x$ .

	Ligando	Complejo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
	$Tp^{Br^3}$	$Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$	Br	Br	Br
	$Tp^{Cy}$	$Tp^{Cy}Cu(NCMe)$	H	H	Cy
	$Tp^{Cy,4Br}$	$Tp^{Cy,4Br}Cu$	H	Br	Cy
	$Tp^{Ph}$	$Tp^{Ph}Cu(NCMe)$	H	H	Ph
	$Tp^{Ph,4Me}$	$Tp^{Ph,4Me}Cu(OEt_2)$	H	Me	Ph
	$Tp^{Ph,4Et}$	$Tp^{Ph,4Et}Cu$	H	Et	Ph
	$Tp^{Ph,4Pr}$	$Tp^{Ph,4Pr}Cu \cdot \frac{1}{2}(CH_2Cl_2)$	H	Pr	Ph
	$Tp^{Np}$	$Tp^{Np}Cu$	H	H	Np
	$Tp^{\alpha-Nt}$	$Tp^{\alpha-Nt}Cu(OEt_2)$	H	H	$\alpha-Nt$

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear muestran, en todos los casos, una equivalencia de los tres anillos de pirazol unidos al átomo de cobre, tanto en los espectros de  $^1H$  como en los de  $^{13}C\{^1H\}$ . Como ejemplo representativo, en las Figuras 1 y 2 se muestran los espectros de RMN, de una y dos dimensiones, correspondientes al complejo  $Tp^{\alpha-Nt}Cu(OEt_2)$  ( $\alpha-Nt = \alpha$ -naftilo):

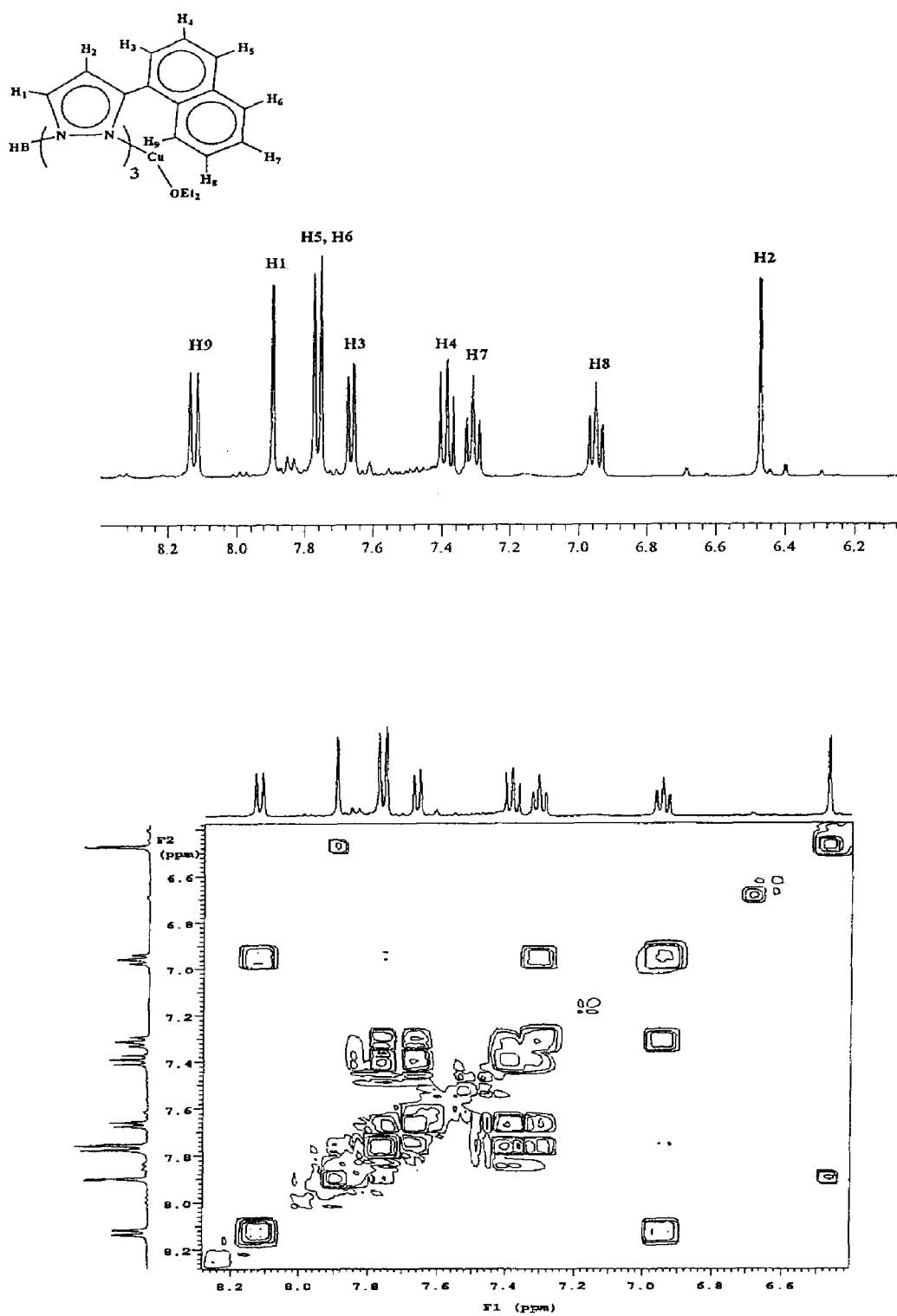


Figura 1. Espectros de RMN de  $^1H$  y g-COSY del complejo  $Tp^{\alpha-N1}Cu(OEt_2)$ .

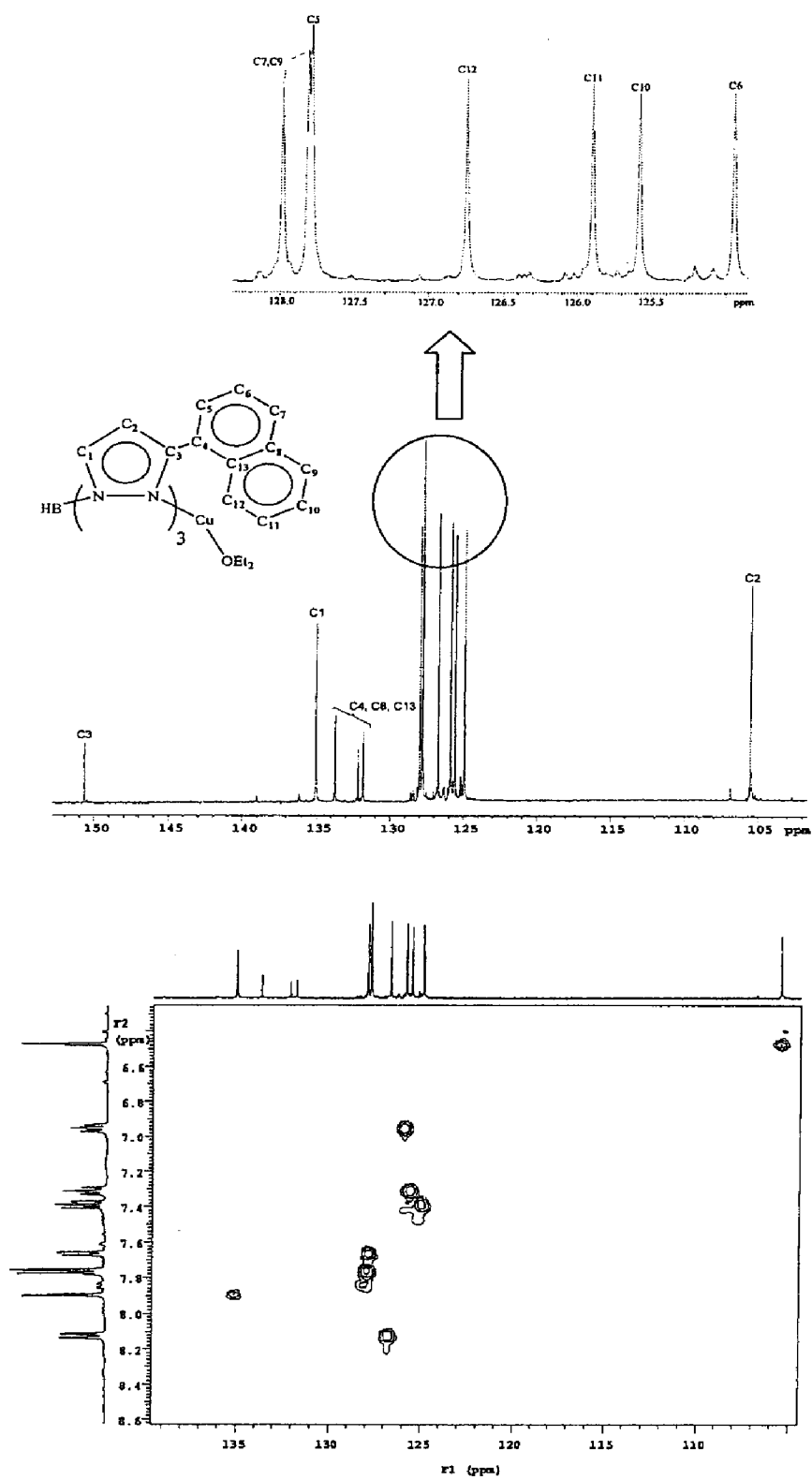


Figura 2. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y g-HSQC del complejo  $\text{Tp}^{\alpha-\text{Ni}}\text{Cu}(\text{OEt}_2)$ .

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se pueden observar dos dobletes correspondientes a los seis protones de los tres anillos equivalentes de pirazol, asignados como H1 y H2 en la Figura 1, centrados a  $\delta$  7.89 y 6.47 ppm, respectivamente ( $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), y un conjunto de señales que se han asignado, mediante experimentos de doble dimensión, a los 7 protones del grupo naftilo (ver Métodos Experimentales). De manera análoga, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se observan 3 señales correspondientes a los 9 carbonos de los anillos de pirazol con desplazamientos químicos similares a los encontrados en otros complejos de cobre con ligandos de tipo trispirazolilborato<sup>12</sup> (105.5 para C2, 135.0 para C1 y 150.6 para C3), así como un conjunto de 10 resonancias correspondientes a los carbonos de los anillos de naftilo (ver Métodos Experimentales). Por último, en el espectro de  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  aparece una única señal ancha centrada a -2.3 ppm, que se convierte en un doblete cuando se registra el espectro de  $^{11}\text{B}$  acoplado a protón, lo que pone de manifiesto de forma inequívoca la presencia de un ligando de tipo trispirazolilborato. En buen acuerdo con ello, el espectro de IR de este complejo muestra una absorción centrada a 2448  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a  $\nu_{\text{B-H}}$ . Todos estos datos sugieren la existencia de un modo de coordinación  $\kappa^3$ , o trihapto, de los ligandos  $\text{Tp}^x$  en las moléculas de estos compuestos.

Siguiendo una metodología similar, se han caracterizado todos los complejos que aparecen en la Tabla 1, cuyos datos espectroscópicos y analíticos se detallan en el capítulo de Métodos Experimentales de esta Memoria. A modo de ejemplo, en la Tabla 2 se recogen dos series de valores de dos parámetros para la serie de

complejos estudiada: el desplazamiento químico de  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  y el valor de  $\nu_{\text{B-H}}$  en el espectro de IR. Con la excepción del derivado de perbromo, el resto de complejos presenta valores muy similares en ambos casos.

Tabla 2. Valores de  $\delta^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  (ppm) y  $\nu(\text{B-H})$  ( $\text{cm}^{-1}$ ).

	$\delta^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$	$\nu(\text{B-H})$
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$	-6.2	2579
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{NCMe})$	-2.8	2426
$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}\text{Cu}$	-3.2	2452
$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$	-2.2	2426
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Me}}\text{Cu}(\text{OEt}_2)$	-2.8	2465
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}$	-2.8	2440
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}\text{Cu} \cdot \frac{1}{2}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$	-2.8	2443
$\text{Tp}^{\text{NP}}\text{Cu}$	-3.1	2415
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Ni}}\text{Cu}(\text{OEt}_2)$	-2.3	2448

### 1.1 Estructuras cristalinas de los compuestos $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

Para confirmar la propuesta de una geometría trihapto del ligando  $\text{Tp}^x$  se han llevado a cabo estudios de difracción de rayos X con cristales únicos de los derivados de  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Cy}}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ . Estos estudios han sido realizados de forma independiente a esta Tesis Doctoral por la Dra. Marta Martín de la Universidad de Zaragoza. De esta forma ha sido posible conocer la estructura en el estado sólido de las moléculas de los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$  ( $\text{Tp}^x = \text{Tp}^{\text{Br}_3}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Cy}}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ ). Los resultados obtenidos en los tres casos indican una geometría similar alrededor del átomo de cobre, con los cuatro átomos de nitrógeno donadores (tres del ligando  $\text{Tp}^x$  y uno del acetonitrilo) dispuestos en los vértices de un tetraedro distorsionado, en el que el metal ocupa el centro del mismo. La

Figura 3 muestra los diagramas ORTEP de las moléculas de estos tres compuestos, y las principales distancias y ángulos de enlace se recogen en la Tabla 3.

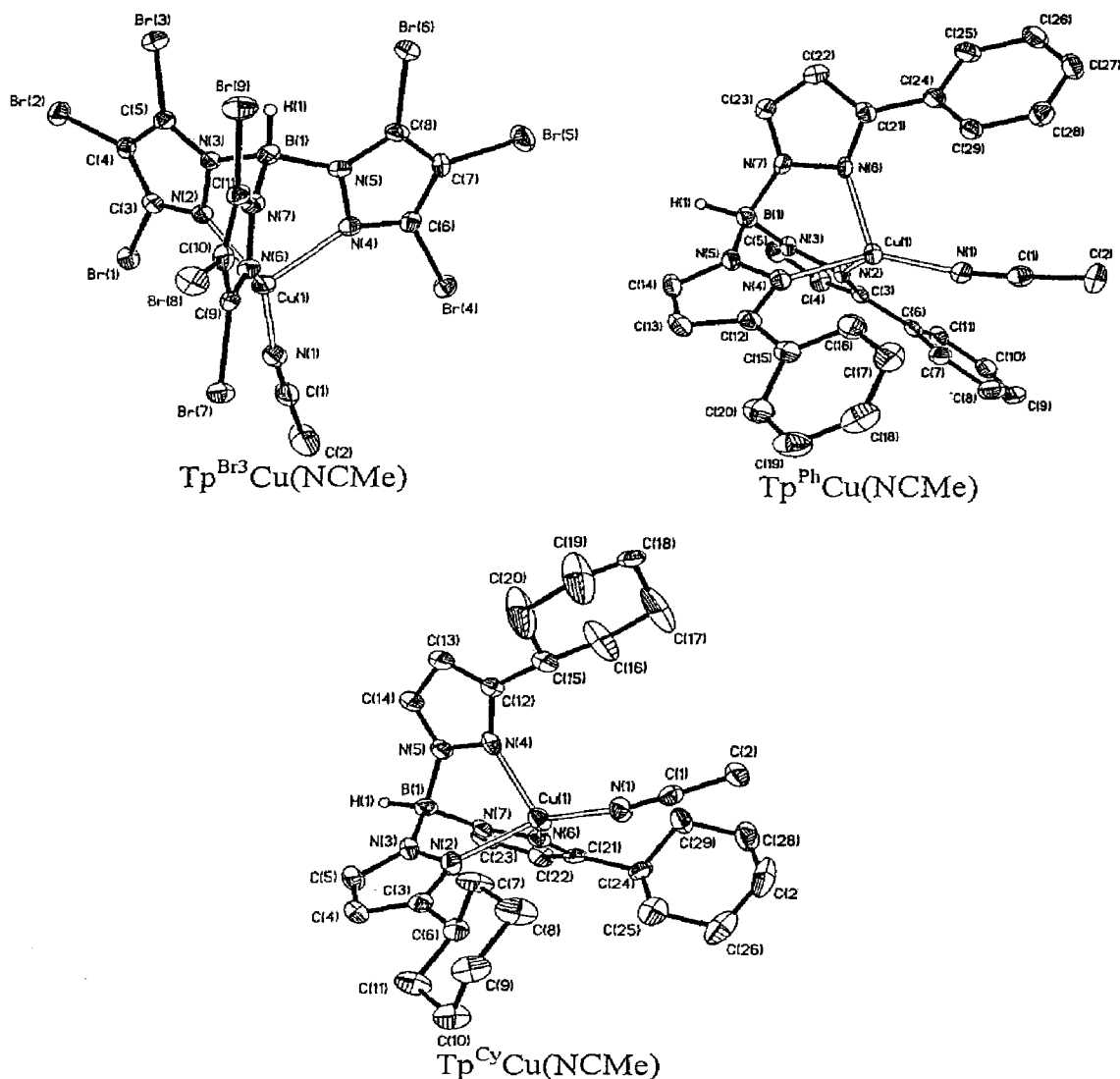


Figura 3. Perspectiva ORTEP de las moléculas de  $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

En los tres casos se observa un cierto alejamiento de la simetría  $C_{3v}$ , en buen acuerdo con lo ya descrito por Tolman y colaboradores para el compuesto  $\text{Tp}^{\text{CF}_3, \text{CH}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .<sup>66</sup> La observación de valores sensiblemente distintos para las distancias  $\text{Cu}-\text{N}_{\text{pirazol}}$  (2.053-2.090 Å para  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ , 2.060-2.143 Å para  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ ,

2.045-2.115 Å para  $\text{Tp}^{\text{Cy}}$ ) supone la desaparición de la geometría ideal  $\text{C}_{3v}$  y la consiguiente distorsión de la misma. Esta distorsión es también apreciable en la posición de la molécula de acetonitrilo coordinada, que queda fuera del eje ideal determinado por los átomos de boro y cobre. Las distancias Cu—N1 son también similares a las del complejo descrito por Tolman (1.875(5) Å), siendo la menor de las tres las correspondientes al derivado del ligando perbromado (1.873(4) Å).

**Tabla 3.** Principales distancias (Å) y ángulos de enlace ( $^\circ$ ) de los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

	$\text{Tp}^{\text{Br}3}$	$\text{Tp}^{\text{Ph}}$	$\text{Tp}^{\text{Cy}}$
<b>Cu-N1</b>	1.873(4)	1.887(2)	1.881(4)
<b>Cu-N2</b>	2.085(4)	2.143(2)	2.045(4)
<b>Cu-N4</b>	2.090(3)	2.060(2)	2.077(4)
<b>Cu-N6</b>	2.053(3)	2.076(2)	2.115(4)
<b>N1-C1</b>	1.126(5)	1.140(3)	1.132(5)
<b>C1-C2</b>	1.468(7)	1.456(4)	1.466(6)
<b>N1-Cu-N2</b>	126.98(15)	119.63(9)	136.12(16)
<b>N1-Cu-N4</b>	116.00(15)	131.13(9)	113.33(16)
<b>N1-Cu-N6</b>	130.21(14)	119.84(9)	121.40(17)
<b>N6-Cu-N4</b>	89.69(13)	92.94(8)	91.44(15)
<b>N2-Cu-N4</b>	90.28(13)	90.75(8)	91.81(15)
<b>N6-Cu-N2</b>	92.09(13)	93.12(8)	91.57(15)
<b>C1-N1-Cu</b>	172.1(4)	177.1(3)	169.7(4)

Por último, dentro de este breve apartado estructural, conviene hacer un comentario acerca del derivado de  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ . Como se aprecia en la Figura 3, los anillos de fenilo se encuentran ligeramente desplazados del plano que forma cada anillo de pirazol al que se encuentran unidos. Este pequeño ángulo contrasta con el encontrado por Tolman para el derivado de mesitilo

$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ ,<sup>66</sup> en el que los sustituyentes mesitilo se disponen ortogonalmente al plano del anillo de pirazol. Esta diferencia origina un cambio sustancial en el hueco disponible alrededor del átomo de cobre, que probablemente tendrá sus consecuencias cuando estos compuestos se empleen como catalizadores.

### 1.2 Derivados carbonílicos $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}(\text{CO})$ .

Una forma comúnmente empleada para evaluar las capacidades electrónicas de los ligandos  $\text{Tp}^{\text{x}}$  consiste en la observación de los valores de  $\nu(\text{CO})$  en los complejos  $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}(\text{CO})$ . Estos compuestos se generan muy fácilmente mediante el burbujeo de monóxido de carbono a través de sus disoluciones. Como quiera que ya se conoce un número apreciable de estos compuestos,<sup>14</sup> y que la mayoría sufren procesos fluxionales en disolución, tan sólo se ha estimado conveniente generar estos compuestos para su estudio mediante espectroscopia IR, con los resultados que se muestran en la Tabla 4. Los datos entran dentro del rango de frecuencias de los complejos similares ya descritos. En buen acuerdo con estos, el derivado perbromado presenta el mayor valor, como consecuencia de la naturaleza electrón-atrayente del bromo. Por el contrario, los derivados alquílicos de ciclohexilo o de neopentilo proporcionan los valores más bajos de frecuencia, también en el sentido esperado. Por último, los complejos con sustituyentes aromáticos desplazan las frecuencias hacia valores más altos, en comparación con los derivados alquílicos, aunque sin alcanzar el umbral de los  $2100\text{ cm}^{-1}$ , para lo cual parece ser

necesario el concurso de sustituyentes muy electronegativos como el bromo o el flúor. Asimismo, los derivados de mesitilo y de fenilo presentan valores muy similares de  $\nu(\text{CO})$ , 2079 y 2080  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Por ello, puede suponerse que los complejos derivados de estos dos ligandos cuentan con un centro metálico muy parecido en lo que a densidad electrónica se refiere, aunque el entorno geométrico en ambos caso sea sensiblemente distinto, como se ha comentado en el apartado anterior.

**Tabla 4.** Valores de  $\nu(\text{CO})$  en los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ .

	$\nu(\text{CO})$
$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{CO})$	2110
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{CO})$	2061
$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}\text{Cu}(\text{CO})$	2068
$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{CO})$	2080
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Me}}\text{Cu}(\text{CO})$	2072
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}(\text{CO})$	2073
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}\text{Cu}(\text{CO})$	2074
$\text{Tp}^{\text{Np}}\text{Cu}(\text{CO})$	2065
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu}(\text{CO})$	2082

In a number of instances,<sup>2</sup> ready halogenation of chlorins has been observed, but it has been assumed that the reactions involve substitution at the 7 or 8 positions. Although these cases deserve reinvestigation in detail, there can now be little doubt that the views previously advanced are erroneous, and that the products of these reactions are  $\gamma$  or  $\delta$  halogenated derivatives.

This work was generously supported by the National Institutes of Health.

(2) (a) H. Fischer and K. Herzig, *Ann.*, **539**, 256 (1937); (b) H. Fischer and E. A. Diehl, *ibid.*, **517**, 334 (1941); (c) H. Fischer, H. Kobermann and F. Hecht, *ibid.*, **78**, 1778 (1942); (d) H. Fischer and P. Daldy, *Ann.*, **483**, 81 (1943); (e) H. Fischer and F. Gerner, *ibid.*, **509**, 77 (1944).

CONVERSE MEMORIAL LABORATORY  
HARVARD UNIVERSITY  
CAMBRIDGE 38, MASSACHUSETTS

R. B. WOODWARD  
VINCO SKARIC

#### INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF UNSATURATED DIAZOKETONES

Sir:

The intermolecular reaction of diazoketones with olefins has been described by Sorm and his collaborators.<sup>1</sup>

So far as we are aware the *intramolecular* counterpart of this reaction has not yet been reported. We were interested in exploring the feasibility of such a reaction for the synthesis of [0,1,4]bicycloheptane derivatives and have succeeded in synthesizing [0,1,4]bicycloheptanone-2 (III), one of the simplest substances that might be prepared by the "3<sup>o</sup> diazoketone" route.

Pure 5-hexenoic acid (I) was prepared from 4-penten-1-ol<sup>2</sup> via the corresponding bromide and nitrile.<sup>3</sup> The unsaturated acid was transformed into its acid chloride by reaction with oxalyl chloride in benzene at room temperature, and the acid chloride was converted, without distillation, into its diazoketone (II).

The diazoketone (5 g.) was refluxed for eleven hours in 250 ml. of cyclohexane in the presence of 0.5 g. of copper bronze. Shorter time led to incomplete reaction as evidenced by the presence of diazoketone in the mixture (infrared). Distillation gave 2.5 g. of a fraction boiling at 74–76° (8 mm.). This consisted mainly (see below) of the desired [0,1,4]bicycloheptanone-2 but was not completely homogeneous, as shown by the presence of two absorption bands in the carbonyl region of the infrared and by gas chromatography. The latter (5 ft. silicone column, 150°) showed the product to be contaminated with about 20% of a substance with absorption at 5.85  $\mu$  in the infrared. The pure III from the chromatogram had its carbonyl absorption at 5.96  $\mu$ ,  $\lambda_{max}^{KBr}$  220 m $\mu$  and 275 m $\mu$  ( $\epsilon$  34),<sup>4</sup> and gave its 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 158° (calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 53.79; H, 4.86; N, 19.30. Found: C, 53.90; H, 4.99; N, 19.47). The same 2,4-dinitrophenylhydrazone was obtained before

(1) F. Sorm and J. Novak, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **22**, 1836 (1957); F. Sorm and J. Ratuský, *ibid.*, **28**, 487 (1963); F. Sorm and J. Novak, *ibid.*, **33**, 1126 (1968).

(2) R. Paul and H. Narmann, *Bull. soc. chim.*, 484 (1943).

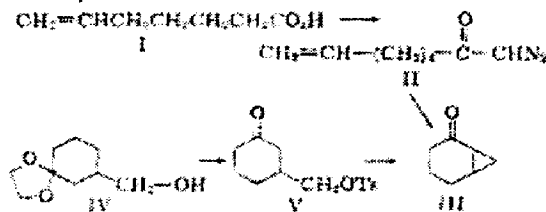
(3) F. B. LaForge, N. Green and W. Gesseler, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 5709 (1948).

(4) Cf. A. Sandóval, G. Roschbrunn and C. Djerassi, *ibid.*, **79**, 2961 (1957).

gas chromatography in 75% yield. The ultraviolet absorption spectrum of this derivative had  $\lambda_{max}^{KBr}$  370 m $\mu$  as anticipated (cf. 2,4-dinitrophenylhydrazone of acetylcyclopropane:  $\lambda_{max}^{KBr}$  371 m $\mu$ ). The n.m.r. spectrum of III showed absorption due to two non-equivalent hydrogens of the cyclopropane methylene at  $\tau$  ca. 8.9 (lowered by conjugation with the carbonyl).

Unambiguous confirmation of the structure of our [0,1,4]bicycloheptanone-2 was obtained by an independent synthesis. Catalytic hydrogenation (rhodium-charcoal) of *m*-hydroxybenzoic acid, then esterification and oxidation with chromic acid-acetic acid-sulfuric acid, gave the known<sup>5</sup> ethyl 3-oxocyclohexanecarboxylate. Ketalization with ethylene glycol and reduction with lithium aluminum hydride gave the ketal of 3-oxocyclohexanemethanol (IV) b.p. 116–124° (0.2 mm.) (found: C, 62.32; H, 9.43). Reaction of IV with *p*-toluenesulfonyl chloride in pyridine and deketalization with aqueous methanolic hydrochloric acid produced the tosylate of 3-oxocyclohexanemethanol (V); 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 118° (found: C, 52.21; H, 4.99).

Cyclization of the keto tosylate V with sodium hydride<sup>7</sup> in tetrahydrofuran gave, in low yield, the bicyclic ketone III; 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 162–163°, undepressed by the sample from the diazoketone decomposition. The infrared spectra of the ketones made by the two routes were essentially identical, and so were the characteristic n.m.r. spectra.



(5) D. H. R. Barton, T. Bruce and A. S. Lindsey, *J. Chem. Soc.*, 2210 (1952).

(6) G. K. Kamppa, T. Hira, W. Robinson and S. Beckmann, *Ann.*, **521**, 242 (1936).

(7) Cf. N. A. Nelson and G. A. Mortimer, *J. Org. Chem.*, **23**, 1548 (1957).

THE CHANDLER LABORATORY  
COLUMBIA UNIVERSITY  
NEW YORK 27, NEW YORK

GILBERT STORK  
JACQUELINE FICINI

RECEIVED OCTOBER 20, 1961

#### THE STRUCTURE OF INDOLMYCIN

Sir:

We wish to propose structure 1 for indolmycin, previously designated PA-155A.<sup>1,2</sup> This antibiotic is the first example of a new structural type.

Indolmycin was isolated from a culture of *Schizopharyces albus*<sup>3</sup> and some of its properties have been described.<sup>1,2</sup> The compound has the molecular formula C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and an ultraviolet absorption spectrum closely resembling that of tryptophan.

(1) W. S. Marsh, A. L. Garretson and E. M. Waud, *Antibiotics and Chemotherapy*, **10**, 316 (1960).

(2) K. V. Rao, *ibid.*, **10**, 313 (1960).

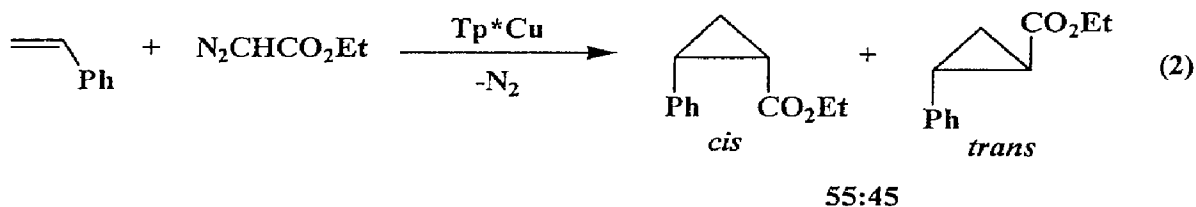
(3) A. R. Euglish, T. J. McBride, *ibid.*, in press.

Artículo de Stork donde se describen los primeros ejemplos de ciclopropanación mediante el empleo de catalizadores de metales de transición. (referencia 24 de esta Memoria).



**II-2. Reacción de ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas catalizada por los complejos  $Tp^x Cu$  ( $Tp^x$  = ligando homoescorpionato).**

Con anterioridad al comienzo de esta Tesis Doctoral, nuestro grupo de investigación ya había demostrado las capacidades catalíticas<sup>67,68</sup> de los complejos  $Tp^*Cu(C_2H_4)$  y  $[Tp^*Cu]_2$  ( $Tp^*$  = hidrottris(3,5-dimetilpirazolil)borato) para la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo (EDA) como fuente del fragmento  $:CHCO_2Et$  (ec. 2). Esta reacción originaba una mezcla de dos diastereoisómeros *cis* y *trans*, en la que aquél se obtenía con un ligero exceso diastereomérico (55:45, *cis:trans*).



Como ya se ha comentado en la Introducción, el número de catalizadores de ciclopropanación selectivos hacia el isómero *cis*-ciclopropano es muy bajo, por lo que se consideró de interés investigar la actividad catalítica que otros complejos similares de fórmula general  $Tp^x Cu$  podrían presentar para esta transformación. La disponibilidad de un número apreciable de ligandos  $Tp^x$  con distintos grupos unidos a los anillos de pirazol posibilita, en

principio, el estudio de la influencia de tales sustituyentes en la actividad catalítica de los complejos de cobre, así como un posible ajuste de los mismos para optimizar la relación *cis:trans* de los ciclopropanos obtenidos.

En una primera aproximación, se evaluó la actividad catalítica de los complejos  $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Ph,4Me}}\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  en la reacción de ciclopropanación de varias  $\alpha$ -olefinas con diazoacetato de etilo. Estos complejos se prepararon y caracterizaron según se ha descrito en el apartado anterior de esta Memoria. Los experimentos se llevaron a cabo siguiendo el siguiente procedimiento, descrito para el caso de estireno. Sobre una disolución en diclorometano (30 mL) del complejo  $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}$  (0.05 mmol) y estireno (1.3 g, 12.5 mmol) se añadieron 2.5 mmol de EDA en una única porción. La mezcla se agitó durante 1-3 h, comprobándose mediante CG que todo el diazocompuesto se había consumido antes de dar por finalizado el experimento. De esta forma se evaluaron las actividades y selectividades de los complejos enumerados más arriba hacia la reacción de ciclopropanación de una serie de  $\alpha$ -olefinas, en un grupo de sustratos con distintas características electrónicas y estéricas, con sustituyentes aromáticos o alifáticos, con geometrías lineales o ramificadas, e incluso con sustituyentes oxigenados. La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos con la serie de cuatro catalizadores y el grupo de ocho olefinas empleados, de los que pueden extraerse algunas tendencias.

Tabla 5. Reacción de ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas catalizada por  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ .

Olefina	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$		$\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu}$		$\text{Tp}^{\text{Ph,4Me}}\text{Cu}$		$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$	
	% Rend. <sup>a</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>b</sup>	% Rend. <sup>a</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>b</sup>	% Rend. <sup>a</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>b</sup>	% Rend. <sup>a</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>b</sup>
3,3'-dimetil-1-buteno <sup>c</sup>	61	25:75	28	26:74	78	28:72	82	65:35
2,5-dimetil-2,4-hexadieno <sup>c</sup>	99	42:58	80	60:40	99	51:49	97	78:22
1-hexeno	65	44:56	73	49:51	63	50:50	84	77:23
1-octeno	69	44:56	72	47:53	66	51:49	80	75:25
vinil acetato <sup>c</sup>	66	45:55	47	52:48	30	54:46	87	92:8
n-butil vinil éter	93	46:54	93	59:41	92	57:43	97	79:21
estireno	80	80:20	87	82:18	86	82:18	>98	98:2
$\alpha$ -metilestireno	91	82:18	92	84:16	87	86:14	98	97:3

<sup>a</sup> Determinado por CG después del consumo total de EDA. <sup>b</sup> Porcentaje de ciclopropanos al final de la reacción (hasta el 100% de EDA es fumarato y maleato de dietilo). <sup>c</sup> Llevadas a cabo con jeringas de adición automática.

En primer lugar, la mayor diastereoselectividad hacia el isómero *cis* corresponde al complejo  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ , con un 96% de exceso diastereomérico (e.d.), en el caso del estireno, en lo que supone una mejora considerable respecto de otros catalizadores ya descritos en la bibliografía. El resto de catalizadores también originan un exceso apreciable del isómero *cis*, siempre en el caso del estireno, siguiendo el orden  $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu} < \text{Tp}^{\text{Ph,4Me}}\text{Cu} < \text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu} < \text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ . Estos resultados, y esta tendencia, son muy similares para el caso del  $\alpha$ -metilestireno. Por el contrario, las selectividades obtenidas con otras olefinas que no contienen sustituyentes aromáticos han permitido establecer mayores diferencias entre los catalizadores empleados. Por ejemplo, el derivado de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  proporcionó excesos del isómero *cis* para todas las olefinas, en lo que supone un comportamiento sin precedentes en la bibliografía: hasta el momento en que se publicaron estos resultados no se había descrito ningún catalizador que proporcionase excesos del isómero *cis* para olefinas distintas del estireno. Sin embargo, salvo excepciones, los otros tres catalizadores empleados condujeron a mezclas de ambos isómeros cercanas a la equimolecular: son los casos del 2,5-dimetil-2,4-hexadieno, 1-hexeno, 1-octeno, acetato de vinilo o n-butil-metil éter. En el caso de la olefina más voluminosa 3,3-dimetil-1-buteno, se obtuvo preferentemente el isómero *trans*, excepto en el caso ya comentado del  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ , lo que de nuevo pone de manifiesto las singulares características de este catalizador. Como ya se ha mencionado en la Introducción, Mezzetti y colaboradores<sup>39</sup> han descrito un catalizador de Ru que presenta altas diastereoselectividades, aunque con una baja actividad. Por otro

lado, el catalizador de cobalto(II) con ligandos de tipo salen descrito por Katsuki<sup>38</sup> induce altas diastereoselectividades y proporciona altos rendimientos para el estireno, aunque tales estudios se han limitado a esa olefina.

Con respecto a los sustratos empleados, hay que destacar que la olefina 3,3-dimetil-1-buteno presenta una cierta singularidad, ya que proporcionó la diastereoselectividad *cis* más baja en todos los casos. Por otro lado, existe un grupo de olefinas formado por 2,5-dimetil-2,4-hexadieno, 1-hexeno, 1-octeno y n-butil vinil éter que fueron convertidas en mezclas de ciclopropanos con distereoselectividades muy similares, pudiéndose por ello elegir al 1-hexeno como modelo de este grupo. En un tercer grupo quedan las olefinas con sustituyentes aromáticos, que presentan los valores más altos de diastereoselectividad *cis*.

Con el objetivo de establecer la reactividad relativa de estos sustratos insaturados, se realizaron una serie de experimentos de competición con distintas olefinas: estireno,  $\alpha$ -metilestireno, 1-hexeno y 2,5-dimetil-2,4-hexadieno. Estas olefinas se hicieron reaccionar por parejas, estableciéndose la reactividad relativa entre ellas. La Figura 4 muestra de forma gráfica esta diferencia de reactividad, en la que el estireno es el sustrato más reactivo. La escala de reactividad relativa obtenida fue 322:154:20:1 para estireno: $\alpha$ -metilestireno:1-hexeno:dieno, respectivamente. El conocimiento de estos valores permite avanzar en qué experimentos es más conveniente el uso de una adición lenta del diazocompuesto a fin de optimizar los rendimientos de la reacción de ciclopropanación.

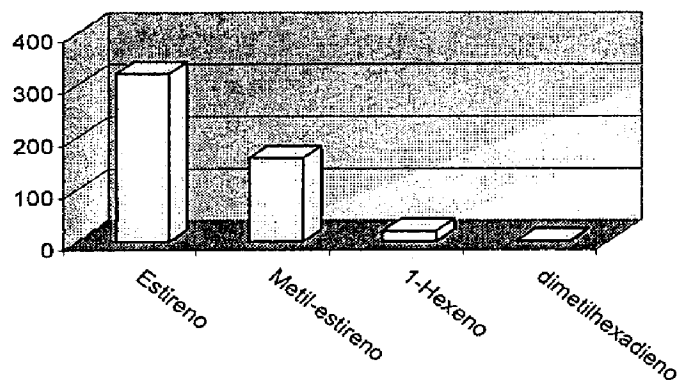
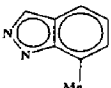
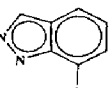
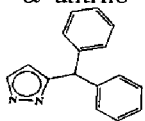
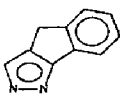


Figura 4. Escala relativa de reactividad de distintas olefinas frente a la reacción de ciclopropanación con EDA catalizada por  $Tp^{Ms}Cu$ .

### 2.1 Empleo de catalizadores $Tp^xCu$ generados *in situ* para la ciclopropanación de estireno.

Los resultados que aparecen en la Tabla 5 corresponden a una serie de cuatro catalizadores  $Tp^xCu$  distintos. Como existe un número muy superior de ligandos  $Tp^x$  susceptibles de ser empleados en este sistema, se ha llevado a cabo un segundo estudio en el que se ha comprobado la actividad catalítica con 25 ligandos distintos. En este caso se ha introducido una pequeña variación con respecto a la metodología descrita en el apartado anterior, que consiste en la generación *in situ* del catalizador, lo que evita su aislamiento previo. El empleo de catalizadores aislados o generados *in situ* no supuso ninguna diferencia en lo que a la actividad y/o selectividad se refiere, a tenor de los resultados preliminares llevados a cabo con la serie de complejos utilizados en el apartado anterior.

Tabla 6. Ciclopropanación de estireno con complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ 

	$\text{Tp}^x$	$\text{R}^3$	$\text{R}^2$	$\text{R}^1$	Rdto <sup>a,b</sup>	<i>cis:trans</i> <sup>a</sup>	de
1	$\text{Tp}^*$	$\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_3$	79	58:42	16
2	$\text{Tp}^{3\text{Bo},7\text{Me}}$			H	74	58:42	16
3	$\text{Tp}^{\text{Br}3}$	Br	Br	Br	83	60:40	20
4	$\text{Tp}^{t\text{Bu}}$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	88	62:38	24
5	$\text{Tp}^{\text{Np}}$	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	70	62:28	24
6	$\text{Tp}^{i\text{-Pr},\text{Me}}$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_3$	85	64:36	28
7	$\text{Tp}^{\text{Bn},4\text{Ph}}$	$\text{C}_7\text{H}_7$	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	85	64:36	28
8	$\text{Tp}^{3\text{Bo},7\text{Bu}}$			H	87	65:35	30
9	$\text{Tp}^{\beta\text{-Nt}}$	$\beta$ -naftilo	H	H	90	67:33	34
10	$\text{Tp}^{t\text{-Bu},4\text{Br}}$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Br	H	90	71:29	42
11	$\text{Tp}^{\text{Ms}^*}$	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (1 anillo) <sup>b</sup>	H	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (2 anillo) <sup>b</sup>	84	71:29	42
12	$\text{Tp}^{\alpha\text{-Anl}}$	$\alpha$ -antrilo	H	H	86	72:28	44
13	$\text{Tp}^{\text{CHPh}_2}$		H	H	80	75:25	50
14	$\text{Tp}^b$			H	86	75:25	50
15	$\text{Tp}^{\text{Cy}}$	$\text{C}_6\text{H}_{11}$	H	H	85	76:24	52
16	$\text{Tp}^{\text{PhCl}}$	<i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	H	H	88	76:24	52
17	$\text{Tp}^{\text{Tol}}$	<i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$	H	H	90	79:21	58
18	$\text{Tp}^{\text{Ph}}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	80	80:20	60
19	$\text{Tp}^{\text{Ph},\text{Me}}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{CH}_3$	84	80:20	60
20	$\text{Tp}^{\text{An}}$	<i>p</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	H	H	86	80:20	60
21	$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Me}}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	H	86	82:18	64
22	$\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}$	$\alpha$ -naftilo	H	H	87	82:18	64
23	$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}$	$\text{C}_6\text{H}_{11}$	Br	H	89	82:18	64
24	$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	Et	H	86	84:16	68
25	$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}$	$\text{C}_6\text{H}_5$	Pr	H	86	85:15	70
26	$\text{Tp}^{\text{Ms}}$	2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$	H	H	97	>98:2	>96

<sup>a</sup> Calculado por CG después del consumo total de EDA. <sup>b</sup> Porcentaje de ciclopropanos al final de la reacción (hasta 100% es fumarato y maleato de dietilo). <sup>c</sup> Ver Esquema II (b), página 5.

Como procedimiento general, el experimento se llevó a cabo de la siguiente forma. Sobre una suspensión de CuI (0.05 mmol) en diclorometano se añadieron 1.05 equivalentes de  $MTp^x$ , y la mezcla se agitó durante 2-3 h. Tras ese tiempo, la mezcla se filtró para eliminar las sales, y a la disolución incolora así obtenida se le añadió el estireno (1.3 g, 12.5 mmol) y EDA (0.285 g, 2.5 mmol). Alternativamente el catalizador puede generarse en acetonitrilo (ver Métodos Experimentales). De esta forma, se ha evaluado la actividad catalítica de 25 complejos  $Tp^xCu$ , con los resultados que se muestran en la Tabla 6. Hay que señalar que este estudio se ha realizado exclusivamente con estireno, ya que las tendencias con otras olefinas han quedado suficientemente establecidas con la serie de experimentos que aparecen en la Tabla 5.

Son varias las conclusiones y tendencias que pueden deducirse a partir de los resultados que se muestran en la Tabla 6. Quizás la más importante, a la vez que la más obvia, sea la inducción de excesos diastereoméricos del isómero *cis* en todos los casos, variando desde un 16% en el caso del  $Tp^*Cu$  hasta el 96% del  $Tp^{Ms}Cu$ . Pero también son de interés los efectos que los distintos grupos unidos a los anillos de pirazol inducen sobre la actividad catalítica. La Figura 5 muestra la evolución del porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano cuando se emplearon ligandos  $Tp^x$  con grupos alquilos o aromáticos como  $R^3$ . En el caso de los alquilos, el incremento de la voluminosidad genera un aumento en la proporción del isómero *cis*. Este efecto es el esperado si se tiene en cuenta que este isómero requiere un hueco catalítico de menor tamaño que el *trans*. El máximo valor obtenido corresponde al

derivado de ciclohexilo (85%). El empleo de los sustituyentes aromáticos fenilo, naftilo o antrilo (Figura 5) no supuso mejora alguna del valor de la diastereoselectividad.

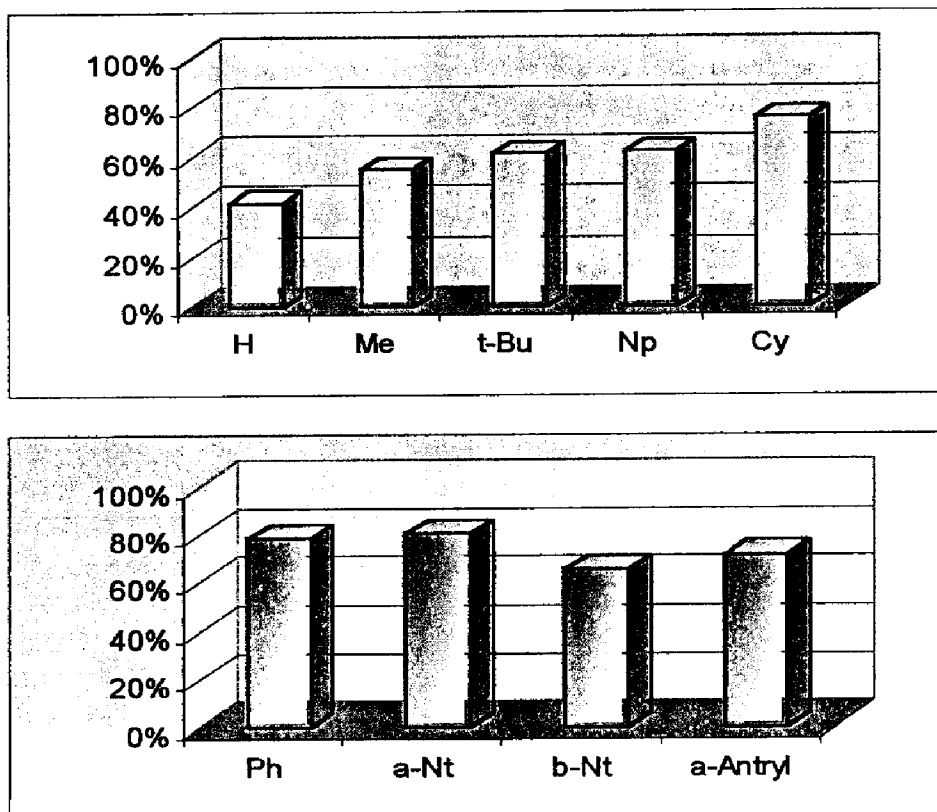


Figura 5. Porcentaje del isómero cis-ciclopropano obtenido con diversos  $Tp^*Cu$  como catalizador. El grupo en abscisa corresponde al sustituyente  $R^3$  ( $R^1 = R^2 = H$ ).

Entre los ligandos estudiados, existe un grupo con un anillo de fenilo en la posición 3 que a su vez posee algún sustituyente. Sin embargo, como se aprecia en la Figura 6, el empleo de *p*-Cl, *p*-Me ó *p*-OMe tampoco originó una mejora sustancial. De hecho, el derivado de *p*-tolilo (Tabla 6, entrada 21) generó la misma diastereoselectividad que el derivado de fenilo. Sin embargo, la inclusión de dos grupos metilos adicionales en las posiciones orto, es decir, el uso del derivado de mesitilo, elevó espectacularmente la

diastereoselectividad del isómero *cis* por encima del 98%, lo que pone de manifiesto la importancia de tales grupos metilo en la geometría del hueco catalítico.

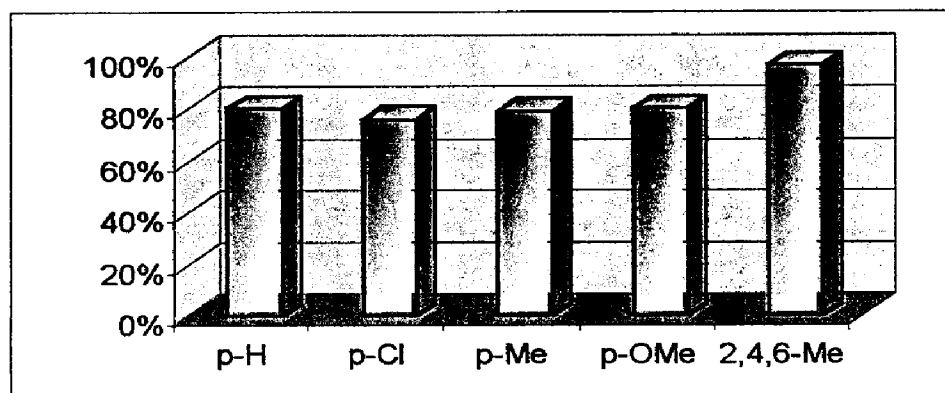


Figura 6. Porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano obtenido con diversos  $Tp^x Cu$  con derivados de fenilo como  $R^3$  ( $R^1 = R^2 = H$ ). El grupo en abscisa corresponde a los sustituyentes del fenilo.

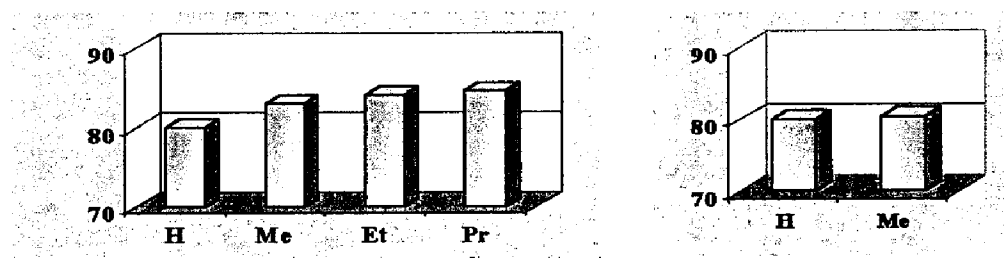


Figura 7. Izqda: Porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano obtenido con diversos  $Tp^{Ph,4R} Cu$  ( $R^3 = Ph$ ,  $R^2 =$  alquilo,  $R^1 = H$ ). El grupo en abscisa corresponde a  $R^2$ . Derecha: Porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano obtenido con diversos  $Tp^{Ph,R} Cu$  ( $R^3 = Ph$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^1 = H, Me$ ).

Una posible interpretación de la elevada selectividad del complejo que contiene  $Tp^{Ms}$  se basa en la geometría de las moléculas del complejo  $Tp^{Ms} Cu$ , cuya estructura de rayos X ha sido descrita por Tolman y colaboradores,<sup>66</sup> en forma de aducto de tetrahydrofurano (Figura 8). Como puede apreciarse, los anillos de los grupos mesitilo son ortogonales a los anillos de pirazol, una orientación que hace que el hueco catalítico sea mínimo. Esta disposición contrasta con la ya comentada para el caso del derivado

de  $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ , cuya estructura cristalina revela una ligera desviación del anillo de fenilo de la coplanaridad con el anillo de pirazol. Este pequeño ángulo de desviación también se ha observado en derivados con ligandos naftilo y antrilo, lo que redundaría en la necesidad de aquella ortogonalidad pirazol-mesitilo para la optimización de la selectividad hacia el isómero *cis*. De cualquier forma, esta explicación que se sustenta en datos de estructuras en el estado sólido podría tener menos influencia de la que pueda pensarse, a tenor de las propuestas que sobre la geometría del complejo en disolución y durante el ciclo catalítico se efectuará más adelante.

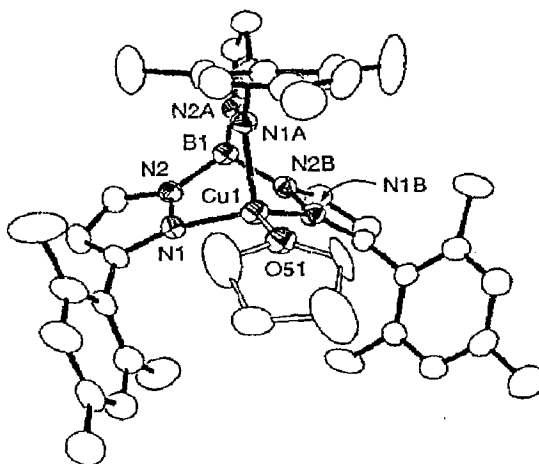


Figura 8. Estructura de Rayos X (diagrama ORTEP) del complejo  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ .<sup>66</sup>

Algunos de los experimentos que aparecen en la Tabla 6 permiten valorar el efecto que los grupos en las posiciones  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  de los anillos de pirazol ejercen sobre la selectividad del proceso catalítico. Así, por ejemplo, el empleo de una serie de complejos con los ligandos  $\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{R}}$ , donde R corresponde a un grupo sustituyente en la posición  $\text{R}^2$ , ha permitido conocer que existe una pequeña influencia de dicho grupo R. En efecto, se ha observado un

pequeño incremento en el porcentaje del isómero *cis* cuando R se ha modificado en el sentido H, Me, Et y <sup>n</sup>Pr. Sin embargo, los cambios (veáanse la Figura 7 así como la Tabla 6, entradas 18, 21, 24 y 25) son muy pequeños: tan sólo un 4% de diferencia entre R<sup>2</sup> = H y R<sup>2</sup> = <sup>n</sup>Pr. En lo que respecta a los sustituyentes en la posición 5, los experimentos 18 y 19, llevados a cabo con Tp<sup>Ph</sup> y Tp<sup>Ph,Me</sup> suponen una mejora, también del 4 %, al situar dichos grupos metilos en la posición de R<sup>1</sup>. De cualquier forma, aunque la inclusión de sustituyentes en R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> permite aumentar la selectividad hacia el isómero *cis*, resulta evidente que el efecto principal es el inducido por el sustituyente en R<sup>3</sup>. En este sentido, el empleo del ligando Tp<sup>Ms\*</sup>, que cuenta con dos grupos mesitilo como R<sup>3</sup> y uno como R<sup>1</sup> proporciona tan sólo un 71% del *cis*-ciclopropano, un 27% menos que el Tp<sup>Ms</sup>Cu, con los tres grupos mesitilo en la posición R<sup>3</sup>. Ello indica que la voluminosidad en esta posición resulta crucial para la obtención de los excesos diastereoméricos deseados.

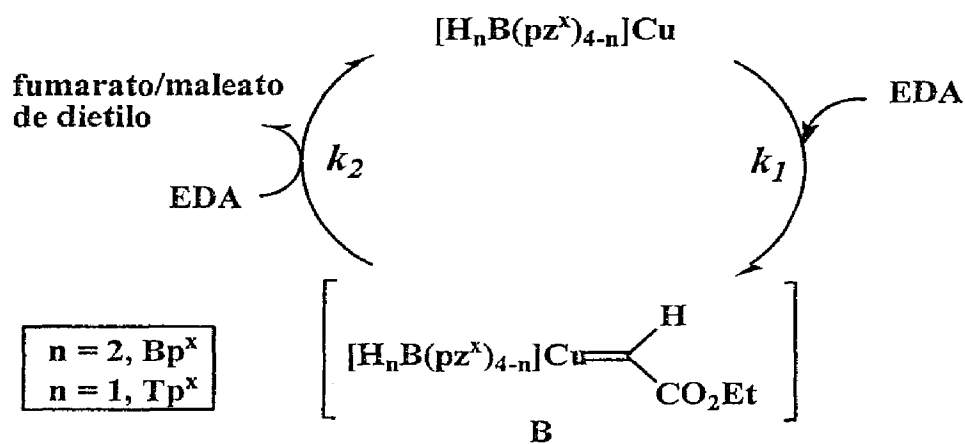
Para finalizar este apartado, conviene realizar un breve comentario acerca de la quimioselectividad inducida por estos catalizadores, entendida como la selectividad de los mismos hacia la reacción de ciclopropanación frente a la reacción no deseada de acoplamiento del EDA para dar fumarato y maleato de dietilo. Todos los experimentos que se muestran en la Tabla 6, y la mayoría de los que aparecen en la Tabla 5, se han llevado a cabo sin el concurso de jeringas automáticas, esto es, mediante la adición del diazocompuesto en una única porción, lo que supone un avance en este tipo de metodología. Como se observa en la Tabla 6, el rendimiento en ciclopropanos es, en la mayoría de los casos,

superior al 80 %. En un experimento a escala preparativa, haciendo uso de una proporción 1:500:2500 correspondiente a [Cu]:[EDA]:[estireno], todo el diazocompuesto se consumió en menos de dos horas, lo que supone un valor mínimo del TOF de  $250 \text{ h}^{-1}$ , manteniéndose tanto la quimioselectividad (>98%) como la diastereoselectividad (e.d. *cis* >96%) observadas en los experimentos con menor cantidad de sustrato.

## 2.2 Estudios mecanísticos.

Hace algunos años nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio mecanístico,<sup>22</sup> basado en datos cinéticos, sobre el empleo de los complejos  $\text{Bp}^x\text{Cu}$  y  $\text{Bp}^x\text{CuL}_n$  ( $\text{Bp}^x$  = ligando dihidrobispirazolilborato) como catalizadores de la reacción de ciclopropanación de olefinas con EDA como fuente de carbenos. De aquellos trabajos se concluyó que la especie catalítica que reacciona con el diazocompuesto para generar el intermedio carbénico era un complejo de 14 electrones, de fórmula general  $\text{Bp}^x\text{Cu}$ , insaturado tanto coordinativa como electrónicamente (véase el Esquema IXa de la Introducción). La existencia de ligandos donadores en el medio de reacción conduce a equilibrios de asociación-disociación, que tienen lugar de forma colateral al ciclo catalítico, equilibrios en los que también participa el propio sustrato olefínico. A partir de estos datos se decidió estudiar el sistema basado en los ligandos  $\text{Tp}^x$ , que tan buenos resultados han proporcionado desde el punto de vista catalítico. En un primer acercamiento, se llevaron a cabo experimentos cinéticos de la reacción de descomposición del EDA, en ausencia de olefina, y utilizando como catalizadores los

complejos  $Bp^x Cu$  y  $Tp^x Cu$  ( $Bp^x = Bp, Bp^*$ ;  $Tp^x = Tp, Tp^*$ ). Se diseñó un conjunto de experimentos con estos catalizadores, en los que se variaba la concentración de los mismos, siguiendo mediante CG la desaparición del EDA con respecto al tiempo para cada catalizador. En todos los casos se observó un comportamiento típico de una reacción de primer orden con respecto al EDA (véase la sección de Material Suplementario). Como quiera que en esta reacción sólo pueden formarse los productos de acoplamiento del EDA (fumarato y maleato de etilo), dicho comportamiento indica que la reacción de formación del intermedio metalocarbénico debe ser el paso determinante de la velocidad.



*Esquema 1*

El Esquema 1 representa una propuesta que está de acuerdo con los resultados obtenidos, y que coincide con la explicación tradicionalmente dada para este tipo de transformaciones.<sup>15</sup> El complejo  $[H_n B(pz^x)_{4-n}] Cu$  ( $n = 1, Tp^x$ ;  $n = 2, Bp^x$ ) reacciona con una molécula de EDA para generar el intermedio **B**, similar al detectado por Straub y Hofmann,<sup>21</sup> que posteriormente reacciona con otra molécula de EDA para dar los productos y regenerar el catalizador.

La velocidad de descomposición del EDA vendría dada por la ecuación 3, de la que puede obtenerse una expresión para la constante de la velocidad observada,  $k_{obs}$  (ec. 4):

$$\frac{-d[EDA]}{dt} = 2k_1[Cu]_{tot}[EDA] \quad (3)$$

$$k_{obs} = 2k_1[Cu]_{tot} \quad (4)$$

De la ec. 4 se deduce que debe existir una relación lineal entre los valores de  $k_{obs}$  y  $[Cu]_{tot}$ , siendo ésta la cantidad de catalizador empleada en cada experimento. En la Figura 9 se muestra dicha variación para los cuatro catalizadores empleados, en lo que debe considerarse como la corroboración del modelo mecanístico propuesto. Para cada catalizador se aprecia una dependencia lineal entre las constantes de velocidad observadas en cada experimento y la concentración del mismo.

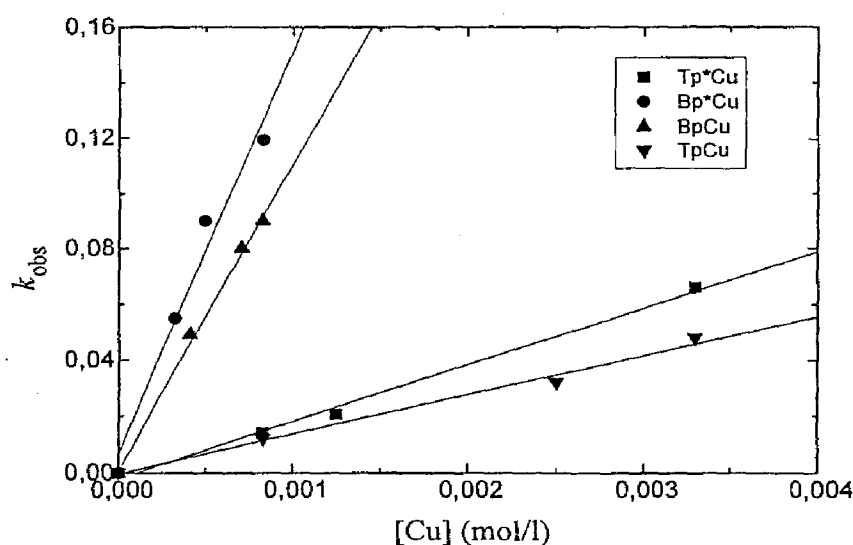
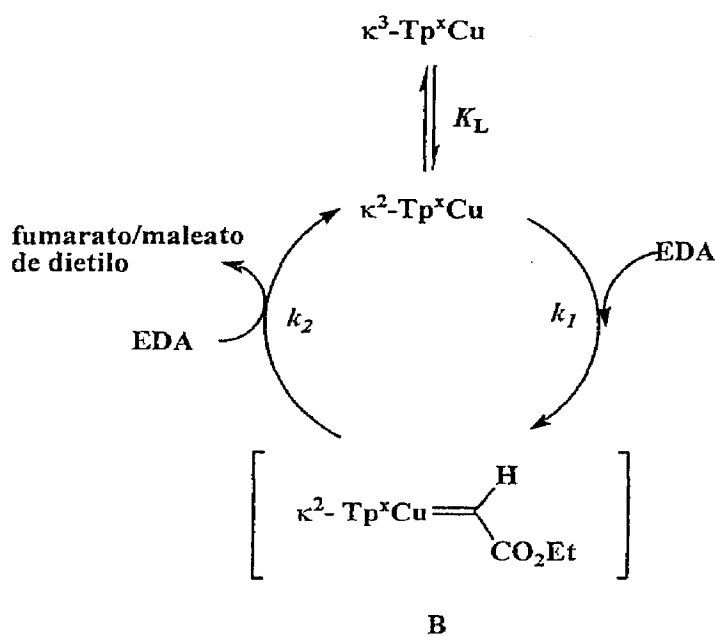


Figura 9. Variación de  $k_{obs}$  con respecto a la concentración de catalizador en la reacción de descomposición de EDA catalizada por los complejos  $Bp^x Cu$  y  $Tp^x Cu$ .

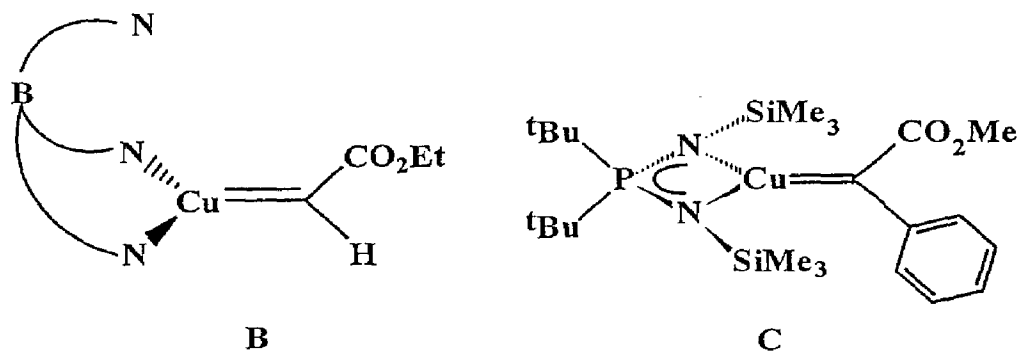
Además de la mencionada correlación, es posible extraer una segunda conclusión a partir de los datos que se muestran en la Figura 9: los experimentos que hacen uso de ligandos de tipo  $Bp^x$  son más rápidos que aquellos que emplean ligandos  $Tp^x$ , a tenor de los valores de  $k_{obs}$  obtenidos. Para explicar este hecho, se puede proponer la existencia de un equilibrio entre las formas dihapto y trihapto en los complejos  $Tp^xCu$ , siendo aquella la especie catalíticamente activa que reaccionaría con el EDA para dar el correspondiente intermedio carbénico (**B** en Esquema 2).



*Esquema 2*

En buen acuerdo con los estudios ya comentados,<sup>22</sup> esa especie  $\kappa^2-Tp^xCu$  que reacciona con el EDA sería, de nuevo, un complejo de 14 electrones. Ya se ha recordado que tan sólo en un caso se ha podido detectar uno de estos intermedios durante un ciclo catalítico de ciclopropanación de olefinas. La especie detectada<sup>21</sup> **C** presenta una geometría similar a la propuesta para **B**: dos átomos de

N unidos al Cu en un ligando formalmente donador de tres electrones y un ligando carbeno, en una disposición plana-trigonal:



De acuerdo con la propuesta del Esquema 2, el equilibrio entre las formas dihapto y trihapto modificaría la expresión de la constante de velocidad observada, que ahora vendría dada por la ec. 5:

$$k_{obs} = \frac{2k_1[Cu]_{tot}K_L}{1+K_L} \quad (5)$$

Nuestros estudios previos con el sistema modelo de BpCu<sup>22</sup> demostraron que la especie de 14 e<sup>-</sup> es la menos favorecida en los equilibrios en los que aparecen otros ligandos N-dadores, que en el caso que nos ocupa correspondería al tercer anillo de pirazol. Por ello, la cantidad de especie disponible para interaccionar con el EDA es menor en el caso de los complejos Tp<sup>x</sup>Cu (sólo una pequeña fracción de [Cu]<sub>tot</sub>) que para el caso de los complejos Bp<sup>x</sup>Cu (donde la cantidad total de catalizador corresponde a la especie catalíticamente activa).

La propuesta de un complejo de 14 e<sup>-</sup> como el responsable de la descomposición del EDA cuenta con una cierta base

bibliográfica. Además de los trabajos propios,<sup>22</sup> y del ya comentado intermedio de Hofmann,<sup>21</sup> hay que hacer mención a un estudio teórico reciente de García y colaboradores,<sup>69</sup> que gira alrededor de la propuesta de una especie de 14 e<sup>-</sup> como la unidad básica a la que se une el fragmento carbénico con anterioridad a su transferencia. Igualmente, estos autores proponen la existencia de un equilibrio entre la especie de 14 e<sup>-</sup> y la olefina correspondiente, durante la reacción de ciclopropanación, de forma lateral al ciclo catalítico.

A la vista de los resultados anteriores, cabría preguntarse por el papel que el tercer anillo de pirazol desempeña en la actividad catalítica de los complejos  $Tp^x Cu$ . En primer lugar se ha demostrado que su presencia origina una disminución de la velocidad de consumo del diazoacetato de etilo. Para conocer si existe algún efecto adicional en lo que a la actividad o selectividad de los mismos se refiere, se ha llevado a cabo una serie de experimentos en los que tres complejos de composición  $Bp^x Cu$  y otros tres  $Tp^x Cu$ , con los mismos anillos de pirazol en ambas series, han sido empleados como catalizadores. Corresponden a los derivados de pirazol ( $Bp$ ,  $Tp$ ), 3,5-dimetilpirazol ( $Bp^*$ ,  $Tp^*$ ) y 3-*terc*-butil-pirazol ( $Bp^{tBu}$ ,  $Tp^{tBu}$ ). La Tabla 7 muestra los datos obtenidos en la reacción de ciclopropanación de estireno con estos seis catalizadores. Las diastereoselectividades *cis:trans* aumentan, en lo que al isómero *cis* se refiere, al pasar de  $Bp$  a  $Bp^*$ , así como de  $Tp$  a  $Tp^*$ . Sin embargo, en el caso de los ligandos bidentados no se observa mejora alguna cuando se usa el derivado de *terc*-butilo, mientras que sí se produce un incremento del isómero *cis* en el caso del ligando tridentado  $Tp^{tBu}$ . Como cabría esperarse, aunque el

tercer anillo no esté unido al centro metálico durante el proceso de transferencia del carbeno, su presencia es fundamental a la hora de matizar las características del hueco catalítico. Por ello, el empleo de los grupos adecuados en la posición  $R^3$  ha permitido la consecución de excesos diastereoméricos muy altos en este tipo de transformaciones.

**Tabla 7.** Relación *cis:trans* de ciclopropanos obtenida con los complejos  $Bp^xCu$  y  $Tp^xCu$  en la reacción de ciclopropanación de estireno.

$R^3$	$R^2$	$R^1$	$Bp^x$	$Tp^x$
H	H	H	25:75	42:58
Me	H	Me	40:60	55:45
<sup>t</sup> Bu	H	H	40:60	62:38

### 2.3 Consideraciones termodinámicas y cinéticas.

Los resultados presentados en los apartados anteriores corresponden a experimentos realizados a la temperatura ambiente del laboratorio. Con el fin de evaluar la influencia de la temperatura en la diastereoselectividad del proceso, se llevó a cabo un estudio con distintos catalizadores a distintas temperaturas. Los catalizadores empleados contenían los ligandos  $Tp^{a-Nt}$ ,  $Tp^{Ph,4Me}$ ,  $Tp^{Ph,4Et}$ ,  $Tp^{Ph,4Pr}$ , y  $Tp^{Ms}$ . Como se aprecia en la Figura 10, los complejos con los cuatro primeros ligandos de la serie anterior muestran una pequeña variación de la diastereoselectividad obtenida en la ciclopropanación de estireno con respecto a la temperatura, en el rango que va desde  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  hasta  $+50\text{ }^\circ\text{C}$ , que no

supone más del 5 % del total. Este ligero efecto pasa absolutamente desapercibido en el caso del  $Tp^{Ms}Cu$ , para el que no se observa variación alguna de la proporción *cis:trans* obtenida en el intervalo de 40 °C estudiado. Estos resultados deben ser la consecuencia de la existencia de una cierta, aunque escasa movilidad de los grupos  $R^3$ , probablemente en forma de rotación. Este proceso debe estar restringido en el caso del  $Tp^{Ms}Cu$ , de tal suerte que el hueco catalítico presenta una geometría bien definida a lo largo del rango de temperaturas estudiado. En el caso del 1-hexeno (Figura 11), no se aprecia ningún efecto de la temperatura con ningún catalizador, probablemente debido al menor tamaño de este sustrato en comparación con el estireno. De cualquier forma, la escasa o nula variación de la diastereoselectividad con la temperatura debe ser interpretada como una consecuencia de la inexistencia de un control termodinámico en esta transformación, lo que inevitablemente debe llevar a la propuesta de un control cinético para la misma.

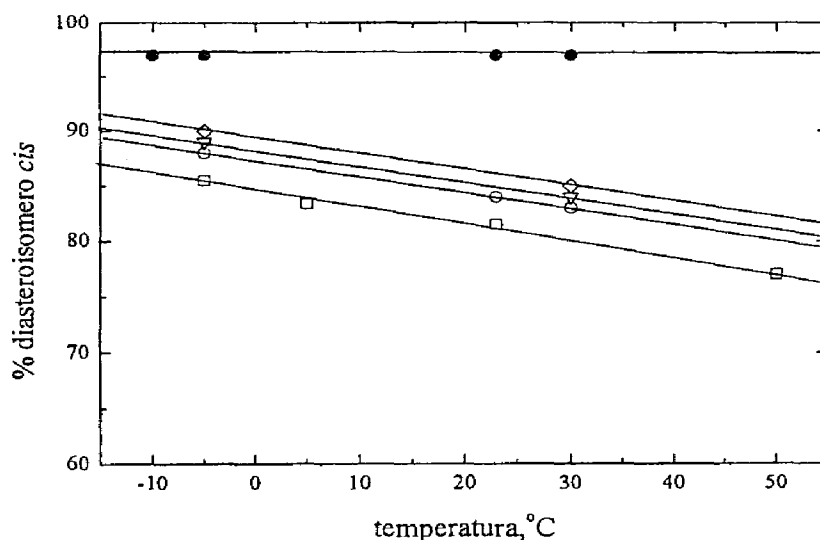


Figura 10. Efecto de la temperatura en la diastereoselectividad de la ciclopropanación de estireno con EDA catalizada por los complejos  $Tp^x Cu$  ( $\square$ ,  $Tp^{\alpha-Ni}$ ;  $\circ$ ,  $Tp^{Ph,4Me}$ ;  $\nabla$ ,  $Tp^{Ph,4Et}$ ;  $\diamond$ ,  $Tp^{Ph,4Pr}$ ;  $\bullet$ ,  $Tp^{Ms}$ ).

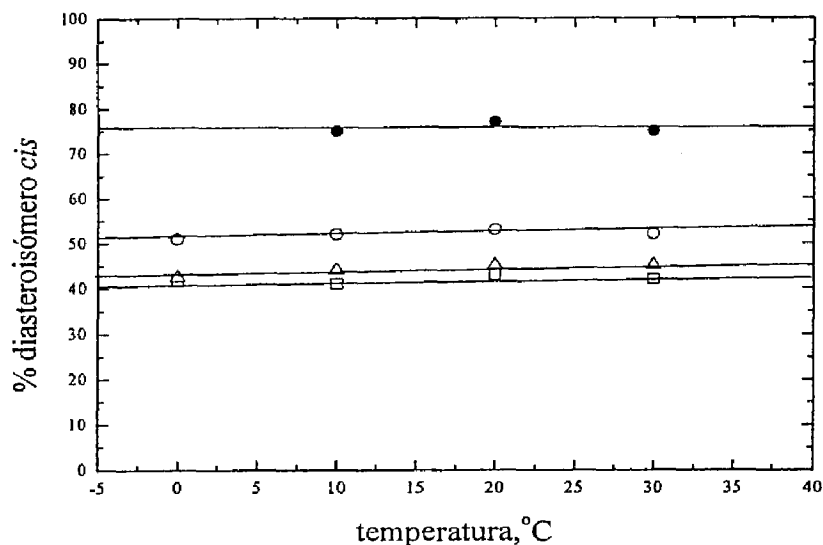


Figura 11. Efecto de la temperatura en la diastereoselectividad de la ciclopropanación de 1-hexeno con EDA catalizada por los complejos  $Tp^x Cu$  ( $\square$ ,  $Tp^{\alpha-Nt}$ ;  $\circ$ ,  $Tp^{Ph,4Me}$ ;  $\nabla$ ,  $Tp^{Ph,4Et}$ ;  $\diamond$ ,  $Tp^{Ph,4Pr}$ ;  $\bullet$ ,  $Tp^{Ms}$ ).

Con el objetivo de aportar evidencias que apoyen tal aseveración, se llevó a cabo un estudio cinético de la reacción de ciclopropanación de estireno en presencia de varios catalizadores que proporcionaron distintos excesos diastereoméricos del isómero *cis* ( $Tp^*Cu$ , 16% e.d.;  $Tp^{\beta-Nt}Cu$ , 34% e.d.;  $Tp^{Ph}Cu$ , 60% e.d.;  $Tp^{Ms}Cu$ , 96% e.d.). De dicho estudio (véase el apartado de Métodos Experimentales de esta Memoria) se obtuvieron los valores de las constantes de velocidad observadas para la desaparición del EDA, de donde se ha observado una cierta correlación entre estos valores de  $k_{obs}$  y el porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano obtenido con cada catalizador (Figura 12). Esta correlación indica que la velocidad del proceso es tanto más rápida cuanto mayor es la cantidad del isómero *cis* que se forma, lo que está en buen acuerdo con la propuesta anterior de la existencia de un control cinético

como responsable de la formación de los productos en este sistema catalítico. Así pues, el isómero *cis* se forma bajo control cinético mientras que el isómero *trans* es el isómero más estable desde el punto de vista termodinámico, en un proceso en el que no existen rutas que intercambien ambos isómeros.

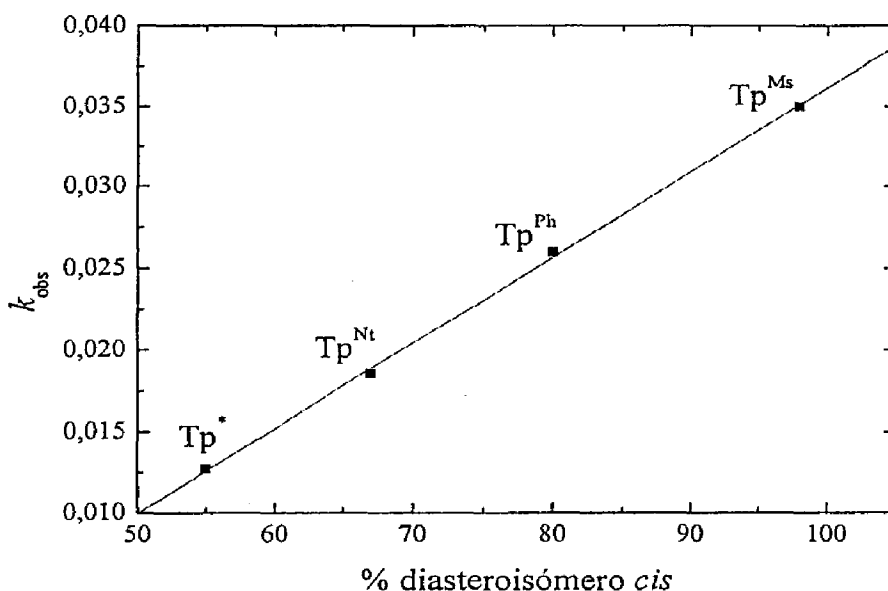


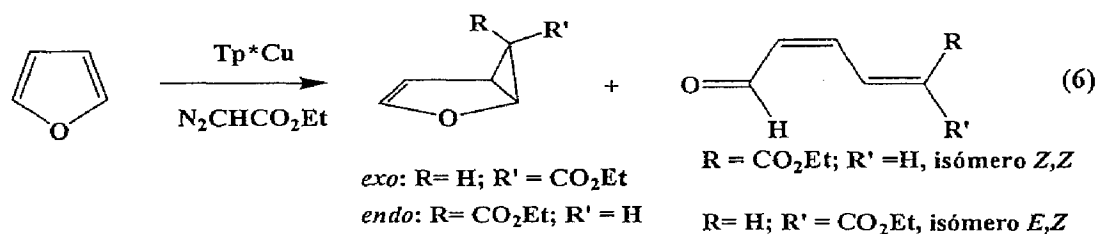
Figura 12. Representación de  $k_{obs}$  frente al porcentaje de isómero *cis* en la reacción de ciclopropanación de estireno catalizada por varios  $Tp^x Cu$ .

## 2.4 Ciclopropanación de furanos catalizada por los complejos $Tp^x Cu$ .

### 2.4.1 Ciclopropanación del furano.

Una vez demostrada la capacidad de los complejos  $Tp^x Cu$  para la ciclopropanación diastereoselectiva de  $\alpha$ -olefinas, se decidió probar su potencial con otro tipo de sustratos de interés como es el caso de los furanos. Para ello se realizó un experimento con el complejo  $Tp^* Cu$  como catalizador de la reacción del EDA con


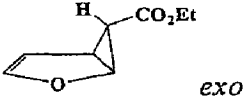
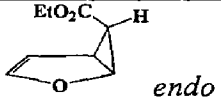
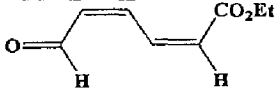
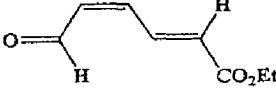
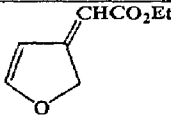
furano (ec. 6), adicionando el diazocompuesto durante tres horas a la temperatura ambiente.



De esta forma se obtuvo una mezcla de productos de ciclopropanos y de dienos, en la que aquellos suponían un 52% de la mezcla final de reacción (43 % *exo*, 9 % *endo*), a los que acompañan un 17% de los dienos que aparecen en la ec. 6 (3% Z,Z y 14% E,Z). Posteriormente se repitió esta reacción con otros catalizadores del tipo  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , con los resultados que se muestran en la Tabla 8. En primer lugar, es destacable el alto grado de conversión de esta transformación, que varían dentro del rango 52-84% (basado en EDA), dependiendo del catalizador empleado. La conversión descrita por Wenkert y colaboradores<sup>44</sup> empleando acetato de rodio como catalizador fue de un 66% (rendimiento de productos aislados). En lo que respecta al empleo de cobre, los primeros trabajos<sup>42,45b,70</sup> descritos con antelación al uso del acetato de rodio proporcionaron rendimientos bastante bajos. Más recientemente, el grupo de Reisser<sup>71</sup> ha descrito el empleo de los catalizadores de Evans, basados en  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -bisoxazolininas,<sup>28</sup> para la ciclopropanación asimétrica de derivados del furano con rendimientos que varían entre el 30 y el 60%, aunque en el caso del furano no sustituido el rendimiento obtenido fue del 25%. Así pues, el sistema de cobre que aquí se presenta proporciona un grado de

conversión superior a los sistemas basados en cobre ya descritos y, cuando menos comparable al de acetato de rodio.

**Tabla 8.** Productos obtenidos a partir de furano y EDA en presencia de varios complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  como catalizadores.<sup>a</sup>

	$\text{Tp}^*\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4^b$
 <i>exo</i>	43 (32)	49 (38)	34 (30)	32 (29.5)	34
 <i>endo</i>	9 (7)	8 (6)	7 (6)	5 (4.5)	nd
 <i>Z,Z</i>	3 (2.5)	3 (2.5)	10 (9)	8 (7.5)	10
 <i>E,Z</i>	14 (11)	11 (8.5)	36 (32)	46 (42.5)	20
	nd	nd	nd	nd	2
<b>Rdto total</b>	52.5 <sup>c</sup>	55 <sup>c</sup>	77 <sup>c</sup>	84 <sup>c</sup>	66

<sup>a</sup> Porcentaje de productos en la mezcla final, determinados por RMN. Rendimientos basados en EDA entre paréntesis. <sup>b</sup> Rendimientos aislados descritos en la ref. 44.

<sup>c</sup> Rendimiento basado en EDA. El resto hasta 100% corresponde a la cantidad de EDA convertida en fumarato y maleato de dietilo.

Como consecuencia de la versatilidad de este sistema, es claramente observable la existencia de una influencia del ligando  $\text{Tp}^x$  de cada catalizador tanto en la quimioselectividad (relación de productos del furano con respecto a la cantidad de fumarato y maleato de dietilo) como en la regioselectividad (distribución de

productos derivados del furano). Así, los catalizadores  $\text{Tp}^*\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$  proporcionan rendimientos menores que los que contienen los ligandos  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  (Tabla 8). De hecho, estos últimos presentan una actividad superior al acetato de rodio.

En lo que a la regioselectividad se refiere, esta reacción conduce a la mezcla de ciclopropanos y dienos que aparece en la ec. 6. En la Figura 13 se muestra de forma gráfica una comparación entre las distintas regioselectividades (valores basados en EDA), donde de nuevo se aprecia una diferencia entre aquellos catalizadores con sustituyentes alquilo,  $\text{Tp}^*\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$ , y el segundo grupo formado por  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ . El empleo de los primeros conduce a una mezcla de productos en la que los ciclopropanos son mayoritarios, mientras que en el segundo caso, las mezclas obtenidas presentan un mayor porcentaje de los dienos  $Z,Z$  y  $E,Z$ .

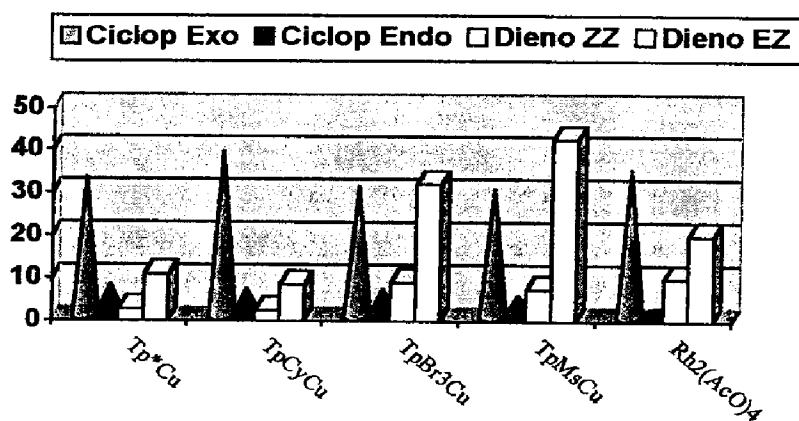
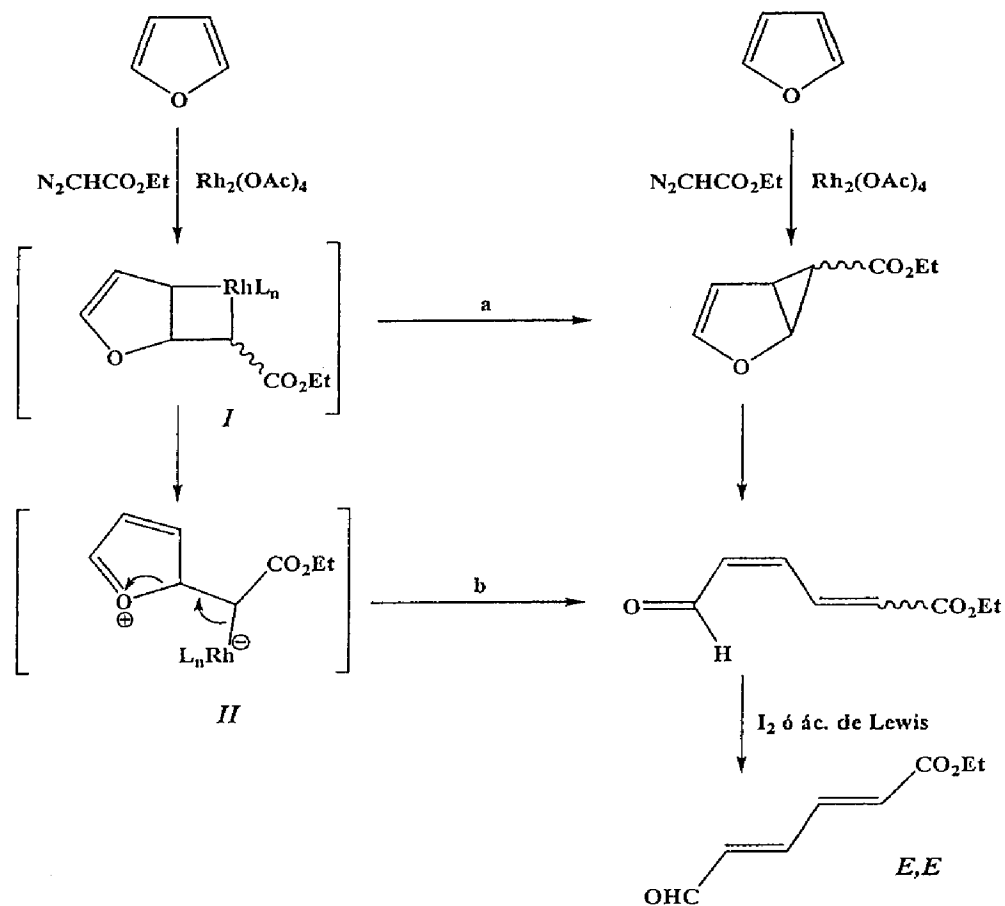


Figura 13.

### 2.4.2 Consideraciones mecanísticas.

La formación de ciclopropanos y dienos en la reacción del furano y del EDA ha sido explicada hasta el momento mediante el concurso de dos caminos de reacción alternativos (Esquema 3). Los trabajos de Wenker describen la existencia de un intermedio de tipo rodiaciclobutano (*I*),<sup>72</sup> que puede sufrir dos transformaciones que originarían bien los ciclopropanos (ruta a) o un segundo intermedio (*II*) de tipo iluro a partir del cual se generarían los dienos (ruta b). Por otro lado, Doyle<sup>15,73</sup> ha propuesto una ruta secuencial en la que los ciclopropanos se forman en una primera etapa, a la que seguiría la apertura de estos anillos de tres miembros y la consiguiente aparición de los dienos. Conviene recordar que cualquiera que sea la proporción de productos de la mezcla, la adición de yodo o de algún otro ácido de Lewis convierte a todos los productos, ciclopropanos y dienos, en un único compuesto, el dieno de geometría *E,E* que aparece en el Esquema 3. Los dos autores anteriormente citados han demostrado que los isómeros *syn* o *endo* de estos ciclopropanos son más inestables que los *anti* o *exo*, pudiendo estar más favorecida la transformación en los correspondientes dienos para aquellos, en un proceso desconocido donde quizás la presencia de pequeñas cantidades de ácido o el propio catalizador pudiera inducir tal transformación.

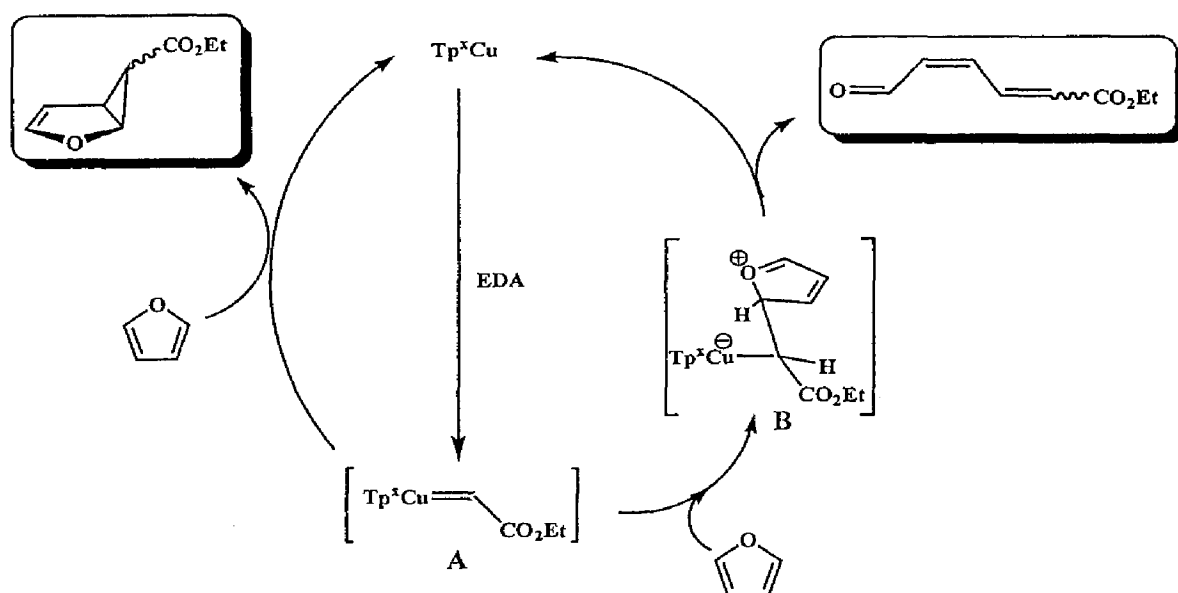


**Esquema 3.** Mecanismos propuestos por Wenkert (izqda) y Doyle (dcha) para la reacción de EDA y furano en presencia de un catalizador.

Para obtener información al respecto, se ha realizado una serie de experimentos de los que se infiere que los complejos  $Tp^xCu$  no inducen, en las condiciones de reacción, transformación o interconversión alguna entre ciclopropanos y dienos, en ningún sentido. Para ello se tomaron mezclas de estos productos, obtenidas de forma independiente utilizando  $Tp^*Cu$  y  $Tp^{Br3}Cu$  como catalizadores, y se purificaron para retirar los complejos. A continuación, a tales muestras, se le añadieron cantidades catalíticas de  $Tp^{Br3}Cu$  y  $Tp^*Cu$ , respectivamente, y las mezclas se agitaron

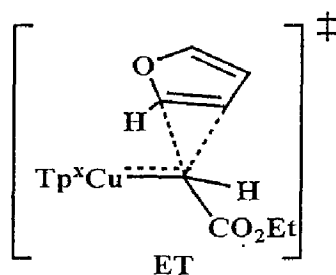
durante 18-24 h. Los estudios de RMN de protón indicaron que no se produjo cambio alguno en la composición de las mismas, descartándose así que la naturaleza de ácido de Lewis de estos complejos, por la insaturación electrónica que presentan, fuera la responsable de las proporciones de ciclopropanos y dienos obtenidas en el proceso catalítico. Así pues, la composición de la mezcla de reacción obtenida con cada catalizador, y que aparece en la Tabla 8, debe ser consecuencia del efecto del catalizador durante la reacción de transferencia del grupo carbénico al furano, sin que coexista, al menos de forma apreciable, ningún otro proceso adicional que varíe la proporción de ambos tipos de compuestos. Sin embargo, y en buen acuerdo con la ya descrito por otros autores, la adición de yodo a cualquiera de las muestras observadas con estos catalizadores de cobre supuso la conversión cuantitativa en el dieno de geometría *E,E*.

Los estudios realizados con los complejos del tipo  $Tp^xCu$  como catalizadores de la reacción de transferencia de carbenos desde EDA, descritos en un apartado anterior de esta Memoria, han permitido proponer la existencia de intermedios de naturaleza metalocarbénica en los ciclos catalíticos. A partir de esta premisa, y con los datos experimentales obtenidos en la reacción del furano con el EDA en presencia de los complejos ya enumerados, el Esquema 4 representa una posible explicación mecanística para esta transformación.



*Esquema 4. Posible mecanismo de la reacción del furano con EDA en presencia de  $Tp^x Cu$  como catalizador.*

La formación de ciclopropanos y dienos a partir del intermedio carbénico **A** (generado por la reacción de  $Tp^x Cu$  y EDA) debe transcurrir a través de dos caminos de reacción distintos. La adición del furano a este intermedio debe conducir a un estado de transición **ET**, similar al propuesto en los mecanismos generales de ciclopropanación de olefinas,<sup>15</sup> que podría ser común a ambas rutas. A partir de aquí y siguiendo el mecanismo generalmente aceptado para la ciclopropanación de olefinas, podría generarse el anillo de tres miembros. Por otro lado, a partir de un mecanismo similar al propuesto por Wenkert (véase Esquema 3), podría explicarse la formación del dieno.



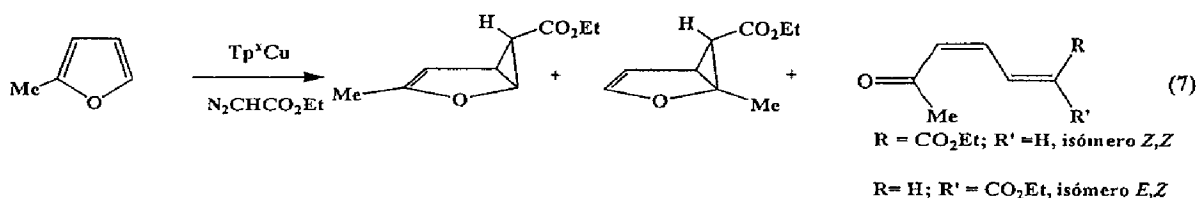
Los datos obtenidos de los experimentos catalíticos que aparecen en la Tabla 8 están de acuerdo con la propuesta anterior. La proporción de dienos aumenta a lo largo de la serie  $\text{Tp}^* \rightarrow \text{Tp}^{\text{Br}_3}$ , un orden que coincide con el de las frecuencias correspondientes a  $\nu(\text{CO})$  en la serie de complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ , que ha sido comentada en un capítulo anterior de esta Memoria. Nuestra interpretación de esta correlación es la existencia de un claro efecto electrónico que afecta a la distinta reactividad del intermedio carbénico hacia el furano. Este efecto supondría que la *formación de los dienos se favorece al disminuir la densidad electrónica en el centro metálico*. Ello está de acuerdo con la propuesta, similar a la de Wenkert, de un intermedio **B** en el que el átomo de cobre soporta una carga negativa: la formación de éste será tanto más favorable cuanto más electrófilo sea el centro metálico, es decir, cuanto mayor sea la naturaleza electrón-atrayente del ligando  $\text{Tp}^x$  en el complejo utilizado como catalizador.

Para finalizar este apartado, conviene realizar un comentario acerca de los ciclopropanos obtenidos. Tan sólo en este sistema de cobre ha sido posible observar la formación del isómero *endo*. Dada esta peculiaridad, se realizó un experimento con la mezcla de reacción obtenida mediante el concurso de  $\text{Tp}^*\text{Cu}$ , a la que se añadió una pequeña cantidad de acetato de rodio, el catalizador empleado por Wenkert. Tras varias horas de agitación, se observó la desaparición del isómero *endo*, y su conversión en dienos (esto explica la no observación por Wenkert del isómero *endo*,<sup>44</sup> ya que el propio acetato de rodio induce su apertura, lo que también está de acuerdo con la propuesta de Doyle<sup>73</sup>). En los experimentos

realizados con los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  no se observó dicha transformación. Así pues, el rodio permite la conversión de parte de los ciclopropanos en dienos en una reacción que tiene lugar *fuera* del ciclo catalítico, una característica que lo diferencia del sistema de cobre que aquí se presenta. Por el contrario, la distribución de productos obtenida en presencia de los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  permanece inalterada en el medio de reacción.

### 2.4.3 Ciclopropanación de 2-metilfurano y 2,5-dimetilfurano

La aplicación de la metodología anterior a furanos sustituidos se ha estudiado empleando los sustratos 2-metilfurano y 2,5-dimetil furano. En el primer caso, el empleo de los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  proporcionó una mezcla de los ciclopropanos y dienos que aparece en la ec. 7:

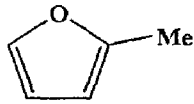
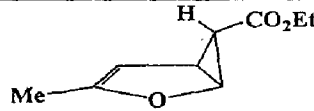
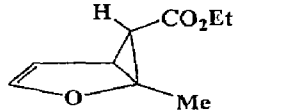
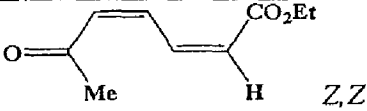
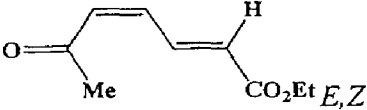


Con este sustrato no se observó el isómero *endo* en los ciclopropanos, aunque debido a la existencia de dos dobles enlaces no equivalentes, se han obtenido los dos productos derivados de la adición del EDA a cada uno de ellos. La Tabla 9 presenta los rendimientos de las reacciones llevadas a cabo con cada uno de los cuatro catalizadores empleados, así como el rendimiento total,

cuyos valores convierten a este sistema de cobre en una alternativa al ya conocido sistema basado en acetato de rodio.

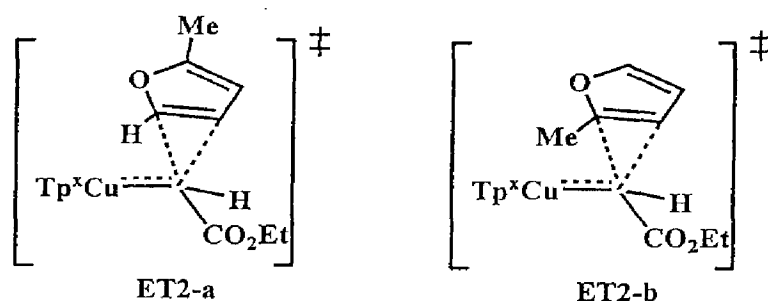
A diferencia del furano, los productos mayoritarios obtenidos con los cuatro catalizadores empleados son los dienos. Además, es destacable que en ningún caso se ha detectado la presencia de compuestos con la función aldehído; tan solo aparecen dienos con el grupo metil-cetona como fragmento terminal de la molécula.

**Tabla 9.** Productos obtenidos a partir de 2-metilfurano y EDA en presencia de varios complejos  $Tp^X Cu$  como catalizadores.<sup>a</sup>

	$Tp^*Cu$	$Tp^{Cy}Cu$	$Tp^{Ms}Cu$	$Tp^{Br3}Cu$	$Rh_2(OAc)_4^b$
	18 (16)	17 (16.2)	3 (3)	5 (4.8)	10
	4 (3.5)	5 (4.5)	2 (2)	9 (8.6)	2
	18 (16)	17 (16.2)	30 (30)	15 (14.4)	12
	48 (43)	56 (53.5)	64 (64)	67 (64.4)	38
<b>Rdto total</b>	78.5 <sup>c</sup>	90.5 <sup>c</sup>	99 <sup>c</sup>	92.2 <sup>c</sup>	62

<sup>a</sup>Porcentaje de productos en la mezcla final, determinados por RMN. Rendimientos basados en EDA entre paréntesis. <sup>b</sup>Rendimientos aislados descritos en la ref. 44. <sup>c</sup>Rendimiento basado en EDA. El resto hasta 100% corresponde a la cantidad de EDA convertida en fumarato y maleato de dietilo.

En nuestra opinión, los resultados obtenidos pueden explicarse siguiendo las propuestas ya discutidas para el caso del furano. La interacción del 2-metilfurano con el intermedio carbénico de cobre (A en el Esquema 4) puede conducir a dos estados de transición distintos, **ET2a** y **ET2b**, en función del doble enlace que se aproxime al carbeno. Como quiera que en todos los casos se observan los dos ciclopropanos formados a partir de ambos dobles enlaces, resulta evidente que ambos estados de transición deben ser viables en este sistema catalítico, aunque el efecto estérico de **ET2-b** probablemente explica la menor cantidad de ciclopropanos derivados del doble enlace trisustituído. Sin embargo, los dienos derivados de **ET2-b** deberían conducir a la formación de aldehídos, una observación que no ha tenido lugar en ningún experimento, lo que deja a **ET2-a** como la única ruta posible hacia los dienos.



Más compleja es la explicación de las distintas distribuciones de productos observadas con los cuatro catalizadores. Como la interconversión entre ciclopropanos y dienos no tiene lugar bajo las condiciones de reacción, dichas distribuciones son

consecuencia de las selectividades inducidas por cada catalizador. El mayor rendimiento así como la mayor cantidad de dienos corresponde al  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ , cuya característica diferenciadora del resto se corresponde con el menor hueco catalítico, ya demostrado en su empleo para la ciclopropanación de estireno y  $\alpha$ -olefinas. Por ello, la carga estérica parece predominar en este caso, posiblemente como consecuencia de la existencia de dos sitios de reacción distintos con efectos de volumen bastante distintos. La Figura 14 muestra la representación gráfica de las cantidades de dieno formadas con cada catalizador y la cantidad de isómero *cis* obtenida en la ciclopropanación de estireno. Los tres catalizadores  $\text{Tp}^*\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  presentan una cierta correlación para ambas series, mientras que el  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$  se sale claramente de dicho comportamiento. Esta desviación debe estar relacionada con la extraordinaria electrofilia del centro metálico en este catalizador, ya comentada anteriormente, que debe suponer un empuje adicional a la formación del intermedio **B**. No hay que olvidar que los ligandos  $\text{Tp}^*$  y  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}$  son isoestéricos, esto es, presentan un volumen similar, a la vista de los valores de los ángulos cónico y de cuña (Tabla I de la Introducción). Así pues, de estos datos puede proponerse que la formación de los dienos está tanto más favorecida cuanto mayor sea el impedimento estérico en el sitio catalítico y cuanto mayor sea la capacidad electrón atrayente del ligando  $\text{Tp}^x$  en el catalizador.

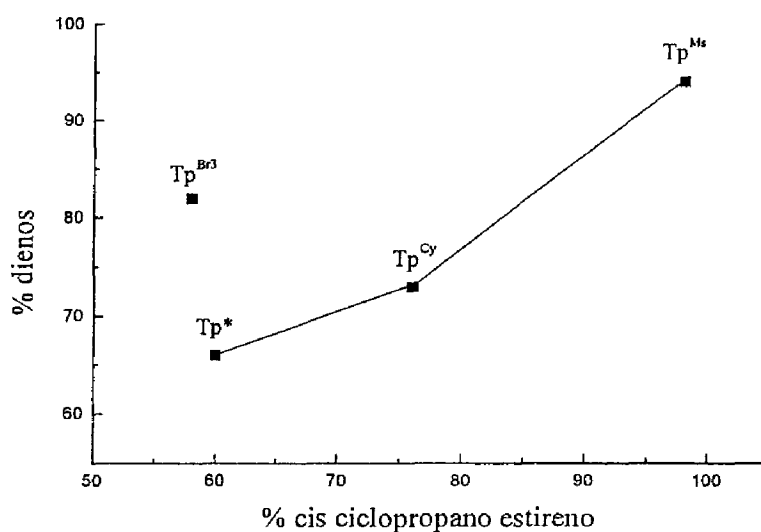
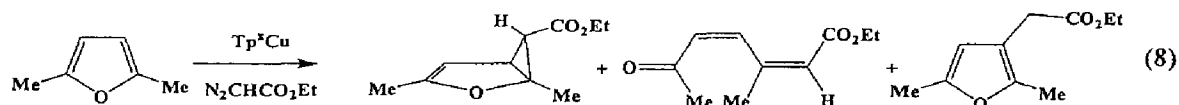


Figura 14. Relación entre las cantidades formadas de dienos con el 2-metilfurano y la cantidad de isómero cis obtenida en la ciclopropanación de estireno.

El segundo sustrato estudiado ha sido el 2,5-dimetil furano. El uso de los cuatro catalizadores empleados ha conducido a la obtención de mezclas de ciclopropanos, dienos y de un tercer compuesto (ec. 8) derivado de la inserción formal del fragmento  $\text{CHCO}_2\text{Et}$  en el enlace  $\text{C}-\text{H}$  del carbono en beta al átomo de oxígeno. En este caso, tan sólo se observa un único derivado bicíclico, así como un único dieno.


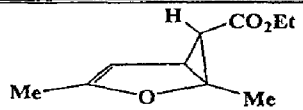
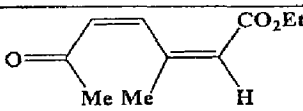
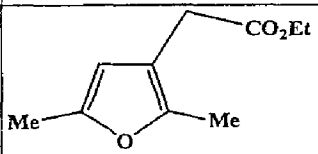


En la Tabla 10 aparecen los rendimientos totales, así como la distribución de productos obtenidos con cada catalizador. En lo que a la quimioselectividad se refiere, el rendimiento (basado en EDA) de conversión en productos es algo bajo para  $\text{Tp}^*\text{Cu}$  y

$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$  mientras que sube bastante en los otros dos catalizadores, alcanzando el máximo con el  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ , en clara sintonía con la secuencia de valores de  $\nu(\text{CO})$  ya comentada con anterioridad.

La proporción ciclopropanos:dienos favorece a los primeros, excepto cuando se empleó  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  como catalizador. En este caso, el dieno fue el producto mayoritario. Estos datos siguen la tendencia ya comentada en el caso de 2-metilfurano: la proporción de dienos aumenta cuando crece la congestión estérica. Sin embargo, a diferencia de lo mencionado para el 2-metilfurano, las proporciones ciclopropano:dieno son muy similares (cerca de 5:1) tanto para el  $\text{Tp}^*\text{Cu}$  como para el  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ , lo que vuelve a remarcar el predominio de factores estéricos a la vez que disminuye, para este sustrato, el efecto electrónico del centro metálico.

**Tabla 10.** Productos obtenidos a partir de 2,5-dimetilfurano y EDA en presencia de varios complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  como catalizadores.<sup>a</sup>

	$\text{Tp}^*\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4^b$
	38 (25.9)	43 (29.3)	34 (29.7)	68 (64.2)	29.6
	8 (5.4)	6 (4.1)	42 (36.7)	13 (12.2)	43.4
	7 (4.7)	5 (3.4)	10 (8.6)	13 (12.2)	2
<b>Rdto total</b>	36 <sup>c</sup>	37 <sup>c</sup>	75 <sup>c</sup>	88.6 <sup>c</sup>	75

<sup>a</sup>Porcentaje de productos en la mezcla final, determinados por RMN. Rendimientos basados en EDA entre paréntesis. <sup>b</sup>Rendimientos aislados descritos por Wenkert (ref 44). <sup>c</sup>Rendimiento basado en EDA. El resto hasta 100% corresponde a la cantidad de EDA convertida en fumarato y maleato de dietilo.

2.4.4 Reacción de EDA y 2-n-hexilfurano en presencia de los complejos  $Tp^x Cu$ .

El ácido ostopánico (Figura 15) presenta una cierta actividad inhibitoria del crecimiento del linfocito P-368 de la leucemia.

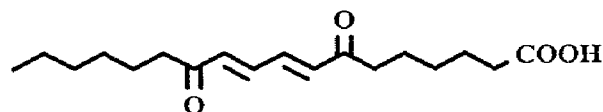
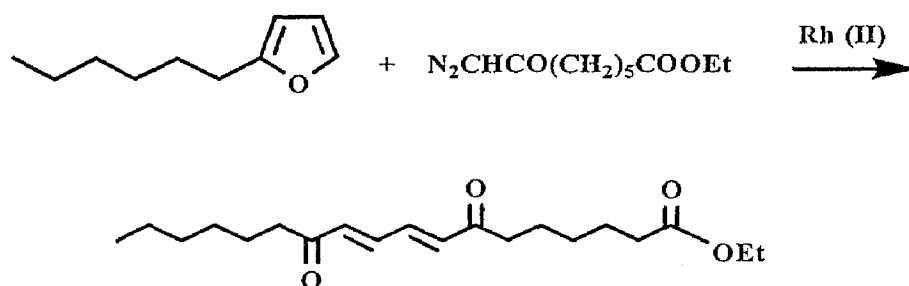


Figura 15

Esta sustancia es un producto natural que puede extraerse de algunos frutos, pero cuya síntesis en el laboratorio es obviamente deseable. Hong y colaboradores<sup>46</sup> utilizaron acetato de rodio como catalizador para la reacción del 2-n-hexilfurano con el 8-diazo-7-oxooctanoato como ruta sintética al éster del ácido ostopánico (Esquema 5):



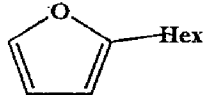
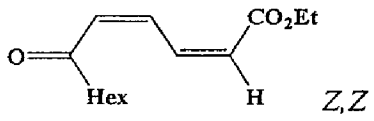
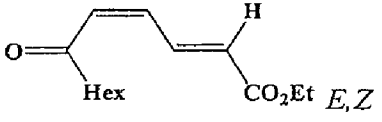
Esquema 5

Una vez establecida la efectividad de los complejos  $Tp^x Cu$  para la adición de diazoacetato de etilo a derivados del furano, se decidió investigar el potencial de tales catalizadores hacia el 2-n-hexilfurano, como sistema modelo del anterior de Hong. La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos con la serie de cuatro catalizadores. En ningún caso se ha observado la formación de ciclopropanos, siendo los dienos los únicos productos que se

obtienen, además de pequeñas cantidades de fumarato y maleato de etilo. Particularmente interesante es el caso del derivado perbromado, que proporciona conversiones cuantitativas, sin que aparezca, o al menos sean detectadas, las olefinas procedentes del acoplamiento del EDA. Así pues, este catalizador es un buen candidato para probar la reacción ya descrita por Hong que conduce a la formación del éster del ácido ostopánico.

La ausencia de ciclopropanos en esta reacción está de acuerdo con las pautas ya comentadas para los sustratos anteriores, en particular con el 2-metilfurano, donde la cantidad de dienos era sensiblemente superior a la de ciclopropanos. La existencia de un fragmento n-hexilo debe aumentar considerablemente la tendencia hacia un estado de transición similar a **ET2a**, en el que el doble enlace no sustituido es el que interacciona con el intermedio metalocarbénico.

Tabla 11. Reacción de EDA con 2-n-hexilfurano en presencia de

	Tp*Cu	Tp <sup>Cy</sup> Cu	Tp <sup>Ms</sup> Cu	Tp <sup>Br<sup>3</sup></sup> Cu
 Z,Z	23 (20)	19 (16.5)	20 (17)	31 (31)
 E,Z	63 (55)	66 (57)	65 (56.5)	68 (68)
<b>Rdto total</b>	75 <sup>b</sup>	73.5 <sup>b</sup>	73.5 <sup>b</sup>	99 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Porcentaje de productos en la mezcla final, determinados por RMN. Rendimientos basados en EDA entre paréntesis. <sup>b</sup> Rendimiento basado en EDA. El resto hasta 100% corresponde a la cantidad de EDA convertida en fumarato y maleato de dietilo.

### 2.5 Valoración de este apartado.

Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , bien aislados o generados *in situ*, catalizan la ciclopropanación de diversas  $\alpha$ -olefinas utilizando diazoacetato de etilo como fuente del grupo carbeno, observándose una clara influencia de la estructura del ligando  $\text{Tp}^x$  en la diastereoselectividad del proceso. En el caso del derivado de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$ , se han obtenido excelentes diastereoselectividades hacia el isómero *cis* para todas las olefinas estudiadas, con rendimientos casi cuantitativos. Los experimentos realizados a distintas temperaturas así como diversos estudios cinéticos han permitido proponer que este proceso catalítico tiene lugar bajo un control cinético: el isómero *cis* ciclopropano se obtienen en mayor cantidad cuanto mayor es la velocidad de consumo del EDA, que depende del ligando  $\text{Tp}^x$  empleado.

Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  también catalizan la reacción de furanos con EDA para dar una mezcla de ciclopropanos y dienos, con rendimientos comparables y en algunos casos superiores al sistema de rodio ya descrito en la bibliografía. Las características electrónicas y estéricas de los distintos ligandos  $\text{Tp}^x$  utilizados repercute en la selectividad de esta transformación, de tal suerte que es posible seleccionar el ligando adecuado para la obtención mayoritaria de un producto determinado (ciclopropano o dieno). La aplicación de esta metodología al 2-n-hexilfurano conduce a la formación exclusiva de los dienos, en un proceso de interés como modelo para la preparación del ácido ostopánico, empleado en medicamentos contra la leucemia.



port from the National Institutes of Health through Research Grant CA 14378-04.

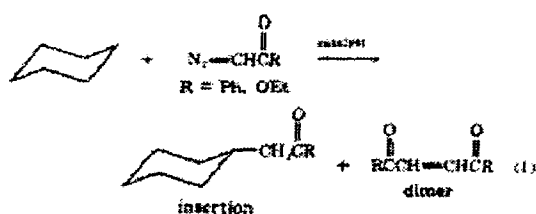
Ulfer Hornemann,\* James P. Kahner  
Carmen S. Nunez, Richard L. Ranieri  
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences  
Purdue University  
West Lafayette, Indiana 47907  
Received September 22, 1973

### Intermolecular Carbon-Hydrogen Insertion of Copper Carbenoids

Sir:

Free carbenes, generated by the photolysis or thermolysis of aliphatic diazo compounds, have enjoyed little popularity in the cyclopropanation of olefins because insertion of the reactive intermediate into carbon-hydrogen bonds often competes effectively with olefin addition.<sup>1</sup> Catalysis of the decomposition by copper metal or its salts generally suppresses C-H insertion,<sup>2</sup> however, except in favorable intramolecular cases,<sup>3,4</sup> and this observation has led to the widely held tenet<sup>5</sup> that copper carbenoids lack the necessary reactivity to insert into C-H bonds. It has never been clearly established whether carbenoids or adventitious free carbenes account for the C-H insertion by-products occasionally reported<sup>4,6</sup> from the decomposition of diazo compounds in the presence of copper catalysts; consequently, the only authenticated case of intermolecular copper carbenoid C-H insertion to date appears to be that of CH<sub>2</sub> into the relatively special carbon-hydrogen bonds of hexamethyldisilane and tetramethylsilane<sup>6</sup> (5-10% yield). We have now demonstrated by the experiments described below that certain copper carbenoids, when deprived of alternative reaction pathways, can and do insert intermolecularly into unactivated, aliphatic C-H bonds.

Cyclohexane, a solvent often employed for carbenoid reactions<sup>4,6</sup> and commonly regarded as inert, was chosen as the substrate for our studies to ensure that C-H insertion would produce only a single, easily identifiable product (eq 1). High dilution techniques were used to minimize the formation of "dimers" arising from attack of the carbenoid on excess diazo compound. Thus a dilute solution of the diazo compound in 20 ml of dry cyclohexane was added dropwise with vigorous stirring to a refluxing suspension of the catalyst in 100 ml of cyclohexane over a standard period of time. In the absence of catalyst, the diazo compounds remain >90% unchanged, and glc indicates



no more than a trace of the insertion product. With cupric sulfate or cuprous chloride catalysis, however, none of the diazo compound survives, and the C-H insertion product appears in 9-24% yield together with varying amounts of dimer (see Table I).

Table I

Starting materials		% products		
Diazo	Catalyst	Diazo <sup>a</sup>	In- sertion <sup>d</sup>	Dimer <sup>e</sup>
N <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> Et <sup>b</sup>	None	98	<1	0
	CuSO <sub>4</sub>	0	24	40
	CuCl	0	15	61
N <sub>2</sub> =CHCPh <sup>c</sup>	None	92	0	0
	CuSO <sub>4</sub>	0	17	9
	CuCl	0	9	29

<sup>a</sup> The reactions of ethyl diazoacetate were run with 4.4 mmol each of catalyst and diazoester for 1 hr as described in the text. <sup>b</sup> The reactions of diazoacetophenone were run with 2.2 mmol each of catalyst and diazoester for 0.5 hr as described in the text. <sup>c</sup> The amount of recovered ethyl diazoacetate was determined by quantitative uv; recovered diazoacetophenone was determined by nmr with an internal standard. <sup>d</sup> The insertion products were purified by preparative glc and identified by nmr, ir, and mass spectroscopy. Yields were determined by glc with an internal standard, making the appropriate adjustments for detector response factors. <sup>e</sup> Yields of diethyl maleate and diethyl fumarate were determined by quantitative nmr; dibenzoylbenzene was analyzed by quantitative glc.

The high recovery of diazo compound from the uncatalyzed control reactions demands that the significant amounts of C-H insertion products formed in the catalyzed reactions be copper-carbenoid derived and not a consequence of thermally generated, free carbenes. Accordingly, the characteristic suppression of C-H insertion normally associated with copper catalysis seems to reflect an enhanced selectivity of the reactive intermediate rather than an incapability of the carbenoid to participate in otherwise competitive processes. It should be noted in this connection that copper catalysis normally suppresses also the Wolff rearrangement of ketocarbenes generated by diazoester decomposition<sup>7</sup> but that exceptions have been found.<sup>8</sup>

Although glc revealed no other products in our experiments, the poor material balance suggests polymer formation in spite of the high dilution. At even higher dilution with more catalyst the yield of insertion product increases slightly at the expense of dimer formation; the material balance fails to improve, however. Both glc and nmr comparison of the crude reaction

(9) H. Erlenmeyer and M. Ascherl, *Monatsh. Chem. Phys.*, **31**, 28 (1901); R. Casanova and T. Reichstein, *ibid.*, **32**, 417 (1903); P. Yates and J. Faggot, *Chem. Ind. (London)*, 1511 (1957); P. Yates and R. J. Crawford, *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 1562 (1966).

(1) W. Kirmse, "Carbene Chemistry," 2nd ed, Academic Press, New York, N. Y., 1971.

(2) Reference 1, pp 85-88.

(3) F. Greuter, J. Kalra, and O. Jeger, *Proc. Chem. Soc., London*, 349 (1958); J. K. Chakrabarti, S. S. Senai, and A. Todd, *J. Chem. Soc. C*, 1203 (1970).

(4) E. Wenkert, B. L. Mylari, and L. L. Davis, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 3870 (1968); R. C. Cambie and R. A. Franich, *Chem. Commun.*, 725 (1969).

(5) See, for example, B. W. Pease and D. S. Wulfman, *Synthesis*, 137 (1973).

(6) H. O. House and C. J. Buckley, *J. Org. Chem.*, **33**, 53 (1968).

(7) R. T. Coe, P. P. Gaspar, R. H. Levin, and M. Jones, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 7165 (1972).

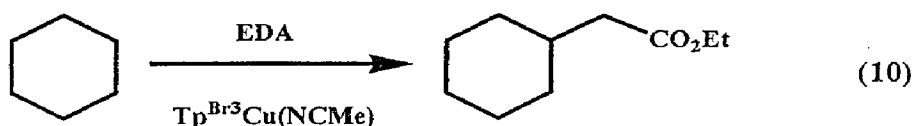
(8) G. Stark and J. Picini, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 4678 (1961); M. M. Fawc and C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.*, **31**, 1390 (1966); H. O. House, S. G. Booth, and V. K. Jones, *ibid.*, **30**, 2519 (1965). Additional examples may be found in the table on pp 346-347 in ref 1.

Primera página del trabajo de Scott sobre el primer ejemplo de funcionalización de ciclohexano con EDA y compuestos de cobre como catalizadores (referencia 51 de esta Memoria).





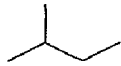
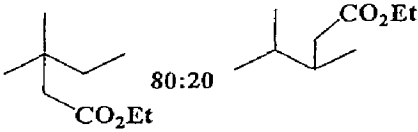

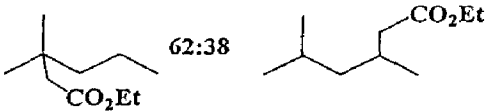
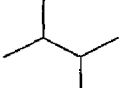
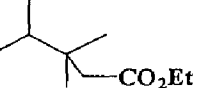
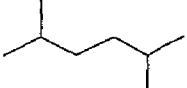
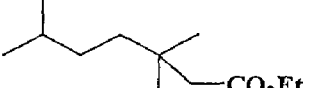
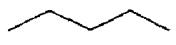
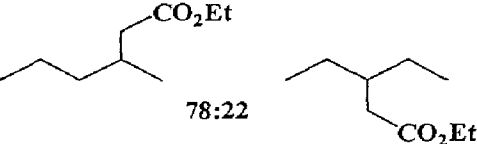

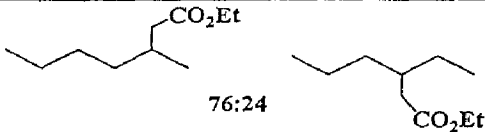
recurrente a la que se ha achacado la obtención de altos rendimientos en las reacciones de inserción de diazocompuestos en los enlaces C—H. Con la mirada puesta en la obtención de un incremento de la actividad catalítica en nuestro sistema de cobre, se consideró de interés evaluar el potencial del complejo que contiene al ligando perbromado  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}$ , habida cuenta de la ya comentada menor densidad electrónica localizada sobre el centro metálico en el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ . Para ello, se tomaron 0.05 mmol de dicho complejo y se disolvieron en una mezcla de ciclohexano (20 mL) y diclorometano (5 mL), añadiéndose 1 mmol de EDA disuelto en ciclohexano (10 mL) con la ayuda de una jeringa de adición automática durante 5 h. La mezcla de reacción se investigó por CG y por RMN de protón, revelando la formación del compuesto 2-ciclohexilacetato de etilo (ec. 10) con un rendimiento superior al 90 %. El resto del EDA se transformó en una mezcla de fumarato y maleato de etilo, así como en una pequeña cantidad de glicidato de etilo,  $\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , como consecuencia de la activación del agua existente en el medio de reacción.



El incremento observado en el rendimiento del producto deseado mediante el empleo del complejo con el ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}$  en lugar del  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  desembocó en la realización de un estudio con otros hidrocarburos de cadena abierta. La Tabla 12 muestra los resultados obtenidos con una serie de moléculas saturadas lineales y

ramificadas, que presentan a su vez distintos tipos de enlaces susceptibles de ser funcionalizados.

**Tabla 12.** Inserción de EDA en enlaces carbono—hidrógeno de alcanos catalizada por  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

Alcano	Productos <sup>a</sup>	Rdto (%) <sup>b</sup>	Selectiv.
		53	91 <sup>c</sup>
		73	87 <sup>c</sup>
		56	>99 <sup>c</sup>
		71	>99 <sup>c</sup>
		50	64 <sup>d</sup>
		60	76 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Distribución de productos observada mediante espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H.

<sup>b</sup> Basado en la cantidad de EDA empleado, calculado después del consumo total de EDA. El resto, hasta 100%, es fumarato y maleato de dietilo y glicidato de etilo.

<sup>c</sup> Selectividad para sitios terciarios, normalizada teniendo en cuenta el número de átomos de H. <sup>d</sup> Selectividad, también normalizada, para enlaces C—H secundarios C2.

De los resultados que aparecen en la Tabla anterior pueden deducirse algunas tendencias. En primer lugar, la inserción tiene lugar en enlaces C—H secundarios y/o terciarios, pero nunca en primarios. El caso del 2-metilbutano, un alcano con los tres tipos de enlaces, es muy informativo. Además de la ausencia de inserción en

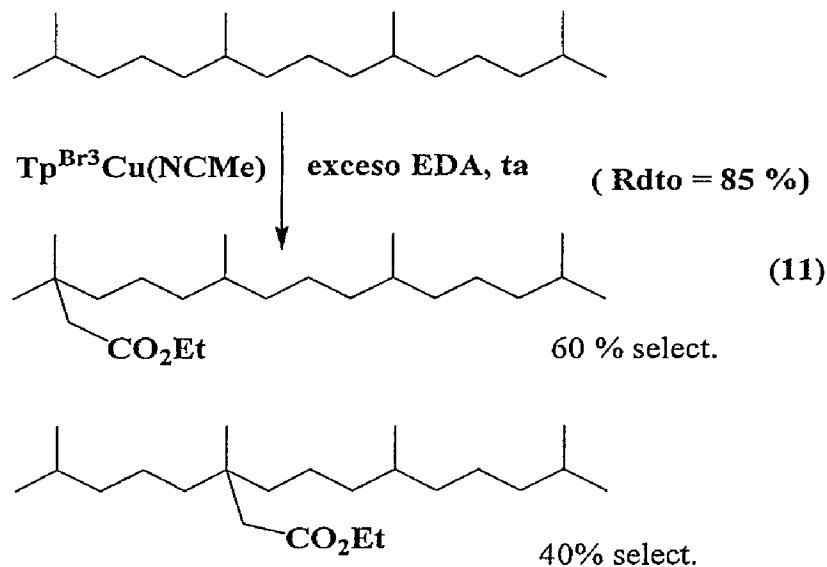
los enlaces primarios, la posición terciaria es la más favorecida para esta inserción, a la vista de la mezcla de productos obtenidos. En el caso de otros alcanos ramificados como el 2-metilpentano, el 2,3-dimetilbutano y el 2,5-dimetilhexano, el producto predominante es el derivado de la inserción del EDA en la posición terciaria. Puede por tanto afirmarse que en los sustratos estudiados, el catalizador  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  es bastante regioselectivo hacia la funcionalización de enlaces C—H terciarios. En lo que se refiere a alcanos lineales, tanto pentano como hexano fueron convertidos en sendas mezclas de productos provenientes de la funcionalización de los enlaces C—H de C2 y C3. La posición más favorecida en ambos casos fue la C2, posiblemente como consecuencia de un menor impedimento estérico de los enlaces C—H en dicha posición. Los valores de selectividad que se muestran en la Tabla 12 se han obtenido a partir de los rendimientos de cada producto corregidos por un factor proporcional al número de enlaces C—H de cada tipo existente en cada sustrato.

Sobre la base de los datos anteriores, puede sugerirse que la regioselectividad en la inserción de EDA en los enlaces C—H de alcanos catalizada por el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  estaría controlada por factores electrónicos, con una menor influencia de los factores estéricos. De esta forma es posible explicar la preferencia por los enlaces C—H terciarios, en los que la energía del enlace C—H es menor que en uno secundario mientras que, por el contrario, su acceso al centro metálico sería el más impedido desde el punto de vista de la ocupación del espacio. Sin embargo, la disminución de la energía del enlace no debe rebasar un cierto

límite. En este sentido, se realizó un experimento de competición con 2-metilbutano y 1-bromo-3-metilbutano, observándose tan sólo la formación de los derivados del 2-metilbutano. Este resultado puede explicarse si se tiene en cuenta que el átomo de bromo desactiva los enlaces terciarios y secundarios de este sustrato, un efecto ya observado por Callot<sup>54</sup> empleando como catalizadores porfirinas de rodio.

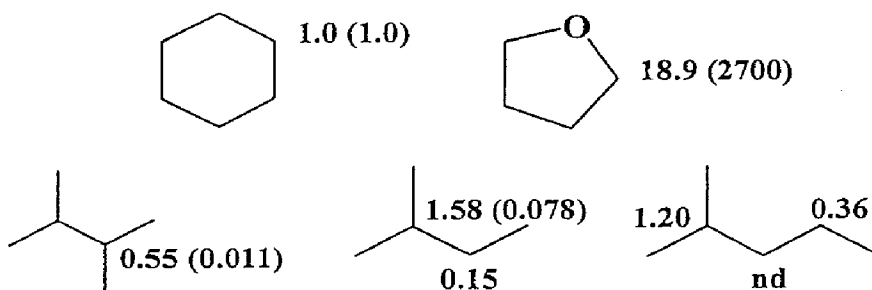
Así pues, a pesar de la bien conocida voluminosidad de este tipo de ligandos, el derivado de perbromo permite el acceso hasta el sitio catalítico de estos enlaces terciarios. Siguiendo este razonamiento, se decidió emplear un sustrato con un mayor volumen molecular. Para ello se eligió al pristano, que corresponde al 2,6,10,14-tetrametilpentadecano. Esta molécula presenta dos tipos de enlaces C—H terciarios, uno terminal y otro interno. La reacción con EDA se llevó a cabo utilizando 5 equivalentes del diazocompuesto, empleando el pristano como reactivo limitante. De esta forma, el hidrocarburo se convirtió en una mezcla de dos productos derivados de la inserción de una molécula de EDA en los enlaces terciarios terminal e interno, en una proporción 60:40, respectivamente (ec. 11). De nuevo, estos resultados ponen de manifiesto la accesibilidad del hueco catalítico a los enlaces C—H terciarios con una congestión estérica, cuando menos, apreciable.

Los datos aparecidos en la Tabla 12 establecen sin duda alguna que, para el grupo de sustratos estudiados, el orden de regioselectividad intramolecular es  $3^\circ > 2^\circ \gg 1^\circ$ , muy similar al orden observado con sistemas de rodio.



Para obtener un orden de reactividad relativa intermolecular entre varios sustratos, se realizaron experimentos de competición intermolecular (véase Métodos Experimentales) con varios hidrocarburos y THF (Esquema 6).

*Esquema 6. Reactividad relativa de enlaces C—H hacia la inserción de diazoacetato de etilo con  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador. Los valores entre paréntesis corresponden al sistema de  $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$  y  $\text{N}_2\text{C}(\text{Ph})\text{CO}_2\text{Et}$  como fuente de carbeno (ref. 57).*



Tomando como referencia el enlace C—H del ciclohexano, se ha podido establecer una escala relativa de reactividad, encontrándose que los enlaces terciarios del 2-metilbutano y 2-metilpentano son más reactivos que aquél. Estos resultados difieren bastante de los descritos por Davies<sup>57</sup> con sus catalizadores de rodio, con los que, por ejemplo, se obtuvo una relación 1:0.078 entre el ciclohexano y el enlace C—H terciario del 2-metilbutano. Otra diferencia sustancial corresponde a la comparación entre ciclohexano y THF, que en el caso de nuestro sistema es de 1:19 y en el de Davies es de 1:2700, lo que supone que el catalizador de cobre es más selectivo hacia los enlaces C—H no activados que el de rodio.

### 3.1 Influencia del catalizador en la regioselectividad.

La disponibilidad de un número apreciable de ligandos  $\text{Tp}^x$  con distintas características electrónicas y estéricas puede permitir, en principio, el diseño de distintos catalizadores, de tal suerte que las variaciones introducidas devenguen mejoras en la reacción catalítica. Los resultados discutidos en el apartado anterior han sido obtenidos con el derivado del ligando  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ . En este punto se plantea una cuestión obvia: ¿es posible modificar la relación de productos derivada de la activación de dos o más enlaces en la misma molécula modificando el ligando  $\text{Tp}^x$  del catalizador?

Tabla 13. Reactividad Relativa (intramolecular) de enlaces C—H con respecto al catalizador empleado.

Sustrato	Productos	Tp <sup>Ms</sup>		Tp <sup>Bis</sup>		Tp <sup>Cy</sup>	
		% Regioselect. <sup>a,b</sup>	R(%) <sup>b</sup>	% Regioselect. <sup>a,b</sup>	R(%) <sup>b</sup>	% Regioselect. <sup>a,b</sup>	R(%) <sup>b</sup>
		A 86	45	A 76	71	A 80	12
		A >99	30	A >99	56	A nd	
		A 83	44	A 77	73	A 91	9
		B nd		B nd		B nd	
		C 17		C 23		C 9	
		A 19	60	A 30	97	A 59	10
		B 5		B 5		B 2	
		C 76		C 65		C 39	

<sup>a</sup> Valores normalizados en base al número de enlaces C—H. <sup>b</sup> Rendimientos basados en la cantidad de EDA empleado. Hasta el 100% corresponde a fumarato y maleato de dietilo y glicidato de etilo.

Para ello se ha realizado un estudio con tres catalizadores representativos,  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ ,  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  y  $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ , y una serie de sustratos con distintas características: n-hexano, 2,3-dimetilbutano, 2-metilbutano y metilciclohexano. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 13, observándose una tendencia definida en lo que a la quimioselectividad se refiere, entendida ésta como la relación entre los productos derivados de la funcionalización y la cantidad de EDA que se transforma en fumarato y maleato de dietilo. En los cuatro sustratos que se muestran en la Tabla, la mayor quimioselectividad corresponde siempre al catalizador  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ , al que le sigue el  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  y finalmente el  $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .

Los estudios previos desarrollados por otros grupos de investigación permiten sugerir que la reacción de funcionalización de enlaces C—H mediante la metodología de inserción de diazocompuestos tiene lugar, de forma análoga a la de ciclopropanación, a través de un intermedio metalocarbénico (véase Introducción, pg. 18-22). La distribución de productos derivados de la inserción del diazocompuesto debe ser, pues, una consecuencia de la interacción estérica entre el metalacarbeno intermedio y el sustrato, así como de los efectos electrónicos correspondientes. Desde un punto de vista estérico, para un mismo catalizador, el orden lógico de reactividad debería ser primario > secundario > terciario. Como la secuencia de energías de enlace<sup>75</sup> C—H es  $\text{CH}_4$  (105 kcal/mol) > 1° (101 kcal/mol) > 2° (99 kcal/mol) > 3° (97.5 kcal/mol), la funcionalización de un enlace terciario es más asequible en términos de energías de enlace. Así pues, existe una

clara contraposición, en lo que a tendencias se refiere, de los efectos electrónicos y estéricos.

La funcionalización del hexano origina una mezcla de dos productos con cualquiera de los tres catalizadores empleados, aunque en distintas proporciones. En este caso, los enlaces modificados son de tipo secundario, luego no deben diferir mucho en lo que a sus energías de enlace se refiere. Por ello, la distribución de productos debería depender fundamentalmente de la componente estérica. En buen acuerdo con esta propuesta, el producto mayoritario corresponde al sitio menos impedido, esto es, a la posición C2. Como ya se comentó anteriormente, estos catalizadores no promueven la inserción en los enlaces primarios. Por ello, en el caso del 2,3-dimetilbutano tan sólo se obtiene un compuesto derivado de la inserción del EDA en uno de los enlaces terciarios de esta molécula. El mayor rendimiento corresponde al catalizador que contiene el ligando perbromado, mientras que aquel con  $\text{Tp}^{\text{Cy}}$  no proporciona más que una mezcla de fumarato y maleato de etilo.

La existencia de enlaces secundarios y terciarios en un mismo sustrato induce una regioselectividad que también es distinta para cada catalizador empleado. Así, por ejemplo, en el caso del 2-metilpentano se obtiene como producto mayoritario el de la activación del enlace terciario, cuya proporción en la mezcla de reacción aumenta en el sentido  $\text{Tp}^{\text{Br}_3} < \text{Tp}^{\text{Ms}} < \text{Tp}^{\text{Cy}}$ . El segundo compuesto que se observa corresponde a la inserción del EDA en el enlace C—H del C4 (C, en la Tabla), observándose, obviamente, la secuencia contraria. Otro sustrato que también presenta enlaces

C—H secundarios y terciarios es el metilciclohexano. En este caso, el producto mayoritario es el derivado de la inserción en uno de los enlaces C—H localizados en la posición opuesta al grupo metilo, posiblemente como consecuencia de la congestión estérica impuesta por la conformación del anillo. La funcionalización del enlace terciario tiene lugar como el segundo producto mayoritario, quedando la inserción en los carbonos restantes como productos muy minoritarios. A la vista de estos resultados, puede afirmarse que es posible modificar la composición de la mezcla de productos obtenida empleando los catalizadores de fórmula  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , si bien es bastante complejo poder racionalizar las tendencias observadas con los catalizadores y sustratos empleados.

Las principales variables que influyen en la reacción de inserción del EDA en un enlace C—H catalizada por un complejo  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  son las siguientes:

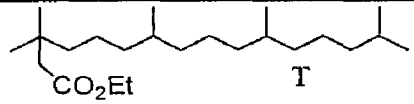
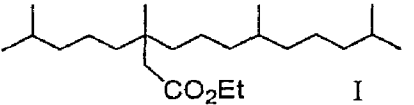
- Geometría del hueco catalítico
- Densidad electrónica en el centro metálico
- Energía del enlace que se va a funcionalizar
- Factor estérico de dicho enlace.

Por ello, las comparaciones que puedan establecerse entre distintos catalizadores y sustratos son muy complejas, ya que los efectos anteriores pueden adicionarse o cancelarse, creando tendencias globales de difícil explicación. Sin embargo, es posible realizar una aproximación si se disminuye el número de tales variables. Por ejemplo, el ya mencionado pristano sólo sufre la inserción de EDA en los enlaces C—H terciarios, de los que presenta dos tipos distintos. Si se asume que (i) la energía de ambos

enlaces es muy similar y que (ii) la regioselectividad de la reacción para un mismo catalizador no debe verse muy influida por la densidad electrónica en el centro metálico, entonces este sustrato podría proporcionar alguna información relevante sobre la geometría del hueco catalítico en función de la regioselectividad observada en esta reacción.

A partir de esta idea, se ha llevado a cabo un estudio en el que se ha evaluado la regioselectividad obtenida en la reacción del pristano con EDA con un grupo de catalizadores con diversos ligandos  $Tp^x$ , cuyos resultados aparecen en la Tabla 14. De acuerdo con las premisas anteriores, y dado que es esperable que la activación del enlace C—H terciario más interno esté más impedido estéricamente, se puede proponer un cierto orden en lo que se refiere al tamaño del hueco catalítico, en el sentido  $Tp^{Br3} > Tp^{Cy} > Tp^{Cy,4Br} > Tp^{Ms}$ .

**Tabla 14.** Variación de la regioselectividad en función del catalizador en la reacción del EDA con pristano.

PRODUCTO (ec.11)	$Tp^{Br3}$	$Tp^{Cy}$	$Tp^{Cy,4Br}$	$Tp^{Ms}$
 T	60	73	76	86
 I	40	27	24	14

Una posible manera para evaluar la verosimilitud de esta propuesta consiste en efectuar una comparación con los resultados obtenidos por los mismos catalizadores en la reacción de ciclopropanación de estireno, ya que la proporción *cis:trans* de

ciclopropanos está muy influenciada por la geometría del hueco catalítico.

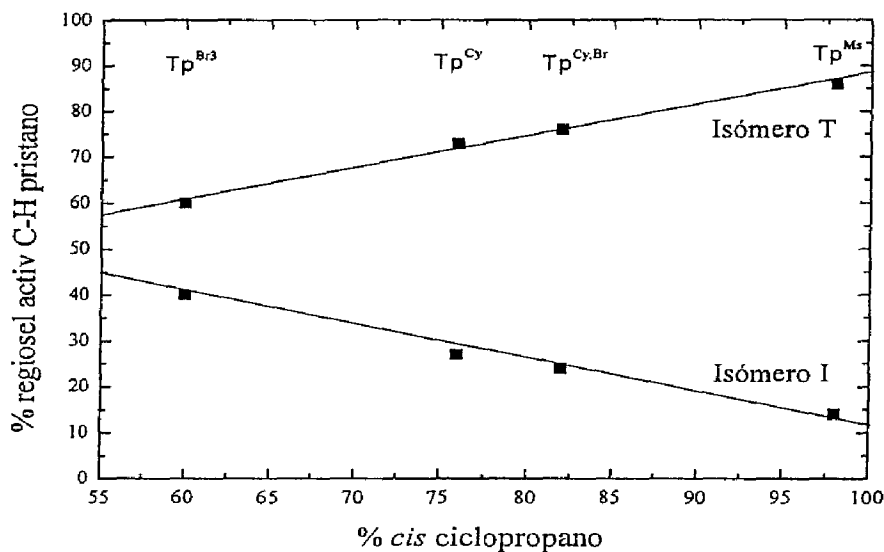
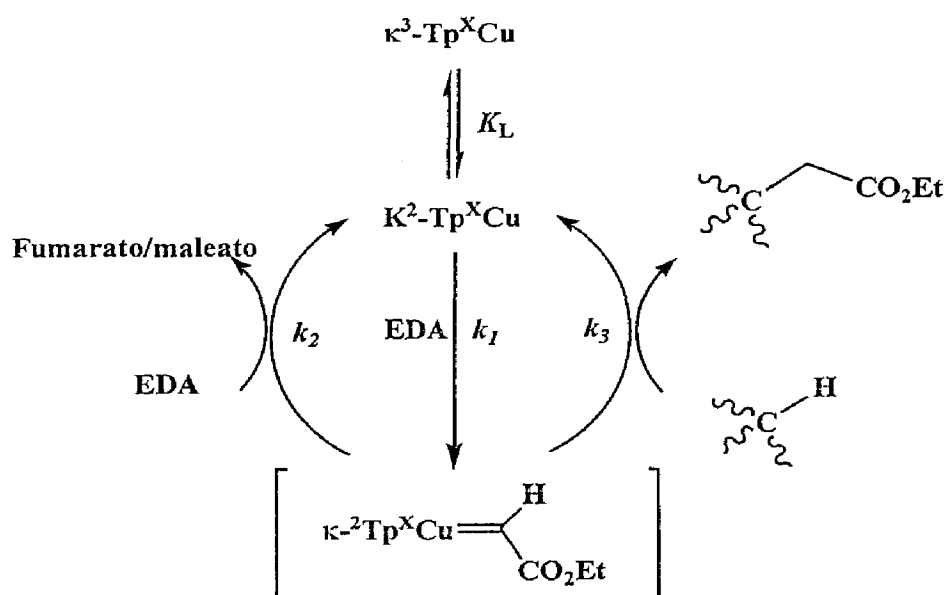


Figura 16: Correlación entre la regioselectividad de la reacción del EDA con pristano (ordenadas) y el porcentaje del isómero cis-ciclopropano en la reacción del EDA con estireno, catalizadas por los complejos  $Tp^x Cu$ .

En la Figura 16 se ha representado de forma gráfica la relación existente entre los valores de regioselectividad que aparecen en la Tabla anterior y el porcentaje del isómero *cis*-ciclopropano inducido por cada catalizador. La buena concordancia observada entre los procesos catalíticos de ciclopropanación de olefinas y de funcionalización de enlaces C—H debe ser consecuencia de la existencia de un intermedio metalocarbénico común a ambos procesos, formado por la reacción directa del fragmento  $Tp^x Cu$  con el diazoacetato de etilo. Tal similitud permite asimismo proponer la existencia de comportamientos parecidos, o quizás idénticos, en lo que a la generación de tal intermedio se refiere. Por ello, la ya comentada formación de esta especie de naturaleza metalocarbénica en la que

el ligando  $\text{Tp}^x$  se encuentra unido al cobre en forma  $\kappa^2$  (véase pg. 71) sería igualmente de aplicación en este sistema. La secuencia de reacciones que aparece en el Esquema 7 sería muy similar a la ya propuesta para la reacción de ciclopropanación, con la única diferencia de la interacción del intermedio con el sustrato, ya que en este caso se produce la inserción formal del fragmento  $:\text{CHCO}_2\text{Et}$  en el enlace C—H.

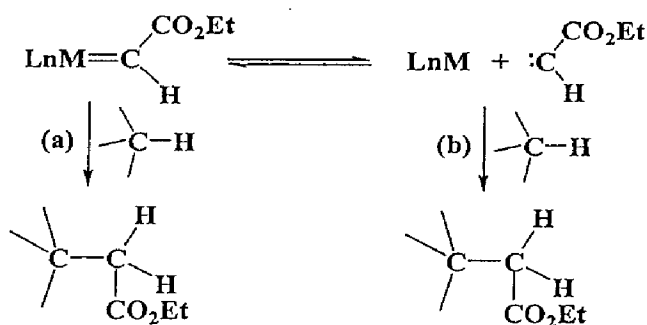


*Esquema 7: Propuesta mecanística para la reacción de funcionalización de enlaces C—H catalizada por los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ .*

Una vez establecida la participación del metalacarbeno intermedio, resulta conveniente efectuar un comentario relacionado con un trabajo previo de Noels y colaboradores.<sup>53e</sup> Estos autores han propuesto la posible existencia de un equilibrio entre el metalacarbeno y la especie de carbeno libre (Esquema 8), que podría ser responsable, en parte, de la funcionalización (aunque con bajo rendimiento) de los enlaces C—H mediante su catalizador

basado en rodio. Esta propuesta surgió como consecuencia de la observación de una pequeña cantidad de producto derivada de la inserción del EDA en los enlaces primarios de los sustratos empleados.

**Esquema 8.** Equilibrio entre la especie melocarbénica y el carbeno libre. Ruta (a): Reacción controlada por el metal. Ruta (b): Reacción del carbeno libre.



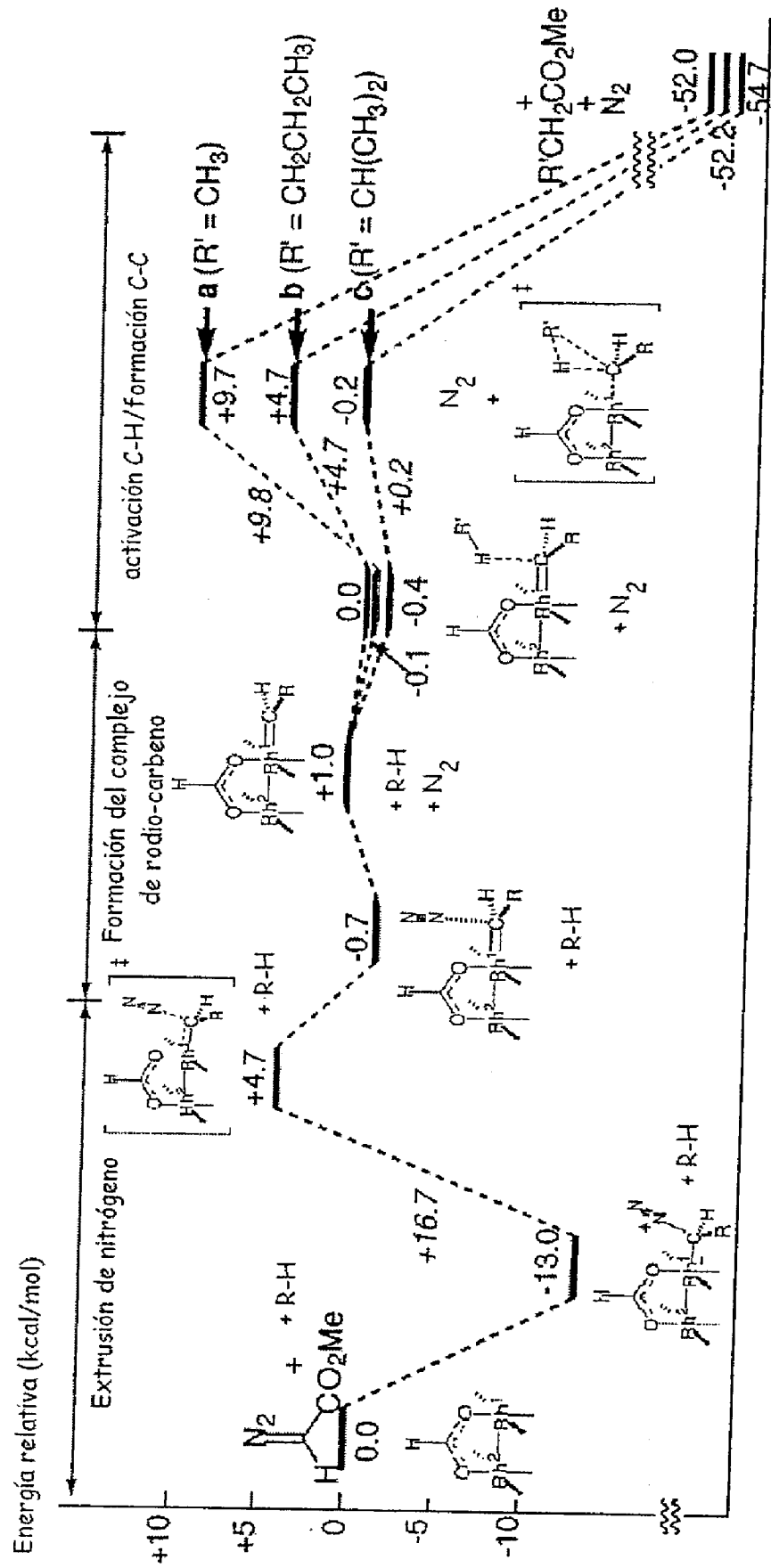
Aunque con los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  no se ha observado en ningún caso la funcionalización de tales enlaces primarios, la existencia de una cierta contribución del carbeno libre puede descartarse si se tienen en cuenta los datos anteriores de la correlación entre esta transformación y la reacción de ciclopropanación. Asimismo, la existencia de una regioselectividad inducida por cada catalizador debe ser consecuencia de un efecto de la estructura del mismo durante la reacción de transferencia del grupo carbeno. Por ello, si se produjera el equilibrio propuesto por Noels, la fracción de carbeno libre en el caso del sistema de cobre debería ser muy pequeña.

### 3.2 Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de inserción.

Recientemente, Nakamura y colaboradores<sup>76</sup> han desarrollado un estudio teórico sobre el mecanismo de la funcionalización de enlaces C—H mediante la inserción de diazocompuestos en los enlaces C—H de alcanos. Gran parte de este estudio está basado en el acetato de rodio como catalizador, aunque algunos datos son aplicables de forma general para otros catalizadores. En el Esquema 9 se muestra la variación de energía calculada para el catalizador modelo  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$  y diazoacetato de metilo como el diazocompuesto. La interacción de estas dos especies desemboca en la eliminación de la molécula de dinitrógeno y la correspondiente formación del metalacarbeno complejo, en un proceso cuyo coste energético se sitúa tan sólo 1 kcal/mol por encima del estado energético inicial. Este intermedio interacciona con el enlace C—H de los sustratos, proponiéndose un estado de transición entre el átomo de carbono del grupo carbeno y el enlace C—H del sustrato, cuya energía relativa depende del tipo de enlace objeto del estudio.

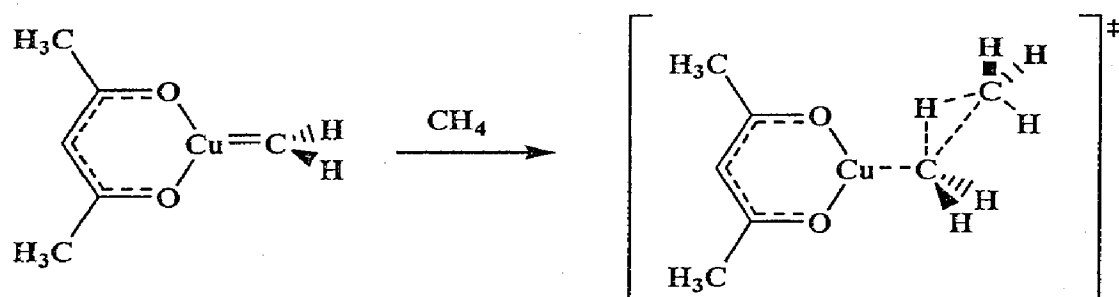
El estado de transición del enlace del metano se sitúa 9.7 kcal/mol por encima del estado inicial, mientras que el correspondiente al enlace primario del propano lo está 4.7 kcal/mol y el secundario del mismo alcano aparece 0.2 kcal por debajo del estado inicial.

Esquema 9: Diagrama de energía de reacción de inserción de diazoacetato en los enlaces C—H del metano y del propano (b, primarios; c, secundarios) con  $Rh_2(O_2CH)_4$  como catalizador (Ref. 76).



De este estudio se deduce que las diferencias en reactividad entre distintos enlaces parece depender del último paso de la reacción. Finalmente, la liberación del producto formado y la regeneración del catalizador conduce a un nivel energético muy por debajo del estado inicial.

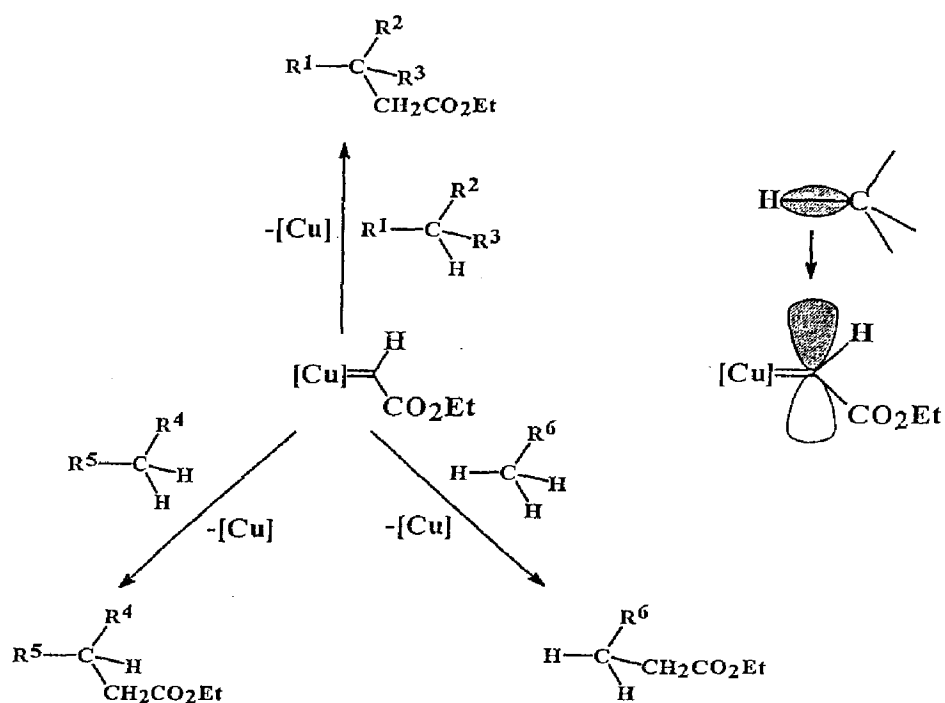
Este mismo estudio presenta algunos datos para un sistema modelo de cobre con el ligando acac. Para este catalizador se ha calculado la energía de activación del metano con el complejo carbénico derivado del diazometano, encontrándose un valor de 15.6 kcal/mol (Esquema 10). Para el mismo diazocompuesto, el complejo modelo de rodio precisa una energía de activación de sólo 5.9 kcal/mol, lo que indica la mayor tendencia de éste último para la reacción de inserción objeto de este estudio. De cualquier forma, este catalizador de cobre sirve de ejemplo para el sistema de  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , ya que se trata de un ligando bidentado, aniónico y formalmente donador de 3 electrones, en un complejo de Cu(I).



Esquema 10: Interacción del complejo modelo (acac)Cu=CH<sub>2</sub> con metano.

De vuelta a nuestro sistema de cobre, parece lógico pensar que las distintas regioselectividades observadas con distintos sustratos y catalizadores deben ser, a tenor del estudio de Nakamura, una consecuencia de la energía relativa del intermedio

carbénico y cada enlace C—H, en una interacción del orbital  $p$  vacío del carbono carbénico con el orbital molecular  $\sigma$  lleno del enlace C—H. De hecho, los datos del estudio teórico no muestran unas diferencias energéticas excesivamente grandes entre los enlaces secundarios y primarios (véase el caso del propano), por lo que podría sugerirse que todos los enlaces serían en principio susceptibles de ser funcionalizados mediante esta metodología (Esquema 11).



*Esquema 11. Interacción de enlaces primarios, secundarios y terciarios con el intermedio carbénico de cobre.*

En la Tabla 13 (página 102) se han presentado resultados en los que se observa que para un mismo sustrato se obtienen mezclas de productos derivados de la activación de enlaces secundarios y terciarios, lo que debe interpretarse como consecuencia de una

diferencia de energía muy pequeña en los procesos que conducen a la activación de ambos sitios.

En resumen, la regioselectividad observada en cada sustrato depende de distintos factores de difícil comparación, como los ya comentados efectos estéricos y electrónicos, a la vez que el propio efecto estadístico de los distintos tipos de enlaces en un mismo sustrato. A la vista de los resultados obtenidos con los distintos catalizadores y sustratos empleados, y de las pequeñas diferencias energéticas observadas por Nakamura, no sería descabellado pensar en una posible activación de enlaces primarios de algunos sustratos, siempre que consigan minorarse las reactividades relativas de otros enlaces en la misma molécula. Esta idea se ha desarrollado en un apartado posterior.

### 3.3 Activación de enlaces carbono—hidrógeno en éteres.

Como ya se ha recordado, la primera contribución de nuestro grupo de investigación en esta área demostró la capacidad del complejo  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  para inducir la inserción del EDA en los enlaces C—H en la posición  $\alpha$  respecto al oxígeno de éteres cíclicos con altos rendimientos.<sup>74</sup> A la luz de los resultados obtenidos con el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en la funcionalización de alcanos, se ha empleado éste como catalizador con una serie de éteres, tanto cíclicos como de cadena abierta, con los resultados que se muestran en la Tabla 15:

Tabla 15. Activación de enlaces C—H de éteres por inserción de EDA con  $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$  como catalizador.

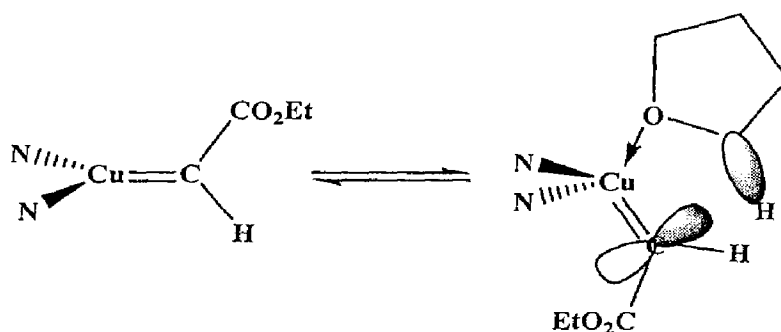
Entrada	Sustrato	Productos	Rdto(%) <sup>a</sup>	Entrada	Sustrato	Productos	Rdto(%) <sup>a</sup>
1			>99	5			>99
2		 + 	80	6			20
3			41	7			>99
4		---	nd	8			47

<sup>a</sup> Rendimientos basados en EDA. Hasta el 100% corresponde a fumarato y maleato de dietilo y glicidato de etilo.<sup>b</sup> Distribución de productos.

En buena concordancia con lo observado con el derivado de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$ , tan sólo se ha observado la activación de los enlaces C—H en la posición  $\alpha$  al oxígeno. Como confirmación de esta tendencia de reactividad, el empleo del 2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofurano no origina ningún derivado funcionalizado ya que no posee ninguno de aquellos enlaces. El resto de enlaces C—H presenta una congestión estérica similar al C3 de 2-metilpentano, una posición que tampoco es susceptible de inserción. Este comportamiento no es exclusivo del tetrahidrofurano y derivados, sino que otros éteres cíclicos como el dioxolano y el dioxano también han sido funcionalizados, aunque éste último con un rendimiento bajo. En el caso del dioxolano, el único producto observado es el derivado de la inserción del EDA en uno de los enlaces C—H del carbono singular ubicado entre ambos átomos de oxígeno.

Esta selectividad hacia la posición adyacente al heteroátomo ya fue observada, por vez primera en este tipo de transformaciones, por Adams y colaboradores,<sup>55</sup> en un trabajo que describía la inserción de diazocarbonilos en varios éteres. Posteriormente los trabajos de Davies han puesto nuevamente de manifiesto esta preferencia,<sup>57</sup> aunque hasta el momento no se ha propuesto una explicación acerca de la mayor facilidad de funcionalización de estos enlaces con respecto a los de los alcanos. Los valores de la energía del enlace de un enlace C—H adyacente a un oxígeno suelen ser inferiores a los de un enlace C—H sin sustituyentes. Así, por ejemplo, el enlace H—CH<sub>2</sub>OH del metanol presenta un valor de 96 kcal/mol, algo inferior a las 97.5 y 99 kcal/mol correspondientes a los enlaces alifáticos terciario y secundario, respectivamente.<sup>75</sup> Sin

embargo, esta diferencia es lo suficientemente pequeña como para que, en principio pudieran observarse mezclas de productos o, al menos, una pequeña fracción derivada de la activación de los enlaces C—H alifáticos que no se encuentran directamente unidos al oxígeno. Tales mezclas no se han observado en ningún caso. Por ello, debe existir un segundo factor adicional que favorezca la activación de esta posición: la coordinación del éter a través del átomo de oxígeno como paso previo a la inserción del carbeno. Esta propuesta se sustenta en la observación en los estudios cinéticos ya comentados sobre la reacción de ciclopropanación de olefinas con los complejos  $Bp^x Cu$  como catalizadores,<sup>22</sup> de una inhibición de dicha reacción en presencia de moléculas donadoras como el tetrahidrofurano. Como se aprecia en el Esquema 12, el metalacarbeno intermedio podría reaccionar con una molécula del éter para dar un aducto que colocaría a los enlaces C—H en alfa al oxígeno en la posición más adecuada para su interacción con el átomo de carbono del fragmento carbénico.



*Esquema 12: Posible coordinación de la molécula de éter al intermedio metalacarbénico. La notación  $N,N$  representa la forma  $\kappa^2$  del ligando  $Tp^x$ .*

Para explicar la reactividad de los éteres con dos átomos de oxígeno hay que hacer uso de la propuesta realizada por Nakatani,<sup>77</sup>

según la cual los grupos de naturaleza electrón-atrayente originan una activación en la posición alfa pero también una desactivación en la posición beta. En el caso concreto del dioxano coexisten ambos efectos, y debe ser la suma de ambos lo que conduzca a la observación de bajas conversiones. El caso del dioxolano resulta más interesante, puesto que se observa la funcionalización casi cuantitativa del enlace C—H del carbono situado entre los dos átomos de oxígeno. Estos enlaces C—H ocupan la posición alfa con respecto a ambos átomos de oxígeno. Por el contrario, el puente etileno que une a estos átomos por el lado contrario de la molécula es similar al mismo fragmento en la molécula de dioxano, con la correspondiente desactivación del mismo, lo que explica la regioselectividad observada.

Obviamente, la existencia de factores estéricos también tiene su repercusión en la distribución de productos. La existencia de grupos metilo en el carbono en  $\alpha$  con respecto al oxígeno supone una disminución en el rendimiento del derivado funcionalizado en esta posición, a pesar de ser un enlace terciario. Así, en la reacción del 2-metiltetrahidrofurano con EDA, un sustrato con dos tipos de enlaces C—H en  $\alpha$  al oxígeno, se observa activación en ambos sitios dando una distribución de productos 38:62 (Tabla 15) y una regioselectividad (normalizada de acuerdo al número de enlaces C—H) 55:45 C—H terciario: C—H secundario. Aunque estos valores muestran una preferencia hacia la activación del terciario, la activación en los secundarios es bastante alta.

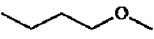
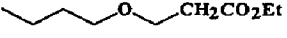
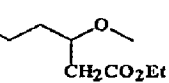
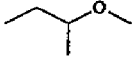

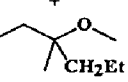

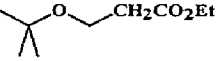

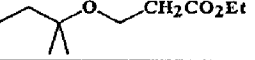
Por último, dentro de este apartado, hay que destacar la reactividad de dos éteres de cadena abierta: el éter etílico y el éter

isopropílico. La escasa reactividad de estas sustancias con respecto a la transformación objeto de estudio ha hecho que, en el caso del éter etílico, se haya empleado de forma sistemática como disolvente para las mismas.<sup>78</sup> Sin embargo, este uso es absolutamente imposible en el caso de nuestro sistema de cobre, ya que la enorme actividad catalítica del complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  provoca la conversión cuantitativa del  $\text{Et}_2\text{O}$  en el correspondiente derivado funcionalizado. El éter isopropílico es algo menos reactivo (47 % de rendimiento), probablemente como consecuencia de una mayor dificultad a la hora de coordinarse al centro metálico (ver Esquema 12).

### 3.4 Funcionalización de enlaces C—H primarios.

Como se apuntó con anterioridad, la activación de los enlaces C—H primarios podría, en principio, observarse si se consiguiera disminuir la energía de activación del proceso. Los resultados del apartado anterior parece evidenciar que la existencia de un átomo de oxígeno en el carbono adyacente disminuye considerablemente dicha energía. Por ello, se ha estudiado la reacción del EDA con una serie de metil-alquil éteres con distintos grados sustitución en la cadena alquílica, y con tres catalizadores distintos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Funcionalización de enlaces C—H de alquil metil éteres mediante la inserción de EDA, utilizando los complejos  $Tp^X Cu$  como catalizador.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Productos <sup>a,b</sup>	$Tp^{Br3}$	$Tp^{Ms}$	$Tp^{Cy}$
1		 + 	23 77 (70)	41 59 (26)	9 91 (25)
2		 + 	65 35 (50)	77 23 (16)	21 79 (7)
3			>99 (75)	c	c
4			>99 (25)	c	c

<sup>a</sup> Los valores dados corresponden a la distribución de productos. Las regioselectividades aparecen en el texto. <sup>b</sup> Los valores entre paréntesis son los rendimientos calculados basados en EDA. El resto, hasta 100% es fumarato y maleato de dietilo y glicidato de etilo. <sup>c</sup> No se forma.

Como cabría esperar, el catalizador de perbromo es el más activo con todos los sustratos. De hecho, en el caso de *tert*-butil metil éter y *sec*-amil metil éter los otros dos catalizadores no proporcionan producto alguno. Sin embargo, la tendencia general en todos los casos es la inserción del EDA, en mayor o menor medida, en los enlaces C—H de los grupos metilo unidos al oxígeno. Hay que destacar que tan sólo en el trabajo de Adams<sup>55</sup> ya mencionado se había descrito anteriormente la funcionalización de un grupo metilo mediante esta metodología: en ese caso, se empleó *tert*-butil metil éter como sustrato, obteniéndose además un bajo rendimiento en el producto de inserción. En nuestro caso, la reacción se verifica para varios sustratos y con varios catalizadores.

La existencia de grupos metilenos  $RCH_2OMe$  o metinos  $R_2CHOMe$ , que pueden competir con los metilos, origina la

aparición de mezclas de productos. En el caso del n-butil metil éter, el producto mayoritario fue el de la inserción en el C—H secundario, con una distribución de productos 23:77 primario:secundario y una regioselectividad normalizada (teniendo en cuenta el factor estadístico) de 17:83. Sin embargo, esta distribución se invirtió al emplear *sec*-butil metil éter, el cual condujo a una distribución de productos 65:35 y a una regioselectividad normalizada primario:terciario de 38:62 respectivamente. Estos valores pueden modificarse cambiando el catalizador, demostrándose así que el uso de ligandos apropiados en los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  permite el control de la regioselectividad. Por ejemplo, en el caso del *sec*-butil metil éter, la regioselectividad se puede invertir mediante el empleo del  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  (77:23, primario:terciario) ó  $\text{Tp}^{\text{Cy}}$  (21:79, primario:terciario).

### 3.5 Valoración de este apartado.

Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  pueden también ser empleados como catalizadores en la reacción de inserción de carbenos, desde diazocompuestos, en los enlaces C—H de hidrocarburos y de éteres. Los rendimientos de esta transformación son tanto más elevados cuanto mayor es la capacidad electrón atrayente del ligando  $\text{Tp}^x$  que contiene el catalizador, siendo el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  el que mayor actividad catalítica presenta hacia esta reacción.

La regioselectividad del proceso puede ser modificada dependiendo del ligando  $\text{Tp}^x$  empleado, ya que tanto las

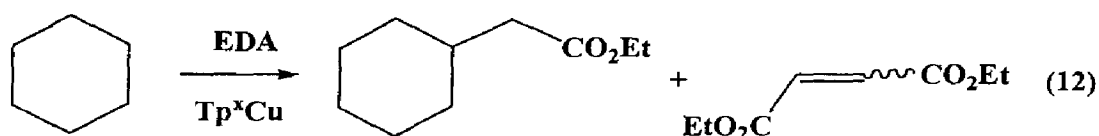
propiedades electrónicas como estéricas de los ligandos influyen en la misma.

En el caso particular de activación C—H de éteres, los enlaces C—H de las posiciones adyacentes a los átomos de oxígenos son mucho más reactivos hacia la reacción de inserción del EDA. La posible coordinación del oxígeno al centro de cobre parece ser crucial para la consecución de altas regioselectividades hacia esas posiciones en alfa. La congestión estérica también influye en la distribución de productos cuando ambas posiciones en alfa, a los lados del átomo del oxígeno, no sean equivalentes.

Mediante esta metodología ha sido posible funcionalizar los enlaces C—H de los grupos metilo de una serie de alquil-metil éteres, con regioselectividades que dependen del catalizador empleado.

#### *II-4. Estudio de las variables que afectan a la reacción de inserción del EDA en los enlaces C—H del ciclohexano.*

Los resultados expuestos en el apartado anterior han demostrado no sólo que los complejos  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  catalizan la inserción del EDA en los enlaces C—H de distintos alcanos y éteres, sino también que existe una influencia del ligando  $\text{Tp}^x$  empleado en la regioselectividad del proceso catalítico. Dado el número apreciable de ligandos  $\text{Tp}^x$  conocido, sería posible encontrar un determinado ligando para obtener los valores de regioselectividad deseada para cada sustrato. Lamentablemente, en el caso de algunos catalizadores los rendimientos de la reacción son muy bajos (ver Tabla 13), con la correspondiente formación de una gran cantidad de fumarato y maleato de etilo como subproductos, por lo que es preciso elevar las conversiones obtenidas antes de abordar el control de la regioselectividad. Para ello, se ha efectuado un estudio del efecto de las distintas variables que definen la reacción catalítica de funcionalización del ciclohexano con EDA (ec. 12), y que se presenta en éste último apartado de esta Memoria.

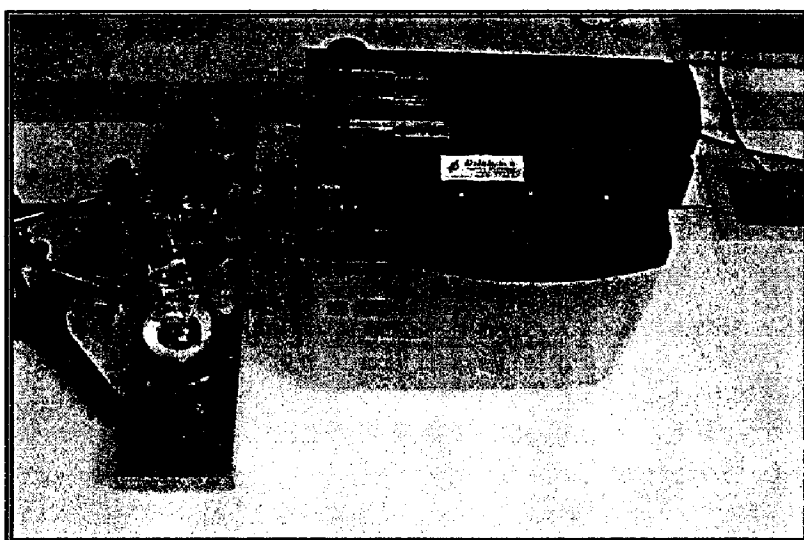


La Figura 17 muestra una fotografía del dispositivo experimental empleado de forma general en este sistema catalítico.

En el matraz de Schlenk se coloca el catalizador disuelto en una mezcla de ciclohexano y diclorometano, bajo una atmósfera inerte. Sobre esta disolución se añade otra de EDA por medio de una jeringa automática, que puede programarse para ajustar de forma exacta el tiempo de adición. Por último, es posible realizar la reacción a diversas temperaturas mediante el empleo de un baño termostático, que no aparece en la fotografía, en el que se sumerge el matraz. Así pues, las variables que pueden ser objeto de modificación son:

- a) El tiempo de adición del EDA.
- b) La concentración del EDA en la disolución que se añade.
- c) La concentración del catalizador
- d) La temperatura.

Dada la gran actividad de estos catalizadores, se ha omitido el estudio en varios disolventes que son susceptibles de sufrir la activación, utilizando una mezcla diclorometano-ciclohexano en todos los casos.



*Figura 17. Dispositivo experimental utilizado en la funcionalización de alcanos con EDA.*

La metodología habitual empleada para disminuir las cantidades de fumarato y maleato de dietilo consiste en diseñar el experimento de tal suerte que la relación EDA:catalizador en el medio de reacción sea muy baja. Ello se consigue utilizando un exceso del sustrato a la vez que una adición lenta del diazocompuesto. De esta forma suele conseguirse una mejora de los rendimientos conforme se van aumentando los tiempos de adición. Este fue nuestro primer intento para conseguir tal objetivo. Manteniendo constantes el resto de variables (mmoles de catalizador, cantidad de disolvente y sustrato, concentración de EDA, temperatura), se realizaron una serie de experimentos donde sólo se varió el tiempo programado para añadir la cantidad total del EDA, entre cero y 12 horas, donde aquél corresponde al experimento en el que todo el EDA se añadió en una sola porción. La Figura 18 muestra la variación observada en el rendimiento del producto de activación del ciclohexano con los catalizadores de  $\text{Tp}^{\text{Br3}}$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$ . En ambos casos se observa una elevación del rendimiento al pasar del experimento a tiempo cero hasta el de una hora de adición, que es mucho mayor en el caso del derivado de perbromo. Sin embargo, la extensión del tiempo de adición a 3, 6 e incluso 12 horas no supuso una mejora apreciable en el rendimiento, quedando prácticamente constante. Ello puede explicarse si se tiene en cuenta que este catalizador es extraordinariamente activo hacia la descomposición del diazoacetato de etilo: el tiempo de vida media del EDA en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Tp}^{\text{Br3}}\text{Cu}(\text{NCMe})$  es de unos segundos. De hecho, ha sido imposible llevar a cabo experimentos cinéticos

con este catalizador ya que consume 50 equivalentes de EDA en menos de 30 segundos a 30 grados bajo cero. Esta gran actividad explicaría que el consumo del EDA adicionado desde la jeringa automática tiene lugar de forma casi instantánea tras la llegada de la gota a la disolución que contiene el sustrato y el catalizador. Dado que la concentración del EDA añadido es la misma en todos los experimentos, y que el volumen de la gota debe ser muy similar en todos los casos, no existe una diferencia real entre los experimentos realizados a 1, 3, 6 y 12 horas.

En el caso del catalizador  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  se observó un crecimiento menos pronunciado, aunque algo más sostenido a lo largo de los distintos experimentos, en lo que puede interpretarse como un comportamiento normal. La velocidad de consumo de EDA por este catalizador es también bastante alta, aunque menor que la del catalizador que contiene el  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ , lo que probablemente explica el aumento paulatino del rendimiento.

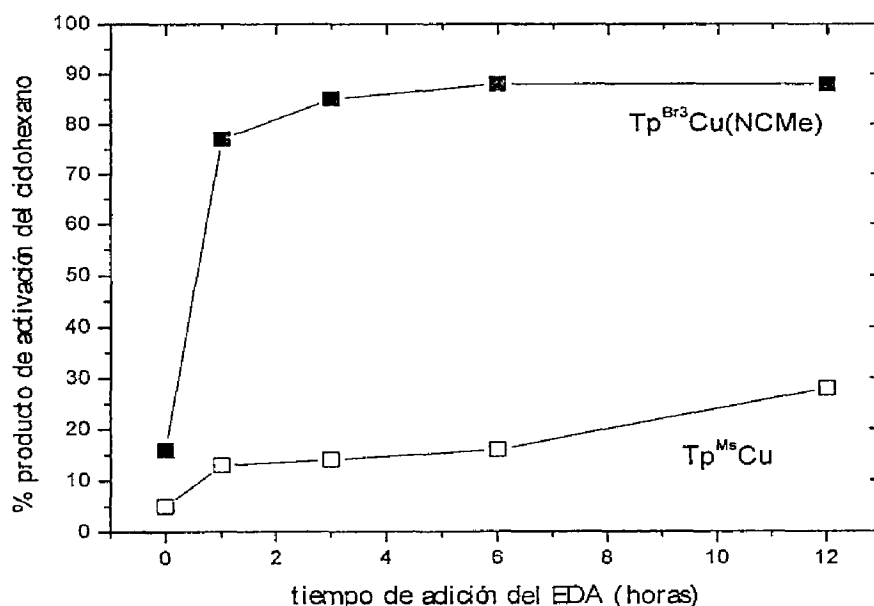
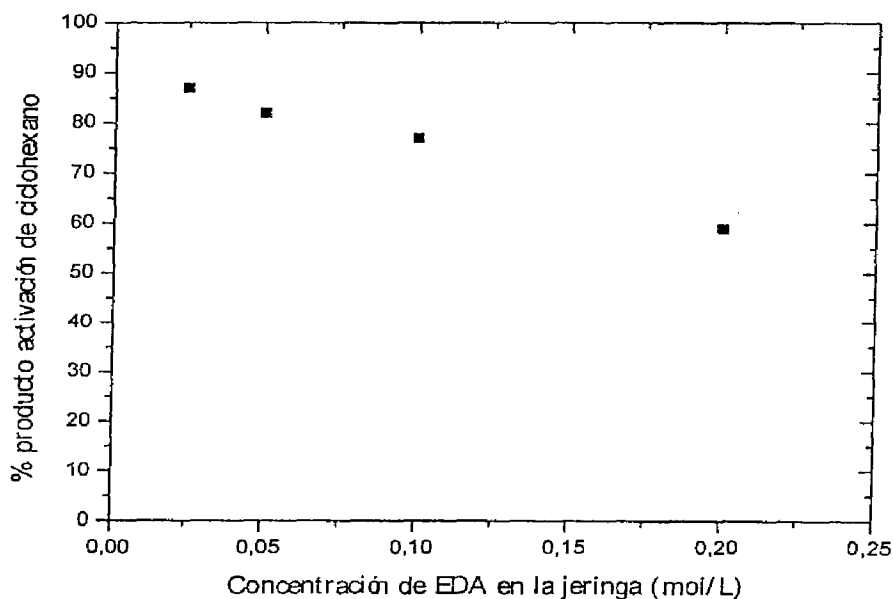


Figura 18. Variación del rendimiento del ciclohexilacetato de etilo con respecto al tiempo.

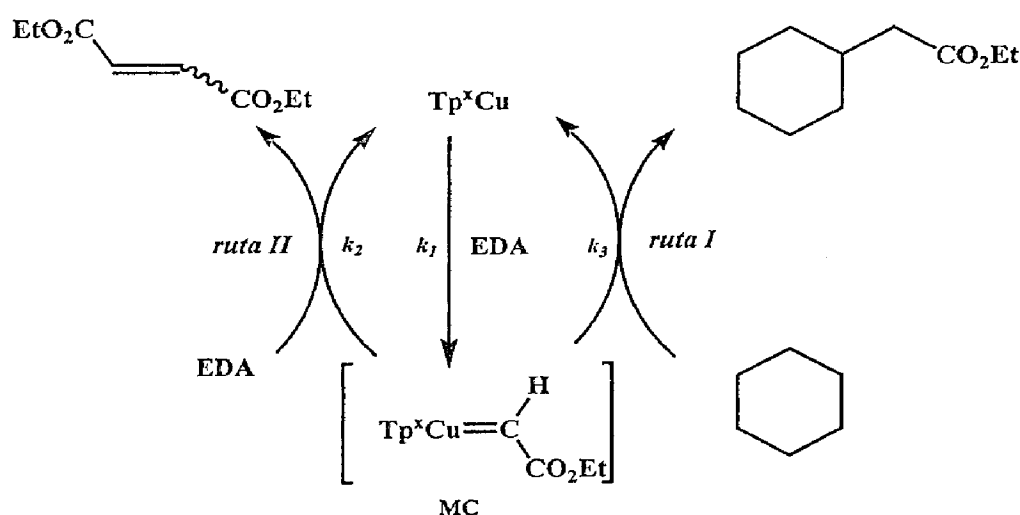
La segunda variable estudiada ha sido la concentración de EDA empleada desde la jeringa de adición. La Figura 19 muestra la correlación entre este parámetro y el rendimiento del producto deseado: es claramente observable la disminución del rendimiento conforme aumenta la concentración del EDA, en una serie de experimentos en los que se empleó una hora como el tiempo total de adición, y manteniendo constante la concentración de catalizador y la cantidad de sustrato. Este resultado era también previsible puesto que al disminuir la cantidad de EDA añadida en cada gota, disminuye la relación EDA:catalizador, favoreciendo la formación del producto deseado.



*Figura 19. Variación del rendimiento del ciclohexilacetato de etilo con respecto a la concentración de EDA empleada.*

Los datos anteriores están de acuerdo con la propuesta mecanística tradicional para esta reacción, y que aparece en el

Esquema 13. Tras la formación del intermedio metalocarbénico (MC), éste puede reaccionar bien con el ciclohexano (ruta I) para dar el producto deseado, o bien con otra molécula de EDA, para originar las olefinas (ruta II). Resulta evidente la importancia del valor de la relación de concentraciones  $[EDA]:[MC]$  en el medio de reacción, puesto que de ello depende, además de los valores de  $k_2$  y  $k_3$ , la selectividad del proceso. Los experimentos cuyos resultados se muestran en las Figuras anteriores ponen de manifiesto que cuanto menor sea la relación  $[EDA]:[MC]$ , mayor es el rendimiento del producto deseado, mediante la elección apropiada del tiempo de adición y/o de la concentración de la disolución de EDA que se añade.



*Esquema 13. Propuesta mecanística tradicional para la inserción de EDA en los enlaces C—H del ciclohexano.*

Sin embargo, el estudio llevado a cabo con la tercera variable, la concentración de catalizador, ha proporcionado unos resultados que contradicen claramente el mecanismo que aparece en

el Esquema 13. La Figura 20 muestra la variación del rendimiento del ciclohexilacetato de etilo con respecto a la cantidad de catalizador ( $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  o  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ ) empleada en cada uno de ellos, utilizando un tiempo de adición de seis horas, y manteniendo constante el resto de variables. En ambos casos se observa un aumento de dicho rendimiento conforme va disminuyendo la concentración de catalizador. Cuando se utilizó  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador, 0.25 mmol del mismo condujeron a un 70% del producto de activación del ciclohexano. Esta cantidad se fue incrementando al ir disminuyendo los milimoles de catalizador a 0.1, 0.05 y, finalmente, 0.002 mmoles, para dar un 89% de dicho producto. Al cambiar el catalizador por el derivado de mesitilo, los rendimientos apenas variaron al utilizar una cantidad de catalizador dentro del rango 0.01-0.25 mmol. Sin embargo, el empleo de tan sólo 0.002 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  supuso una mejora considerable del rendimiento, que se elevó hasta el 70%. Hay que señalar que en ambos casos no se observó EDA al final de las seis horas de adición, lo que supone que el diazoacetato se va consumiendo con la misma rapidez que se va añadiendo, sin que exista acumulación. Esto es una consecuencia de la alta actividad de ambos catalizadores hacia la descomposición del EDA, que ya ha sido referida anteriormente: en ambos casos, el número de ciclos catalíticos puede calcularse, de forma aproximada, como  $1 \text{ mmol EDA}/0.002 \text{ mmol catalizador} = 500 \text{ TON}$ .

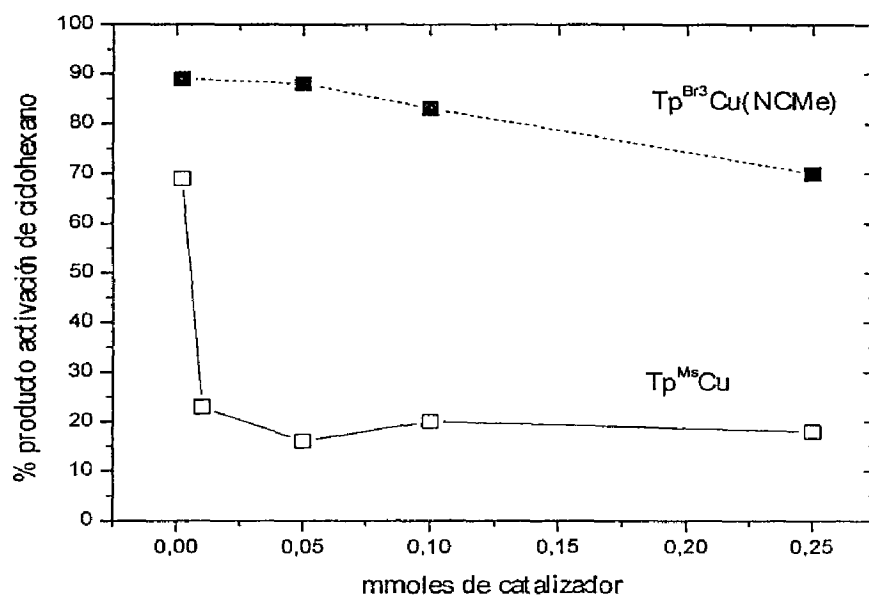
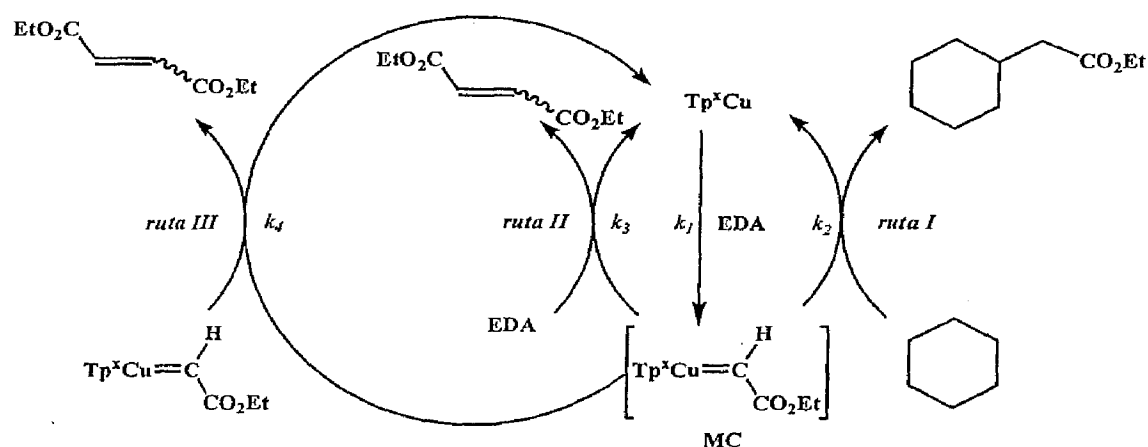


Figura 20. Variación del rendimiento del ciclohexilacetato de etilo con respecto a los mmoles de catalizador empleado.

La variación de los rendimientos con respecto a la concentración de catalizador observada está en claro desacuerdo con la propuesta mecanística anterior. En efecto, estos datos indican que al disminuir la cantidad de catalizador se produce un aumento del rendimiento en el producto deseado. Como quiera que la cantidad de sustrato es idéntica en todos los casos, la formación de éste viene dada por  $k_3[\text{MC}][\text{ciclohexano}]$ , es decir, será proporcional a la concentración de catalizador. Luego el aumento del rendimiento debe explicarse en función de algún efecto que suponga una disminución de la cantidad de fumarato y maleato de etilo. Sin embargo, al disminuir la cantidad de catalizador, indirectamente se está aumentando la relación  $[\text{EDA}]:[\text{MC}]$ , lo que debería suponer un aumento de la cantidad de fumarato y maleato, es decir, exactamente lo contrario de la observación experimental.

Para poder explicar este efecto, se hace necesario el concurso de una ruta adicional que conduzca a la formación de estas olefinas, y que se encuentre desfavorecida al disminuir la carga del catalizador. Esta ruta no puede ser otra mas que el acoplamiento entre dos especies **MC**, en un proceso bimolecular que conduciría a la formación de fumarato y maleato de etilo a la vez que regeneraría el catalizador  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ . El Esquema 14 muestra una modificación de la propuesta tradicional, que incorpora esta nueva vía (ruta III).



*Esquema 14. Propuesta mecanística para la para la inserción de EDA en los enlaces C-H del ciclohexano.*

Hasta el momento, no se conocen ejemplos de este tipo de propuesta con catalizadores de cobre para la descomposición de diazocompuestos. Tan sólo en un trabajo que hace uso de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  como catalizador para la descomposición del EDA, Lemke y colaboradores<sup>79</sup> han propuesto la existencia de las rutas similares a II y III en el Esquema anterior para la obtención selectiva de fumarato y maleato de etilo, respectivamente. Por otro lado, Davies<sup>57a</sup> también ha sugerido la posible existencia de un proceso bimolecular que explique la observación, similar a nuestro

sistema, de una disminución de los productos de acoplamiento al utilizar una baja carga de catalizador.

La existencia de dos caminos de reacción que conducen a la formación de fumarato y maleato de dietilo están de acuerdo con todos los datos experimentales de los que se dispone. Cuando se disminuye la relación [EDA]:[catalizador] mediante el empleo de tiempos de adición largos o utilizando disoluciones diluidas de EDA, la ruta II queda desfavorecida. Sin embargo, esto no es suficiente para suprimir la formación de fumarato y maleato, como se aprecia claramente en la Figura 18 (pg. 126), donde para el caso del  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  se observa, incluso tras 12 h de adición, una baja formación del producto deseado. Ello es debido a que en esas condiciones el mecanismo bimolecular es suficientemente activo como para conducir la reacción por esa ruta hasta fumarato y maleato de dietilo. Sin embargo, una vez minimizada la ruta 2 bajo esas condiciones, la utilización de una carga muy baja de catalizador (0.002 mmol) supone un aumento espectacular del rendimiento hasta el 70% (Figura 20), como consecuencia de la minoración de la contribución de la ruta III al consumo de **MC**.

El catalizador que contiene al ligando perbromado presenta un comportamiento similar, aunque es más selectivo, con respecto a la inserción en el enlace C—H del ciclohexano, que el  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ . Para poder explicar esta diferencia de selectividad entre ambos catalizadores hay que tener en cuenta los factores estéricos y electrónicos que los caracterizan. Con respecto a los primeros, baste recordar las diastereoselectividades que inducen en la ciclopropanación del estireno con EDA: mientras que el  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$

proporcionaba un 98% del isómero *cis*, el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  sólo indujo un 60% del mismo isómero. Así pues, el volumen del hueco catalítico, que debe ser muy similar en ambos procesos (ciclopropanación e inserción), es mucho menor en el caso del  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  que en el del  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ . Sin embargo, esta diferencia no puede explicar la disparidad observada en la actividad catalítica, que como se aprecia en la Figura 18 (pg. 126), en los experimentos realizados añadiendo el EDA en una porción ( $t = 0$  h), los rendimientos obtenidos fueron del 16% y del 5%, para  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ , respectivamente. Estos valores se convirtieron en 77% y 13% en la serie de experimentos llevada a cabo en una hora de adición. Si la diferencia en actividad fuera achacable únicamente a factores estéricos, no debería haberse observado una variación tan grande entre los dos experimentos señalados. Así pues, la influencia del tamaño del ligando  $\text{Tp}^x$  no parece ser el factor determinante que explique la diferente quimioselectividad para estos dos catalizadores.

En lo que se refiere a los factores electrónicos, ya se ha presentado en un apartado anterior en esta Memoria una serie de complejos de fórmula  $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{CO})$ , a partir de la cual es posible evaluar la mayor o menor riqueza electrónica del centro metálico. En lo que respecta a los dos complejos que ahora nos ocupan, el derivado perbromado  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{CO})$  presenta una banda correspondiente a  $\nu(\text{CO})$  centrada a  $2110\text{ cm}^{-1}$  (emulsión de nujol), mientras que el complejo  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{CO})$  la muestra a  $2079\text{ cm}^{-1}$ .<sup>66</sup> Ello supone que, en el caso del primero, la densidad electrónica en el cobre es menor, confiriendo un mayor carácter electrofílico a la

especie  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ . Como la interacción de la especie  $\text{Tp}^{\text{x}}\text{Cu}$  con EDA es el inicio del ciclo catalítico para formar el intermedio **MC**, en lo que es el paso determinante de la velocidad, la mencionada diferencia en electrofilia debería traducirse en una diferencia en las velocidades observadas en el consumo de EDA por ambos catalizadores. En buen acuerdo con ello, estudios cinéticos llevados a cabo con ambos catalizadores en la sección de ciclopropanación de estireno han proporcionado los valores de  $t_{1/2}$  para el consumo de EDA de 2 y 40 minutos, respectivamente, para  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  y  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ .

Siguiendo el razonamiento anterior, los intermedios **MC** formados en cada caso,  $\text{MC}^{\text{Br}3}$  y  $\text{MC}^{\text{Ms}}$ , deben igualmente diferir en su carácter electrofílico. En este punto puede encontrarse una nueva evidencia de la existencia de la ruta III (Esquema 14). Es esperable que  $\text{MC}^{\text{Br}3}$  presente un mayor carácter electrofílico que  $\text{MC}^{\text{Ms}}$ , por lo que en principio ello supondría que la reacción con EDA (ruta II) fuera más favorable para el primero, dado el carácter nucleofílico del EDA. Si sólo existiera la ruta II para la formación de fumarato y maleato, sería muy difícil explicar la mayor selectividad hacia el producto deseado del derivado perbromado. La disponibilidad de la ruta III permite explicar esta aparente contradicción: el acoplamiento entre dos especies **MC**, de naturaleza electrofílica, estará más desfavorecido cuanto mayor sea la electrofilia de la misma.

Así pues, puede proponerse que el empleo de ligandos  $\text{Tp}^{\text{x}}$  con un marcado carácter aceptor de electrones permite no sólo aumentar la velocidad de consumo del EDA (aumento de  $k_1$ ) sino

también disminuir la reacción de acoplamiento entre las especies metalocarbénicas **MC** (disminución de  $k_4$ ). Este mismo factor también supone el aumento de la formación de fumarato-maleato mediante la interacción **MC**-EDA (aumento de  $k_3$ ), aunque este efecto puede minimizarse mediante el uso de las técnicas habituales de adición lenta.

#### 4.1 Selectividad en la reacción de formación de fumarato y maleato de dietilo.

El trabajo de Lemke y colaboradores<sup>79</sup> proponía la formación selectiva de fumarato o maleato de dietilo a través de dos rutas independientes, similares a II y III en nuestra propuesta, mediante el empleo de una proporciones EDA:catalizador muy distintas. Sin embargo, la realización de una serie de experimentos ha demostrado que el sistema  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  es poco sensible, en lo que a la selectividad fumarato:maleato se refiere, tanto a tal relación como a la estructura del propio catalizador. En la Tabla 17 se muestran los datos obtenidos con varios catalizadores, bajo condiciones de reacción distintas, e incluso con el diazocompuesto  $t\text{-BuDA}$ , diazoacetato de *terc*-butilo, que por su gran voluminosidad se suele emplear para forzar situaciones extremas en lo que a efecto estérico se refiere.

La comparación entre los distintos experimentos de la Tabla anterior resulta interesante en algunos casos. Por ejemplo, la selectividad obtenida con los catalizadores que contienen los ligandos  $\text{Tp}^{\text{Br}3}$  y  $\text{Bp}^{\text{Br}3}$  es muy parecida. Sin embargo, ambos catalizadores inducen diastereoselectividades muy distintas cuando

se emplearon en la ciclopropanación de estireno: 60% del isómero *cis* para el primero y sólo un 41 % para el segundo, evidenciando las diferencias estéricas entre ambos.

Tabla 17. Selectividad fumarato:maleato con diversos catalizadores.

Catalizador	Diazocomp.	Diazoc:catalizador <sup>a,b</sup>	Fumarato:Maleato
Tp <sup>Br3</sup> Cu(NCMe)	EDA	500:1 <sup>a</sup>	75:25
Tp <sup>Br3</sup> Cu(NCMe)	EDA	20:1 <sup>a</sup>	73:27
Tp <sup>Br3</sup> Cu(NCMe)	EDA	1:10 <sup>b</sup>	78:22
Tp <sup>Br3</sup> Cu(NCMe)	<sup>t</sup> BuDA	500:1 <sup>a</sup>	72:28
Tp <sup>Br3</sup> Cu(NCMe)	<sup>t</sup> BuDA	20:1 <sup>a</sup>	73:27
Tp <sup>Ms</sup> Cu	EDA	500:1 <sup>a</sup>	80:20
Tp <sup>Ms</sup> Cu	EDA	20:1 <sup>a</sup>	81:17
Tp <sup>*</sup> Cu	EDA	500:1 <sup>a</sup>	84:16
Bp <sup>Br3</sup> Cu	EDA	500:1 <sup>a</sup>	74:26

<sup>a</sup>Adición lenta del diazompuesto en 4 h. <sup>b</sup>Adición del diazocompuesto en una porción

Una evidencia adicional viene dada por el empleo de <sup>t</sup>BuDA en lugar de EDA, que no supone una variación apreciable en tal proporción. Finalmente, los complejos que contienen los ligandos Tp<sup>Ms</sup> y Tp<sup>\*</sup> muestran tan sólo un ligero aumento hacia el fumarato de dietilo.

En el apartado anterior de esta Memoria se ha propuesto la existencia de una gran similitud entre los procesos de ciclopropanación de olefinas y de funcionalización de enlaces C—H en lo que al tamaño del hueco catalítico se refiere. Siguiendo este paralelismo, recuérdese que también en esta Memoria se han presentado estudios que avalan la probable coordinación  $\kappa^2$  del ligando Tp<sup>x</sup> durante el proceso de transferencia del fragmento

carbénico. Esta geometría disminuye la carga estérica de forma considerable, que favorecería el acercamiento de dos especies MC para la posterior formación de las olefinas fumarato y maleato. A este hecho debe unírsele un muy bajo efecto estérico de la molécula de diazocompuesto, como pone de manifiesto la similitud de los resultados con <sup>t</sup>BuDA y EDA. Así pues, en este sistema de cobre, las dos rutas II y III parecen conducir a la formación de fumarato y maleato, a diferencia de los procesos exclusivos de Lemke,<sup>79</sup> pero en buen acuerdo con Davies,<sup>57a</sup> que propuso la formación de ambos isómeros *cis* y *trans* a partir de una interacción bimolecular entre dos especies metalocarbénicas.

Una última variable que podría afectar a la proporción fumarato:maleato de etilo es la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. Por ello, se realizaron una serie de experimentos en los que se adicionó el EDA en una hora sobre una disolución de ciclohexano-diclorometano termostatzada a varias temperaturas, en el rango 20-60 °C, y utilizando  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  como catalizador. La relación fumarato:maleato observada en todos los casos fue similar a la que aparece en la Tabla 17, 72:28 con una oscilación del 2-3% de un experimento a otro. Sin embargo, sí se ha podido apreciar un efecto de la temperatura en la quimioselectividad del proceso, es decir, entre el rendimiento en el producto deseado y las olefinas procedentes del acoplamiento del EDA. Como se aprecia en la Figura 21, un aumento en la temperatura de reacción conlleva la disminución de la cantidad de ciclohexilacetato de etilo formada. Aunque no se dispone de suficientes datos para proponer una explicación detallada de este hecho, es posible que la extrusión de

nitrógeno en la interacción **MC-EDA** pudiera ser la causa de tal desplazamiento, ya que las condiciones experimentales utilizadas son aquellas que favorecen aquella interacción (una carga de catalizador relativamente alta y un tiempo de adición corto). En cualquier caso, son necesarios estudios más detallados y extensos que serán objeto de una Tesis Doctoral posterior a ésta.

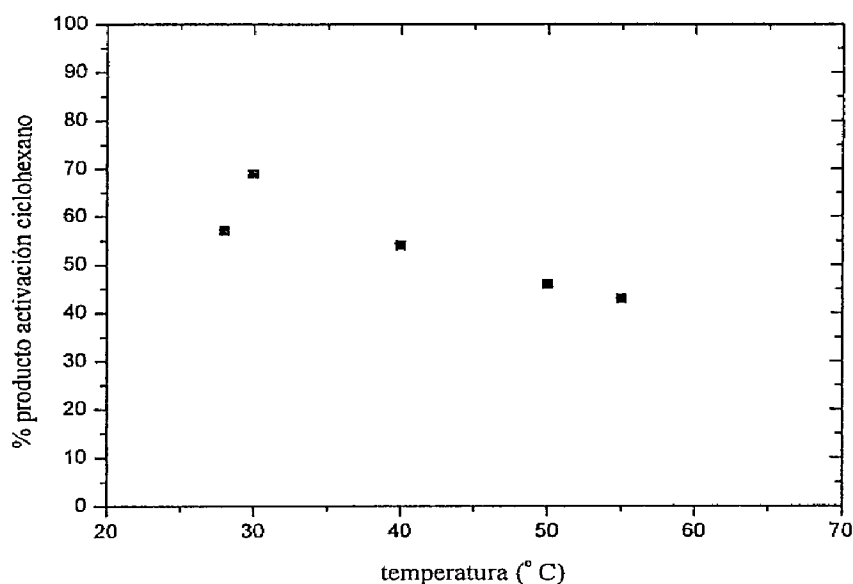


Figura 21. Variación de los rendimientos de ciclohexilacetato de etilo con la temperatura catalizado por  $Tp^{Br^3}Cu$ .

#### 4.2 Extensión de la ruta bimolecular a otros catalizadores de cobre.

Los resultados expuestos en el apartado anterior parecen evidenciar la existencia de un camino de reacción en el que dos moléculas del intermedio metalocarbénico interaccionan entre sí para producir fumarato y maleato de etilo. Como quiera que hasta el momento no se había planteado tal ruta en los innumerables sistemas catalíticos descritos con cobre para la descomposición de diazocompuestos,<sup>15</sup> parece lógico cuestionarse si tal

comportamiento es exclusivo de este sistema que hace uso de los ligandos  $\text{Tp}^{\text{x}}$ . Para ello se realizaron unos experimentos haciendo uso del complejo  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ , similar a otros  $\text{Bp}^{\text{x}}\text{Cu}$  ya descritos por varios autores.<sup>12a,80</sup> Este complejo difiere únicamente del catalizador  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  en un anillo de tribromopirazol. Como se aprecia en la Tabla 18, el rendimiento obtenido con este catalizador en un experimento en el que todo el EDA se añadió en una sola porción fue del 8 %. Si bien este rendimiento no se aleja demasiado del obtenido con el  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  en las mismas condiciones (16%), el resultado obtenido en el siguiente experimento, mediante una adición lenta de 3 h, sí es sustancialmente distinto: 13% con  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  frente al 88 % del  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ . Sin embargo, es posible incrementar la actividad de aquel mediante el empleo de una carga menor de catalizador: el empleo de tan sólo 0.002 mmol de  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  en lugar de 0.05 permitió elevar el rendimiento hasta el 36 y el 49 % para los experimentos llevados a cabo empleando 4 y 17 horas de adición, respectivamente. De estos resultados puede establecerse que el camino de reacción bimolecular propuesto para los catalizadores que contienen ligandos  $\text{Tp}^{\text{x}}$  también es aplicable al caso del  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ .

**Tabla 18.** Funcionalización de ciclohexano con  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  y  $[(\text{bipy})_2\text{Cu}]\text{I}$ .

mmol catalizador	tiempo adición EDA (h)	$\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}^{\text{a}}$	$[(\text{bipy})_2\text{Cu}]\text{I}^{\text{a}}$
0.05	0	8	nd
0.05	3	13	---
0.002	4	36	10
0.002	12	---	18
0.002	17	49	---

<sup>a</sup>Porcentaje de ciclohexilacetato de etilo al final de la reacción.

En un esfuerzo por extender aún más nuestra propuesta, se realizó un breve estudio con un complejo de cobre muy simple, el compuesto de bipyridilo [(bipy)<sub>2</sub>Cu]I. Los estudios cinéticos llevados a cabo con anterioridad en nuestro grupo permitieron proponer que, al emplear este compuesto como catalizador para la ciclopropanación de olefinas, la especie que reacciona con el EDA tiene la composición (bipy)Cu<sup>+</sup> (ver Esquema IXb de la Introducción), es decir, una especie isoelectrónica al complejo Bp<sup>Br3</sup>Cu. Sin embargo, en este caso el ligando unido al cobre no presenta una capacidad electrón atrayente como en el caso de los ligandos Tp<sup>x</sup> y Bp<sup>x</sup> ya citados, por lo que en principio la actividad catalítica hacia la inserción del EDA en los enlaces C—H del ciclohexano debe ser bastante baja. De hecho, y como se detalla en la Tabla 18, el experimento en el que todo el EDA se añadió en una porción no produjo cantidades detectables del producto de activación del ciclohexano: todo el EDA se convirtió en una mezcla de fumarato y maleato de dietilo. Sin embargo, al utilizar una carga menor de catalizador, manteniendo constante el resto de variables, se obtuvieron un 10 y un 18 % en los experimentos llevados a cabo con la jeringa automática, programando el tiempo total de adición a cuatro y doce horas, respectivamente. Estos resultados, a primera vista modestos, suponen un considerable avance a la vez que proporcionan una nueva perspectiva al empleo de catalizadores basados en el elemento cobre para este tipo de reacciones. Se conocen varios catalizadores de cobre que conducen a la obtención de formidables excesos enantioméricos en reacciones de ciclopropanación de olefinas. Sin embargo, tales catalizadores no

han sido descritos para la reacción de inserción intermolecular de diazocompuestos en los enlaces C—H. Tan solo en unos pocos casos se han empleado en el proceso análogo intramolecular, donde la función diazo y el enlace a funcionalizar forman parte de la misma molécula.<sup>81</sup> El conocimiento de esta ruta bimolecular podría permitir el estudio de esos catalizadores en las condiciones en las que se minore la misma, con la consiguiente formación de enantiómeros de forma asimétrica. Asimismo, nuestros estudios evidencian la conveniencia de incorporar grupos aceptores de electrones en los ligandos quirales, para aumentar la actividad catalítica y, de nuevo, minimizar la ruta bimolecular.

#### 4.3 Valoración de este apartado.

Los datos experimentales están de acuerdo con la existencia de dos rutas distintas que conducen a la formación de fumarato y maleato de dietilo en presencia de los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ . Además de la ruta clásica, en la que el metalacarbeno reacciona con EDA, se ha propuesto la existencia de una segunda ruta adicional en la que dos moléculas del intermedio carbénico reaccionan entre sí. A partir de esta propuesta, la optimización de los rendimientos en la reacción de funcionalización del ciclohexano requiere: (a) uso de una baja proporción EDA:catalizador; (b) catalizadores con grupos atractores de electrones y (c) uso de una carga de catalizador muy baja. El empleo de estas condiciones ha permitido obtener el producto deseado con otros catalizadores distintos de  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , como  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  e incluso  $[(\text{bipy})_2\text{Cu}]\text{I}$ .



# III - Métodos Experimentales

*III-1. Materiales e instrumentación.*

*III-2. Síntesis de los complejos de cobre  
 $Tp^x CuL$ .*

*III-3. Ciclopropanación de  $\alpha$ -olefinas  
catalizada por complejos  $Tp^x Cu$ .*

*III-4. Reacciones de inserción de  
diazacetato de etilo en enlaces C—H  
catalizadas por  $Tp^x Cu$ .*



### *III-1. Materiales e instrumentación.*

Todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, bien utilizando una cámara inerte o siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk<sup>83</sup> debido a la inestabilidad de los compuestos empleados frente al agua y el oxígeno atmosféricos. Los disolventes utilizados se secaron previamente siguiendo las técnicas habituales<sup>84</sup> y se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno, eliminándose el oxígeno disuelto antes de su uso. El éter de petróleo empleado presentaba un intervalo de ebullición de 40-60 °C.

Los sustratos empleados en las distintas reacciones (EDA, olefinas, alcanos, éteres y derivados del furano) fueron adquiridos a Aldrich y se utilizaron sin purificación previa. Los complejos  $\text{TpCu}$ , <sup>12a</sup>  $\text{Tp}^*\text{Cu}$ , <sup>12b</sup>  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ ,<sup>66</sup>  $\text{BpCu}^{\text{12a}}$  y  $\text{Bp}^*\text{Cu}$ ,<sup>81</sup>  $\text{Bp}^{\text{tBu}}\text{Cu}$ <sup>81</sup> se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los análisis elementales de los compuestos nuevos sintetizados se realizaron en la Unidad de Análisis Químicos de los Servicios Centrales de I + D de la Universidad de Huelva. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Unicam modelo Génesis y los de Resonancia Magnética Nuclear en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado

como referencia interna. De manera análoga, los espectros de  $^{11}B$  se referenciaron con respecto a la señal de  $BF_3 \cdot OEt$  de una disolución externa (capilar en  $CD_2Cl_2$ ). Los datos de cromatografía gaseosa fueron obtenidos con cromatógrafos Varian 3350 y 3800 y los de espectrometría de masas en un equipo Varian Saturno 2100.

### ***III-2. Síntesis de los complejos de cobre $Tp^xCuL$ .***

2.1 Síntesis de los complejos  $Tp^xCuL$  ( $Tp^x = Tp^{Br3}, Tp^{Ph}, Tp^{Ph,4Et}, Tp^{Ph,4Me}, Tp^{Ph,4Pr}, Tp^{Cy}, Tp^{Cy,4Br}, Tp^{\alpha-Nt}, Tp^{\beta-Nt}, Tp^{Np}$ .  $L =$  disolvente coordinado)

Los catalizadores de cobre empleados en este trabajo se sintetizaron mediante el siguiente procedimiento. En un matraz se introdujeron cantidades equimolares de  $CuI$  (190.5 mg, 1 mmol) y de la sal de talio (o de potasio) del ligando  $Tp^x$  y se añadieron 60 ml de acetonitrilo. Durante la agitación se observó la formación de un precipitado de color amarillo debido a la aparición de  $TlI$  (o  $KI$ ). La mezcla se agitó durante 8 horas a la temperatura ambiente, para posteriormente separar dichas sales mediante filtración. La disolución resultante se evaporó bajo presión reducida y el crudo de la reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano:éter de petróleo en algunos casos ( $Tp^{Br3}, Tp^{Cy,4Br}, Tp^{Np}, Tp^{Ph,4Pr}$ ), o éter etílico:éter de petróleo en otros ( $Tp^{\alpha-Nt}, Tp^{Ph,4Me}, Tp^{Ph,4Et}$ ), en proporciones 5:1 v/v. Tras concentrar y enfriar estas disoluciones a  $-20\text{ }^\circ C$  se obtuvieron los productos de composición  $Tp^xCuL$  en

forma de sólidos cristalinos, con rendimientos entre 70 % y 90 %. Al final de este capítulo se muestran en forma de tablas los datos obtenidos de los estudios espectroscópicos de IR y RMN, así como los análisis elementales de estos complejos.

### 2.2 Síntesis del complejo $Bp^{Br^3}Cu$

En un matraz se introdujeron cantidades equimolares de CuI (190.5 mg, 1 mmol) y de la sal de sodio del ligando  $Bp^{Br^3}$  (642.1 mg, 1 mmol) y se añadieron 60 ml de diclorometano. Durante la agitación se observó la formación de un precipitado de color blanco debido a la aparición de NaI. La mezcla se agitó durante 8 horas a la temperatura ambiente, y posteriormente se separaron dichas sales mediante filtración. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo así obtenido se extrajo con una mezcla de diclorometano y éter de petróleo 5:1 v/v. La concentración bajo vacío y posterior enfriamiento de esta disolución a -20 °C condujo al aislamiento del producto deseado en forma de sólido cristalino de color blanco con un 70% de rendimiento.

### 2.3. Generación *in situ* de complejos de fórmula $Tp^xCuL$ para su empleo como catalizadores.

Los complejos  $Tp^xCuL$  pueden ser fácilmente generados *in situ* de la siguiente forma: en un matraz se introdujeron 0.05 mmol de CuI y 0.055 mmol de la sal del ligando  $Tp^x$  correspondiente. A continuación se añadieron 20 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó

durante 4-8 horas (dependiendo del ligando empleado). Transcurrido ese tiempo, la mezcla se filtró, y la disolución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo, un sólido de color blanquecino, contiene la cantidad de  $Tp^x CuL$  necesaria para la realización del experimento catalítico. Los resultados catalíticos obtenidos cuando se generó un catalizador mediante este procedimiento no difirieron de aquellos observados cuando se utilizó el catalizador previamente aislado y guardado en la nevera bajo atmósfera de nitrógeno.

La generación del catalizador también puede realizarse en diclorometano, y en este caso la disolución obtenida después de la filtración puede emplearse directamente para realizar el experimento catalítico. Sin embargo, hay que tener especial cuidado en los tiempos de reacción, pues el yoduro de cobre es insoluble en diclorometano, y la formación del complejo, en este caso de composición  $Tp^x Cu$ , suele ser más lenta que en el caso de realizar la reacción en acetonitrilo. En este disolvente, el yoduro de cobre se disuelve de forma instantánea dando lugar a la formación del complejo  $[Cu(NCMe)_4]I$ , facilitándose así la reacción con el ligando  $Tp^x$ .

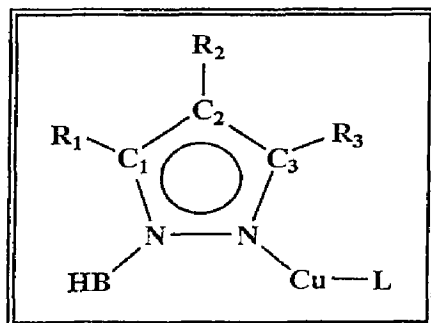
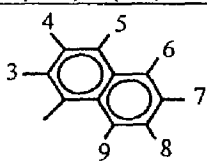
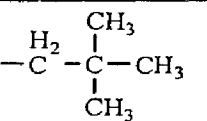

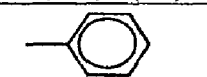
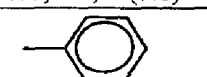


Figura 22. Complejos  $Tp^x CuL$

Tabla 19. Caracterización de los distintos  $\text{Tp}^x\text{CuL}$  por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ). Desplazamientos ( $\delta$ ) dados en ppm. Constantes de acoplamiento ( $J$ ), entre paréntesis, dadas en Hz. Ver Figura 22.

$\text{Tp}^x\text{CuL}$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	L
$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$	Br	Br	Br	$\text{CH}_3\text{CN}$ 2.10, 3H, <i>s</i>
$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}\text{Cu}$	H 7.45, <i>s</i>	Br	$\text{C}_6\text{H}_{11}$ 1.27-1.47, 12 H, <i>m</i> 1.68-1.95, 18 H, <i>m</i> 2.86, 3H, <i>tt</i> (3.6, 12.2)	-
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Ni}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	H 7.89 <i>d</i> (2.1)	H 6.47 <i>d</i> (2.1)	 3: 7.67, <i>d</i> (7.8) 4: 7.39, <i>t</i> (8.0) 5,6: 7.76, <i>d</i> (8.1) 7: 7.32, <i>t</i> (7.8) 8: 6.95, <i>t</i> (8.2) 9: 8.12, <i>d</i> (8.0)	$\text{Et}_2\text{O}$ 1.16, 3H, <i>t</i> (7.8) 3.44, <i>q</i> (7.8)
$\text{Tp}^{\text{Np}}\text{Cu}$	H 7.44 <i>d</i> (2.1)	H 5.88 <i>d</i> (2.1)	 0.91, 9H, <i>s</i> 2.58, 2H, <i>s</i>	-
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}$	H 7.57, <i>s</i>	$\text{CH}_2\text{CH}_3$ 1.20, 3H, <i>t</i> (7.5) 2.59, 2H, <i>q</i> (7.5)	 7.31, 3H, <i>t</i> (7.1) 7.38, 6H, <i>t</i> (7.1) 7.67, 6H, <i>d</i> (7.1)	-
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Me}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	H 7.51, <i>s</i>	$\text{CH}_3$ 2.15, <i>s</i>	 7.31, 3H, <i>t</i> (7.0) 7.38, 6H, <i>t</i> (7.0) 7.67, 6H, <i>d</i> (7.0)	$\text{Et}_2\text{O}$ 1.17, 3H, <i>t</i> (7.8) 3.44, <i>q</i> (7.8)
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}\text{Cu}(1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2)$	H 7.53, <i>s</i>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 0.93, 3H, <i>t</i> (7.7) 1.57, 2H, <i>sext</i> (7.7) 2.50, 2H, <i>t</i> (7.7)	 7.32, 3H, <i>t</i> (7.0) 7.37, 6H, <i>t</i> (7.0) 7.61, 6H, <i>d</i> (7.0)	$1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5.33, <i>s</i>

**Tabla 20.** Caracterización de los distintos  $\text{Tp}^x\text{CuL}$  por  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ). Desplazamientos ( $\delta$ ) dados en ppm. Ver Figura 22.

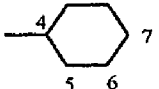
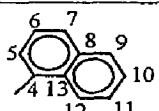
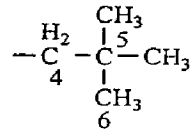
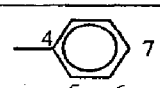
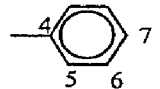
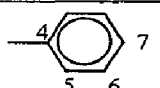
$\text{Tp}^x\text{CuL}$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	L
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )	Br -	Br -	Br -	122.4	99.8	139.4	$\text{CH}_3\text{CN}$ $\text{CH}_3$ : 2.9 CN: 116.0
$\text{Tp}^{\text{Cy,4Br}}\text{Cu}$	H -	Br -	 C4: 37.4 C5: 31.7 C6: 27.3 C7: 26.5	135.0	90.8	154.3	-
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Ni}}\text{Cu}$ ( $\text{Et}_2\text{O}$ )	H -	H -	 C5: 128.0 C6: 124.9 C7: 127.8 C9: 127.8 C10: 125.6 C11: 125.9 C12: 126.7 Cq: 131.8, 132.2, 133.7	135.0	105.5	150.6	$\text{Et}_2\text{O}$ $\text{CH}_3$ : 15.0 $\text{CH}_2$ : 66.0
$\text{Tp}^{\text{NP}}\text{Cu}$	H -	H -	 C4: 42.3 C5: 27.0 C6: 29.5	133.9	103.8	150.4	-
$\text{Tp}^{\text{Ph,4Et}}\text{Cu}$	H -	$\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3$ : 14.0 $\text{CH}_2$ : 18.0	 C4: 134.2 C5: 127.2 C6: 127.7 C7: 129.0	133.7	119.7	149.3	-
$\text{Tp}^{\text{Ph,4Me}}\text{Cu}$ ( $\text{Et}_2\text{O}$ )	H -	$\text{CH}_3$ 9.5	 C4: 134.2 C5: 127.2 C6: 127.7 C7: 129.0	135.0	112.4	149.0	$\text{Et}_2\text{O}$ $\text{CH}_3$ : 15.0 $\text{CH}_2$ : 66.0
$\text{Tp}^{\text{Ph,4Pr}}\text{Cu}$ ( $1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	H -	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ E I $\text{CH}_3$ : 14.3 $\text{CH}_2(\text{I})$ : 24.4 $\text{CH}_2(\text{E})$ : 26.8	 C4: 134.1 C5: 127.2 C6: 127.7 C7: 129.0	133.5	117.9	149.6	$1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 54.0

Tabla 21. Valores del desplazamiento químico del boro  $^{11}\text{B}$  en los complejos  $\text{Tp}^x\text{CuL}$ .

$\text{Tp}^x\text{CuL}$	$\delta$ (ppm)
$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$	-6.2
$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}\text{Cu}$	-3.2
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	-2.3
$\text{Tp}^{\text{Np}}\text{Cu}$	-3.1
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}$	-2.8
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Me}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	-2.8
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}\text{Cu}(1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2)$	-2.8

Tabla 22. Frecuencia de vibración de la banda B—H observada en el espectro de IR de los complejos  $\text{Tp}^x\text{CuL}$ .

$\text{Tp}^x\text{CuL}$	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) (B—H)
$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$	2579
$\text{Tp}^{\text{Cy},4\text{Br}}\text{Cu}$	2452
$\text{Tp}^{\alpha\text{-Nt}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	2448
$\text{Tp}^{\text{Np}}\text{Cu}$	2415
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}$	2440
$\text{Tp}^{\text{Ph},\text{Me}}\text{Cu}(\text{Et}_2\text{O})$	2465
$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Pr}}\text{Cu}(1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2)$	2443
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$	2426
$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})$	2426

Tabla 23. Caracterización por análisis elemental de los distintos  $Tp^x CuL$ .

$Tp^x CuL$	% C		% N		% H	
	Teórico	Exper.	Teórico	Exper.	Teórico	Exper.
$Tp^{Br3}Cu(CH_3CN)$	12.86	12.77	9.54	9.68	0.39	0.50
$Tp^{Cy,4Br}Cu$	42.69	40.94	11.06	11.25	4.91	4.76
$Tp^{\alpha-Nl}Cu(Et_2O)$	70.83	70.34	11.52	12.48	5.25	4.82
$Tp^{Np}Cu$	59.19	58.40	17.26	16.43	8.28	8.12
$Tp^{Ph,4Me}Cu(Et_2O)$	65.75	64.58	13.53	13.53	6.17	5.61
$Tp^{Ph,4Pr}Cu(1/2CH_2Cl_2)$	65.09	66.46	12.48	11.81	6.14	6.47

### ***III- 3. Ciclopropanación de $\alpha$ -olefinas catalizada por complejos $Tp^x Cu$ .***

#### *3.1 Procedimiento general.*

Como se ha indicado en el apartado anterior, el catalizador puede prepararse y aislarse o, alternativamente, generarse en la cantidad requerida para su empleo en un test catalítico. A modo de ejemplo, 0.05 mmol del complejo generado *in situ* se disolvieron en 30 ml de diclorometano y a la disolución obtenida se le añadieron la olefina y el diazoacetato de etilo (EDA) de manera simultánea. La relación molar catalizador:EDA:olefina empleada fue de 1:25:150 (referida a los 0.05 mmol de catalizador). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente, tiempo suficiente para el consumo total del diazocompuesto, según se comprobó mediante cromatografía de gases.

En el caso de las olefinas menos reactivas 3,3'-dimetil-1-buteno, 2,5-dimetil-2,4-hexadieno y vinil acetato, se preparó una disolución de EDA en 20 ml de diclorometano que se adicionó mediante una jeringa automática durante diez horas sobre la disolución que contenía la olefina y el catalizador. De esta forma se consiguió una disminución de las cantidades de fumarato y maleato de dietilo formadas.

Las mezclas de reacción fueron analizadas mediante cromatografía de gases. Previamente, se inyectaron en el cromatógrafo de gases muestras puras de fumarato y maleato de

dietilo para establecer sus tiempos de retención. Asimismo, estudios de RMN permitieron calcular las proporciones exactas de los productos de la reacción, para así determinar los factores de respuesta de los mismos en el cromatógrafo de gases. Tras ello, en todos los casos los rendimientos y diastereoselectividades *cis/trans* se obtuvieron de las integrales de las áreas de los correspondientes picos del cromatograma de CG (Tabla 5 de la sección de Resultados y Discusión).

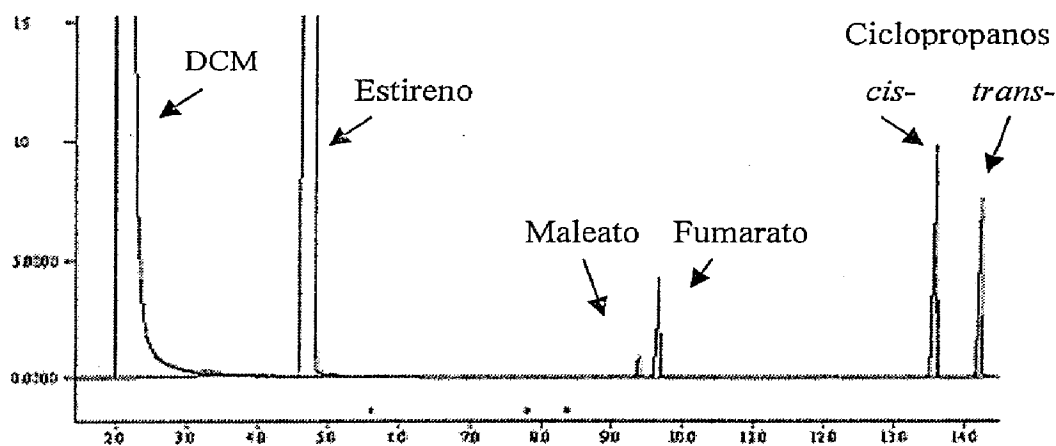


Figura 23. Cromatograma de la reacción de ciclopropanación de estireno.

### 3.2 Experimento de ciclopropanación de estireno a escala preparativa catalizado por $Tp^{Ms}Cu$ .

Sobre una disolución de  $Tp^{Ms}Cu$  (0.05 mmol, 30 ml diclorometano) se añadieron 2500 equivalentes de estireno (125 mmol). A continuación se adicionaron 500 equivalentes de EDA

(25 mmol), en pequeñas porciones, para evitar explosiones. La mezcla se agitó hasta que se observó la total desaparición del EDA, lo que tuvo lugar en menos de dos horas. Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, se determinaron tanto el rendimiento como la relación *cis/trans* de ciclopropanos (ver sección de Resultados y Discusión).

### 3.3 Experimentos de competición para la reacción de ciclopropanación entre varias olefinas.

Sobre una disolución que contenía 0.05 mmol de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$  se añadieron 250 equivalentes (12.5 mmol) de una mezcla equimolar de estireno y  $\alpha$ -metilestireno. Seguidamente se adicionaron 25 equivalentes de EDA (1.25 mmol) en una sola porción, y la mezcla se dejó agitando hasta el consumo total del diazocompuesto. Una vez finalizada la reacción, se determinó la relación de productos por CG. De este modo la relación *cis + trans* de ciclopropanos procedente del  $\alpha$ -metilestireno y del estireno fue 0.48. Siguiendo el mismo procedimiento se llevaron a cabo experimentos con cantidades equimolares de 1-hexeno/2,5-dimetil-2,4-hexadieno y 1-hexeno/estireno obteniéndose las relaciones de productos de 20.21 y 0.063 respectivamente.

### 3.4 Influencia de la temperatura en la diastereoselectividad.

Siguiendo la misma metodología ya descrita, se llevaron a cabo las reacciones de ciclopropanación del estireno y 1-hexeno a

cuatro temperaturas distintas (0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C), utilizando un baño termostático ( $t \pm 0.1$  °C), con cuatro catalizadores diferentes ( $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\text{Ph,Et}}\text{Cu}$ ,  $\text{Tp}^{\alpha\text{-Nf}}$ ). La relación molar catalizador:olefina:EDA empleada fue, como en otros casos, 1:25:150 (referida a 0.05 mmol de catalizador). Los datos obtenidos se muestran en el apartado de Resultados y Discusión.

### 3.5 Estudios cinéticos.

#### *3.5.1 Estudios de la descomposición del EDA en presencia de $\text{Tp}^x\text{Cu}$ y $\text{Bp}^x\text{Cu}$ .*

A una disolución de concentración X (ver Tabla 24) de catalizador en diclorometano se le añadieron 2.5 mmol de EDA (285 mg). El consumo del diazocompuesto a temperatura ambiente se siguió mediante cromatografía gaseosa hasta que no se observó EDA en la mezcla de reacción. En la sección de Material Suplementario se recogen las gráficas de [EDA] vs tiempo y  $\ln[\text{EDA}]$  vs tiempo.

En la tabla siguiente se muestran los valores de las concentraciones de catalizador utilizadas así como los valores de las constantes de velocidad calculadas de estos experimentos cinéticos:

Tabla 24.

Catalizador	X ([Cu] (M))	$k_{\text{obs}} (\text{min}^{-1}) \times 10^2$
Bp*Cu	$0.33 \times 10^{-3}$	$5.50 \pm 1.43$
Bp*Cu	$0.5 \times 10^{-3}$	$9.75 \pm 1.98$
Bp*Cu	$0.833 \times 10^{-3}$	$1.20 \pm 0.21^*$
Bp*Cu	$1.66 \times 10^{-3}$	$2.16 \pm 0.59^*$
TpCu	$0.833 \times 10^{-3}$	$1.21 \pm 0.05$
TpCu	$1.66 \times 10^{-3}$	$2.20 \pm 0.10$
TpCu	$2.5 \times 10^{-3}$	$3.20 \pm 0.24$
TpCu	$3.3 \times 10^{-3}$	$5.86 \pm 1.32$
Tp*Cu	$0.833 \times 10^{-3}$	$1.40 \pm 0.09$
Tp*Cu	$1.25 \times 10^{-3}$	$2.05 \pm 0.21$
Tp*Cu	$1.66 \times 10^{-3}$	$1.95 \pm 0.16$
Tp*Cu	$3.3 \times 10^{-3}$	$6.63 \pm 1.09$

\*  $k_{\text{obs}} \times 10^1$ 

### 3.5.2 Estudios de la descomposición del EDA en presencia de varios $\text{Tp}^x\text{Cu}$ ( $\text{Tp}^{\text{Ms}}$ , $\text{Tp}^{\text{Ph}}$ , $\text{Tp}^*$ , $\text{Tp}^{\beta\text{-Nt}}$ ) y de estireno.

A una disolución de 0.05 mmol de  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  en 50 ml de diclorometano se le añadieron simultáneamente EDA (2.5 mmol, 285 mg) y estireno (12.5 mmol, 1300 mg). El consumo de EDA se siguió mediante cromatografía gaseosa. En la sección de Material Suplementario se recogen las gráficas de [EDA] vs tiempo y  $\ln[\text{EDA}]$  vs tiempo.

### 3.6 Métodos cromatográficos y asignación de los tiempos de retención de los productos de reacción.

- Ciclopropanación de estireno:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu\text{m}$ ).

Tipo de Detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 70 °C.

Temperatura final de la columna: 250 °C.

Rampa de temperatura: 10 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

- Ciclopropanación de  $\alpha$ -metilestireno:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de Detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 70 °C.

Temperatura final de la columna: 250 °C.

Rampa de temperatura: 10 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

- Ciclopropanación de 1-hexeno:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de Detector: FID

Temperatura inicial de la columna: 80 °C.

Temperatura final de la columna: 250 °C.

Rampa de temperatura: 5 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

- Ciclopropanación de 1-octeno:  
Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu\text{m}$ ).  
Tipo de Detector: FID.  
Temperatura inicial de la columna: 80 °C.  
Temperatura final de la columna: 250 °C.  
Rampa de temperatura: 5 °C/min.  
Temperatura del inyector: 220 °C.  
Temperatura del detector: 300 °C.
  
- Ciclopropanación de vinilacetato:  
Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu\text{m}$ ).  
Tipo de Detector: FID.  
Temperatura inicial de la columna: 80 °C.  
Temperatura final de la columna: 250 °C.  
Rampa de temperatura: 5 °C/min.  
Temperatura del inyector: 220 °C.  
Temperatura del detector: 300 °C.
  
- Ciclopropanación de n-butil vinil éter:  
Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu\text{m}$ ).  
Tipo de Detector: FID.  
Temperatura inicial de la columna: 80 °C.  
Temperatura final de la columna: 250 °C.  
Rampa de temperatura: 5 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

- Ciclopropanación de 3,3'-dimetil-1-buteno:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de Detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 80 °C.

Temperatura final de la columna: 250 °C.

Rampa de temperatura: 5 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

- Ciclopropanación de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de Detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 80 °C.

Temperatura final de la columna: 250 °C.

Rampa de temperatura: 5 °C/min.

Temperatura del inyector: 220 °C.

Temperatura del detector: 300 °C.

A continuación se muestran los tiempos de retención de los distintos productos de la reacción de ciclopropanación de las olefinas estudiadas empleando los métodos anteriores (tabla 25):

Tabla 25. Tiempos de retención de los productos de ciclopropanación.

Olefina*	t <sub>R</sub> maleato (min)	t <sub>R</sub> fumarato (min)	t <sub>R</sub> <i>cis</i> -cicloprop. (min)	t <sub>R</sub> <i>trans</i> -cicloprop. (min)
Estireno	9.56	9.76	13.6	14.2
α-metilestireno	9.56	9.76	13.29	13.86
1-hexeno	12.20	12.66	12.45	12.83
1-octeno	12.20	12.66	18.14	18.54
Vinilacetato	12.20	12.66	12.05	12.43
n-butil vinil éter	9.6	10	12.5	12.17
3,3'-dimetil-1-buteno	12.20	12.66	10.52	10.28
2,5-dimetil-2,4-hexadieno	12.20	12.66	15.16	15.36

\* Todas estas olefinas se han registrado en un CG 3800, a excepción del n-butil vinil éter que se ha registrado en un CG 3350.

### 3.7. Reacción de EDA con furanos catalizada por complejos de metales de transición.

Sobre una disolución que contenía 0.05 mmol del catalizador Tp<sup>x</sup>Cu (Tp<sup>x</sup> = Tp\*, Tp<sup>Cy</sup>, Tp<sup>Ms</sup>, Tp<sup>Br3</sup>) en 10 ml de diclorometano se añadieron 5 ml de furano. Tras homogeneizar la mezcla mediante agitación, se comenzó la adición de una disolución de 1 mmol de EDA en 10 ml de diclorometano durante 3 horas con la ayuda de una jeringa automática. Una vez finalizada la adición, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el crudo de reacción se analizó mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón. La mayoría de los productos en este tipo de transformación.

se han descrito con anterioridad en la bibliografía, por lo que la asignación de sus señales en los distintos espectros se realizó por comparación directa con los mismos.<sup>45a</sup> De cualquier forma, la caracterización de los productos se describe en el apartado de Material Suplementario.

Tras analizar el crudo de la reacción anterior por RMN, se volvió a disolver en 30 ml de diclorometano y se le añadieron 10 mg de I<sub>2</sub> molecular. Tras la agitación de la mezcla durante 8 horas, de nuevo los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el crudo de reacción se analizó mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón.

### *III-4. Reacciones de inserción de diazoacetato de etilo en enlaces C—H catalizadas por $Tp^x Cu$ .*

Todas las operaciones descritas en este apartado se realizaron en la cámara seca con el fin de disminuir el máximo la presencia de agua.

#### *4.1 Procedimiento general en la reacción de inserción en los enlaces C—H de alcanos.*

0.05 mmol de  $Tp^x Cu$  se disolvieron en una mezcla de diclorometano ( $V_1$  ml, ver Tabla 26) y el alcano que se emplea como sustrato ( $V_2$ ). Sobre dicha disolución se añadió, mediante adición lenta durante  $t$  horas (jeringa automática), 1 mmol de EDA disuelto en 10 ml del correspondiente alcano. En el caso particular del reactivo 2,6,10,14-tetrametilpentadecano (TMPD) se emplearon otras condiciones, ya que se disolvieron 0.05 mmol del catalizador  $Tp^{Br_3} Cu(NCMe)$  y 1 mmol de este alcano en 10 ml de diclorometano, y sobre esta disolución se añadieron 10 mmol de EDA disueltos en 10 ml de diclorometano durante 5 horas. En todos los casos, una vez finalizada la adición se eliminaron los volátiles bajo presión reducida, y el crudo de reacción se analizó mediante espectroscopia de RMN de protón. Tras calcular los factores de respuesta, los rendimientos se calcularon a partir de las áreas de los picos en CG y mediante la integración, en los espectros de RMN de protón, de las señales que corresponden a los protones olefínicos de

fumarato y maleato de dietilo, las de los  $CH_2$  de los grupos etoxycarboxilatos, y al grupo  $CH_2$  que se forma tras la inserción del EDA en los sustratos ( $RCH_2CO_2Et$ ), no encontrándose desviación alguna entre ambos métodos (ver Material Suplementario). Los rendimientos y selectividades obtenidos se muestran en las Tablas 28y 29.

Tabla 26.  $V_1$ ,  $V_2$  y tiempo de adición  $t$  para cada alcano.

Alcano	$V_1$ (ml)	$V_2$ (ml)	$t$ (h)
Ciclohexano	5	15	5
Metilciclohexano	5	15	3
2-metilbutano	20	20	3
2-metilpentano	20	20	3
2,3-dimetilbutano	20	20	5
2,5-dimetilhexano	10	10	3
Pentano	10	10	3
Hexano	10	10	3

4.2 Método cromatográfico y asignación de los tiempos de retención de los productos de inserción en los enlaces C—H de alcanos.

• Método:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 50°C.

Temperatura final de la columna: 250°C.

Rampa de temperatura: 10°C/min.

Temperatura del inyector: 250°C.

Temperatura del detector: 300°C.

Tiempo de retención de maleato de dietilo: 10.6 min.

Tiempo de retención de fumarato de dietilo: 10.9 min.

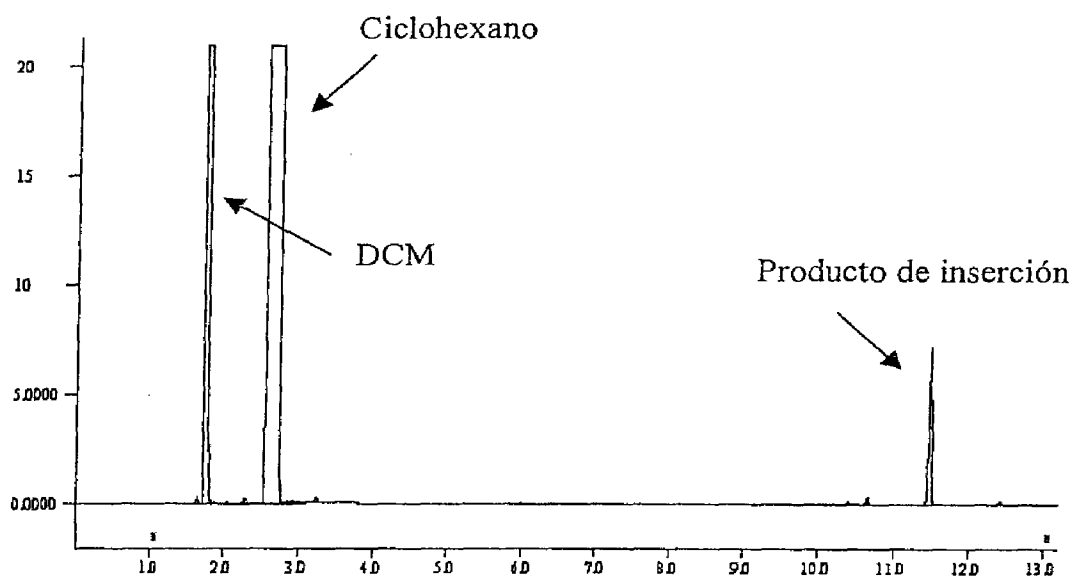

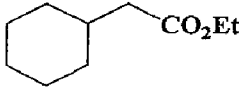
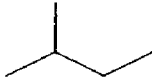
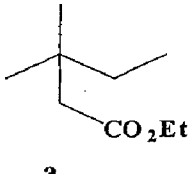
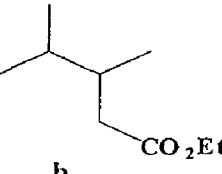
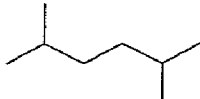
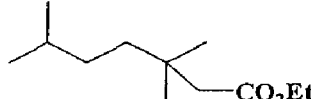

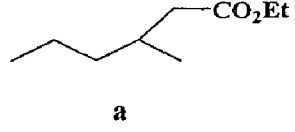
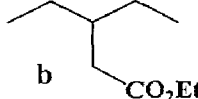

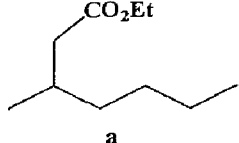
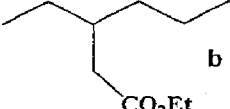
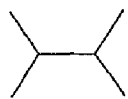
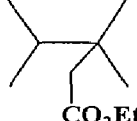
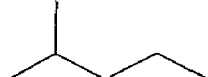
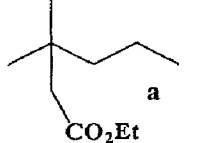
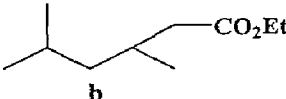
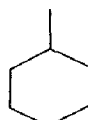
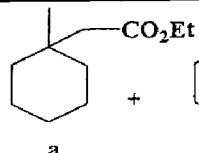
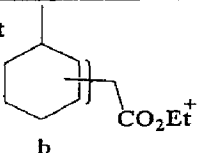
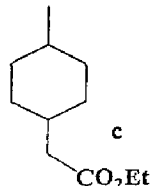


Figura 24. Cromatograma de la reacción de inserción del EDA en ciclohexano.

Tabla 27. Tiempos de retención de los productos de reacción.

Sustrato	Productos	t <sub>R</sub> (min)
		11.19
	 	a: 8.83 b: 8.95
		11.79
	 	a: 8.61 b: 8.69
TMPD	T + I (pg. 98)	T: 24.08 I: 23.24
	 	a: 12.09 b: 11.71
		9.7
	 	a: 8.83 b: 8.95
	  	a: 11.06* b: 11.156*, 11.281* c: 11.03*

\* Método 2

4.3 Reactividad y selectividad de los productos de inserción  
en los enlaces C—H de alcanos.

**Tabla 28.** Rendimientos y regioselectividades de los productos de inserción C—H en alcanos. Catalizador:  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ .


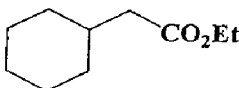
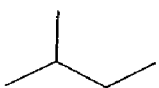
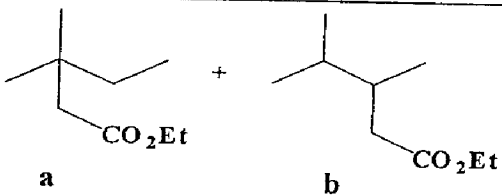
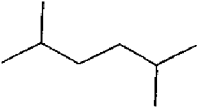
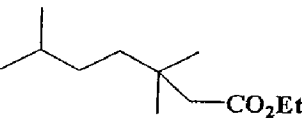

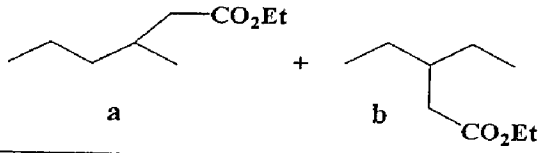
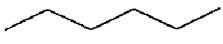
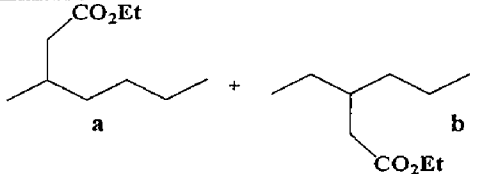
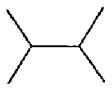
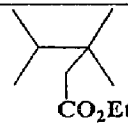
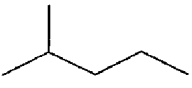
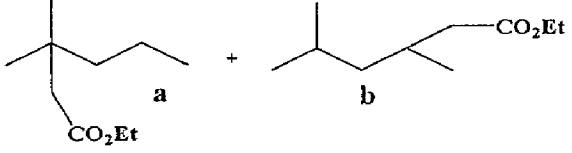
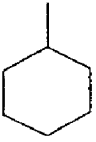
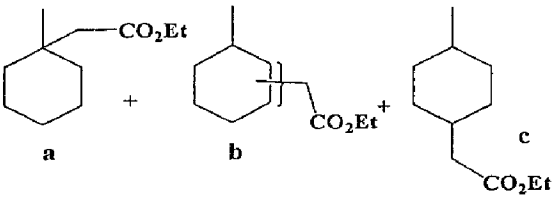
Sustrato	Productos	Rdto y regioselect.
		90%
		53% 80:20 a : b
		71%
		50% 78:22 a : b
TMPD	T + I (pg. 98)	85% 60:40 T : I

Tabla 29. Rendimientos y regioselectividades de los productos de inserción C—H.

Sustrato	Productos	Rdto y regioselectividad		
		Tp <sup>Br<sup>3</sup></sup> Cu	Tp <sup>Ms</sup> Cu	Tp <sup>Cy</sup> Cu
	 a + b	70% 76:24 a:b	45% 86:14 a:b	12% 80:20 a:b
	 CO <sub>2</sub> Et	56%	30%	nd
	 a + b	73% 62:38 a:b	44% 71:29 a:b	9% 84:16 a:b
	 a + b + c	97% 15:19:66 a:b:c	60% 9:18:73 a:b:c	9% 38:12:50 a:b:c

4.4 Procedimiento general en la reacción de inserción en los enlaces C—H de éteres.

Siguiendo la metodología ya descrita para los alcanos, se ha estudiado la reactividad de un grupo de éteres frente a las reacciones de funcionalización de enlaces C—H. La Tabla 30 muestra los volúmenes de diclorometano ( $V_1$ ) y el correspondiente sustrato ( $V_2$ ) empleados, así como los tiempos de adición. La cuantificación de rendimientos y selectividades se llevó a cabo siguiendo procedimientos similares a los descritos para los alcanos (ver Material Suplementario). Los rendimientos y selectividades obtenidos se muestran en las Tablas 33 y 34.

Tabla 30.  $V_1$ ,  $V_2$  y tiempo de adición  $t$  para cada éter.

Éter	EDA (mmol)	$V_1$ (ml)	$V_2$ (ml)	$t$ (h)
Tetrahidrofurano	1	-	15	3
2-metiltetrahidrofurano	1	10	5	3
2,5-dimetiltetrahidrofurano	1	10	0.60	3
2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofurano	1	-	10	3
Dietil éter	1	-	15	3
Isopropil éter	1	5	15	3
<i>Terc</i> -butil metil éter*	5	10	0.12	3
<i>Terc</i> -amil metil éter*	5	10	0.13	3
<i>n</i> -butil metil éter	1	10	5	3
<i>Sec</i> -butil metil éter	1	10	5	3
Dioxano	1	-	15	2
Dioxolano	1	-	15	2

\* Se emplea una relación sustrato:EDA de 1:5.

4.5 Métodos cromatográficos y asignación de los tiempos de retención de los productos de inserción en los enlaces C—H de éteres.

El método cromatográfico utilizado en las reacciones de éteres cíclicos fue, en la mayoría de los casos, idéntico al método empleado para alcanos, salvo con los sustratos 2-metiltetrahydrofurano y 2,5-dimetiltetrahydrofurano, en el que se empleó el siguiente:

- Método 1:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de detector: FID.

Temperatura inicial de la columna: 80°C.

Temperatura final de la columna: 250°C.

Rampa de temperatura: 1°C/min.

Temperatura del inyector: 250°C.

Temperatura del detector: 300°C.

Tiempo de retención de maleato de dietilo: 18.36 min.

Tiempo de retención de fumarato de dietilo: 19.59 min.

Para éteres de cadena abierta se utilizó el método 2:

- Método 2:

Tipo de columna: DB-5 (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; anchura de pared interna = 0.5  $\mu$ m).

Tipo de detector: FID.

Temperatura inicial<sub>1</sub> de la columna: 70°C.

Temperatura final<sub>1</sub> de la columna: 100°C.

Rampa de temperatura<sub>1</sub>: 10°C/min.

Temperatura inicial<sub>2</sub> de la columna: 100°C.

Temperatura final<sub>2</sub> de la columna: 200°C.

Rampa de temperatura<sub>2</sub>: 0.5°C/min.

Temperatura del inyector: 250°C.

Temperatura del detector: 300°C.

Tiempo de retención de maleato de dietilo: 9.76 min.

Tiempo de retención de fumarato de dietilo: 10.54 min.

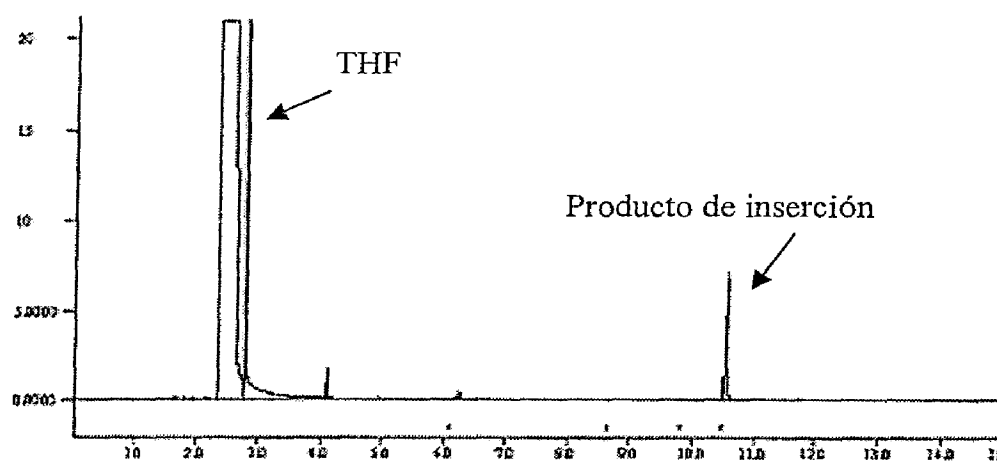
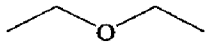
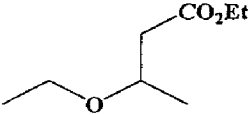
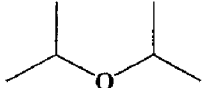
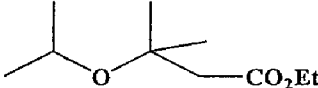
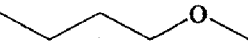
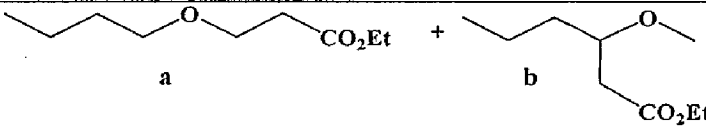

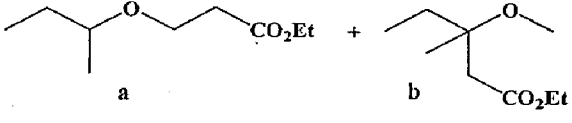
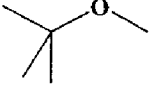
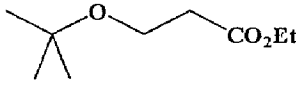

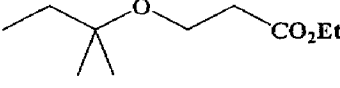


Figura 25. Cromatograma de la reacción de inserción del EDA en THF.

**Tabla 31.** Tiempos de retención de los productos de inserción C—H en éteres cíclicos.

Sustrato	Productos	$t_R$ (min)
		10.55
	 +	a: 18.03 b: 19.14, 19.86 (isómeros <i>cis</i> , <i>trans</i> )
		19.03, 19.36 (isómeros <i>cis</i> , <i>trans</i> )
		10.2
		10.2

**Tabla 32.** Tiempos de retención de los productos de inserción C—H en éteres de cadena abierta.

Sustrato	Productos	t <sub>R</sub> (min)
		8 <sup>a</sup>
		7.78
		<sub>-</sub> <sup>b</sup>
		a: 8.03 b: 8.14
		6.95
		8.44

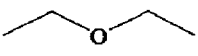
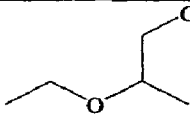
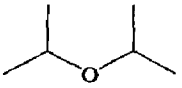
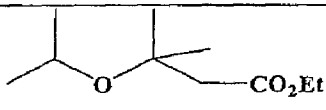
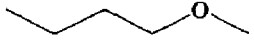
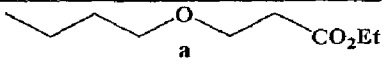
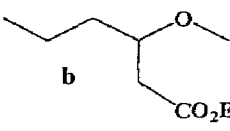
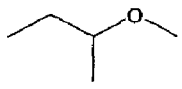
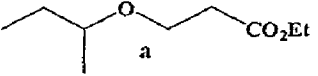
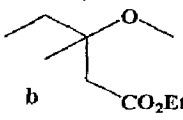

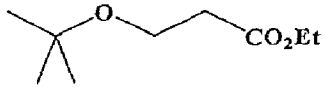
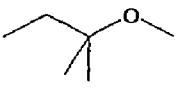
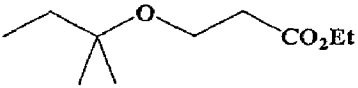
<sup>a</sup> Método 1. <sup>b</sup> No se ha podido resolver en este caso la mezcla.

*4.6 Reactividad y selectividad de los productos de inserción en los enlaces C—H de éteres.*

**Tabla 33.** Rendimientos y regioselectividades de los productos de inserción C—H en éteres cíclicos con distintos catalizadores.

Sustrato	Productos	Rdto y regioselectividad		
		Tp <sup>Br<sup>3</sup></sup> Cu	Tp <sup>Ms</sup> Cu	Tp <sup>Cy</sup> Cu
		>99%	-	-
	 b	80%	66%	67%
	 a	38:62 a:b	5:95 a:b	62:38 a:b
		41%	8 %	59%
		>99%	-	-
		20%	-	-

**Tabla 34.** Rendimientos y regioselectividades de los productos de inserción C—H en éteres de cadena abierta con distintos catalizadores.

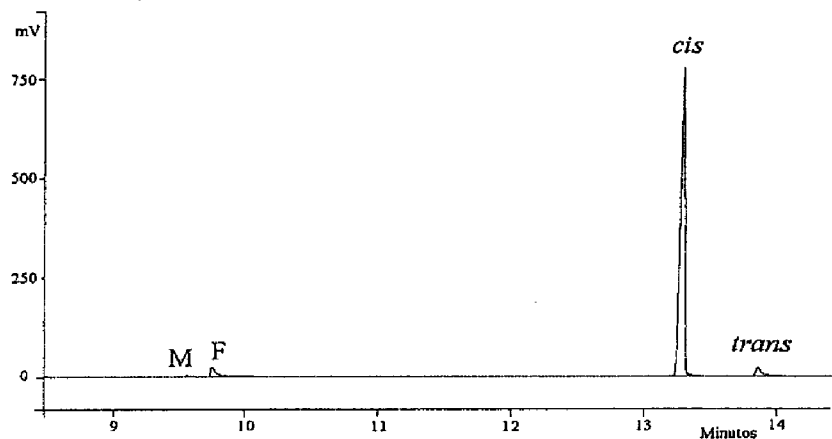
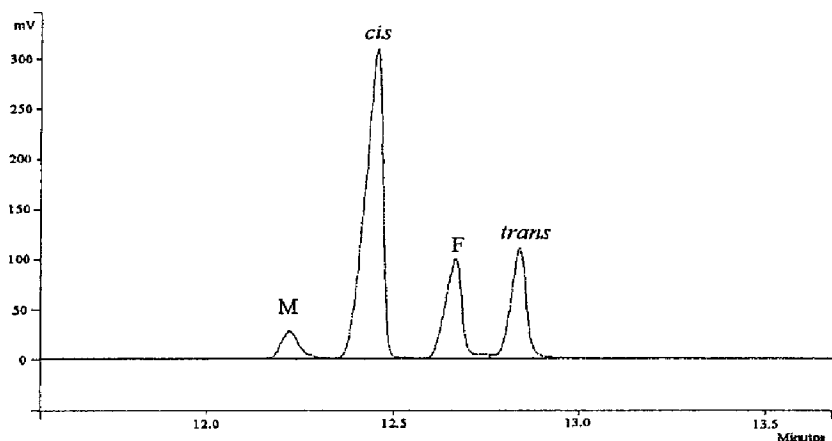
Sustrato	Productos	Rdto y regioselectividad		
		Tp <sup>Br<sup>3</sup></sup> Cu	Tp <sup>Ms</sup> Cu	Tp <sup>Cy</sup> Cu
		>99%	-	-
		47%	>5%	36%
		70%	26%	25%
		23:77 a:b	41:59 a:b	9:91 a:b
		50%	16%	7%
		65:35 a:b	77:23 a:b	21:79 a:b
		>99%	-	-
		>99%	-	-

4.5 Experimentos de competición para la reacción de inserción en los enlaces C—H de varios sustratos.

Sobre una disolución de 0.05 mmol del complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  en 15 ml de una mezcla equimolecular de ciclohexano y tetrahidrofurano, se adicionó el EDA (1 mmol) disuelto en 10 ml de esta misma mezcla durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se evaporaron los volátiles y la mezcla obtenida se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  para calcular la proporción de los productos de inserción en cada sustrato (Esquema 6 en la sección de Resultados y Discusión). La relación obtenida fue 0.16 ciclohexano/tetrahidrofurano. Siguiendo el mismo procedimiento se llevaron a cabo experimentos con cantidades equimolares de ciclohexano/2,3-dimetilbutano, 2-metilbutano/2,3-dimetilbutano y 2-metilpentano/2,3-dimetilbutano, obteniéndose las relaciones 10.93, 1.44 y 1.89 respectivamente.

# *IV - Material Suplementario*



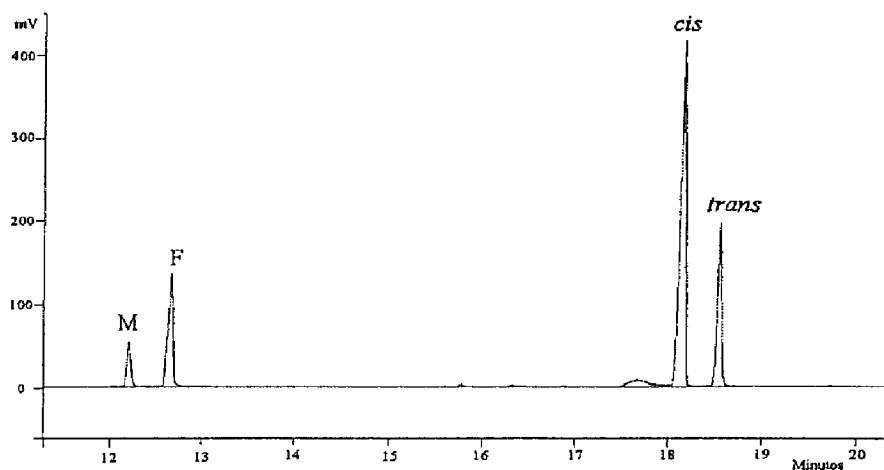
**IV-Material Suplementario.****Ciclopropanación de  $\alpha$ -metilestireno.****Ciclopropanación de 1-hexeno.**

**M:** maleato de dietilo.

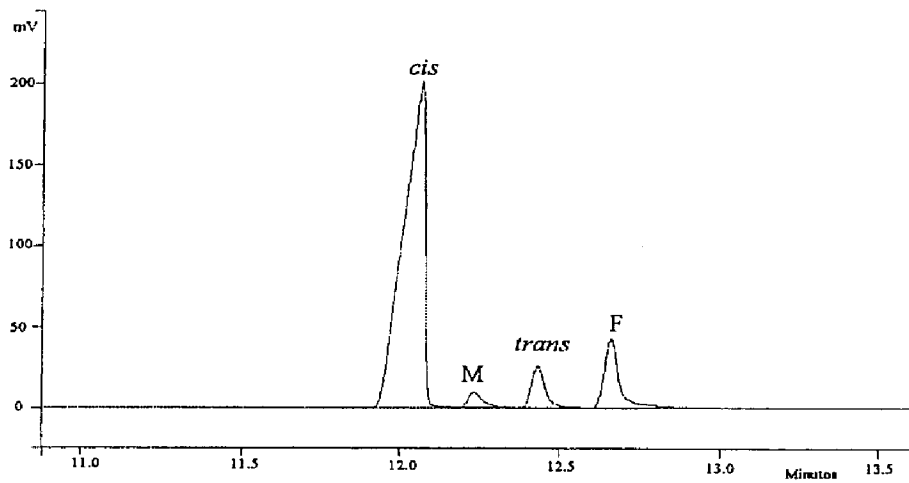
**F:** fumarato de dietilo

**cis:** ciclopropano cis.

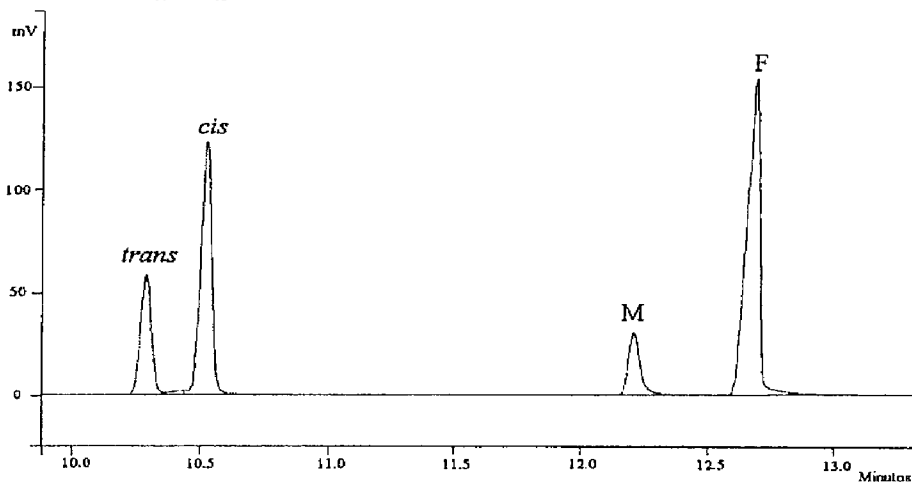
**trans:** ciclopropano trans.

**Ciclopropanación de 1-octeno.**

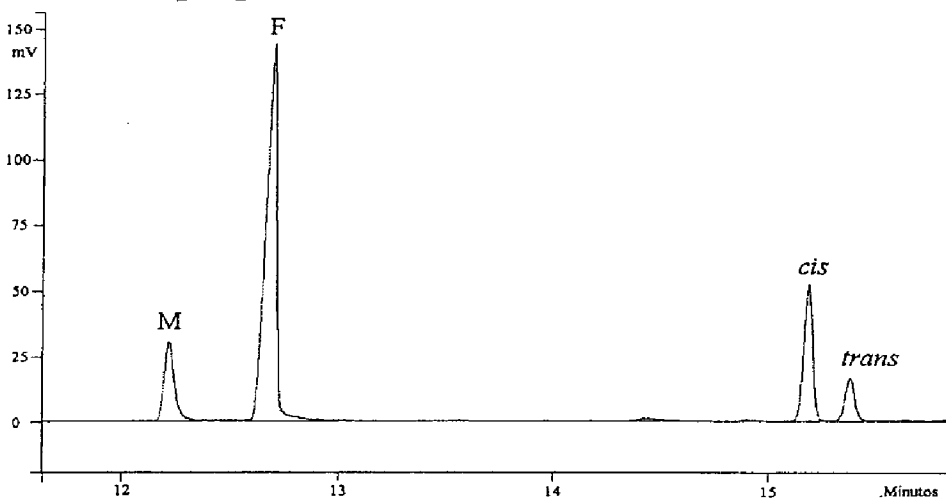
***Ciclopropanación de vinilacetato.***



***Ciclopropanación de 3,3'-dimetil-1-buteno.***



***Ciclopropanación de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno.***



**Estudios de la descomposición del diazocompuesto en presencia de LCu (L = Tp, Tp\*, Bp, Bp\*).**

1) Catalizador: Tp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

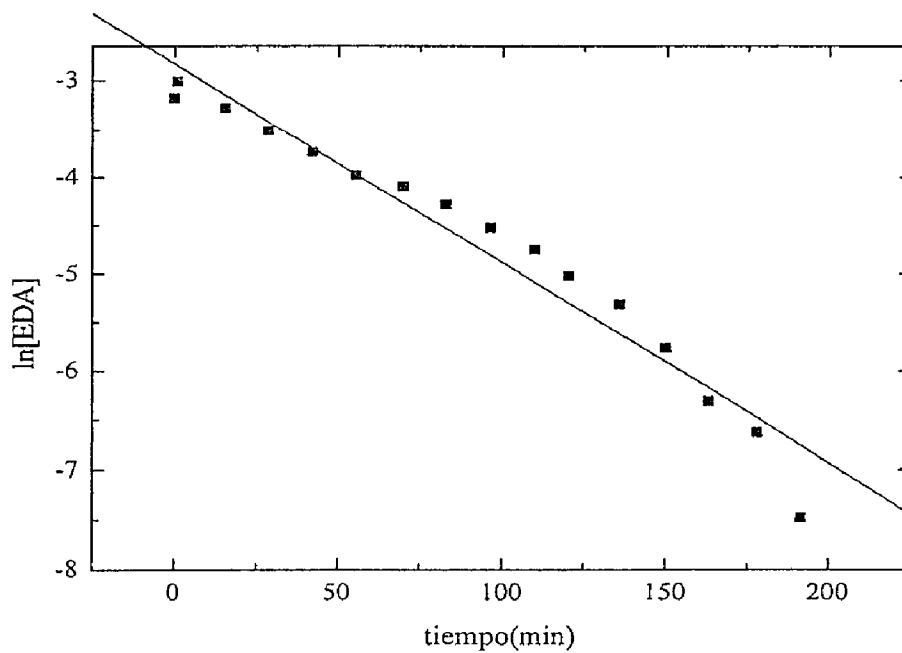
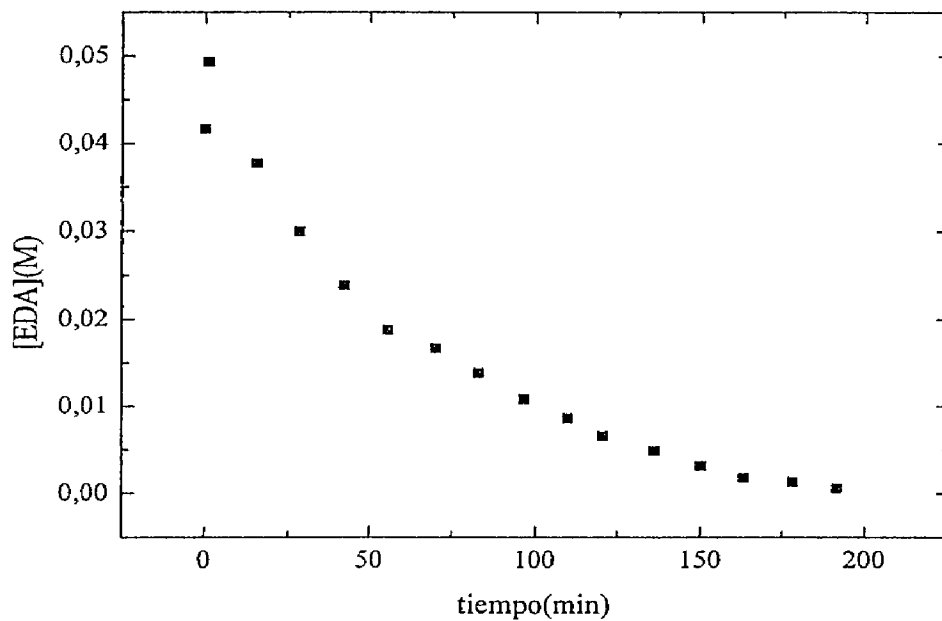
$$[\text{Cu}] = 0.00125$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.04931	-3.00963
15.5	0.03767	-3.27889
28.5	0.02993	-3.50889
42	0.02385	-3.73597
55.5	0.01876	-3.97603
70	0.01663	-4.09655
83	0.01381	-4.28236
96.5	0.01082	-4.52636
110	0.008638	-4.75158
120.5	0.006605	-5.01993
136	0.004895	-5.31954
150	0.003130	-5.76672
163	0.001811	-6.31388
178	0.001322	-6.62861
191.5	0.000564	-7.48046

Las gráficas de  $[EDA]$  vs tiempo y  $\ln[EDA]$  vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ . Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (2.05 \pm 0.21) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

2) Catalizador: Tp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

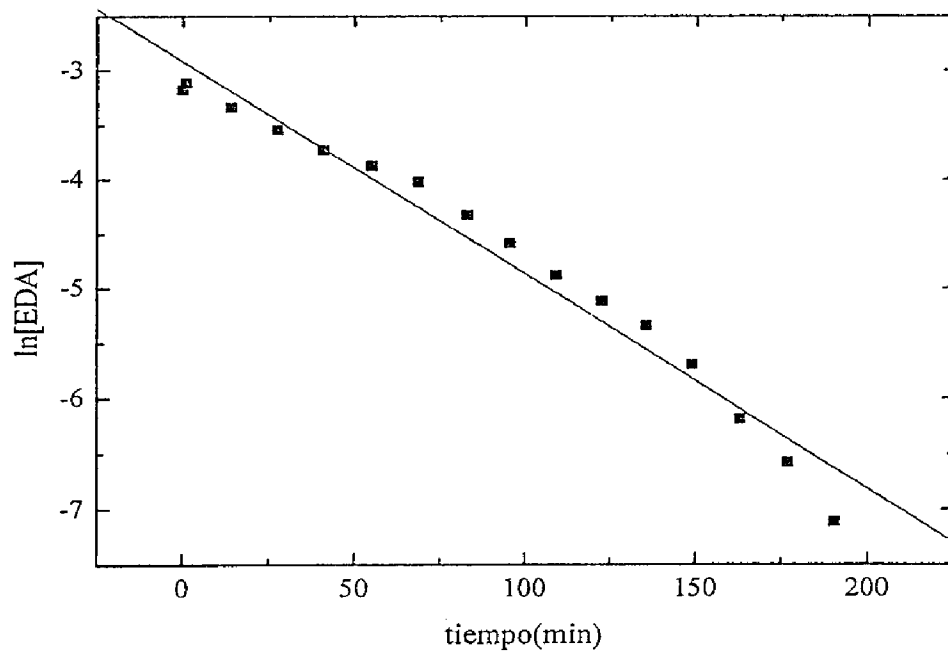
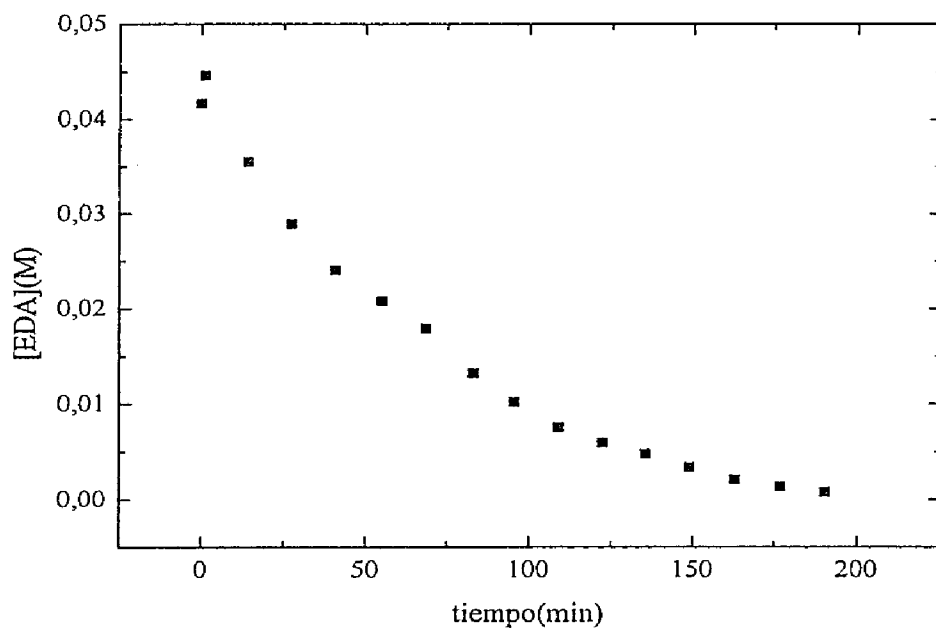
$$[\text{Cu}] = 0.00166$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.0446	-3.11002
14	0.03548	-3.33879
27.5	0.02888	-3.54461
41	0.2402	-3.72887
55	0.02080	-3.8728
68.5	0.01792	-4.02184
83	0.01323	-4.32527
95.5	0.01019	-4.58635
109	0.00759	-4.88092
122.5	0.00598	-5.11933
135.5	0.00479	-5.34122
149	0.00337	-5.69284
163	0.00206	-6.18505
177	0.00139	-6.57845
190.5	0.0008126	-7.11527

Las gráficas de  $[EDA]$  vs tiempo y  $\ln[EDA]$  vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.95 \pm 0.16) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

3) Catalizador: Tp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

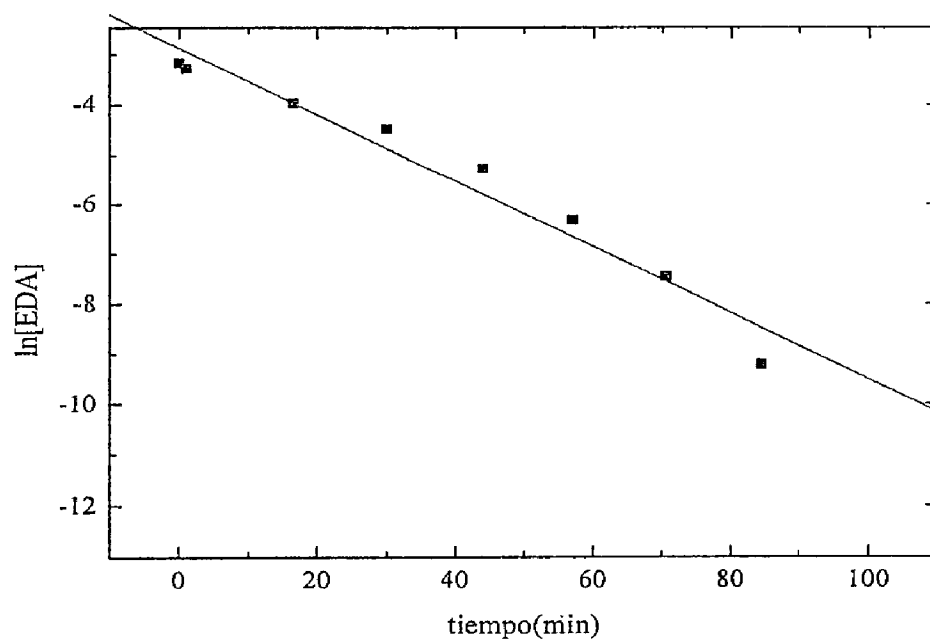
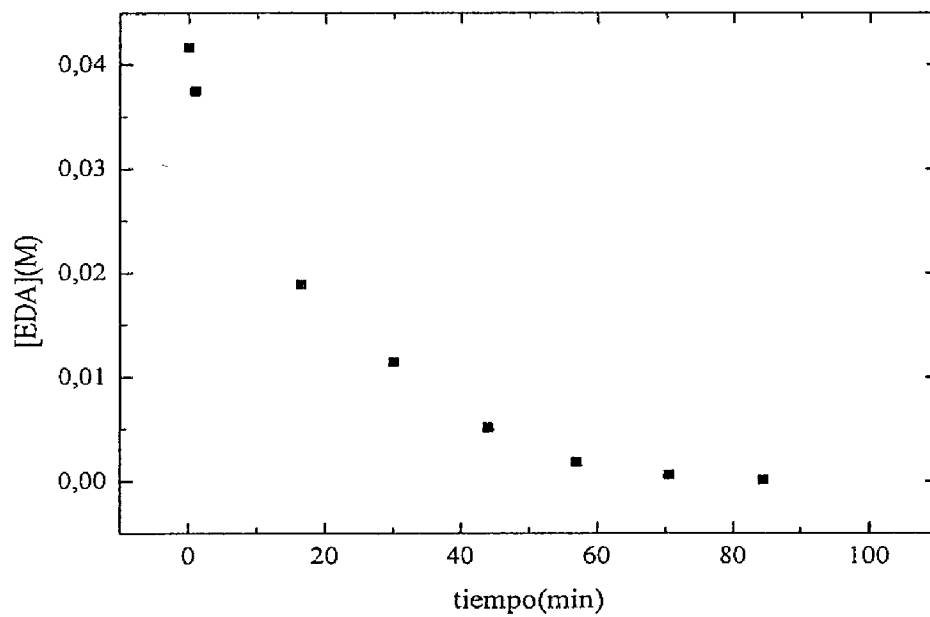
$$[\text{Cu}] = 0.0033$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.03744	-3.28494
16.5	0.01886	-3.97071
30	0.01143	-4.47151
44	0.005177	-5.26353
57	0.001814	-6.31222
70.5	0.0005781	-7.45576
84.5	0.0001002	-9.20834

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (6.63 \pm 1.09) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

4) Catalizador:  $Tp^*Cu$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

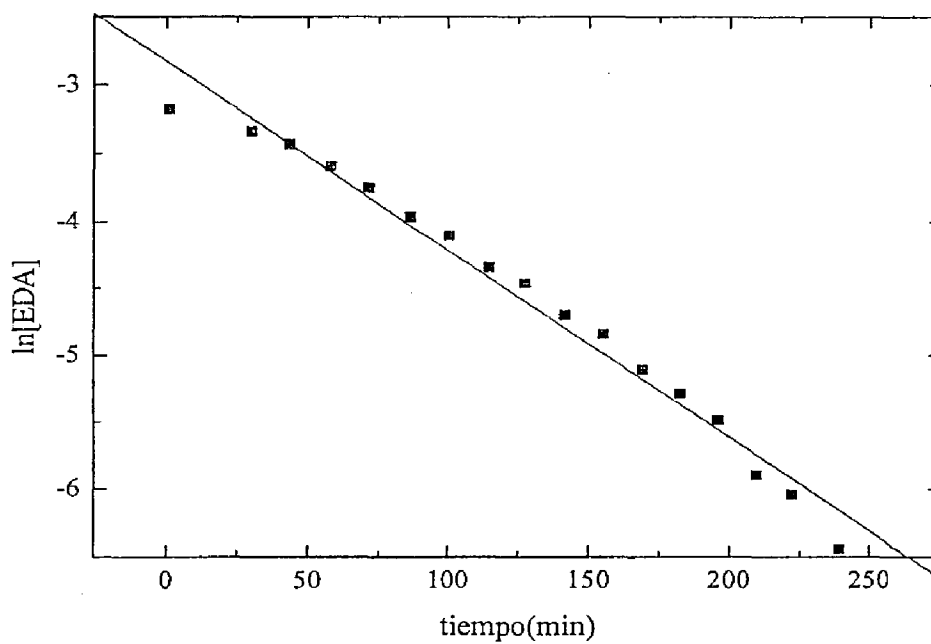
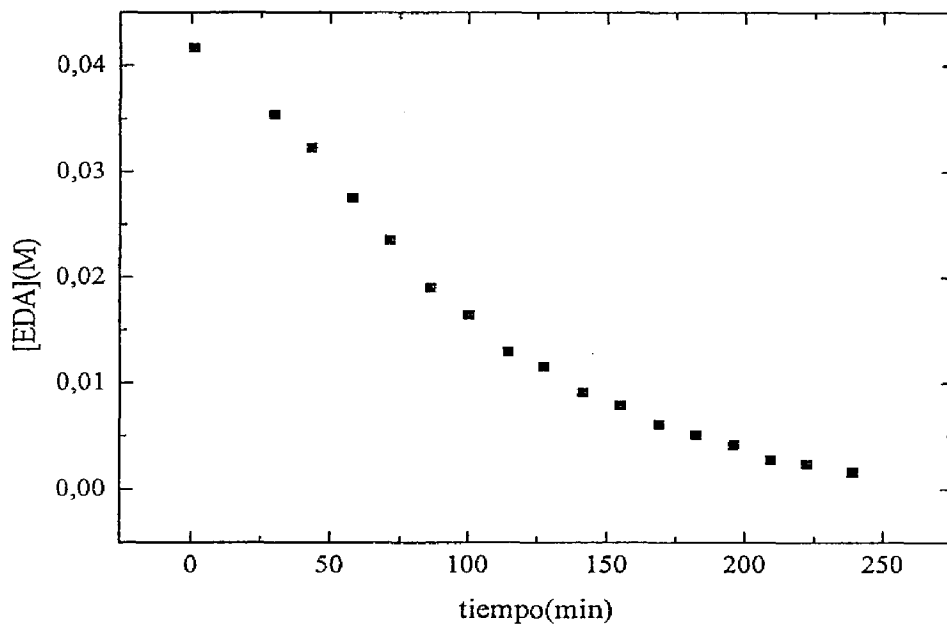
$$[Cu] = 0.000833$$

$$[EDA] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
1	0.04166	-3.17821
30	0.03539	-3.34133
43.5	0.03226	-3.43393
58	0.02745	-3.59539
71.5	0.023526	-3.74965
86.5	0.01902	-3.96226
100.5	0.01644	-4.10804
114.5	0.01295	-4.34666
127.5	0.01154	-4.46194
141.5	0.009095	-4.70003
155	0.007888	-4.84241
169	0.006073	-5.1039
182.5	0.005054	-5.28758
196	0.004146	-5.48561
209.5	0.002738	-5.90053
222.5	0.002376	-6.04234
239	0.001589	-6.44465

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.40 \pm 0.09) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

5) Catalizador: TpCu.

Condiciones experimentales (mol/l):

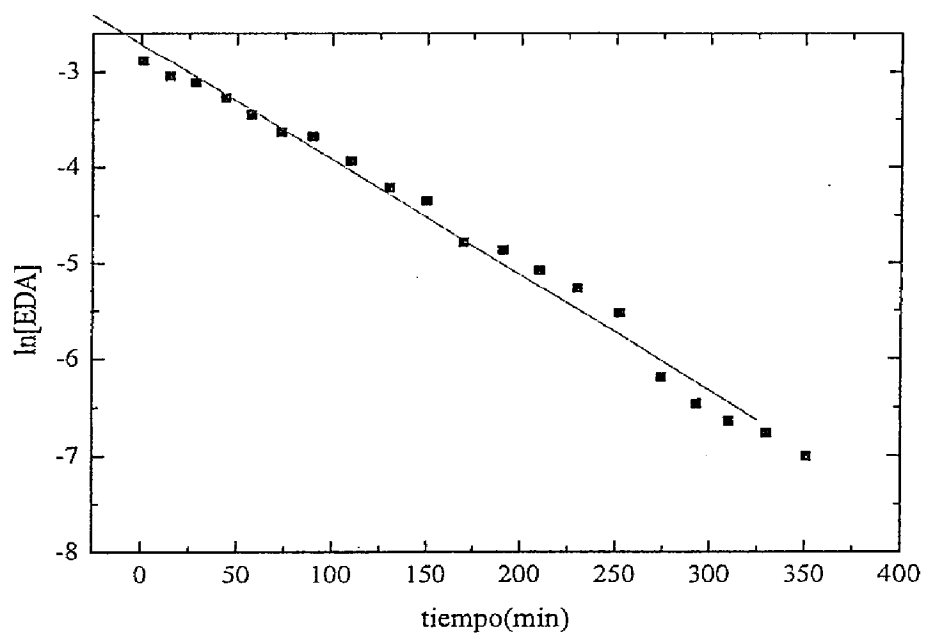
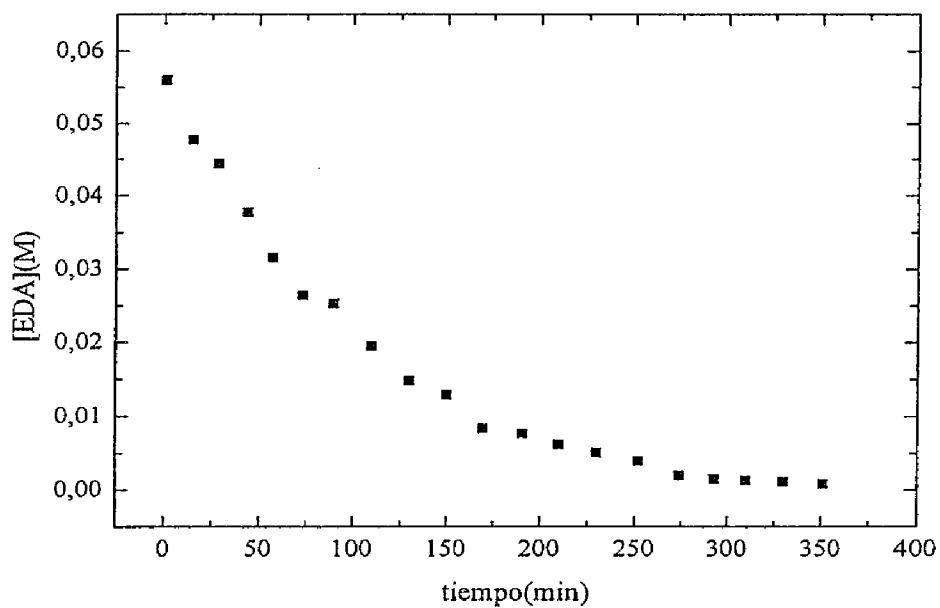
$$[\text{Cu}] = 0.000833$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
1	0.05601	-2.88223
15	0.04776	-3.04157
28.5	0.04439	-3.11474
44	0.03774	-3.27703
57.5	0.03164	-3.45333
73.5	0.02639	-3.63477
90	0.02526	-3.67853
110	0.01946	-3.93939
130	0.01479	-4.2138
150	0.01292	-4.34898
170	0.00839	-4.78119
191	0.00773	-4.86252
210	0.00623	-5.07902
230	0.00516	-5.26759
252	0.00398	-5.52597
274	0.00204	-6.19383
293	0.00156	-6.46628
310	0.0013	-6.64332
330	0.00115	-6.76973
351	0.0009032	-7.00957

Las gráficas de  $[EDA]$  vs tiempo y  $\ln[EDA]$  vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.21 \pm 0.05) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

6) Catalizador: TpCu.

Condiciones experimentales (mol/l):

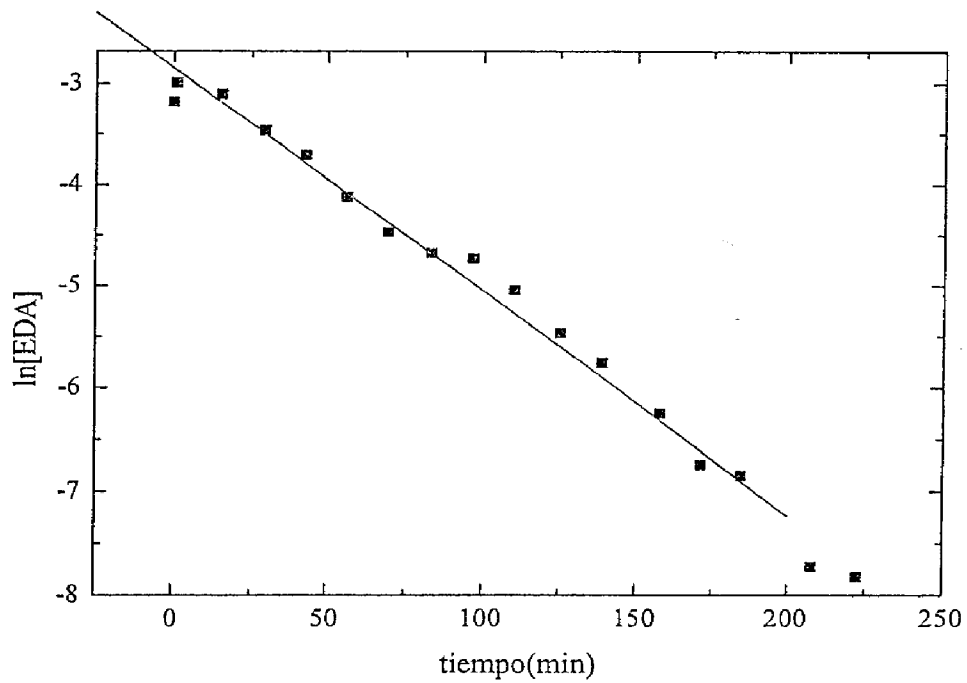
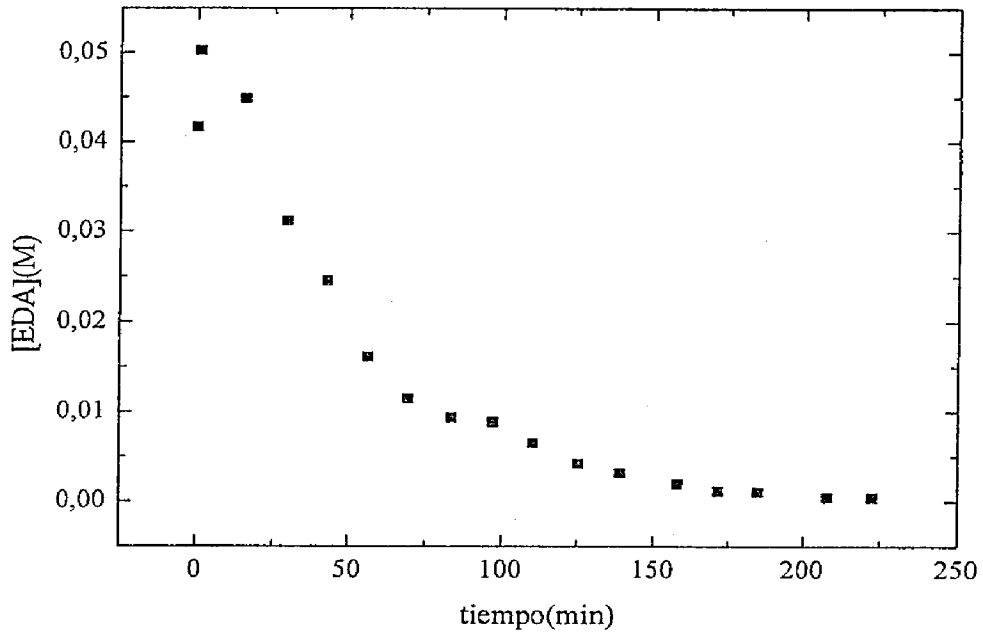
$$[\text{Cu}] = 0.00166$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.0502	-2.99174
15.5	0.04483	-3.10488
29.5	0.03119	-3.46766
43	0.02452	-3.70827
56.5	0.01615	-4.12559
69.5	0.01145	-4.46959
83.5	0.0093	-4.67725
97	0.00882	-4.73073
110.5	0.00647	-5.04058
125.5	0.00424	-5.4639
139	0.00317	-5.75529
158	0.00194	-6.24713
171.5	0.00118	-6.74479
185	0.00106	-6.84788
208	0.0004426	-7.72284
222.5	0.0004016	-7.82005

Las gráficas de  $[EDA]$  vs tiempo y  $\ln[EDA]$  vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (2.20 \pm 0.10) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

7) Catalizador: TpCu.

Condiciones experimentales (mol/l):

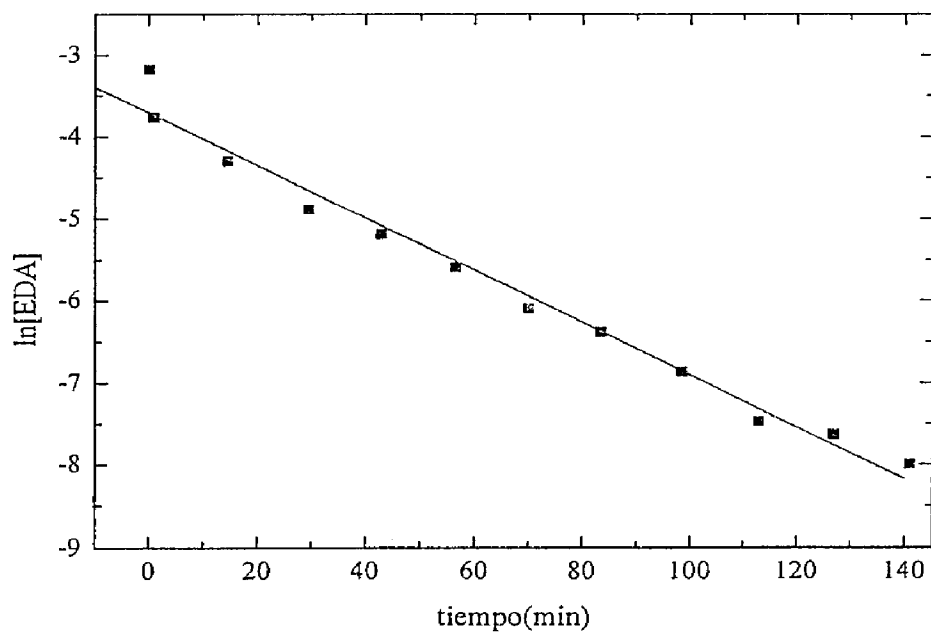
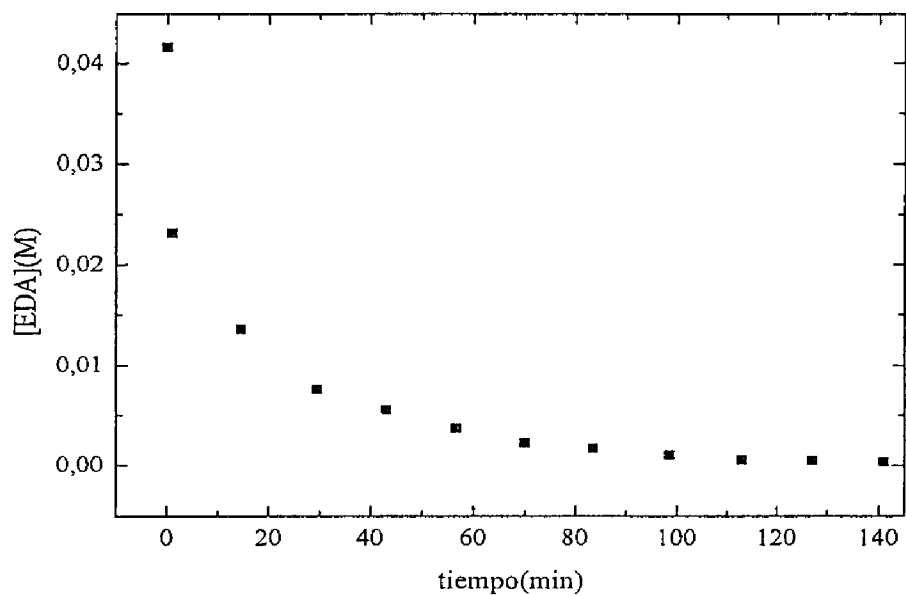
$$[\text{Cu}] = 0.0025$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.02313	-3.76662
14.5	0.01361	-4.2971
29.5	0.00759	-4.88106
43	0.00559	-5.18767
56.5	0.00373	-5.59188
70	0.00225	-6.09749
83.5	0.00169	-6.38421
98.5	0.00105	-6.86374
113	0.0005698	-7.47023
127	0.0004842	-7.63301
141	0.0003355	-7.99989

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (3.20 \pm 0.24) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

8) Catalizador:  $\text{TpCu}$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

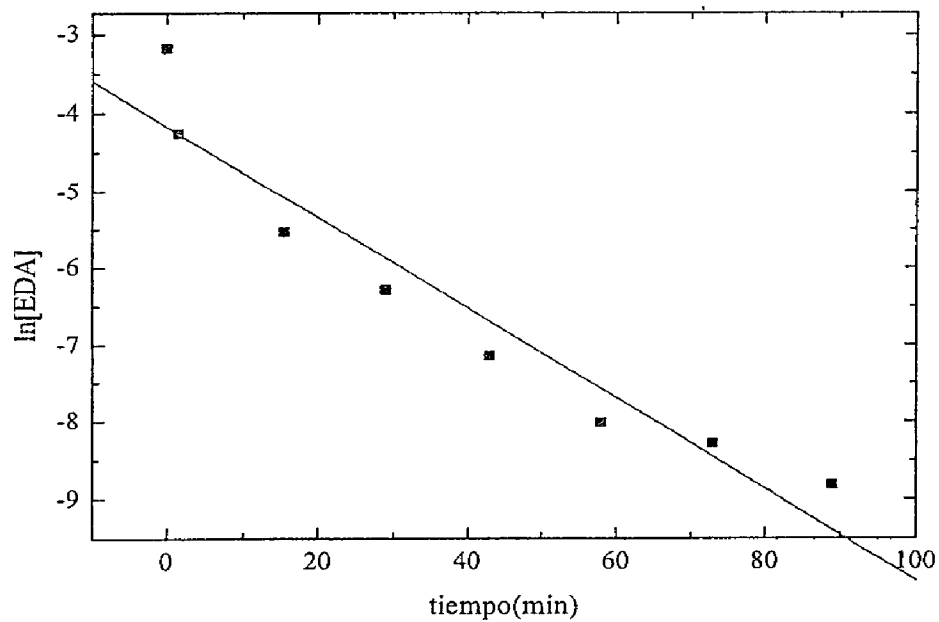
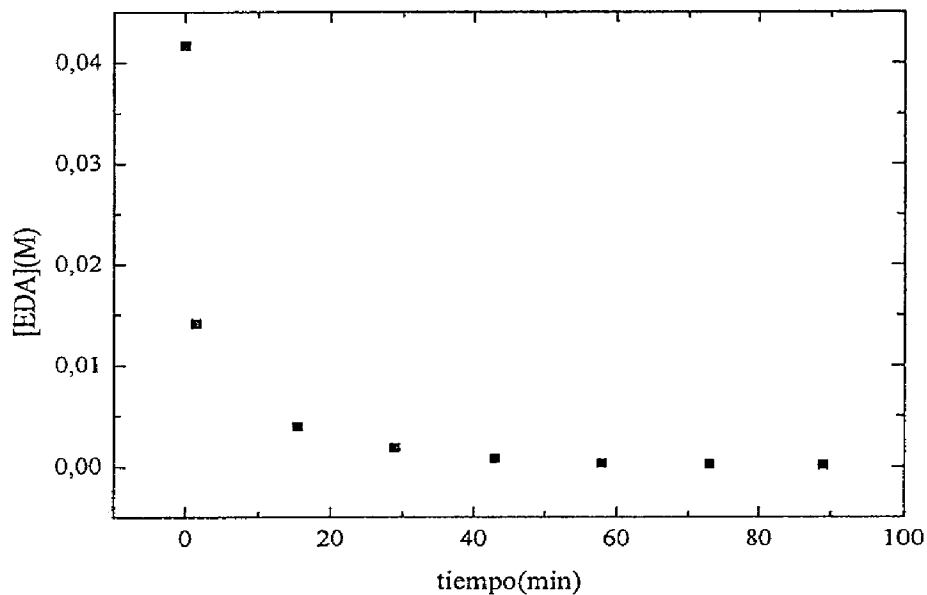
$$[\text{Cu}] = 0.0033$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	$\ln[\text{EDA}]$
0	0.04166	-3.17821
1.5	0.01413	-4.25946
15.5	0.00395	-5.53303
29	0.00186	-6.28605
43	0.0007892	-7.14449
58	0.0003304	-8.01521
73	0.0002509	-8.29046
89	0.0001486	-8.81425

Las gráficas de  $[\text{EDA}]$  vs tiempo y  $\ln[\text{EDA}]$  vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (5.86 \pm 1.32) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

9) Catalizador: Bp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

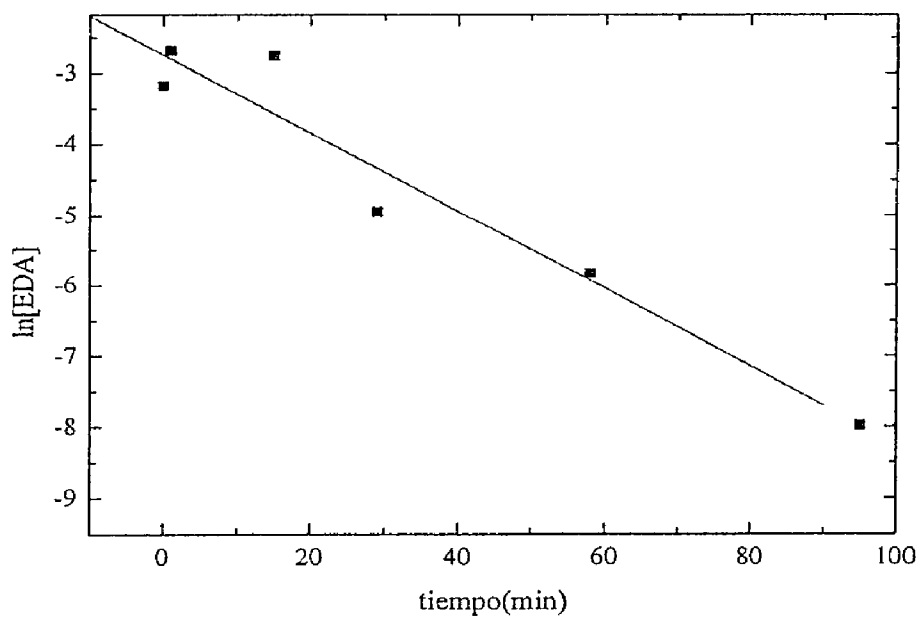
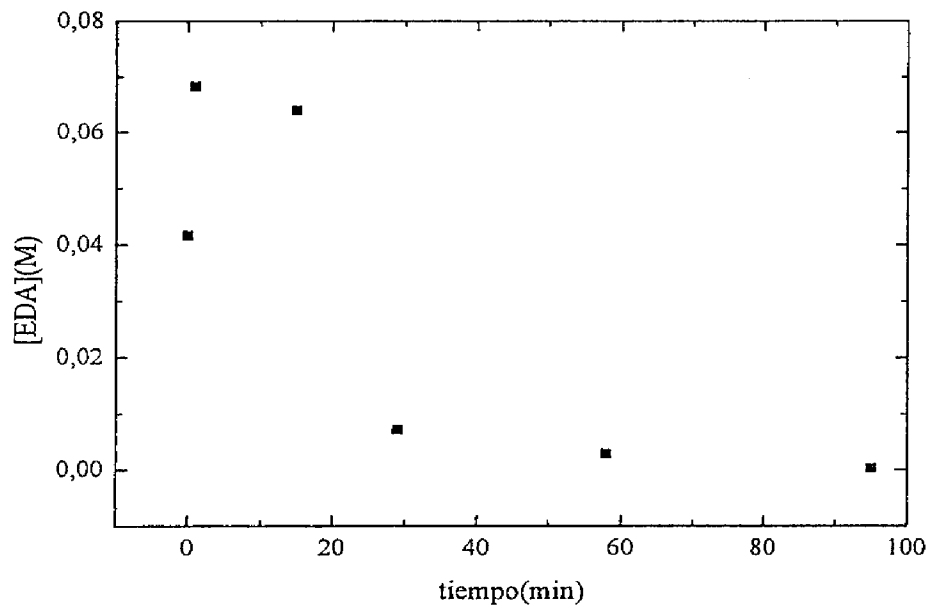
$$[\text{Cu}] = 0.00033$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.06832	-2.68355
15	0.06394	-2.74981
29	0.0071042	-4.94707
58	0.0029193	-5.83641
95	0.0003414	-7.98363

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (5.50 \pm 1.43) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

10) Catalizador: Bp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

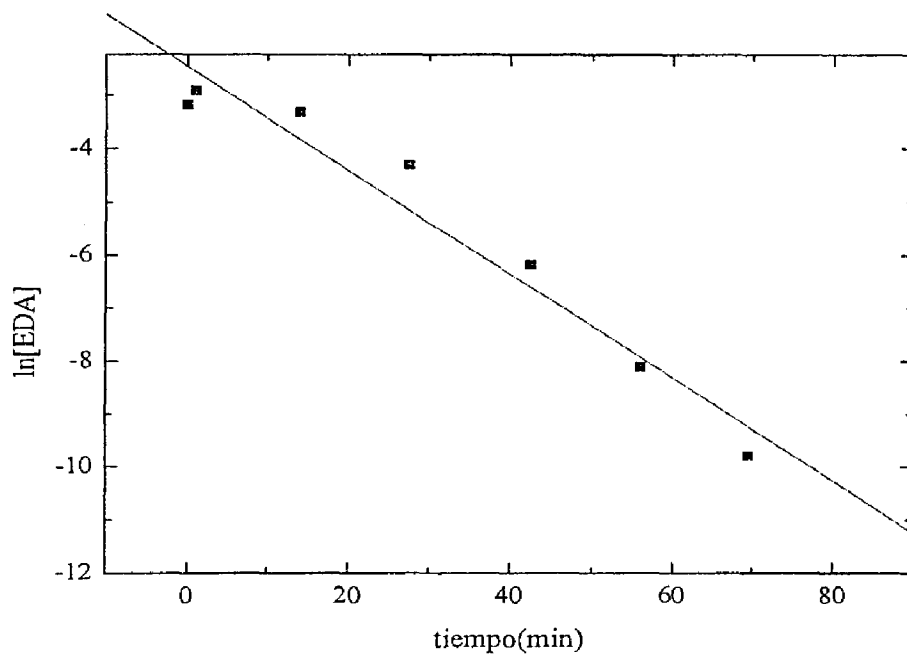
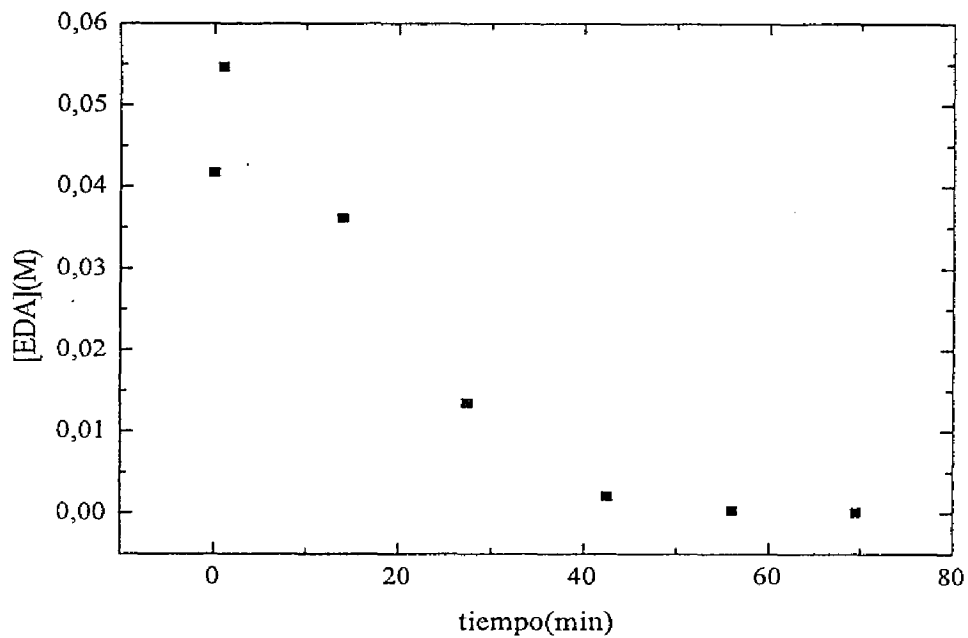
$$[\text{Cu}] = 0.0005$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.05457	-2.90827
14	0.03615	-3.32008
27.5	0.01349	-4.30581
42.5	0.00207	-6.18021
56	0.000301	-8.1084
69.5	0.0000559	-9.79195

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .

Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (9.75 \pm 1.98) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

11) Catalizador: Bp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

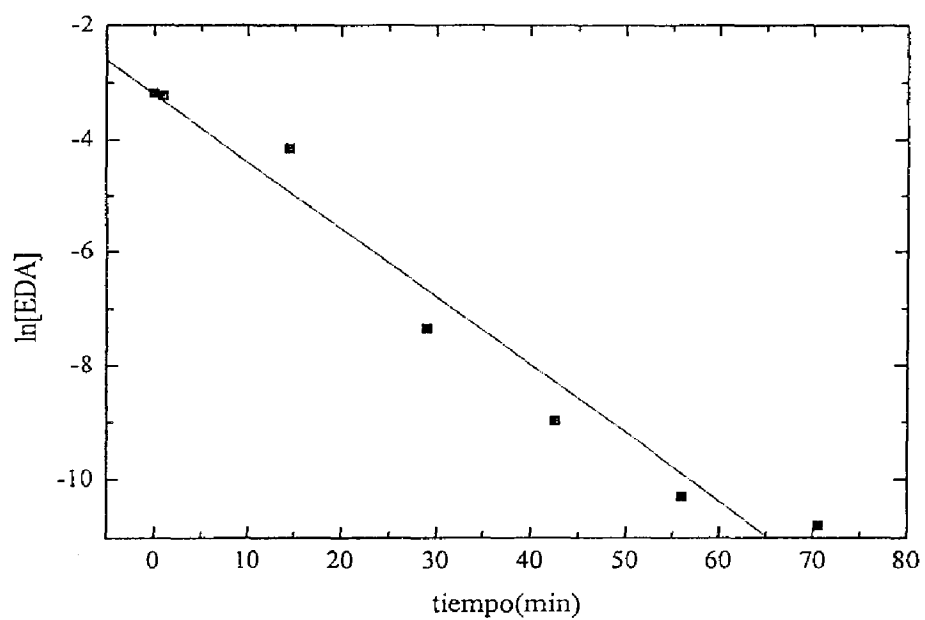
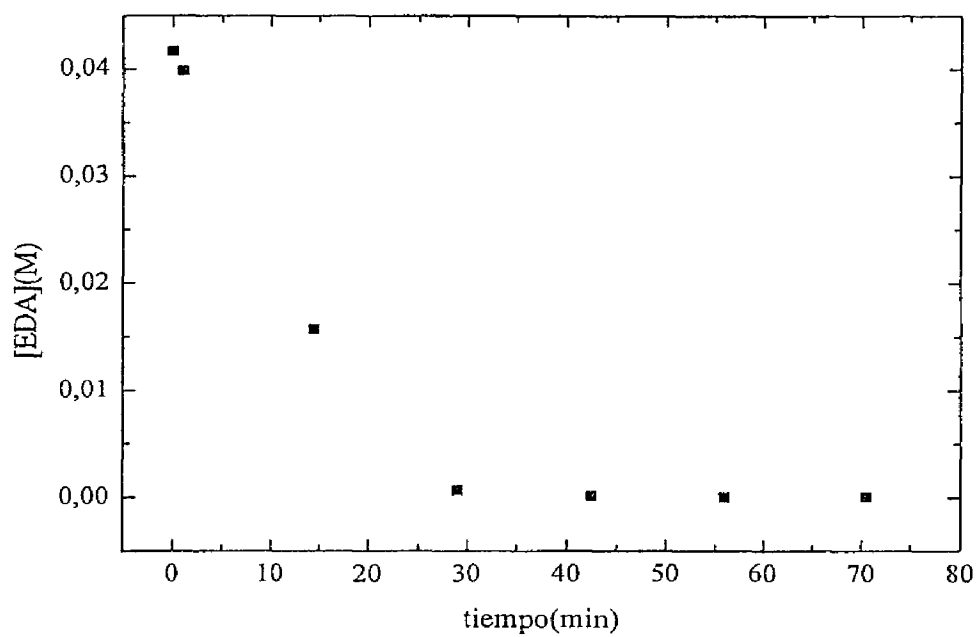
$$[\text{Cu}] = 0.000833$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.03981	-3.22364
14.5	0.01571	-4.15346
29	0.0006399	-7.3542
42.5	0.0001253	-8.9848
56	0.000034	-10.2891
70.5	0.0000207	-10.7853

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.20 \pm 0.21) \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$$

12) Catalizador: Bp\*Cu.

Condiciones experimentales (mol/l):

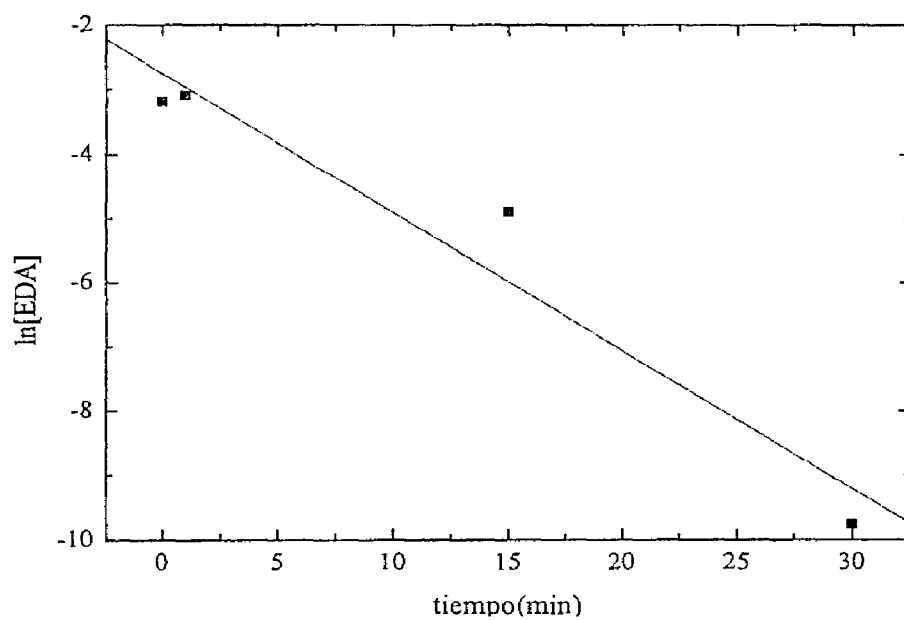
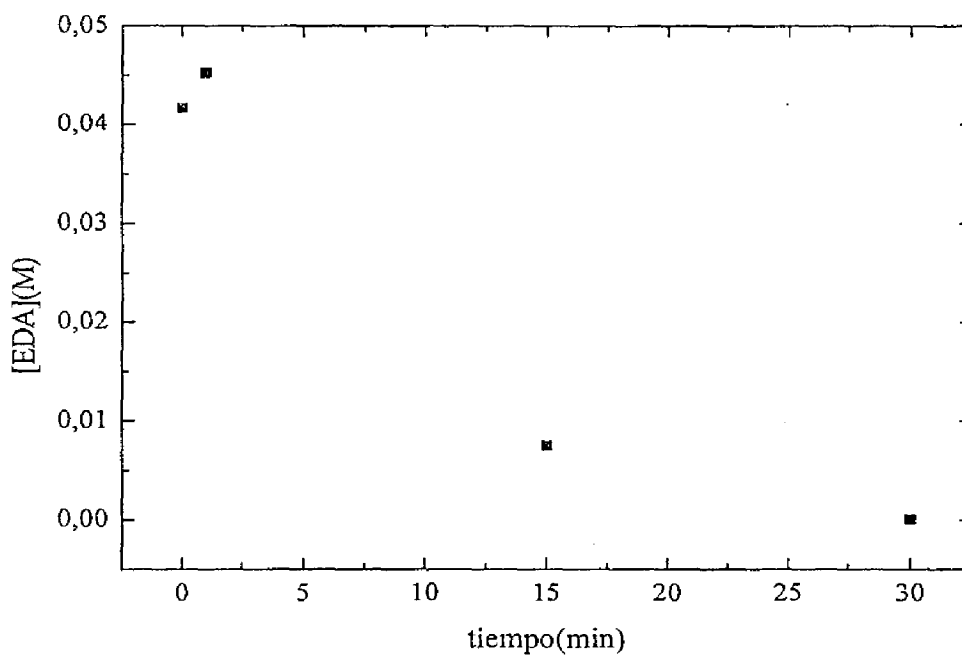
$$[\text{Cu}] = 0.00166$$

$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
1	0.04516	-3.09754
15	0.007516	-4.89072
30	0.0000578	-9.75852

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (2.16 \pm 0.59) \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$$

**Estudios de la descomposición del EDA en presencia de varios  $Tp^x Cu$  ( $Tp^{Ms}$ ,  $Tp^{Ph}$ ,  $Tp^*$ ,  $Tp^{\beta-Nt}$ ) y de estireno.**

1) Catalizador:  $Tp^{Ms}Cu$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

$$[Cu] = 0.000833$$

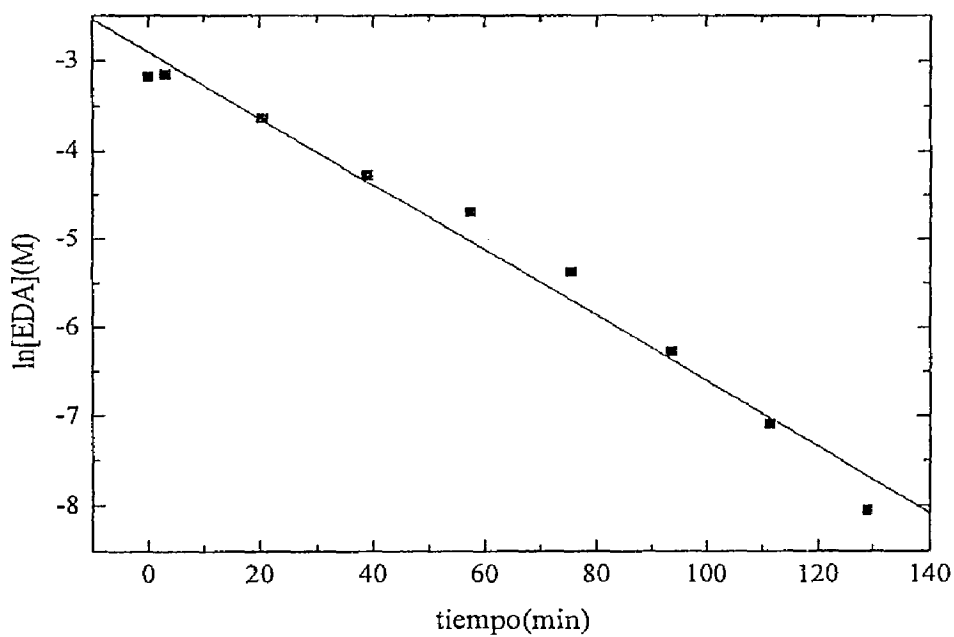
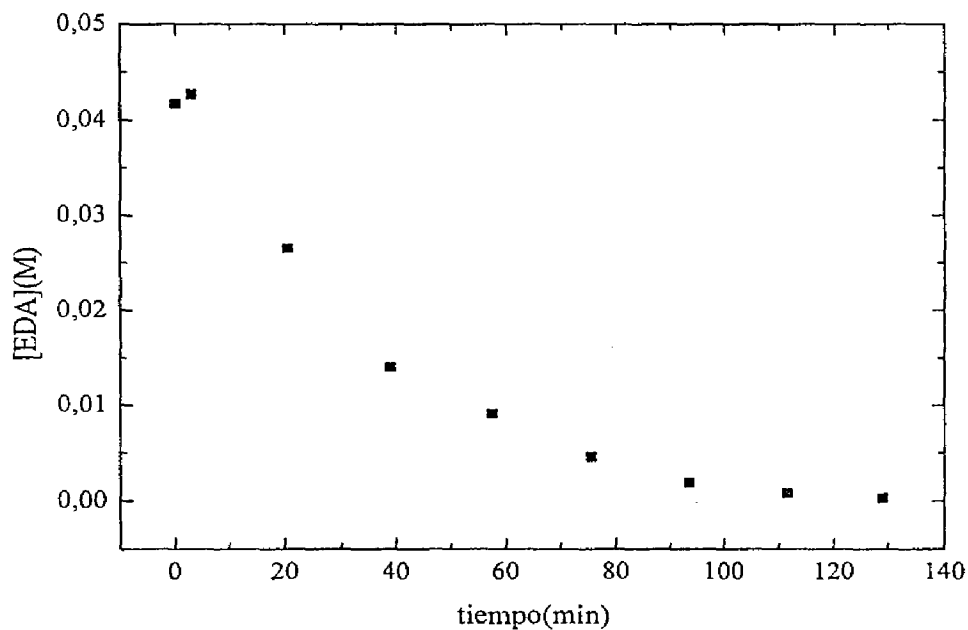
$$[EDA] = 0.04166$$

$$[\text{estireno}] = 0.2083$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
3	0.04269	-3.15379
20.5	0.02649	-3.63099
39	0.01401	-4.26798
57.5	0.00906	-4.70389
75.5	0.00460	-5.3817
93.5	0.001894	-6.27118
111.5	0.00083	-7.09408
129	0.00032	-8.04719

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (3.50 \pm 0.36) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

2) Catalizador:  $\text{Tp}^{\beta\text{-Nf}}\text{Cu}$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

$$[\text{Cu}] = 0.000833$$

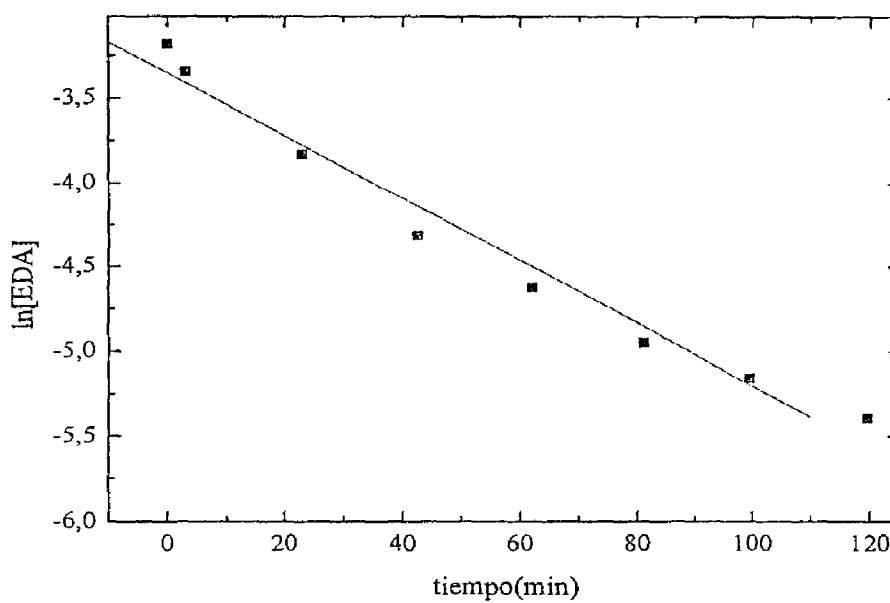
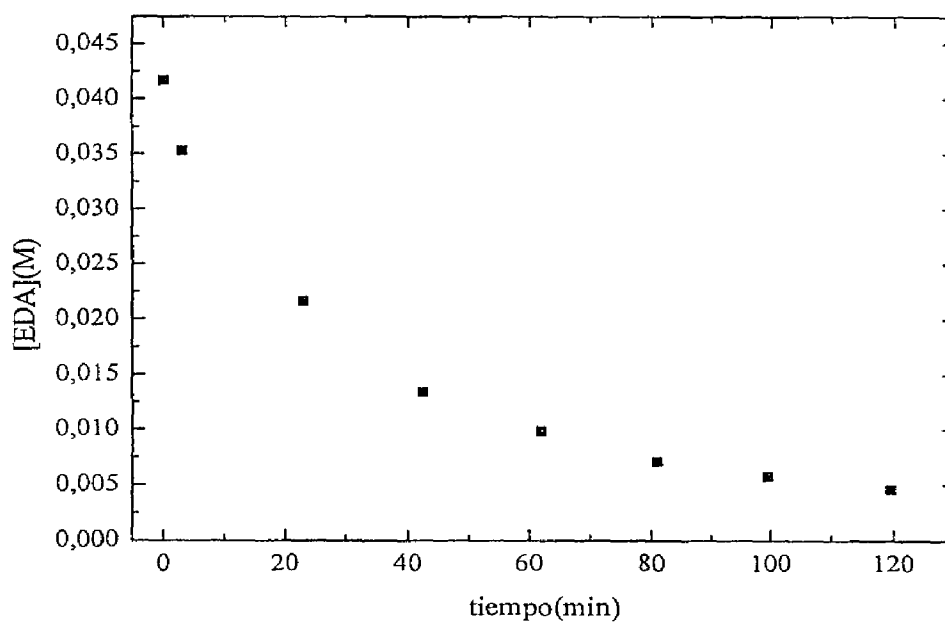
$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

$$[\text{estireno}] = 0.2083$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
3	0.03529	-3.34416
23	0.02166	-3.83229
42.5	0.01335	-4.31624
62	0.0098	-4.62537
81	0.0071	-4.94766
99.5	0.00576	-5.15682
119.5	0.004547	-5.39329

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.85 \pm 0.24) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

3) Catalizador:  $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

$$[\text{Cu}] = 0.000833$$

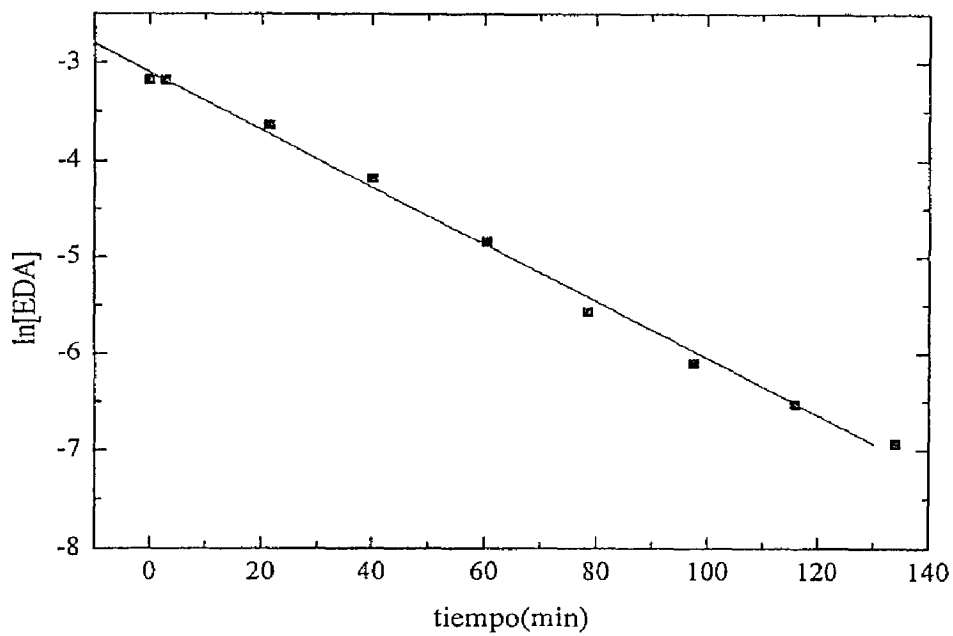
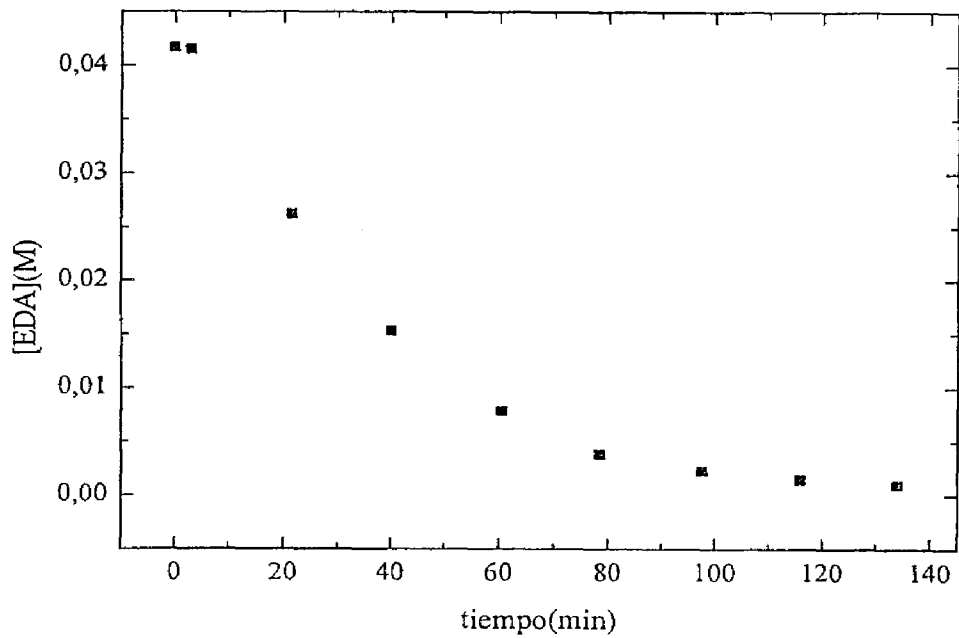
$$[\text{EDA}] = 0.04166$$

$$[\text{estireno}] = 0.2083$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
3	0.04155	-3.18086
21.5	0.02621	-3.64161
40	0.01528	-4.18121
60.5	0.007848	-4.8475
78.5	0.00382	-5.5675
97.5	0.002238	-6.10217
116	0.00146	-6.52932
134	0.00097	-6.93821

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:



De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (2.61 \pm 0.14) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

4) Catalizador:  $Tp^*Cu$ .

Condiciones experimentales (mol/l):

$$[Cu] = 0.000833$$

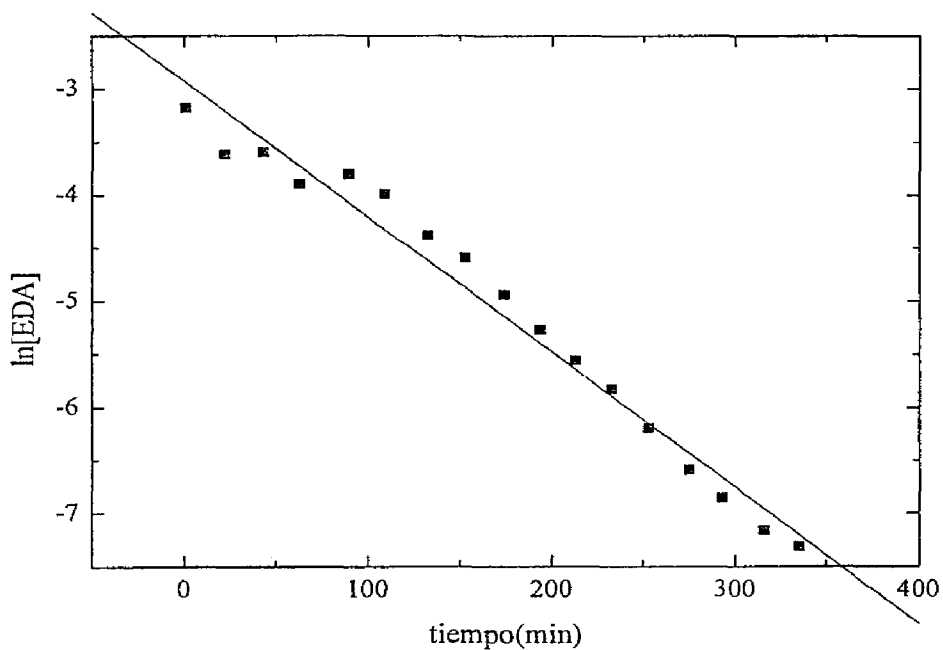
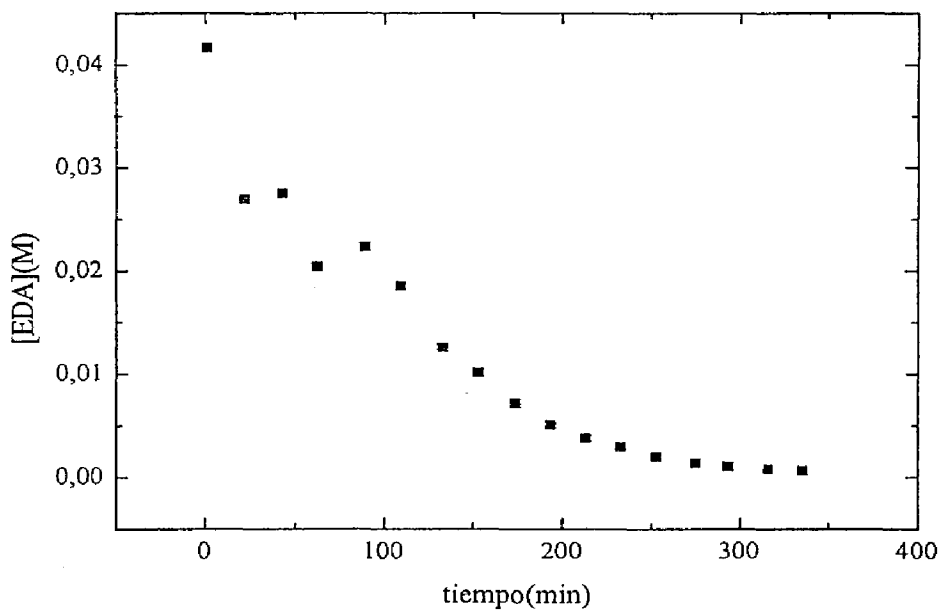
$$[EDA] = 0.04166$$

$$[\text{estireno}] = 0.2083$$

El consumo de EDA se siguió por CG, obteniéndose los siguientes valores:

tiempo (min)	[EDA] (mol/l)	ln[EDA]
0	0.04166	-3.17821
22	0.026945	-3.61396
43	0.02752	-3.59284
63	0.02044	-3.89026
89.5	0.022358	-3.80057
109.5	0.0185367	-3.988
133	0.0126126	-4.37306
153	0.01013	-4.59225
174	0.00716	-4.93925
193.5	0.00514	-5.2707
213	0.00386	-5.55709
233	0.002956	-5.82392
253	0.002031	-6.19923
275	0.001369	-6.59367
293.5	0.001053	-6.85611
316	0.0007749	-7.16278
335.5	0.0006657	-7.31467

Las gráficas de [EDA] vs tiempo y ln[EDA] vs tiempo se muestran a continuación:

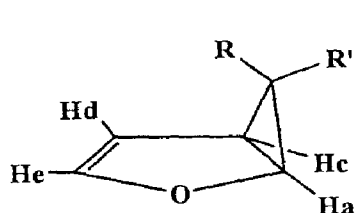


De la pendiente de la gráfica anterior es posible obtener  $k_{obs}$ .  
 Los errores están calculados con un 95% de límite de confianza.

$$k_{obs} = (1.27 \pm 0.09) \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$$

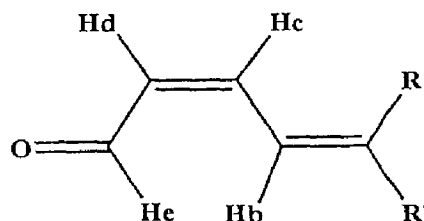
### Reacción de furano con EDA:

Productos formados:



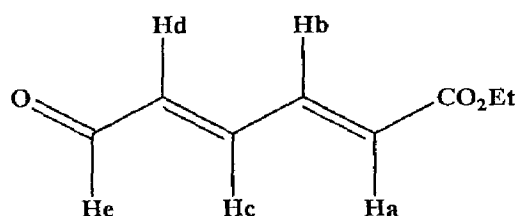
*exo*: R= Hb; R' = CO<sub>2</sub>Et

*endo*: R= CO<sub>2</sub>Et; R' = Hb



R = CO<sub>2</sub>Et; R' = Ha, isómero *Z,Z*

R= Ha; R' = CO<sub>2</sub>Et, isómero *E,Z*



Isómero *E,E*

**Producto: *exo*-2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ene-6-carboxilato de etilo.** *RMN*<sup>1</sup>*H* (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 0.90 (*d*, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>bc</sub> = 3 Hz), 1.25 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7 Hz, Me), 2.68 (*ddd*, H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ab</sub> = 6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>bc</sub> = 3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>bd</sub> = 3 Hz), 4.06 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.74 (*d*, H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ab</sub> = 6 Hz), 5.41 (*t*, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>de</sub> = 3 Hz), 6.31 (*d*, H<sub>e</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>de</sub> = 3 Hz).

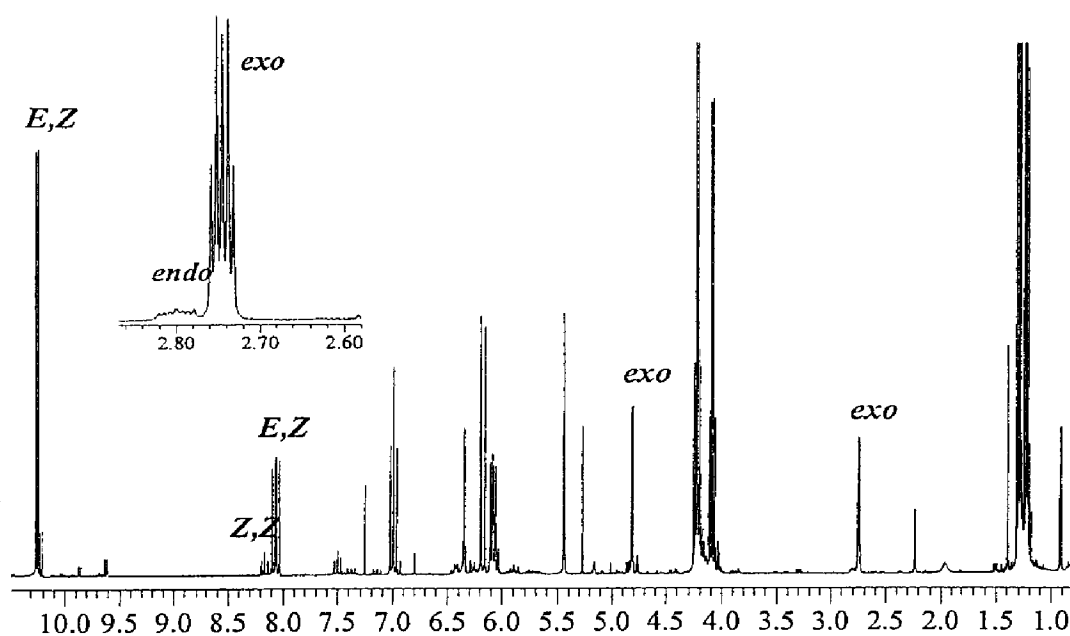
**Producto: *endo*-2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ene-6-carboxilato de etilo.** *RMN*<sup>1</sup>*H* (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.25 (*t*, 3H, *J* = 7 Hz, Me), 1.5 (*ddd*, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ac</sub> = 5.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>bc</sub> = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>ce</sub> = 0.8 Hz), 2.8 (*ddd*, H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ab</sub> = 5.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>bd</sub> = 2.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>bc</sub> = 9 Hz), 4.06 (*q*, 2H, *J* = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.75 (*t*, H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ab</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>ac</sub> = 5.2), 5.19 (*t*, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>de</sub> = 2.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>db</sub> = 2.6 Hz), 6.42 (*d*, H<sub>e</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>de</sub> = 2.7 Hz).

**Producto: 6-oxo-2(*Z*),4-(*Z*)-hexadienoato de etilo.** *RMN*<sup>1</sup>*H* (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.31 (*t*, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7 Hz, Me), 4.20 (*q*, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.01 (*d*, H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>ab</sub> = 11 Hz), 6.09 (*dd*, H<sub>d</sub>,

$^3J_{cd} = 11$  Hz,  $^3J_{de} = 7$  Hz), 7.58 (*dd*,  $H_c$ ,  $^3J_{bc} = 12$  Hz,  $^3J_{cd} = 11$  Hz), 8.17 (*dd*,  $H_b$ ,  $^3J_{bc} = 12$  Hz,  $^3J_{ab} = 11$  Hz), 10.20 (*d*,  $H_e$ ,  $^3J_{de} = 7$  Hz).

**Producto: 6-oxo-2(*E*),4-(*Z*)-hexadienoato de etilo.** *RMN*  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.26 (*t*, 3H,  $^3J = 7$  Hz, Me), 4.14 (*q*, 2H,  $^3J = 7$  Hz,  $OCH_2$ ), 6.06 (*dd*,  $H_d$ ,  $^3J_{cd} = 11$  Hz,  $^3J_{de} = 8$  Hz), 6.12 (*d*,  $H_a$ ,  $^3J_{ab} = 15$  Hz), 6.91 (*dd*,  $H_c$ ,  $^3J_{bc} = 12$  Hz,  $^3J_{cd} = 11$  Hz), 8.10 (*dd*,  $H_b$ ,  $^3J_{ab} = 15$  Hz,  $^3J_{bc} = 12$  Hz), 10.24 (*d*,  $H_e$ ,  $^3J_{de} = 8$  Hz).

**Producto: 6-oxo-2(*E*),4-(*E*)-hexadienoato de etilo.** *RMN*  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.31 (*t*, 3H,  $^3J = 7$  Hz, Me), 4.19 (*q*, 2H,  $^3J = 7$  Hz,  $OCH_2$ ), 6.23 (*d*,  $H_a$ ,  $^3J_{ab} = 15$  Hz), 6.38 (*dd*,  $H_d$ ,  $^3J_{cd} = 15$  Hz,  $^3J_{de} = 8$  Hz), 7.14 (*dd*,  $H_b$ ,  $^3J_{ab} = 15$  Hz,  $^3J_{bc} = 12$  Hz), 7.40 (*dd*,  $H_c$ ,  $^3J_{cd} = 15$ ,  $^3J_{bc} = 12$  Hz), 9.62 (*d*,  $H_e$ ,  $^3J_{de} = 8$  Hz).

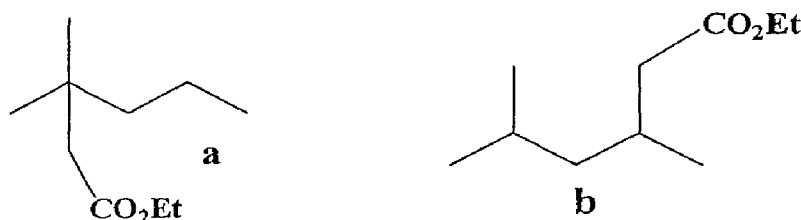


Espectros de *RMN* de  $^1H$  de la reacción de furano con EDA.

El resto de los productos de las transformaciones de los derivados del furano con EDA se han caracterizado de manera análoga.<sup>45a</sup>

**Reacciones de inserción de EDA en enlaces C—H de alcanos:**

A continuación se muestran, de manera representativa, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , gCOSY y g-HSQC de la mezcla de reacción obtenida de los productos de inserción de EDA en enlaces C—H del 2-metilpentano, **a** y **b**, representados en las figuras que aparecen más abajo. La asignación de las señales características de **a** y **b**, así como el espectro de masas del crudo de reacción, ha permitido la caracterización inequívoca de ambos. Los datos espectroscópicos de RMN de los productos obtenidos para el resto de los alcanos se recogen en las Tablas S1, S2 y S3.



**3,3-dimetilhexanoato de etilo, a:**

$\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.17 (s, 2H,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 46.5,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ .

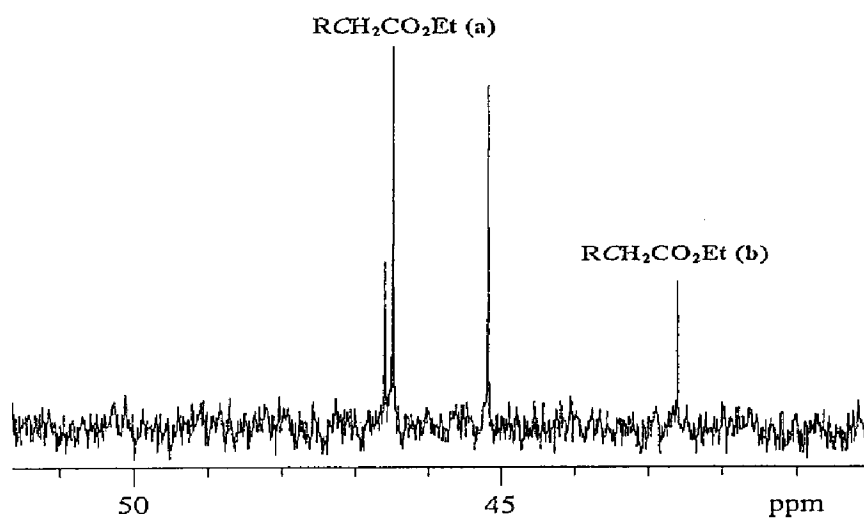
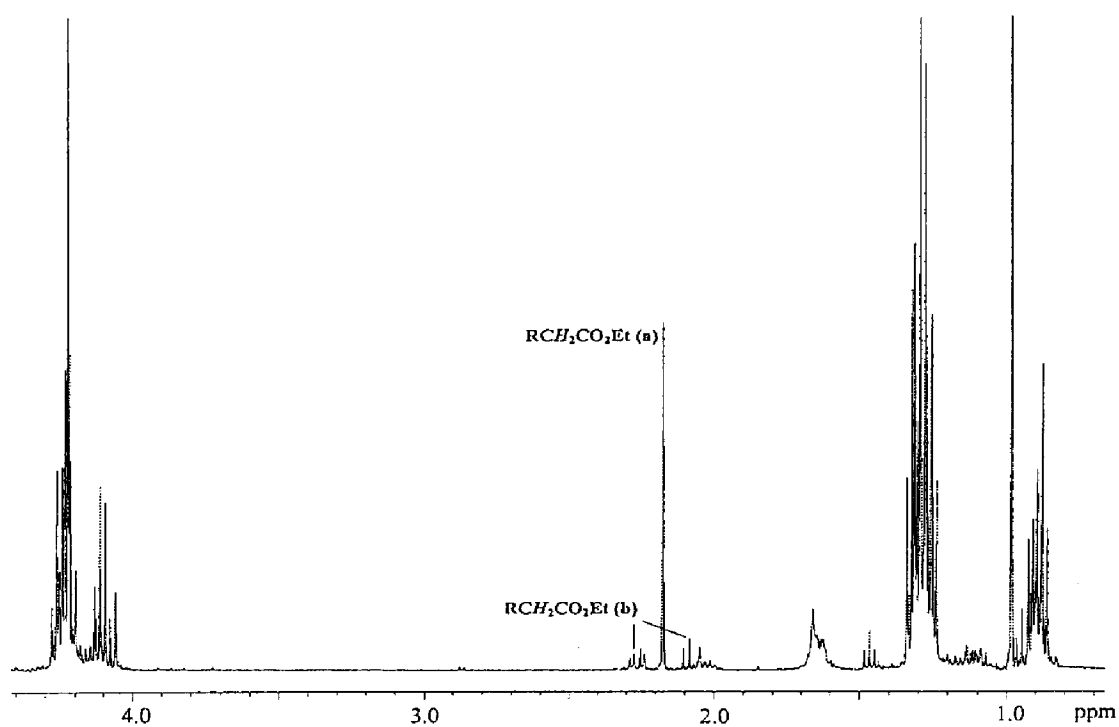
**MS:**  $m/z$  173 (M+1), 157 (M-Me), 115 (M-Bu), 88 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}+1$ ).

**3,5-dimetilhexanoato de etilo, b:**

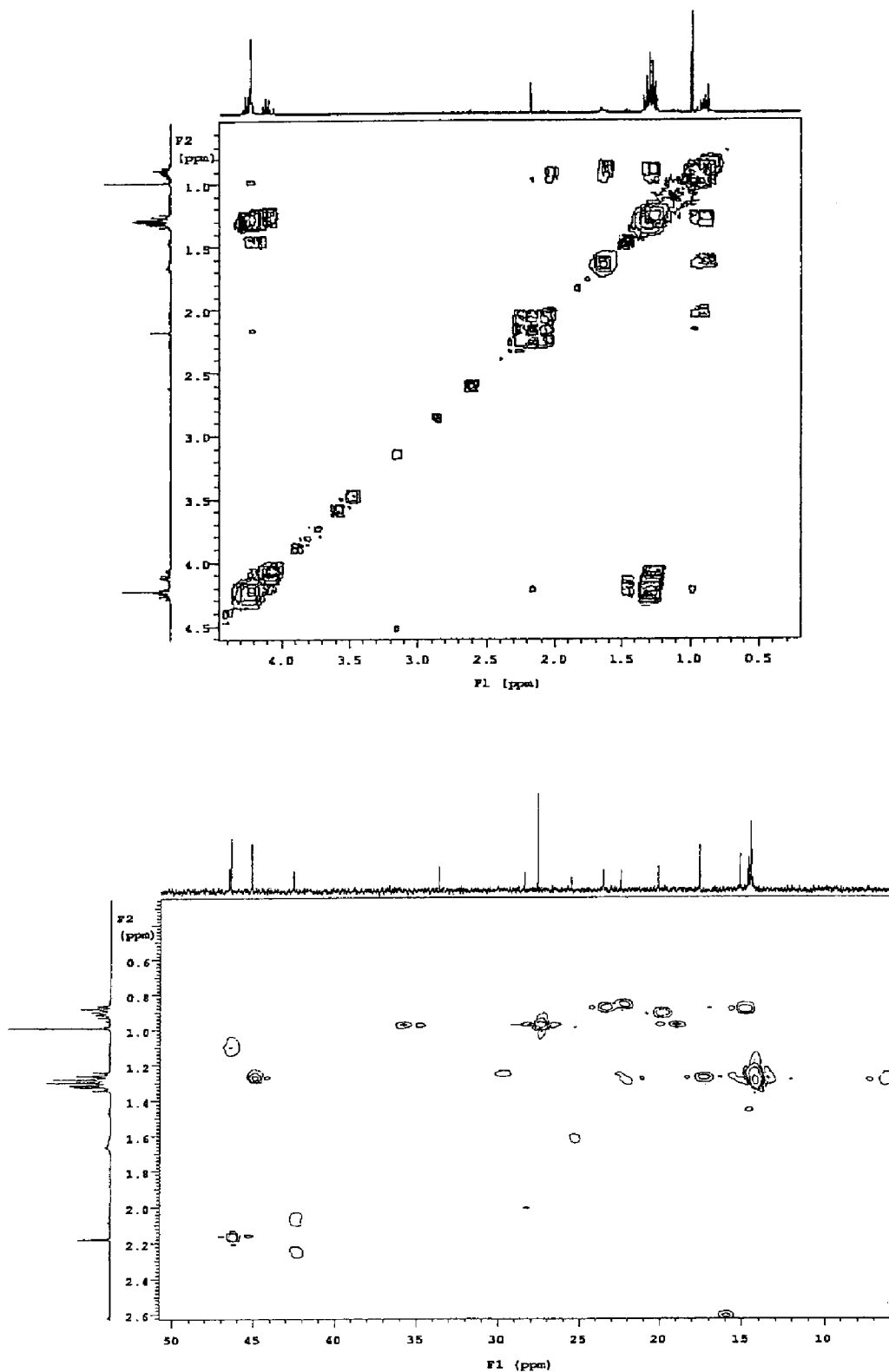
$\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.01 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 2.08 (dd, 1H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ) y 2.28 (dd, 1H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 42.6,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ .

**MS:**  $m/z$  173 (M+1), 157 (M-Me), 115 (M- $^i\text{Bu}$ ), 88 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}+1$ ).

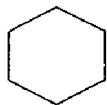
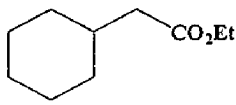
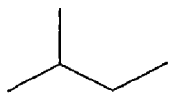
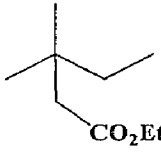
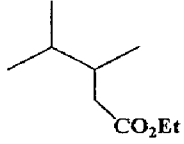
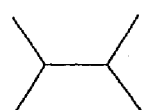
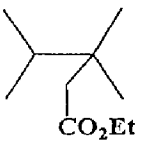
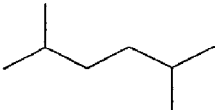
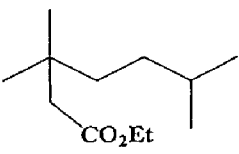


*Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la mezcla de reacción obtenida de los productos de inserción de EDA en enlaces C—H del 2-metilpentano.*




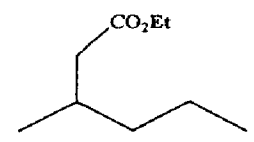
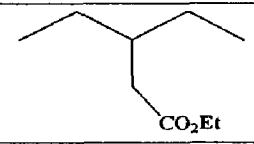

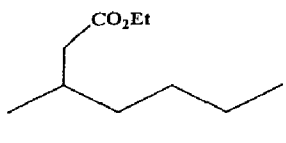
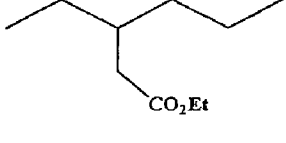
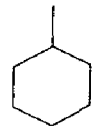
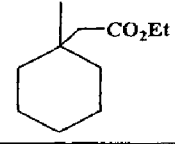
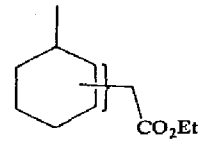
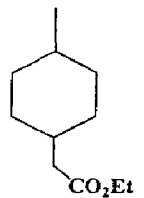
*Espectros de RMN de gCOSY y g-HSQC de la mezcla de reacción obtenida de los productos de inserción de EDA en enlaces C—H del 2-metilpentano.*

**Tabla S1.** Señales características del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de algunos alcanos. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ), entre paréntesis, se dan en Hz.

Sustrato	Productos	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
		2.15 2H, <i>d</i> (6.7 <sup>a</sup> )	1.80 1H, <i>m</i>
		2.16 2H, <i>s</i>	-
		2.30 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 5.4 <sup>a</sup> ) 2.05 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 9.1 <sup>a</sup> )	1.80 1H, <i>m</i>
		2.20 2H, <i>s</i>	-
		2.16 2H, <i>s</i>	-


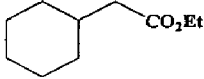
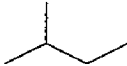
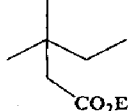
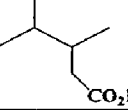
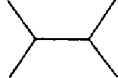
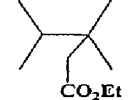
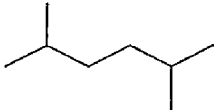
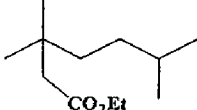

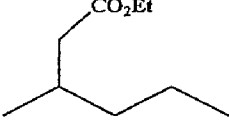
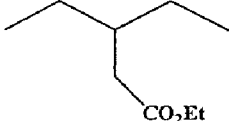
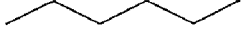
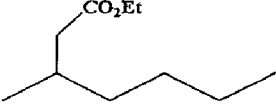
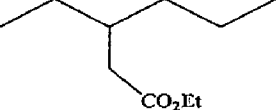
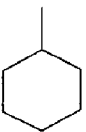
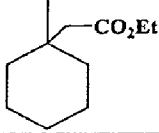
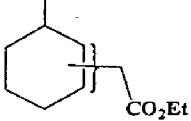
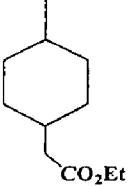
<sup>a</sup> Constante de acoplamiento a 3 enlaces:  $^3J$ . <sup>b</sup> Constante de acoplamiento a 2 enlaces:  $^2J$ .

**Tabla S2.** Señales características del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de algunos alcanos. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ), entre paréntesis, se dan en Hz.

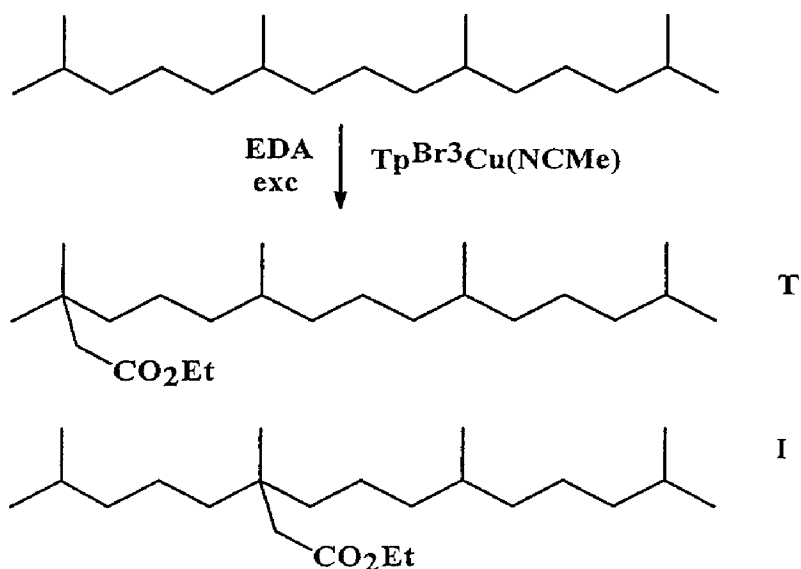
Sustrato	Productos	$-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$-\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
		2.28 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 6.2 <sup>a</sup> ) 2.08 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 8.0 <sup>a</sup> )	1.98 1H, <i>m</i>
		2.22 2H, <i>d</i> (6.9 <sup>a</sup> )	1.76 1H, <i>m</i>
		2.28 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 6.2 <sup>a</sup> ) 2.08 1H, <i>dd</i> (14.6, <sup>b</sup> 8.0 <sup>a</sup> )	1.93 1H, <i>m</i>
		2.22 2H, <i>d</i> (6.9 <sup>a</sup> )	1.81 1H, <i>m</i>
		2.23 2H, <i>s</i>	-
		- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
		2 isómeros: 2 dobletes que eclipsan 2.16 2H, <i>d</i> (6.6 <sup>a</sup> )	1.79 1H, <i>m</i>

<sup>a</sup> Constante de acoplamiento a 3 enlaces:  $^3J$ . <sup>b</sup> Constante de acoplamiento a 2 enlaces:  $^2J$ . <sup>c</sup> No se ha podido caracterizar debido que se encuentra presente en muy pequeñas cantidades.

Tabla S3. Señales características del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de algunos alcanos. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se dan en ppm.

Sustrato	Productos	R- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
		42.0
		46.0
		38.7
		44.8
		46.3
		42.2
		39.3
		42.1
		39.1
		42.1
		-*
		2 isómeros: 42.4, 42.6

Reacción del 2,6,10,14-tetrametilpentadecano (TMPD) con EDA:



$\text{RMN } ^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.179 (s, 2H,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , producto mayoritario, **T**), 2.184 (s, 2H,  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , producto minoritario, **I**).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 44.5 ( $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , **I**), 46.5 ( $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , **T**), 172.4 ( $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , **T**), 172.5 ( $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , **I**).

**MS** para **T**:  $m/z$  354.3 (M), 339.3 (M-Me), 309.3 (M- $\text{CO}_2$ ), 267.3 (M- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 129.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ).

**MS** para **I**:  $m/z$  354.4 (M), 309.3 (M- $\text{CO}_2$ ), 269.3 (M- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3$ ), 267.3 (M- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), 199.2 (M- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 155.2 (M- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**Reacciones de inserción de EDA en enlaces C—H de éteres:**

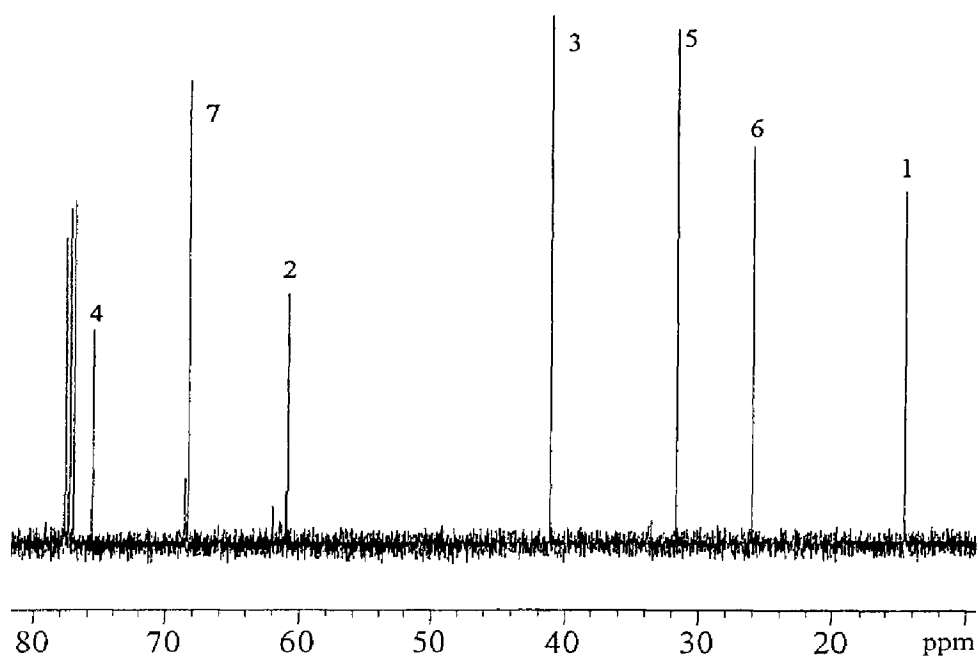
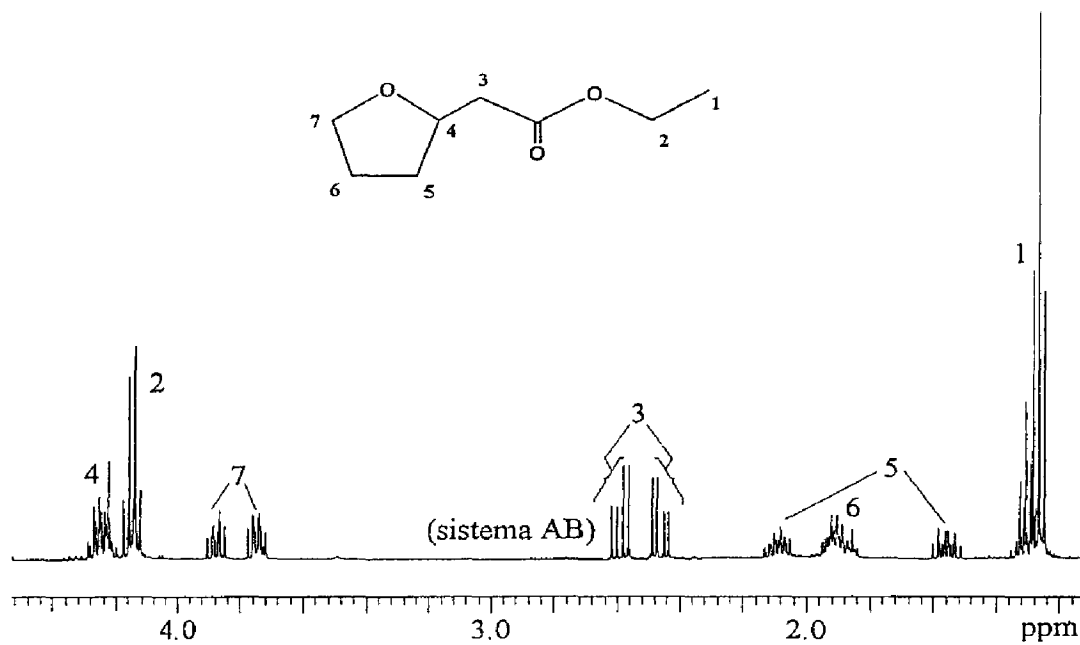
De la misma manera que se ha hecho en el caso de los alcanos, a continuación se muestran, de manera representativa, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , gCOSY y g-HSQC del producto de inserción de EDA en enlaces C—H del THF representado en la figura que aparece más abajo. La asignación de las señales características de este derivado, así como el espectro de masas del crudo de reacción, han permitido la caracterización inequívoca del mismo. Los datos espectroscópicos seleccionados de RMN de los productos obtenidos para el resto de los éteres, se recogen en las Tablas S4 y S5.



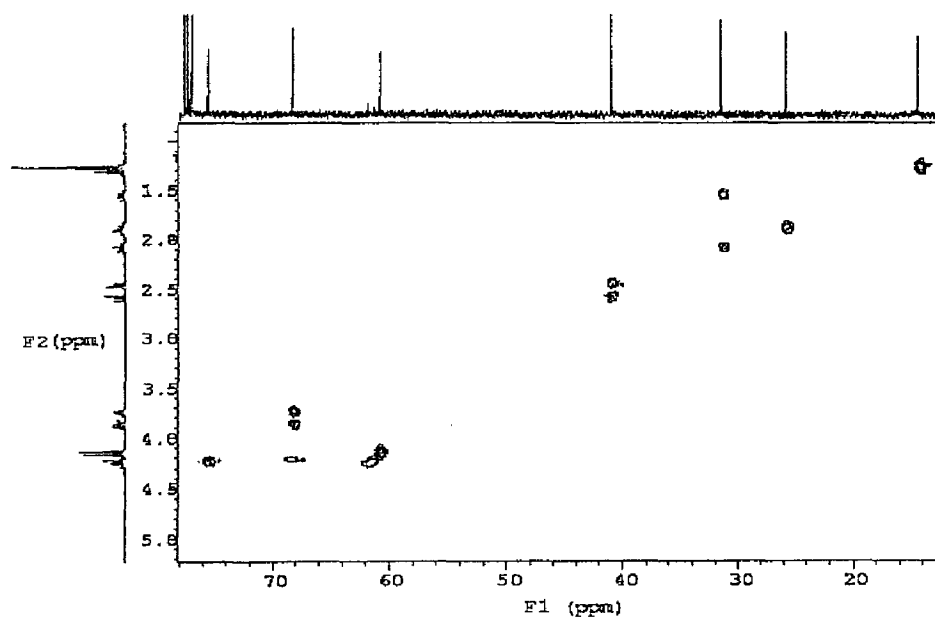
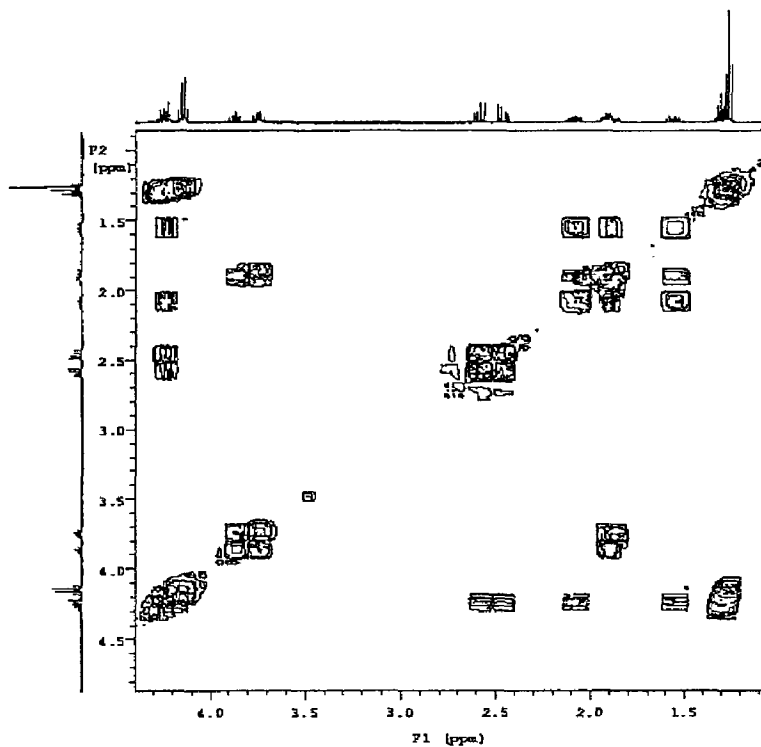
**(tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo:**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, *t*,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.56 (1H, *m*), 1.89 (1H, *m*), 2.08 (1H, *m*), 2.47 (*dd*, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz), 2.59 (*dd*, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz), 3.76 (1H, *m*), 3.86 (1H, *m*), 4.14 (*q*, 2H,  $^3J = 7.1$  Hz), 4.25 (1H, *m*).

RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.6, 26.0, 31.6, 41.1, 60.8, 68.3, 75.6.


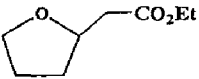
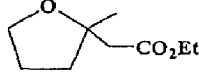
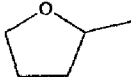




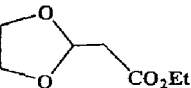

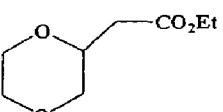


Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del derivado (tetrahidrofuran-2-il)acetato de etilo.



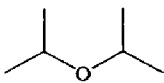
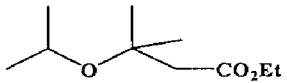
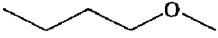
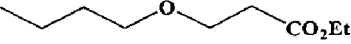
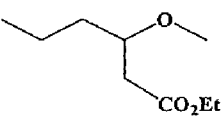
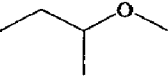
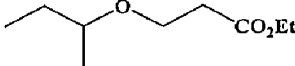
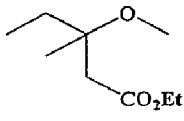
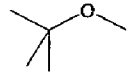
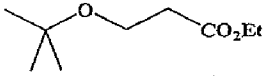

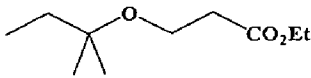
*Espectros de RMN de g-COSY y g-HSQC del derivado (tetrahidrofurano-2-il)acetato de etilo.*

**Tabla S4.** Señales características del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de algunos éteres cíclicos. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ), entre paréntesis, se dan en Hz.

Sustrato	Productos	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
		2.59 1H, <i>dd</i> (15.1, <sup>b</sup> 7.2 <sup>a</sup> )  2.47 1H, <i>dd</i> (15.1, <sup>b</sup> 5.9 <sup>a</sup> )	4.26 1H, <i>m</i>
		2.54 1H, <i>d</i> (13.8 <sup>b</sup> )  2.52 1H, <i>d</i> (13.8 <sup>b</sup> )	-
		<b>2 esteroisómeros:</b>  Mayoritario: 2.59 1H, <i>dd</i> (15.1, <sup>b</sup> 6.9 <sup>a</sup> )  2.42 1H, <i>dd</i> (15.1, <sup>b</sup> 6.4 <sup>a</sup> )  Minoritario: 2.64 1H, <i>dd</i> (15.2, <sup>b</sup> 6.7 <sup>a</sup> )  2.48 1H, <i>dd</i> (15.2, <sup>b</sup> 6.5 <sup>a</sup> )	4.40 1H, <i>m</i>
		<b>2 esteroisómeros:</b>  2.53 (mayoritario) 2H, <i>s</i>  2.62 (minoritario) 2H, <i>s</i>	-
		2.65 2H, <i>d</i> (5.2 <sup>a</sup> )	5.29 1H, <i>t</i> (5.2 <sup>a</sup> )
		2.43 1H, <i>dd</i> (15.5, <sup>b</sup> 7.8 <sup>a</sup> )  2.28 1H, <i>dd</i> (15.5, <sup>b</sup> 5.8 <sup>a</sup> )	4.54 1H, <i>m</i>

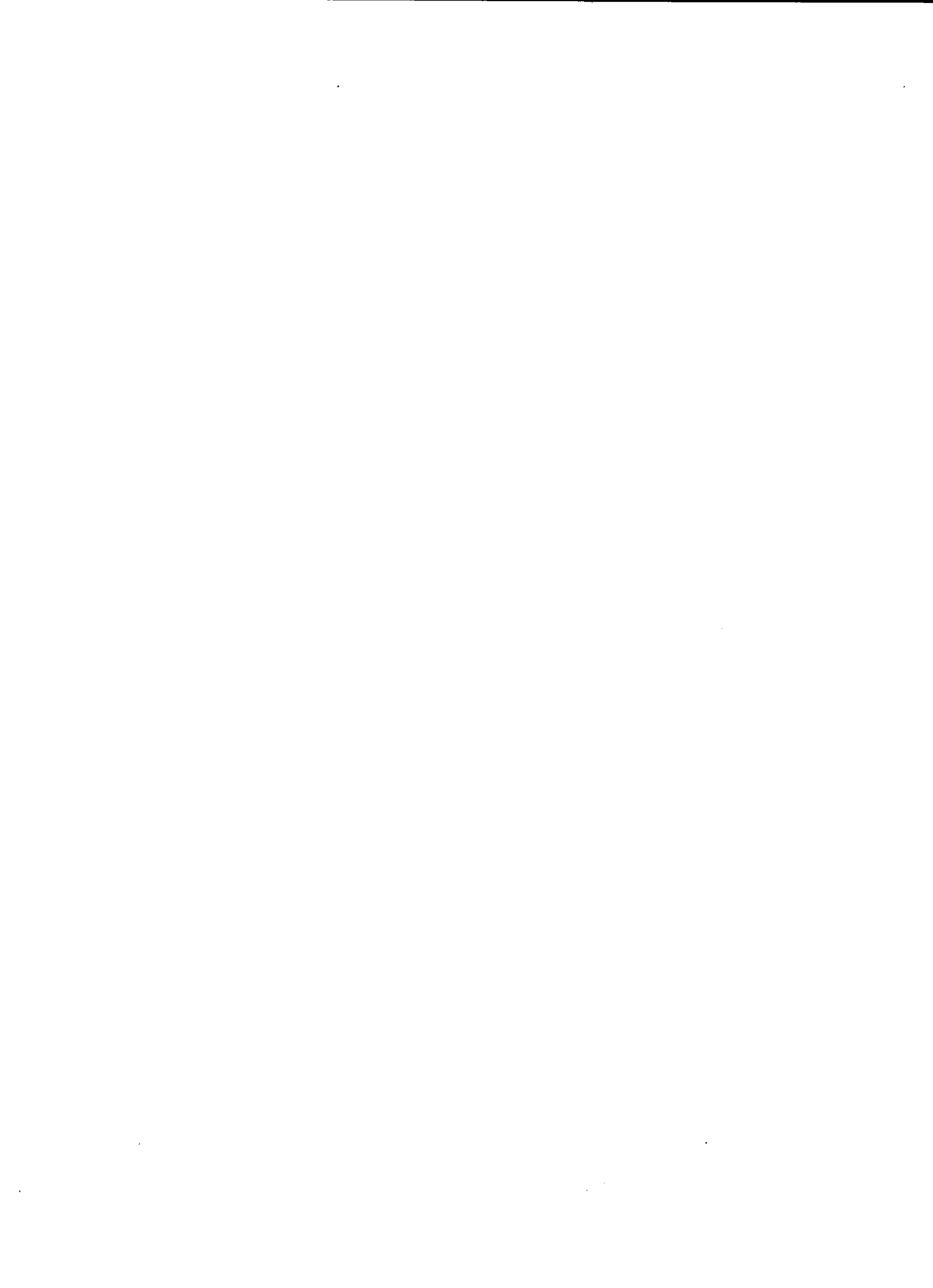
<sup>a</sup> Constante de acoplamiento a 3 enlaces: <sup>3</sup>*J*. <sup>b</sup> Constante de acoplamiento a 2 enlaces: <sup>2</sup>*J*.

**Tabla S5.** Señales características del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de algunos éteres de cadena abierta. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ), entre paréntesis, se dan en Hz.

Sustrato	Productos	$-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$-\underline{\text{CH}}_1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
		2.48 2H, <i>s</i>	-
		2.57 2H, <i>t</i> (6.2 <sup>a</sup> )	3.58 2H, <i>t</i> (6.2 <sup>a</sup> )
		2.52 1H, <i>dd</i> (15.0, <sup>b</sup> 7.0 <sup>a</sup> ) 2.40 1H, <i>dd</i> (15.0, <sup>b</sup> 5.0 <sup>a</sup> )	3.65 1H, <i>m</i>
		2.55 2H, <i>t</i> (6.6 <sup>a</sup> )	3.58-3.80 2H, <i>m</i>
		2.50 1H, <i>d</i> (13.0 <sup>b</sup> ) 2.46 1H, <i>d</i> (13.0 <sup>b</sup> )	-
		2.51 2H, <i>t</i> (6.6 <sup>a</sup> )	3.62 2H, <i>t</i> (6.6 <sup>a</sup> )
		2.51 2H, <i>t</i> (6.6 <sup>a</sup> )	3.58 2H, <i>t</i> (6.6 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> Constante de acoplamiento a 3 enlaces:  $^3J$ . <sup>b</sup> Constante de acoplamiento a 2 enlaces:  $^2J$ .

# *V - Bibliografia*



---

### V. Bibliografía

- 1) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1842.
- 2) Trofimenko, S. *Scorpionates, The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*; Imperial College Press: London, **1999**.
- 3) a) Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 943. (b) Trofimenko, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *4*, 17. (c) Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 497. (d) Trofimenko, S. *Prog. Inorg. Chem.* **1986**, *34*, 115.
- 4) (a) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 588. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Belderráin, T.; Pérez, P. J.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1359.
- 5) a) Calderon, J. L.; Cotton, F. A.; Shaver, A. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 419. b) King, R. B.; Bond, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1338.
- 6) Thompson, J. S.; Zitzmann, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *46*, L101.
- 7) Rasika Dias, H. V.; Lu, H. L.; Kim, H. J.; Polach, S. A.; Goh, T. K. H. H.; Browning, R. G.; Lovely, C. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 1466.
- 8) Akita, M.; Ohta, K.; Takahashi, Y.; Hikichi, S.; Moro-oka, Y. *Organometallics* **1997**, *16*, 4121.

- 9) Paneque, M.; Sirol, S.; Trujillo, M.; Gutiérrez-Puebla, E.; Monge, A.; Carmona, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2000**, *39*, 218.
- 10) Trofimenko, S.; Calabrese, J. C.; Domaille, P. J.; Thompson, J. S. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1091.
- 11) Tellers, D. M.; Skoog, S. J.; Bergman, R. G.; Gunnoe, T. B.; Harman, W. D. *Organometallics* **2000**, *19*, 2428.
- 12) (a) Abu Salah, O. M.; Bruce, M. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*, C15. (b) Mealli, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711.
- 13) (a) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3170. (b) Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6288.
- 14) Dias, R. H. V.; Goh, T. K. H. *Polyhedron* **2004**, *23*, 273.
- 15) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods For Organic Synthesis with Diazo Compounds*. A Wiley-Interscience Publication, New York, **1998**.
- 16) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
- 17) Wulfman, D. S.; Liustrumelle, G.; and Cooper, C. F., "Synthetic Applications of Diazoalkanes, Diazocyclopentadienes and Diazoazacyclopentadienes" in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Ed. Patai, S. Wiley: New York, **1978**; Parte 2, Capítulo 18.
- 18) Dave, V.; Warnhoff, E. W. *Org. React. (N.Y.)* **1970**, *18*, 217.
- 19) Marchand, A.P.; Brockway, N.M. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 431.

- 
- 20) a) Doyle, M. P. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazo Decomposition-Insertion and Ylide Chemistry", *Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Hegedus L.S. Pergamon Press: New York, **1995**, Vol. 12, Capítulo 5.2. b) Florencio Zaragoza Dörwald "Metal Carbenes in Organic Synthesis". Ed. VCH.
- 21) Straub, B.F.; Hoffman, P., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 1288.
- 22) Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T.; Nicasio, M. C.; Prieto, F.; Pérez, P. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2601.
- 23) a) Srikrishna, A.; Krishnan, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3429. b) Burke, S. D.; Grieco, P. A. *Org. React.* **1979**, *26*, 361. c) Leeper, F. J.; Padmanabhan, P.; Kirby, G. W.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 505. d) Schimamoto, K.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4049.
- 24) Stork, G.; Ficini, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4678.
- 25) a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Yamabe, M.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 59. b) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- 26) Aratani, T. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- 27) (a) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143. (b) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553.
- 28) (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Himman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726. (b) Lowenthal,

- R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- 29) (a) Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1994**, 1857. (b) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661.
- 30) (a) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919. (b) Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 361. (c) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897. d) Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4129. e) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968.
- 31) Maxwell, J. L.; O'Malley, S.; Brown, K. C.; Kodadek, T. *Organometallics* **1992**, *11*, 645.
- 32) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223.
- 33) Fukuda, T.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 825.
- 34) (a) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1163. (b) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3509.
- 35) Smith, D. A.; Reynolds, D. N.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2511.
- 36) Seit, W. J.; Saha, A. K.; Hossain, M. M. *Organometallics* **1993**, *12*, 2604.
- 37) Brunner, H.; Singh, U. P.; Boeck, T.; Altmann, S.; Scheck, T.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *443*, C16.

- 38) (a) Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3647. (b) Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 79.
- 39) Bachmann, S.; Furler, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 2102.
- 40) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.
- 41) Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- 42) Novác, J.; Šorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 1126.
- 43) Schenck, G. O.; Steinmetz, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *668*, 19.
- 44) Wenkert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J.-H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203.
- 45) (a) Wenkert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J.-H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203. (b) Wenkert, E.; Bazukis, M. L. F.; Buckwalter, B. L.; Woodgate, P. D. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 533. (c) Wenkert, E.; Guo, M.; Pizzo, F.; Ramachandran, K. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1429. (d) Wenkert, E.; Decorzant, R.; Näft, F. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 756. (e) Wenker, E.; Khatuya, H.; Klein, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5171.
- 46) Sheu, J. H.; Yen, C. F.; Huang, H. C.; Hong, Y. L. V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5126.

- 
- 47) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Activation and Catalytic Reactions of saturated hydrocarbons in the presence of metal complexes*. Kluwer, Dordrecht 2000.
- 48) (a) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *28*, 1698. (b) Guari, Y.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1047. (c) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.
- 49) *Selective Hydrocarbon Activation, Principles and Progress*; Davies, J. A., Watson, P. L., Liebman, J. F. Greenberg, A., Eds; VCH Publishers: New York 1990.
- 50) Aburel, P. S.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3813.
- 51) Scott, L. T.; DeCicco, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322.
- 52) Wulfman, D. S.; McDaniel, R. S.; Peace, B. W. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1241.
- 53) (a) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688 (b) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A.; Teyssié, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 945 (c) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1988**, *49*, L13 (d) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1989**, *57*, 149 (e) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 21.
- 54) (a) Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4321 (b) Callot, H. J.; Metz, F. *Nouveau J. Chimie* **1985**, *9*, 167.

- 55) Adams, J.; Poupart, M.-A.; Schller, C.; Ouimet, N.; Frenette, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *14*, 1749.
- 56) Müller, P.; Tohill, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1725.
- 57) (a) Davies, H. M. L.; Hausen, T.; Churchill, M. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063 (b) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 39.
- 58) Davies, H. M. L.; Venkaratamani, C. *Org. Let.* **2001**, *3*, 1773.
- 59) Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Let.* **2001**, *3*, 3587.
- 60) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Org. Let.* **2000**, *2*, 4253.
- 61) (a) Davies, H. M. L.; Venkaratamani, C.; Hausen, T.; Hoper, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *21*, 6462. (b) Davies, H. M. L.; Hausen, T.; Hoper, D. W.; Panaro, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509.
- 62) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G.; Hausen, T. *Org. Let.* **1999**, *1*, 383.
- 63) Davies, H. M. L.; Ren, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2070.
- 64) Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Org. Let.* **2003**, *5*, 479.
- 65) M. Esther Morilla Gamero, Tesis Doctoral, Universidad de Huelva 2004.
- 66) Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G. Jr.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408.
- 67) Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 261.

- 68) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399.
- 69) Fraile, J. M.; García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.
- 70) (a) Nefedov, O. M.; Shostakovsky, V. M.; Samoilo, M. Ya.; Kravchenko, M. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1971**, *7*, 1590; **1972**, *10*, 2342. (b) Nwaji, M., N.; Onyiriuka, O. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2255. (c) Nefedov, O. M.; Shostakovsky, V. M.; Vasilvizky, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 646. (d) Nefedov, O. M.; Shostakovsky, V. M.; Vasil'vitskii, A. E. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1980**, *3*, 607.
- 71) (a) Chhor, R. B.; Nosse, B.; Sörgel, S.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260. (b) Schinnerl, M.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765. (c) Böhm, C.; Schinnerl, M.; Bubert, C.; Zabel, M.; Labahn, T.; Parisini, E.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955.
- 72) Wenkert, E. Polyene Synthesis. In *New Trends in Natural Products Chemistry 1986. Studies in Organic Chemistry*; Atta-ur-Rahman, LeQuesne, P. W., Eds.; Elsevier Science Publishers B. V.: Amsterdam, Netherlands, 1986; Vol. 26, p 557.
- 73) Doyle, M. P.; Chapman, B. J.; Hu, W.; Peterson, C. S.; McKerverey, M. A.; Garcia, C. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1327.

- 
- 74) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896.
- 75) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255.
- 76) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.
- 77) Stork, G.; Nakatani, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2283.
- 78) Ref. 15, pg. 377-378.
- 79) Graban, E.; Lemke, F. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 3823.
- 80) Houser, R. P.; Tolman, W. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1632.
- 81) Davies, H.M.L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- 82) Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry*, Plenum Press, Nueva Cork **1990**.
- 83) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals-3<sup>rd</sup> ed.* Pergamon Press **1988**.



# *VI - Conclusiones*



---

## CONCLUSIONES

1) Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , bien aislados o generados *in situ*, catalizan la ciclopropanación de diversas  $\alpha$ -olefinas utilizando diazoacetato de etilo como fuente del grupo carbeno, observándose una clara influencia de la estructura del ligando  $\text{Tp}^x$  en la diastereoselectividad del proceso.

2) El empleo del derivado de  $\text{Tp}^{\text{Ms}}$  ha conducido a la obtención de excelentes diastereoselectividades hacia el isómero *cis* para todas las olefinas estudiadas, con rendimientos casi cuantitativos.

3) Los experimentos realizados a distintas temperaturas así como diversos estudios cinéticos han permitido proponer que este proceso catalítico tiene lugar bajo un control cinético: el isómero *cis* ciclopropano se obtienen en mayor cantidad cuanto mayor es la velocidad de consumo del EDA, que depende del ligando  $\text{Tp}^x$  empleado.

4) Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  también catalizan la reacción de furanos con EDA, para dar una mezcla de ciclopropanos y dienos, con rendimientos comparables y en algunos casos superiores al sistema de rodio ya descrito en la bibliografía. Las características electrónicas y estéricas de los distintos ligandos  $\text{Tp}^x$  utilizados repercute en la selectividad de esta transformación, de tal suerte que es posible seleccionar el ligando adecuado para la obtención mayoritaria de un producto determinado (ciclopropano o dieno).

5) La aplicación de esta metodología al 2-n-hexilfurano conduce a la formación exclusiva de los dienos, en un proceso de interés como modelo para la preparación del ácido ostopánico, empleado en medicamentos contra la leucemia.

6) Los complejos de fórmula general  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  pueden también ser empleados como catalizadores en la reacción de inserción de carbenos, desde diazocompuestos, en los enlaces C—H de hidrocarburos y de éteres.

7) Los rendimientos de esta transformación son tanto más elevados cuanto mayor es la capacidad electrón atrayente del ligando  $\text{Tp}^x$  que contiene el catalizador, siendo el complejo  $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$  el que mayor actividad catalítica presenta hacia esta reacción.

8) La regioselectividad del proceso puede ser modificada dependiendo del ligando  $\text{Tp}^x$  empleado, ya que tanto las propiedades electrónicas como estéricas de los ligandos influyen en la misma.

9) En el caso particular de activación C—H de éteres, los enlaces C—H de las posiciones adyacentes a los átomos de oxígenos son mucho más reactivos hacia la reacción de inserción del EDA. La posible coordinación del oxígeno al centro de cobre parece ser crucial para la consecución de altas regioselectividades hacia esas posiciones en  $\alpha$ . La congestión estérica también influye en la distribución de productos cuando ambas posiciones en  $\alpha$ , a los lados del átomo del oxígeno, no sean equivalentes.

10) Mediante esta metodología ha sido posible funcionalizar los enlaces C—H de los grupos metilo de una serie de

alquil-metil éteres, con regioselectividades que dependen del catalizador empleado.

11) La evaluación de las variables que afectan a la reacción del ciclohexano con EDA en presencia de  $\text{Tp}^x\text{Cu}$  sugiere la existencia de dos rutas mecanísticas distintas que conducen a la formación de fumarato y maleato de dietilo en presencia de los catalizadores  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ . Además de la ruta clásica, en la que el metalocarbeno reacciona con EDA, se ha propuesto la existencia de una segunda ruta adicional en la que dos moléculas del intermedio carbénico reaccionan entre sí.

12) A partir de la propuesta anterior, la optimización de los rendimientos en la reacción de funcionalización del ciclohexano requiere: (a) uso de una baja proporción EDA:catalizador; (b) catalizadores con grupos atractores de electrones y (c) uso de una carga de catalizador muy baja.

13) El empleo de estas condiciones ha permitido obtener el producto deseado con otros catalizadores distintos de  $\text{Tp}^x\text{Cu}$ , como  $\text{Bp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$  e incluso  $[(\text{bipy})_2\text{Cu}]\text{I}$ .

14) El conocimiento de esta ruta bimolecular supone un considerable avance ya que proporciona una nueva perspectiva al empleo de catalizadores basados en el elemento cobre para este tipo de reacciones. El aún desconocido uso de los mismos para la versión asimétrica de este proceso de inserción de EDA en los enlaces C—H de alcanos debería fundamentarse en los conocimientos adquiridos a lo largo de esta Memoria, y que se han resumido en los párrafos anteriores.











Universidad  
de Huelva

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para Juzgar la Tesis Doctoral de  
D. / D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_

Titulada \_\_\_\_\_

acordó otorgarle la calificación de \_\_\_\_\_

Huelva, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 19 \_\_\_\_\_

El Vocal

El Presidente

El Vocal

El Secretario

El Vocal

El Doctorando



UNIVERSIDAD DE HUELVA  
BIBLIOTECA



0000210422