

Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez
Martín”



Nuevas transformaciones catalíticas de olefinas y poliolefinas mediante transferencia de grupo nitreno

Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:

Jorge Pérez Ruiz

Fecha de lectura: 12 de diciembre de 2025

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

María del Mar Díaz Requejo

Huelva, 2025





**Universidad
de Huelva**

**NUEVAS TRANSFORMACIONES
CATALÍTICAS DE OLEFINAS Y
POLIOLEFINAS MEDIANTE
TRANSFERENCIA DE GRUPO NITRENO**

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

Jorge Pérez Ruiz

Tesis Doctoral 2025

**NUEVAS TRANSFORMACIONES CATALÍTICAS DE
OLEFINAS Y POLIOLEFINAS MEDIANTE
TRANSFERENCIA DE GRUPO NITRENO**

por

Jorge Pérez Ruiz

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctor en Ciencias Químicas

Huelva, Noviembre de 2025

Fdo: Jorge Pérez Ruiz

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo: Dra. M. Mar Díaz Requejo

No importa lo lento que vayas mientras no te detengas.

Confucio

Siempre parece imposible hasta que se hace.

Nelson Mandela

Agradecimientos...

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de Tesis, el Prof. Pedro J. Pérez y la Prof^a. M. Mar Díaz Requejo. Gracias a ambos por confiar en mi desde el principio y por darme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral. Vuestra experiencia y vuestro amor por la ciencia hacen “fácil” nuestro trabajo en el laboratorio. Gracias Pedro por estar siempre que lo necesité y por tu apoyo. María del Mar, a pesar de tu carrera científica brillante e inigualable y de todos tus méritos, si alguien me pidiese hoy que te definiese en pocas palabras solo podría hacer alusión a tu gran corazón. Gracias por aguantar mi presencia en tu despacho de forma recurrente, por todos tus consejos y por tu cariño. Eres inigualable.

Gracias a todos los miembros de mi grupo, Dra. Ana Caballero, Dr. Manuel R. Frutos, Dr. José María Muñoz y en especial al Prof. Tomás R. Belderraín, por sus inestimables enseñanzas sobre RMN y por estar disponible siempre que lo necesité.

Gracias al Prof. Antonio Rosales, por compartir conmigo su conocimiento y experiencia. Nunca un químico orgánico sudó tanto la purificación de un producto aparentemente sencillo. Gracias también por todos los consejos que me diste y sigues dándome hoy día. Eres una de las personas más íntegras y humildes que he conocido en mi vida.

Gracias a la Prof^a. Cristina Nevado, por darme la oportunidad de conocer un nuevo campo de investigación que ahora sé que me fascina, así como de aprender y disfrutar tres meses de su grupo de investigación en Suiza. Gracias a todos los componentes del grupo, especialmente a Georgia, Lennon, Xiaoyong y Debora. Es una experiencia que siempre guardaré con gran cariño.

Gracias a todos mis compañeros de laboratorio, Iván, Manu, Martina, Rocío, Sarah, Nacho, Pablo, Germán, Carmen, Jesús y Adri, por estar siempre que requerí de vuestra ayuda y por vuestro apoyo y disposición.

También a mis compañeros de laboratorio no doctorandos (por ahora), sobre todo a Nazaret. Tienes luz propia, llegarás donde te propongas.

Me gustaría agradecer especialmente a Jonathan, por ser la piedra angular de todos los doctorandos. Gracias por dedicarnos tu tiempo y estar siempre dispuesto a ayudar, aunque eso implique hacer una pausa en tu trabajo en la mayoría de ocasiones.

Hellen, gracias por traer la alegría todos los días al CIQSO, y por estar para mí siempre que lo he necesitado; y gracias también a ti, Anabel. Los comienzos nunca son fáciles, pero se sobrellevan cuando tienes la suerte de trabajar mano a mano con una de las mejores investigadoras que he conocido.

Gracias a ti, Jialei. Has sido el PhI=NTs de esta Tesis Doctoral. Podrían haber sido otras muchas fuentes de nitreno las que hubiesen engrandecido este trabajo, pero con esta conseguí rendimientos cuantitativos. Gracias por ser, gracias por estar y gracias por seguir ahí. Eres el mayor descubrimiento de estos años de investigación.

Finalmente me gustaría dar las gracias a toda mi familia y amigos, en especial a mis hermanos y sobrinos, y a mi padrino, mi tío Luís. Gracias por confiar en mí, animarme a seguir y por su apoyo incondicional.

Raquel, tu presencia en mi vida y tu cariño no solo durante esta Tesis Doctoral, sino durante estos más de once años me hacen mejor persona. Gracias por entenderme, animarme a seguir adelante y no soltarme nunca de la mano. Eres mi motor. Por ti soy mejor persona.

Por último, me gustaría dar las gracias a mis padres. Qué fácil es centrarse en dar la mejor versión de uno mismo teniendo vuestro apoyo. Papá, eres el hombre que aspiro ser. Tenerte como referente me hace la vida un poco más difícil, pues será prácticamente imposible igualarte. Mamá, eres mi debilidad. Ojalá pudiese llegar algún día a tener tu gran corazón. Gracias por vuestro amor y cariño. Ni en cien vidas podría pagar todo lo que os debo.

A mi abuela Ana

ÍNDICE

Abreviaturas y Símbolos

Resumen

Summary

1. Introducción General	19
1.1 Definición y estados electrónicos de los nitrenos	19
1.2 Complejos de metales de transición con el grupo nitreno (NR) como ligando	20
1.2.1 Aductos de nitreno	20
1.2.2 Complejos con ligandos nitreno radical	21
1.2.3 Complejo imido	22
1.3 Fuentes de grupos nitreno	22
1.4 Transferencia de grupos nitreno inducida por metales de transición	24
1.5 Concepto de aziridina y características generales	25
1.6 Precedentes en la síntesis orgánica de aziridinas	27
1.7 Precedentes catalíticos en la síntesis de aziridinas	29
1.8 Catalizadores Tp^*M ($M = Cu, Ag$) para la transferencia de nitrenos	33
1.8.1 Los intermedios $Tp^*M=NTs$ ($M = Cu, Ag$)	36

Capítulo 1. Síntesis de Aziridinas Fluoradas *Mediante Transferencia de Nitrenos a Olefinas Fluoradas*

1. Introducción	73
1.1 Importancia de los compuestos organofluorados	73
1.1.1 Anillos de tres miembros fluorados	74
1.1.2 Anillos de tres miembros con grupos alquil- fluorados	77
2. Objetivo	83

3. Resultados y Discusión	87
3.1 Transferencia del grupo nitreno a (1-fluorovinil)benceno	87
3.2 Optimización de la reacción catalítica	91
3.2.1 Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas	91
3.2.2 Optimización de las condiciones de reacción	93
3.3 Extensión de la metodología a otras olefinas fluoradas	95
3.3.1 Olefinas α -fluoradas	95
3.3.2 Derivatización de aziridinas fluoradas mediante reacciones en tándem	98
3.3.3 Aplicación de la reacción a olefinas β -fluoradas	100
3.4 Estudios mecanísticos	101
3.4.1 Experimentos de Competición entre α - y β -fluoroestireno	101
3.4.2 Experimentos de Competición α -fluoroestirenos <i>p</i> -sustituídos	104
3.4.3 Estudio de la estereoespecificidad de la reacción	105
3.4.4 Efecto de la adición de BHT	105
3.5 Propuesta mecanística	107
3.6 Olefinas α -alquil-fluoradas como sustratos	109
3.6.1 Transferencia del grupo nitreno a (1-trifluorometilvinil)benceno	109
3.7 Optimización de la reacción	112
3.7.1 Extensión a otras olefinas alquil-fluoradas	113
4. Valoración del Apartado	121
5. Métodos Experimentales	125
5.1 Materiales e Instrumentación	125
5.2 Síntesis de olefinas α -fluoradas	125
5.2.1 Síntesis de (1-fluorovinil)bencenos	125
5.2.2 Síntesis general de nuevas olefinas α -fluoradas <i>p</i> -sustituídas	127
5.2.3 Síntesis de 1-etinil-4-(1-fluorovinil)benceno	127
5.3 Síntesis de (<i>E</i>)-(2-fluorovinil)bencenos	128

5.4 Síntesis de (2,2-difluorovinil)bencenos	129
5.5 Síntesis de (3-fluoroprop-1-en-2-il)bencenos	129
5.6 Síntesis de (3,3-difluoroprop-1-en-2-il)bencenos	130
5.7 Síntesis de (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)bencenos y (3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-en-2-il)benceno	131
5.8 Síntesis de 3-(trifluorometil)but-3-en-1-in-1-il)bencenos	131
5.9 Procedimiento general para aziridinación de olefinas fluoradas	132
5.9.1 Procedimiento para la apertura de aziridinas fluoradas	133
5.10 Experimentos de competición	135
5.11 Caracterización de nuevos sustratos y productos	138
6. Bibliografía	177

***Chapter 2. Functionalization of Polyolefins
via Catalytic Nitrene Addition***

1. Introduction	189
1.1 Importance of polyolefins	189
1.2 Synthesis of polyolefins with polar groups	190
1.3 Selected metal-catalyzed post-polymerization processes	193
1.3.1 Ester functionalities: carbene transfer reactions	194
1.3.2 Incorporation of amino functionalities	196
2. Objective	201
3. Results and Discussion	205
3.1 Nitrene catalytic transfer reactions to polyolefins: 1,2- polybutadiene as substrate	205
3.1.1 Catalyst Screening	209
3.1.2 Control of the degree of incorporation: Tp ^{Br3} Cu(NCMe) as catalyst	210
3.1.3 Control of the degree of incorporation: [Tp ^{*,Br} Ag] ₂ as catalyst	212

3.1.4 Scale up experiments	214
3.2 Nitrene catalytic transfer reactions to polyolefins: 1,2-1,4-polybutadiene as substrate	215
3.2.1 Catalyst Screening	217
3.2.2 Control of the degree of incorporation: $[\text{Tp}^{\text{+}},\text{BrAg}]_2$ as catalyst	219
3.3 Effect of functionalization on the polymer properties	220
4. Valoration of this Chapter	226
5. Experimental Methods	230
5.1 General information	230
5.2 General procedure for catalytic experiments	231
5.2.1 General procedure for nitrene transfer reaction to P1 and P2	231
5.2.2 General procedure for catalytic nitrene transfer reactions to discrete olefins	232
5.2.3 Calculation of % functionalization	232
5.2.4 Synthesis and characterization of new aziridines	234
5.3 GPC chromatograms for F-P1 and F-P2	237
5.4 NMR Data	240
5.5 NMR Spectra	242
6. References	250

Capítulo 3. Complejos (NHC)M (M = Cu, Ag)
*como catalizadores activos para reacciones de
aziridinación de olefinas*

1. Introducción	264
1.1 Ligandos Carbeno N-heterocíclicos (NHCs)	264
1.1.1 Características generales	264
1.1.2 Clasificación de los ligandos Carbeno N-heterocíclicos	265

1.1.3 Preparación de complejos metálicos con ligandos NHC	266
1.1.4 Catalizadores de los metales del grupo 11 con ligandos NHC	267
1.2 Antecedentes de los complejos del tipo NHC-M para la transferencia de nitrenos	268
1.2.1 Ligandos N-donadores polidentados	268
1.2.2 Catalizadores basados en ligandos del tipo NHC en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos	171
2. Objetivo	278
3. Resultados y Discusión	282
3.1 Transferencia de grupos nitreno a estireno catalizada por complejos del tipo IPrMCl (M = Cu, Ag, Au)	282
3.2 Extensión a otras olefinas usando IPrCuCl como precatalizador	287
3.3 Consideraciones mecanísticas	290
3.3.1 Experimentos de competición con estirenos <i>p</i> -sustituidos	291
3.3.2 Uso de olefinas con estereoquímica bien definida	292
3.3.3 Efecto de la adición de BHT como inhibidor radicalario	293
3.3.4 Propuesta mecanística	294
3.3.5 Estudios computacionales de la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por (NHC)Cu ⁺	295
4. Valoración del apartado	302
5. Métodos Experimentales	305
5.1 Materiales e Instrumentación	305
5.2 Procedimiento general para la reacción catalítica de transferencia de nitrenos a olefinas	305
5.3 Experimentos de competición	308
5.4 Efecto del Inhibidor radicalario (BHT)	311

5.5	Procedimiento experimental para el estudio de la estereoespecificidad de la reacción	312
5.6	Representación gráfica de los experimentos de competición (ecuación de Hammett)	314
5.7	Caracterización de productos	316
6.	Bibliografía	331

Lista de Abreviaturas y Símbolos

Abreviaturas y Símbolos

acac	Anión acetilacetato
Å	Ångström
BHT	2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -cresol
Bn	Grupo bencilo
conv.	Conversión
<i>d</i>	Doblete
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Doble doblete
δ	Desplazamiento químico en ppm
DEM	Dietoximetano
DFT	Density Functional Theory
Dipp	Grupo 2,6-diisopropilfenilo
disolv.	Disolvente
EDV	Etapas determinante de la velocidad
Ent.	Entrada
equiv	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Et	Grupo Etilo
Et ₂ O	Éter Etílico
g	Gramo
°	Grado
°C	Grado centígrado
GS	Grupo saliente
<i>hept</i>	Heptete
Hz	Herzio
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>i</i> Pr	Grupo <i>iso</i> -propilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento medida en Hz
kcal	Kilocaloría

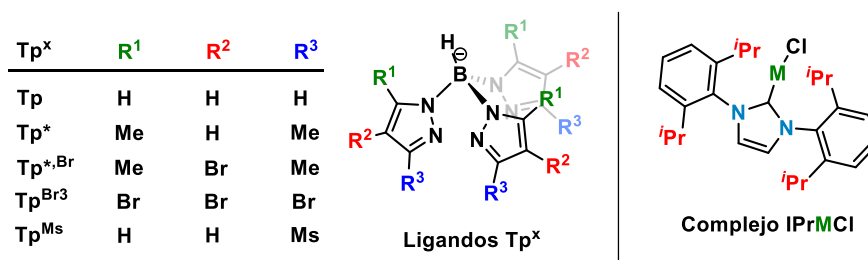
kJ	Kilojulio
L	Ligando
M	Metal
<i>m</i>	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MECP	Punto de cruce de mínima energía
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
μL	Microlitro
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Ms	Grupo mesitilo
n.d.	No detectado
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
<i>NR</i>	Grupo nitreno
Ns	Grupo <i>p</i> -nitrobencenosulfonilo
OAc	Grupo acetato
OTf	Grupo trifluorometilsulfonato
Ph	Grupo fenilo
PhI=NTs	[N-(<i>p</i> -tolilsulfonil)]feniliodinano
Phth	Grupo ftaloil
ppm	Partes por millón
<i>q</i>	Cuartete
R	Radical de tipo orgánico
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S	Momento angular total de espín
<i>s</i>	Singlete
<i>sa</i>	Singlete ancho
T	Temperatura
<i>t</i>	Triplete

t.a.	Temperatura ambiente
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media
TBS	Grupo <i>terc</i> -butildimetilsililo
^t Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMB	1,3,5-trimetoxibenceno
Tp [*]	Hidrotris(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{*Br}	Hidrotris(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
Tp ^{Br3}	Hidrotris(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	Hidrotris(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp ^X	Hidrotris(pirazolil)borato
Tpm ^X	Hidrotris(pirazolil)metano
Ts	Grupo <i>p</i> -toluensulfonilo (o tosilo)
<i>tt</i>	Triplete de tripletes

Resumen

Esta *Tesis Doctoral* se centra en el estudio de sistemas catalíticos basados en cobre y plata para la transferencia de grupos nitreno a distintos sustratos orgánicos. La memoria se estructura en una *Introducción General*, en la que se discuten los fundamentos de la química de los metalonitrenos, y tres *Capítulos* independientes. En éstos, se presentan tres nuevos sistemas para la síntesis de aziridinas mediante reacciones de transferencia catalítica de nitrenos a olefinas fluoradas (primer capítulo), poliolefinas (segundo capítulo) y olefinas (tercer capítulo) empleando como precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$ ([N-(p-tolilsulfonil)]feniliodinano). Estas reacciones están catalizadas por Cu, Ag u Au (complejos del tipo Tp^xM , $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$, para el primer y segundo capítulo y del tipo IPrMCl , $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$, para el tercer capítulo).

El Grupo de Catálisis Homogénea de la Universidad de Huelva inició en la década de 1990 sus investigaciones en reacciones de transferencia de nitrenos, utilizando complejos de Cu con ligandos del tipo Tp^x (hidrotris(pirazolil)borato) como catalizadores en la reacción de aziridinación de olefinas a partir del precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$. Desde entonces, la generación de especies metalonitrénicas mediante esta estrategia y su reacción *in situ* con diferentes sustratos orgánicos se ha consolidado como una herramienta versátil para la funcionalización de compuestos tales como alcanos, arenos, ésteres, piridinas o furanos, entre otros.



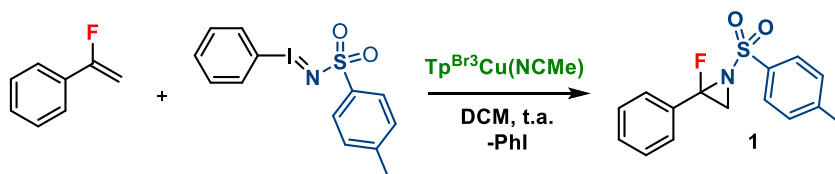
Ligandos hidrotris(pirazolil)boratos (Tp^x) y complejo IPrMCl .

Capítulo 1

Síntesis de Aziridinas Fluoradas mediante Transferencia Catalítica de Nitrenos a Olefinas Fluoradas

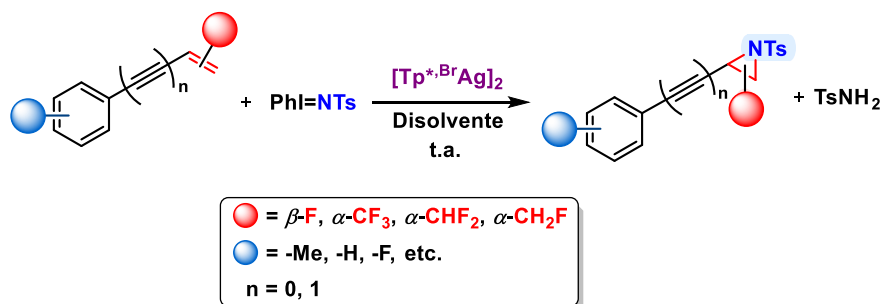
En este *Capítulo* se describe la aziridinación de olefinas fluoradas mediante la transferencia catalítica de nitrenos, aplicada a olefinas α - o β -fluoradas y a olefinas α -alquil-fluoradas.

Fruto de la reacción de α -fluoroestireno con $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, se ha generado la aziridina fluorada correspondiente (**1**), en una reacción general para una serie de 45 olefinas α -fluoradas.



Reacción entre α -fluoroestireno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

Al emplear como sustrato olefinas β -fluoradas o α -alquilfluoradas, el sistema se comporta de manera distinta. En estos casos, el $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ cataliza la reacción con menor rendimiento que el $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$, lo que demuestra la diferencia existente cuando el átomo de flúor se aloja en la posición α - o β -, o cuando se utiliza como sustrato una olefina alquil-fluorada.



Reacción entre β -fluoroestirenos o α -alquilfluoroestirenos y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$.

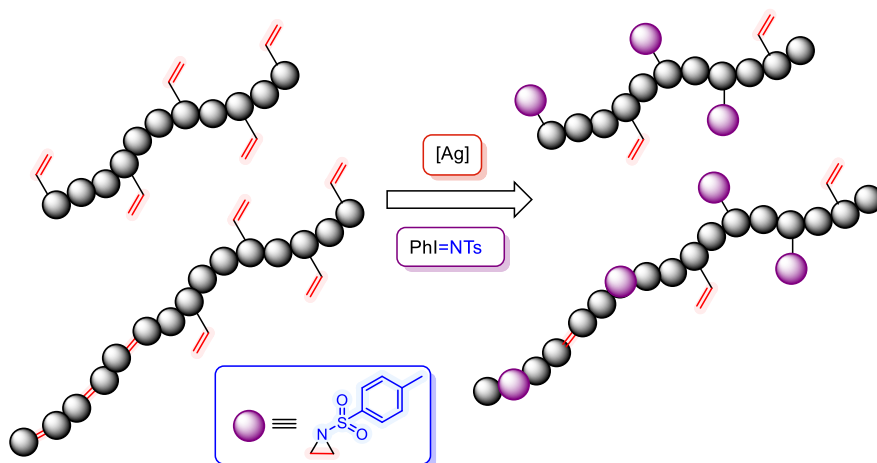
A lo largo de este Capítulo se estudia la influencia del átomo de flúor en las distintas posiciones olefínicas así como de los distintos sustituyentes alquil-fluorados. Este sistema se ha extendido también a eninos alquil-fluorados, obteniéndose los productos respectivos en rendimientos elevados.

Parte de estos resultados han sido publicados en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202419188.

Capítulo 2

Funcionalización de Poliolefinas via adición catalítica de nitrenos

La funcionalización de poliolefinas mediante la técnica de post-polymerización se ha consolidado como una herramienta clave para obtener nuevos materiales con propiedades únicas. Aunque se han descrito diversos enfoques, la incorporación de fragmentos nitrogenados orientada a la generación de grupos amino sigue siendo escasa y, en particular, no se ha descrito dentro de la estrategia de transferencia de nitrenos catalizada por metales. En este *Capítulo* se describe una nueva transformación química que consiste en la funcionalización de poliolefinas comerciales de bajo peso molecular (1,2-polibutadieno y 1,2-1,4-polibutadieno) mediante transferencia



Reacción entre 1,2-polibutadieno y 1,2-1,4-polibutadieno con PhI=NTs catalizada por [Tp^{*}, BrAg]₂.

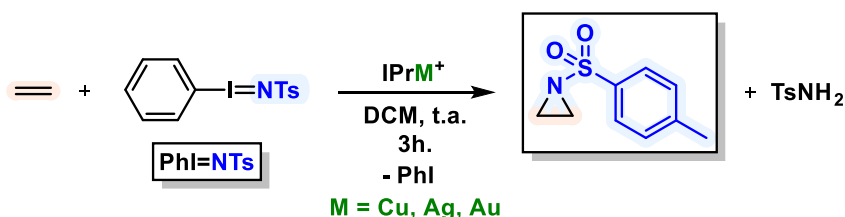
catalítica de nitrenos, empleando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos y $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ como el mejor catalizador para esta reacción. Se ha estudiado la relación estequiométrica $[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Polioléfina}]$ en distintas proporciones dando lugar a diferentes grados de funcionalización. Además, se ha estudiado el escalado de la reacción para las dos poliolefinas, así como el efecto del grupo nitreno en las propiedades del polímero.

Capítulo 3

Complejos (NHC)M (M = Cu, Ag, Au) como catalizadores activos para reacciones de aziridinación de olefinas

En este *Capítulo* se describen los resultados obtenidos mediante transferencia de nitrenos a olefinas empleando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos y complejos del tipo (NHC)M (M = Cu, Ag, Au) como catalizadores. En primer lugar, se eligió el estireno como sustrato modelo, obteniéndose la aziridina con rendimientos elevados. Dado que se demostró que el sistema catalíticamente activo es catiónico, se realizó un estudio utilizando distintos abstractores de haluro, demostrándose que las condiciones óptimas de reacción se alcanzaban con el $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$. Posteriormente se realizó una extensión de este sistema a distintas olefinas activadas y desactivadas, mostrando una reactividad apreciable.

Debido a la novedad del sistema, se realizaron cálculos computacionales llevados a cabo por el grupo de investigación del Prof. Jesús



$$[\text{Cat.}]:[\text{AH}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina}] = 1:1:20:100$$

Reacción entre una olefina con $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por IPrM^+ (M = Cu, Ag, Au).

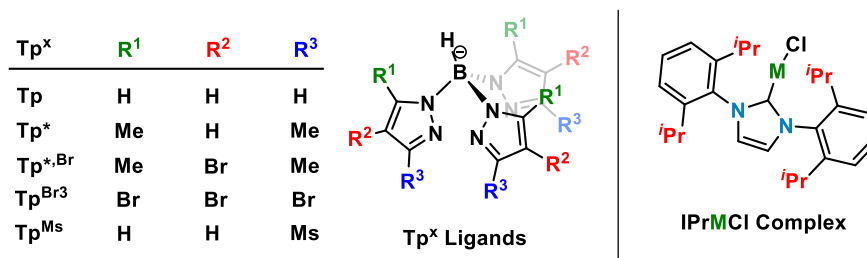
Campos en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que se incluyen también en este capítulo

Parte de estos resultados han sido publicados en *Organometallics* **2022**, *41*, 3349-3355

Summary

This *Doctoral Thesis* focuses on the study of copper- and silver-based catalytic systems for the transfer of nitrene groups to different organic substrates. The dissertation is structured into a General Introduction, which discusses the fundamentals of metal-nitrene chemistry, and three independent *Chapters*. These chapters present three new systems for the synthesis of aziridines through catalytic nitrene transfer reactions to fluorinated olefins (first chapter), polyolefins (second chapter), and olefins (third chapter), using PhI=NTs ([N-(p-tolylsulfonyl)]phenyliodinane) as the nitrene precursor. These reactions are catalyzed by Cu, Ag, or Au (Tp^xM , $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$, for the first and second chapters, and IPrMCl , $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$, Au for the third chapter).

The Homogeneous Catalysis Group at the University of Huelva began its research on nitrene transfer reactions in the 1990s, employing Cu complexes with Tp^x ligands (hidrotris(pyrazolyl)borate) as catalysts in the aziridination of olefins using PhI=NTs as the nitrene precursor. Since then, the generation of metal-nitrene species through this strategy and their *in situ* reaction with different organic substrates has been established as a versatile tool for the functionalization of compounds such as alkanes, arenes, esters, pyridines, or furans, among others.



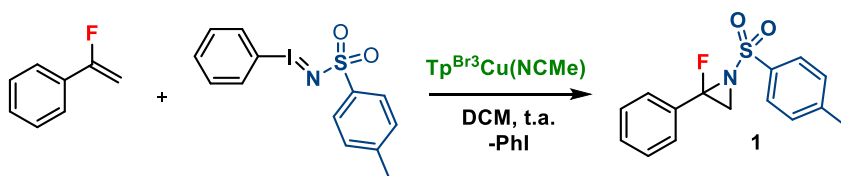
Hidrotris(pyrazolyl)borate ligands (Tp^x) and IPrMCl complex.

Chapter 1

Synthesis of Fluorinated Aziridines via Nitrene Catalytic Transfer Reactions to Fluorinated Olefins

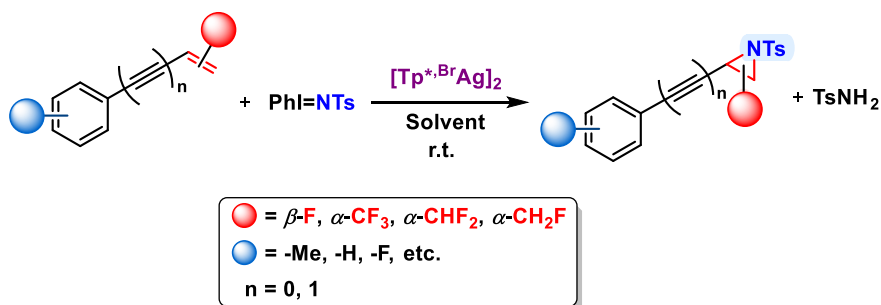
In this *Chapter*, the aziridination of fluorinated olefins through catalytic nitrene transfer is described, applied to α - or β -fluorinated olefins and α -alkyl-fluorinated olefins.

From the reaction to α -fluorostyrene with $\text{PhI}=\text{NTs}$ in the presence of $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, the corresponding fluorinated aziridine (**1**) was obtained, in a general reaction extended to a series of 23 α -fluorinated olefins.



Aziridination of α -fluorostyrene with $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

When β -fluorinated or α -alkylfluorinated olefins are used, the system behaves differently. In these cases, $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ catalyzes the reaction with lower yield than $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$, highlighting the difference observed when the fluorine atom is located at the α - or β -position, or when an alkyl-fluorinated olefin is employed as the substrate.



Reaction between β -fluorostyrenes or α -alkylfluorostyrenes and $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

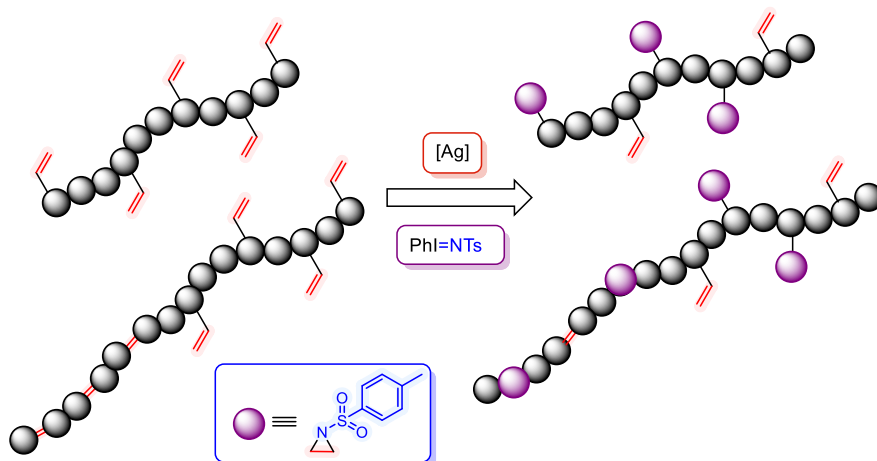
Throughout this *Chapter*, the influence of the fluorine atom at different olefinic positions, as well as that of various alkyl-fluorinated substituents, is examined. This system has also been extended to alkyl-fluorinated enynes, affording the corresponding products in high yields.

Part of these results have been published in *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, 64, e202419188.

Chapter 2

Functionalization of Polyolefins via Catalytic Nitrene Addition

The functionalization of polyolefins through post-polymerization techniques has become established as a key tool for obtaining new materials with unique properties. Although various approaches have been reported, the incorporation of nitrogen-containing fragments aimed at generating amino groups remains scarce and, in particular, has not been described within the framework of metal-catalyzed nitrene transfer. In this *Chapter*, a new chemical transformation is described, consisting of the functionalization of low-molecular-weight commercial polyolefins (1,2-polybutadiene and 1,2-1,4-polybutadiene) by catalytic nitrene transfer, using $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene



Reaction between 1,2-polybutadiene and 1,2-1,4-polybutadiene with $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

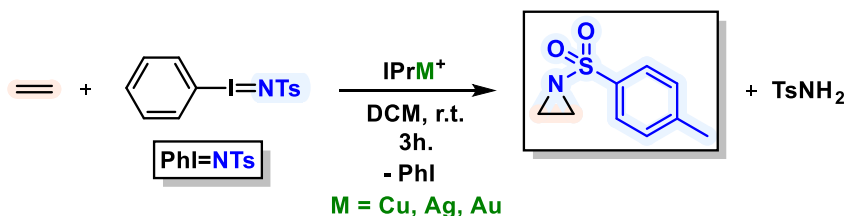
source and $[\text{Tp}^{*\text{BrAg}}]_2$ as the most effective catalyst for this reaction. The stoichiometric ratio $[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Polyolefina}]$ has been studied in different proportions, giving rise to varying degrees of functionalization. In addition, the scaling-up of the reaction for both polyolefins has been examined, as well as the effect of the nitrene group on the polymer's properties.

Chapter 3

(NHC)M complexes (M = Cu, Ag, Au) as active catalysts for olefin aziridination reactions

This *Chapter* describes the results obtained by nitrene transfer to olefins using $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene source and $(\text{NHC})\text{M}$ complexes ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$) as catalysts. First, styrene was chosen as model substrate and aziridine was obtained in high yields. Since the catalytically active system was shown to be cationic, a study was performed using different halide abstractors, demonstrating that optimal reaction conditions were achieved with NaBARF_4 . This system was subsequently extended to different activated and deactivated olefins, showing appreciable reactivity.

Due to the novelty of the system, computational calculations carried out by the research group of Prof. Jesús Campos at the Spanish National Research Council (CSIC) were also included in this *Chapter*.



$$[\text{Cat.}]:[\text{HS}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefin}] = 1:1:20:100$$

Reaction between an olefin with $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by IPrM^+ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$).

Part of these results have been published in *Organometallics* **2022**, *41*, 3349-3355.

Introducción General

1.1 Definición y estados electrónicos de los nitrenos.

La química de nitrenos se ha consolidado como un área fundamental de estudio en la química moderna desde que Tiemann acuñase por primera vez el concepto de nitreno en 1891. De manera formal, un nitreno puede definirse como una especie química que contiene un átomo de nitrógeno neutro y monovalente.¹⁻³

Esto implica que el átomo de nitrógeno no puede alcanzar el octeto electrónico y, en consecuencia, los nitrenos son especies reactivas de corta vida y electrofílicas. En función de su espín electrónico (Figura 1), los nitrenos pueden existir en distintos estados. En caso de presentar dos espines paralelos, el nitreno se encuentra en estado triplete ($2S+1 = 3$). Por el contrario, si estos dos electrones (apareados o no) tienen espines antiparalelos, el nitreno se encuentra en estado singlete ($2S+1 = 1$). Además, para este último pueden darse dos situaciones: si los electrones ocupan el mismo orbital, se denomina nitreno de *capa cerrada*; y si ocupan orbitales distintos, dan lugar a un nitreno de *capa abierta*.

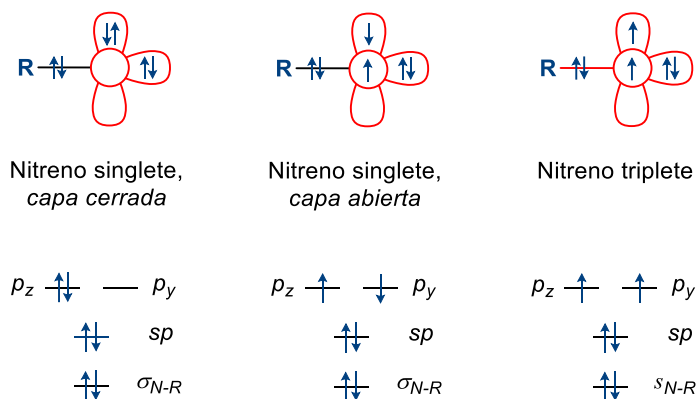


Figura 1. Estructuras electrónicas de nitrenos.

En términos energéticos el estado triplete es generalmente el más estable, debido a que los electrones con espines paralelos tienden a ocupar regiones diferenciadas, provocando una disminución de la repulsión coulombica en este estado respecto al estado singlete.² Los nitrenos poseen además un marcado carácter radicalario dado por la presencia de electrones no apareados, exceptuando a los de configuración singlete *capa cerrada*.

1.2 Complejos de metales de transición con el grupo nitreno (NR) como ligando.

El grupo nitreno (NR) actúa en ocasiones como ligando, dando lugar a un gran número de complejos metálicos mediante la unión que tiene lugar entre el grupo nitreno y un metal a través de un enlace simple o múltiple. Se conocen ejemplos de complejos del tipo $M-NR$ resultantes de tal interacción desde los grupos 4 al 11 de la tabla periódica.^{4,5} Dentro de dichas especies ($M-NR$) existen algunas altamente reactivas y generalmente de naturaleza electrofílica denominadas metalonitrenos.⁶ Estos se suelen formar con metales de transición de los grupos 7 al 11, y son propuestos como intermedios en reacciones catalíticas como la aziridinación de olefinas o la inserción en enlaces $C-H$.

Los metalonitrenos pueden clasificarse según el orden de enlace $M-N$ y los cambios que ejerce el ligando NR en el estado de oxidación formal del metal. Hay que considerar que los modelos que se exponen son ejemplos puntuales de un conjunto de situaciones electrónicas que pueden coexistir para tales compuestos.

1.2.1 Aductos de nitreno.

Un aducto de nitreno es una especie en la que el metal actúa como un ácido de Lewis al que se coordina un nitreno mediante un par de electrones no compartido. Esta situación fue recientemente descrita por Betley para una especie nitrénica de cobre.⁷ En este estado, el fragmento NR actúa como ligando de tipo L (donador de $2 e^-$) y no hay cambios en el estado de oxidación del metal. Si atendemos únicamente al espín que presenta el nitreno, los aductos de nitreno pueden ser singletes de *capa cerrada*, singletes de *capa abierta*, o tripletes (Figura 2). Para el nitreno singlete de *capa cerrada* podría existir, aunque débil, una retrodonación π del metal al orbital p vacío del átomo de nitrógeno, situación reminiscente de los carbenos tipo Fischer.⁸

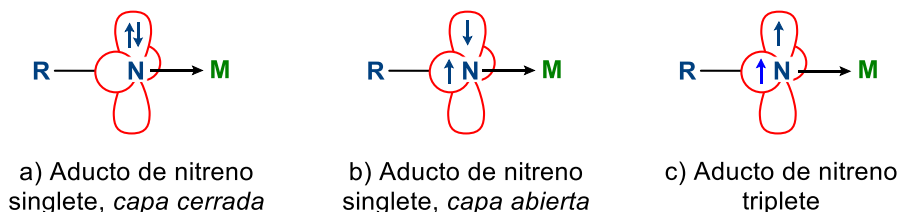


Figura 2. Estructura electrónica de aductos de nitreno en distintos estados electrónicos.

1.2.2 Complejos con ligandos nitreno radical.

El fragmento NR puede actuar como ligando dando lugar a complejos del tipo $M-NR$ que contienen un átomo de nitrógeno con 7 electrones en su capa de valencia, generando así una especie radicalaria. En este caso, el grupo NR se comporta como un ligando tipo X (donador de $1 e^-$) para generar un enlace covalente con el metal (Figura 3a). Las propiedades redox que presenta el fragmento NR confieren a éste la capacidad de generar dichas especies mediante la interacción de un complejo metálico y un precursor nitrénico, provocando que el metal aumente formalmente en +1 su estado de oxidación.^{7, 9-11} Estos complejos son denominados por De Bruin como complejos de nitreno radical.^{8,12} Atendiendo únicamente al espín del fragmento imidilio, los complejos de nitreno radical se encuentran en estado doblete.

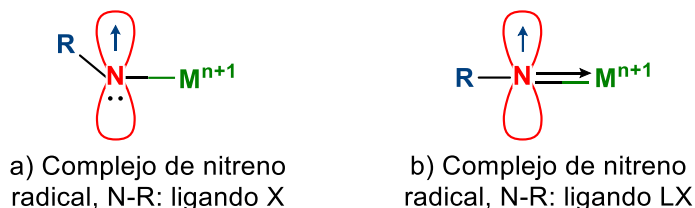


Figura 3. Estructura electrónica de complejos de nitreno radical.

En estas especies, el átomo de nitrógeno puede donar, según las necesidades electrónicas del metal, un par de electrones adicional (ligando LX), dando lugar a compuestos $M=NR$ (Figura 3b). De manera similar a los aductos de nitreno, es de esperar que los complejos de nitreno radical presenten naturaleza electrofílica. El enlace $M-N$ puede llegar a ser

relativamente débil, y también se ha demostrado su implicación en reacciones de activación C-H y aziridinación de olefinas.^{11,13-15}

1.2.3 Complejos imido.

Los complejos del tipo imido $M=NR$ pueden ser generados por ligandos de tipo nitreno. Estos complejos contienen un átomo de nitrógeno con ocho electrones en su capa de valencia, y el metal aumenta su estado de oxidación en dos unidades (Figura 4a). Considerando el espín del fragmento imido, estos complejos se encuentran en un estado singlete.

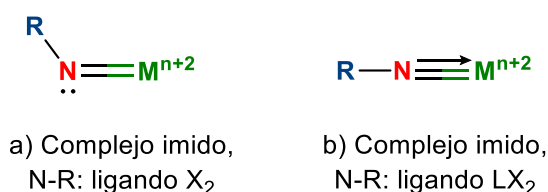


Figura 4. Estructura electrónica de complejos imido.

En este caso, la unión metal-nitreno puede entenderse como consecuencia del comportamiento de un ligando del tipo X_2 de un nitreno para generar dos enlaces covalentes con el metal. En estas especies, el átomo de nitrógeno puede donar un par de electrones adicional (ligando LX_2) dando lugar a compuestos del tipo $M\equiv NR$ (Figura 4b). A diferencia de los nitrenos soportados y los complejos de nitreno radical, en los complejos imido, el átomo de nitrógeno presenta un octeto completo. Se conocen varios ejemplos aislados con capacidad de participar en reacciones de transferencia del grupo NR .¹⁶⁻¹⁸

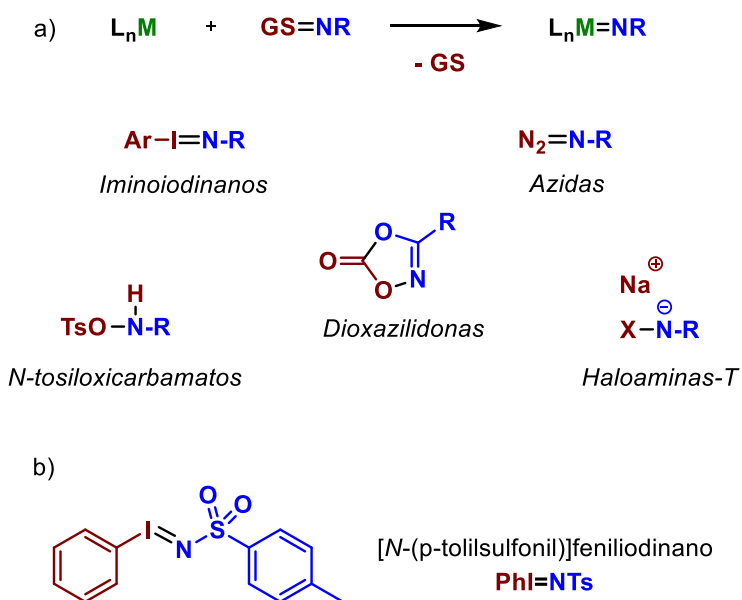
1.3 Fuentes de grupos nitreno.

Las estrategias más empleadas para la formación de especies metalonitrénicas, consisten en la reacción entre un complejo metálico y un reactivo nitrogenado que presente un buen grupo saliente (GS) enlazado al átomo de nitrógeno (Esquema 1a).

Una de las fuentes de nitreno más empleadas en este tipo de transformaciones son los iminoiodinanos, reactivos hipervalentes de yodo(III). En concreto, el $PhI=NTs$ se ha utilizado en gran número de sistemas catalíticos

desde su síntesis en 1975, y es la fuente de nitrenos más empleada en esta *Tesis Doctoral* (Esquema 1b).^{19,20}

Esta fuente de nitrenos presenta como ventaja principal una elevada reactividad a temperatura ambiente. Por el contrario, su desventaja más reseñable es la generación de un equivalente de yodobenceno como subproducto por cada equivalente de especie metalonitrénica generada. La fuente de nitreno $\text{PhI}=\text{NTs}$ es altamente insoluble prácticamente en la totalidad de los disolventes orgánicos debido a la existencia de puentes $\text{I}\cdots\text{N}$ intermoleculares, que confiere a este compuesto una estructura de red polimérica cuya ruptura es costosa en términos energéticos. Cabe destacar que los iminiodinanos pueden generarse *in situ* para su uso en catálisis mediante la mezcla de una amina y un agente oxidante. Por lo general, en la mayoría de los casos las aminas más utilizadas son las sulfonamidas, y reactivos de yodo(III) tales como PhIO o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ son utilizados como oxidante. Este procedimiento evita en ocasiones la síntesis previa de la fuente de nitrenos.²¹



Esquema 1. a) Fuentes de grupos nitreno frecuentemente empleadas en la literatura. b) $[\text{N}-(p\text{-tolilsulfonyl})]\text{iodonano}$.

Existen fuentes de nitreno alternativas que evitarían la generación de yodobenceno como subproducto, tales como las haloaminas-T (Esquema 1a), que han sido empleadas con éxito en reacciones de aziridinación de olefinas.²²⁻²⁵ Como ventaja, estas sales generan como único subproducto haluros de sodio. Sin embargo, se trata de especies poco reactivas debido a su baja o nula solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos, lo que hace que su utilización no sea viable en un gran número de sistemas catalíticos.

Por otro lado, las azidas son reactivos ideales como fuente de nitrenos en lo que se refiere a la economía atómica de este tipo de reacciones y *factor E*, ya que el único subproducto generado es N₂. Sin embargo, es conocido el potencial carácter explosivo de tales compuestos, lo cual desalienta su uso a nivel sintético en escalas considerables. Además, generalmente las azidas requieren calentamiento para su empleo como fuente de nitreno, lo cual es desaconsejable tanto por motivos de seguridad como por una posible pérdida de selectividad en la reacción. A pesar de estos inconvenientes, las azidas constituyen una alternativa a los iminoiodonanos y se han empleado con éxito en numerosos sistemas catalíticos basados en Cu, Fe o Co.^{5,9,14,26, 27}

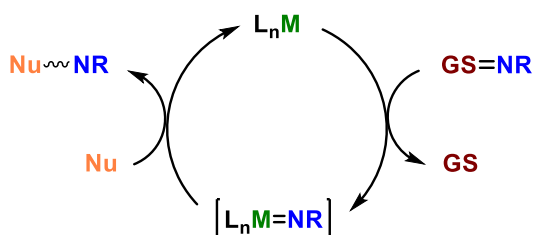
Por último, existen otras fuentes de nitreno alternativas tales como los *N*-tosiloxicarbamatos²⁸ o las dioxazilidonas,²⁹ cuya aplicación sintética está siendo motivo de estudio y exploración en estos últimos años.

1.4 Transferencia de grupos nitreno inducida por metales de transición.

Las especies metalonitrénicas pueden transferir la unidad *NR* a una amplia diversidad de sustratos orgánicos. La generación de tales especies de manera catalítica es de especial interés para su participación en reacciones de transferencia de nitrenos, estrategia que constituye una herramienta fundamental en la química moderna para la formación de enlaces C-N o N-X (X = N, P, S).³⁰⁻³²

En el Esquema 2 se muestra el ciclo catalítico general para la reacción de transferencia catalítica de grupos nitreno a sustratos orgánicos, en el que una especie metalonitrénica se genera a partir de un complejo metálico y una fuente de nitreno.

El ciclo catalítico consiste en la reacción de tales especies metalonitrénicas con un nucleófilo adecuado para generar el producto funcionalizado, regenerando el complejo metálico para el comienzo de un nuevo ciclo. Este mecanismo de esfera externa implica que durante la reacción no hay interacción entre el centro metálico y el nucleófilo.



Esquema 2. Ciclo catalítico general para la funcionalización de sustratos orgánicos mediante la transferencia de grupos nitreno.

1.5 Concepto de aziridina y características generales.

Dada la íntima relación con esta Tesis Doctoral, nos centraremos ahora en la definición de aziridina, su importancia y algunas de sus características generales. Las aziridinas son compuestos orgánicos cíclicos de tres miembros que contienen en su estructura un átomo de nitrógeno y dos átomos de carbono. De la misma forma que ocurre con los compuestos cíclicos de tres miembros, las aziridinas presentan una elevada tensión angular, donde los ángulos de enlace son aproximadamente de 60° . En estos ciclos tensionados los enlaces σ formados por solapamiento frontal de orbitales atómicos (híbridos sp^3) se encuentran fuera del eje internuclear (Figura 5), lo que impide obtener el máximo solapamiento posible. Debido a la geometría inusual de los ciclos tensionados, este tipo de enlace se conoce como “enlace banana”, y éste confiere a las aziridinas una serie de propiedades específicas y una reactividad química única.³³

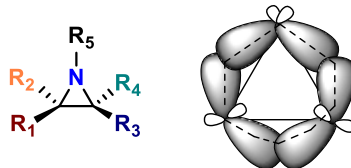


Figura 5. Estructura general de las aziridinas.

Las aziridinas son además de relevante importancia por su presencia en numerosos productos naturales, así como de interés en industrias como la farmacéutica (Figura 6).

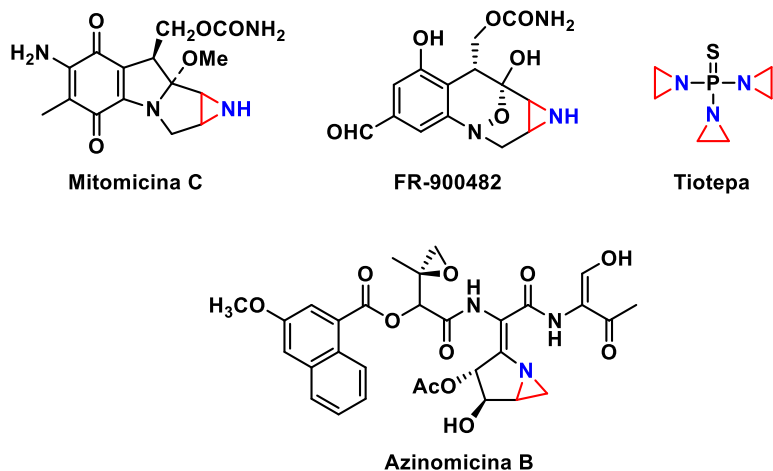


Figura 6. Aziridinas en productos naturales y fármacos.

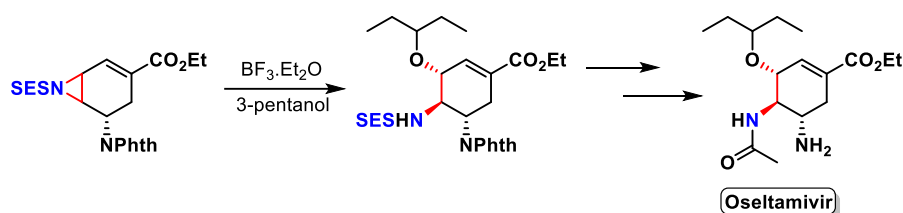
La Mitomicina C es un compuesto producido por varias especies de bacterias del género *Streptomyces*. Este compuesto presenta propiedades antitumorales al dañar el ADN de las células cancerosas, y se utiliza por tanto en el tratamiento de varios tipos de cáncer.³³

El FR-900482 está estructuralmente relacionado con la Mitomicina C. Es un producto natural antibiótico y antitumoral aislado de *Streptomyces Sandaensis*. Como consecuencia de su similitud estructural con la Mitomicina C, éste posee unas propiedades biológicas similares, aunque presenta menor toxicidad que las mitomicinas en la quimioterapia clínica contra el cáncer.³³

La tiotepa es otro fármaco quimioterapéutico que cuenta en su estructura con tres anillos de aziridina. Se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el cáncer de mama y el cáncer de ovarios, y su mecanismo de acción se relaciona con la formación de aductos de ADN que inhiben la replicación celular.³³

La azinomomicina B es un agente antitumoral aislado de *Streptomyces Griseofuscus*, presenta una potente actividad citotóxica y antitumoral *in vivo* contra la leucemia, aunque presenta gran inestabilidad química y poca disponibilidad de fuentes naturales.³³

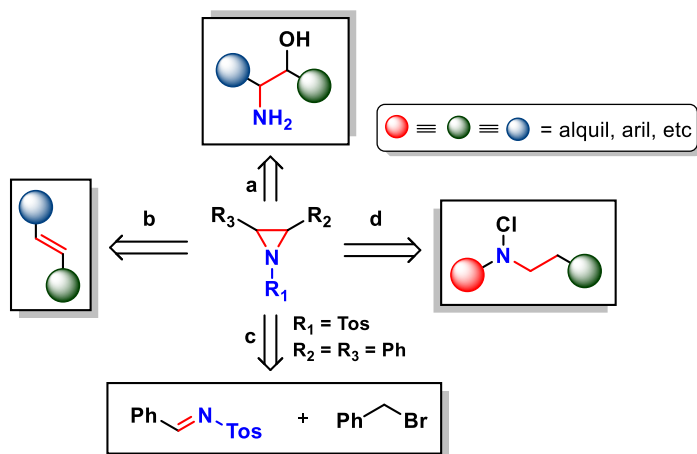
Debido a la reactividad de las aziridinas, estas se emplean muy habitualmente como intermedios importantes en síntesis orgánica.³⁴ Un ejemplo de ello es la síntesis total del Oseltamivir (Esquema 3), medicamento utilizado para combatir la gripe (antiviral). La reacción de aziridinación selectiva de un dieno convenientemente funcionalizado mediante catálisis en presencia de Rh y un oxidante ($\text{PhI}(\text{OPiv})_2$) permite la obtención de un intermedio que cuenta en su estructura con una aziridina protegida por un grupo trimetilsililetanosulfonilo (SES), de fácil eliminación con reactivos fluorados. La posterior apertura de la aziridina mediante 3-pentanol catalizada con BF_3 condujo de manera regio y diastereoselectiva al éter necesario para llegar a la obtención final del Oseltamivir.^{35,36}



Esquema 3. Síntesis total de Oseltamivir.

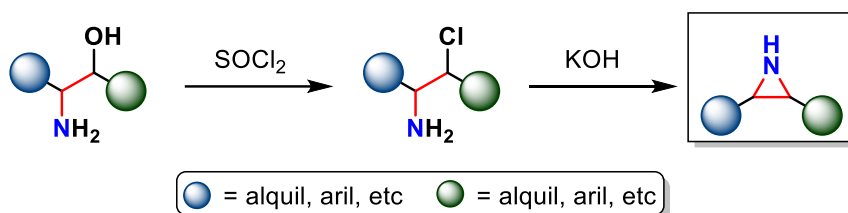
1.6 Precedentes en la síntesis orgánica de aziridinas.

Existen numerosos métodos descritos para la síntesis de aziridinas, y entre ellos se enumeran a continuación varios de ellos que no requieren de la presencia de catalizadores (Esquema 5).³⁷



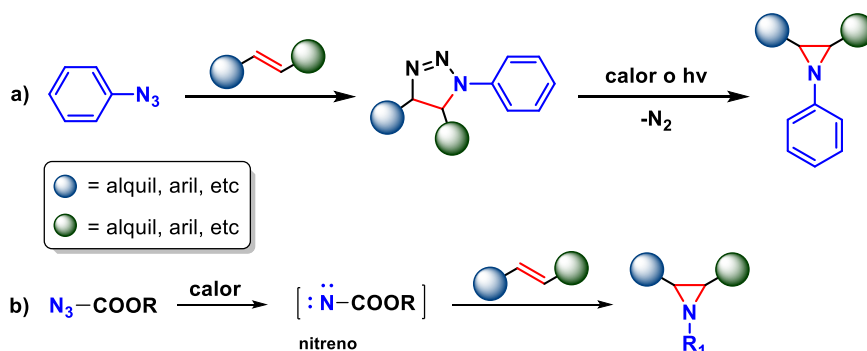
Esquema 5. Aproximaciones sintéticas para la síntesis de aziridinas.

a) **Síntesis de aziridinas a partir de aminas β -sustituidas.** Los compuestos con grupo amina que cuentan con un buen grupo saliente en la posición β pueden sufrir una reacción intramolecular de tipo S_N2 en presencia de una base, donde el par de electrones no enlazante del átomo de N actúa como nucleófilo. Como ejemplo, en el esquema siguiente se muestra la reacción de síntesis general de aziridinas a partir de aminoalcoholes (Esquema 6).



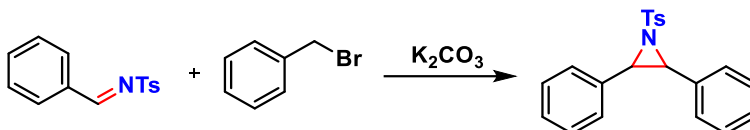
Esquema 6. Formación de aziridinas a partir de aminoalcoholes.

b) **Síntesis de aziridinas a partir de azidas.** La aziridinación de dobles enlaces $C=C$ se puede lograr mediante azidas como reactivos dadores de nitrógeno. No obstante, el mecanismo de transferencia del átomo de nitrógeno depende del tipo de azida empleada. De esta forma, la fenilazida reacciona con alquenos en una cicloadición 1,3-dipolar para dar 4,5-dihidro-1,2,3-triazoles, que pueden convertirse térmica o fotoquímicamente en aziridinas mediante la eliminación de N_2 (Esquema 7a). Por otro lado, los azidoformatos forman en condiciones térmicas alcoxycarbonil nitrenos, que reaccionan con alquenos en cicloadiciones $[1+2]$ generando las aziridinas (Esquema 7b).



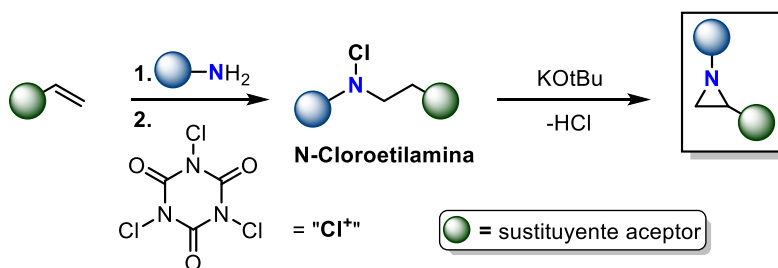
Esquema 7. Formación de aziridinas a partir de alquenos.

c) **Síntesis de aziridinas a partir de iminas.** Las iminas se pueden transformar en aziridinas mediante la reacción de imino-Corey con bromuro de bencilo en presencia de una base (Esquema 8).



Esquema 8. Formación de aziridinas a partir de iminas.

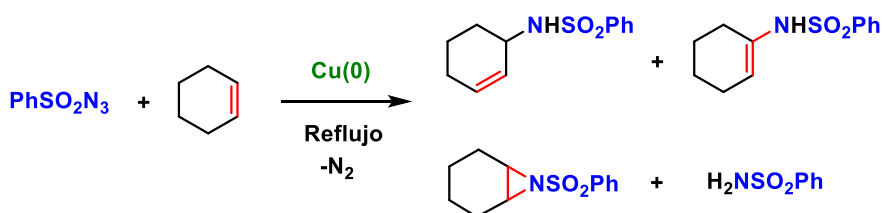
d) **Síntesis de aziridinas a partir de β-(N-Cloroetilamino) carbaniones.** Las N-cloroetilaminas con un grupo aceptor en posición β se ciclan fácilmente por eliminación 1,1 de HCl con una base fuerte para dar aziridinas (Esquema 9).



Esquema 9. Formación de aziridinas a partir de N-Cloroetilaminas.

1.7 Precedentes catalíticos en la síntesis de aziridinas.

Históricamente, las reacciones de aziridinación de olefinas y la aminación de enlaces C-H, han sido las dos reacciones de transferencia de grupos nitreno mediada por metales de transición más estudiadas. Ambas reacciones fueron descritas por primera vez por Kwart y Khan en 1967, cuando dieron a conocer la capacidad catalítica del cobre metálico en la reacción de

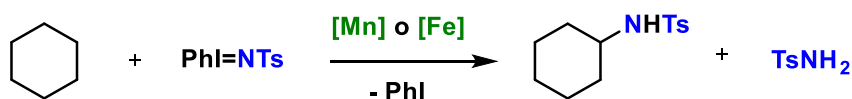


Esquema 10. Trabajo seminal de Kwart y Khan: transferencia de grupos nitreno catalizada por cobre.

descomposición de la fenilsulfonil azida en presencia de ciclohexeno para generar los productos de adición al doble enlace C=C e inserción en los enlaces C-H olefínicos y alílicos de tal sustrato (Esquema 10).^{38,39} En este trabajo seminal, se propuso por primera vez la existencia de especies matalonitrénicas, aunque la naturaleza de las mismas no pudo ser determinada.

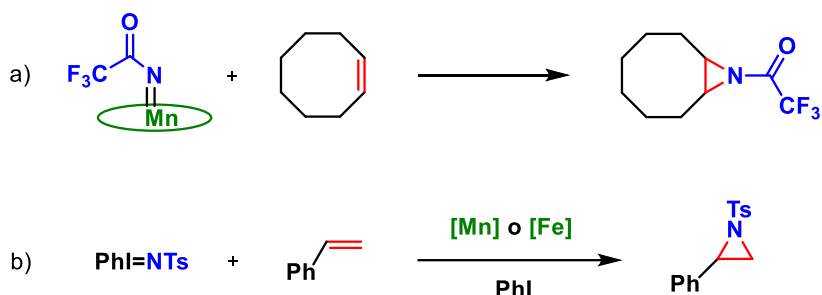
En 1982, Breslow y Sloan demostraron la capacidad de porfirinas de manganeso y de hierro para llevar a cabo la tosilamidación de ciclohexano, aunque con rendimientos bajos (Esquema 11). Este es el primer ejemplo descrito en la literatura en el que se usó $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos para la transferencia de este grupo mediante el concurso de complejos metálicos.⁴⁰ Posteriormente, estos complejos también resultaron activos en reacciones de amidación intramolecular, demostrando además la alta capacidad catalítica del complejo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en este tipo de reacciones.⁴¹

De forma paralela, estas porfirinas de Fe y Mn fueron utilizadas por otros investigadores como catalizadores en la síntesis de aziridinas. Estos complejos fueron descritos de manera simultánea por Groves y Mansuy mediante una transformación estequiométrica y otra catalítica respectivamente (Esquema 12).^{42, 43} En estos sistemas se observó además de manera marginal la formación de los productos de aminación alilílica para olefinas alquílicas.



Esquema 11. Tosilamidación de ciclohexano mediante transferencia de nitrenos catalizada por porfirinas de Fe y Mn.

A partir de estos trabajos pioneros en el campo, tanto las reacciones de aziridinación de olefinas como las de aminación de enlaces C-H mediante transferencia catalítica de grupos nitreno (catalizada por metales de transición) han sido extensamente exploradas.



Esquema 12. Aziridinación de olefinas mediada por complejos metálicos.

a) De manera estequiométrica. b) De manera catalítica.

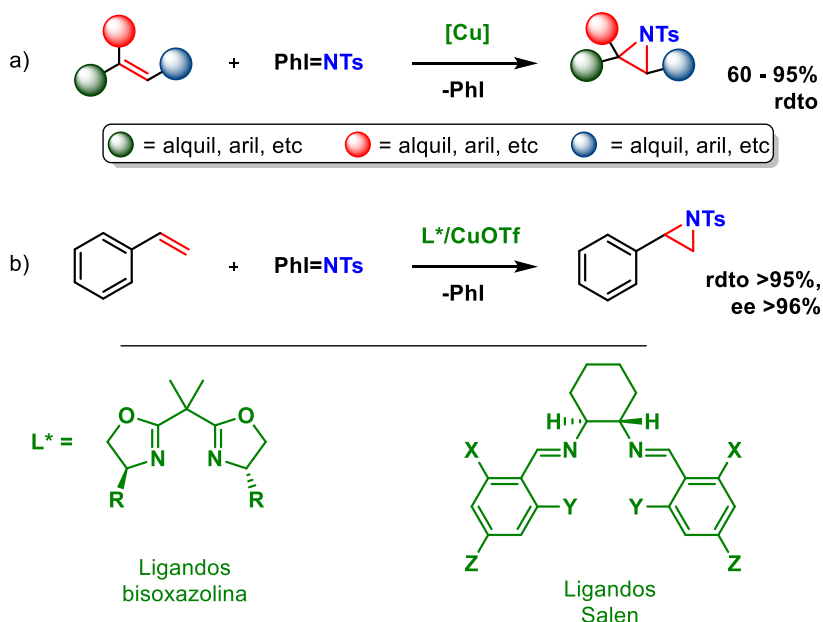
En la actualidad, se conocen ejemplos de tales sistemas catalíticos para la transferencia de grupos nitreno basados en metales de transición desde los grupos 6 al 11 de la tabla periódica, con excepción del tecnecio, renio, osmio y platino (Figura 7).^{20,44}

25 54.9 Mn Manganeso	26 55.8 Fe Hierro	27 58.9 Co Cobalto	28 58.7 Ni Níquel	29 63.5 Cu Cobre
43 (99) Tc Tecnecio	44 101.1 Ru Rutenio	45 102.9 Rh Rodio	46 106.4 Pd Paladio	47 107.9 Ag Plata
75 186.2 Re Renio	76 190.2 Os Osmio	77 192.2 Ir Iridio	78 195.1 Pt Platino	79 197.0 Au Oro

Figura 7. Metales descritos como catalizadores en reacciones de aziridinación de olefinas o inserción C-H.

A continuación, y por su relevancia en esta *Tesis Doctoral* se profundizará en el desarrollo histórico de los sistemas catalíticos basados en Cu(I) y Ag(I) para las reacciones de transferencia de grupos nitreno.

Tras el trabajo seminal de Kwart y Khan, no fue hasta el año 1991 cuando se produce un avance significativo en los sistemas catalíticos basados en Cu. Cuando Evans y sus colaboradores descubrieron la elevada actividad catalítica de las sales de Cu(I) frente a las porfirinas de Fe y Mn en una amplia variedad de sustratos, empleando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como precursor nitrénico (Esquema 13a).^{45,46} Además, este sistema mostró ser más selectivo que los descritos anteriormente, no observándose el producto de aminación alílica en ningún caso. La introducción de ligandos quirales por Evans y Jacobsen, permitió posteriormente y de manera paralela, llevar a cabo la versión asimétrica de esta reacción (Esquema 13b).^{47,48}

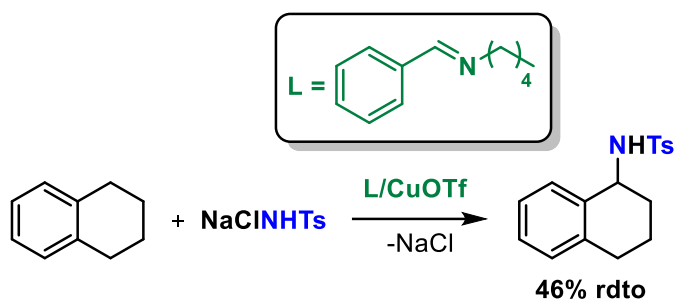


Esquema 13. a) Aziridinación de olefinas catalizada por sales de Cu(I). b) Aziridinación asimétrica de olefinas.

La aminación selectiva de enlaces C-H empleando Cu(I) fue descrita por primera vez por Taylor y sus colaboradores en 1998, empleando Cloramina-T como fuente de nitrenos y mezclas de ligandos nitrogenados y sales de Cu(I) (Esquema 14).⁴⁹

En cuanto a los sistemas catalíticos basados en Ag(I), su desarrollo comenzó con posterioridad al del cobre. En 2003 se describe el primer ejemplo

desarrollado por He y sus colaboradores,⁵⁰ empleando un complejo dinuclear de Ag con ligandos piridina capaces de efectuar la aziridinación de olefinas empleando PhI=NTs como fuente de nitrenos. Los rendimientos y selectividades obtenidos son comparables a aquellos obtenidos con sales de Cu(I) . Posteriormente, este mismo grupo describió la capacidad catalítica de mezclas de sales de Ag(I) y ligandos nitrogenados, para llevar la reacción de inserción del grupo nitreno en enlaces C-H de alcanos alifáticos.⁵¹

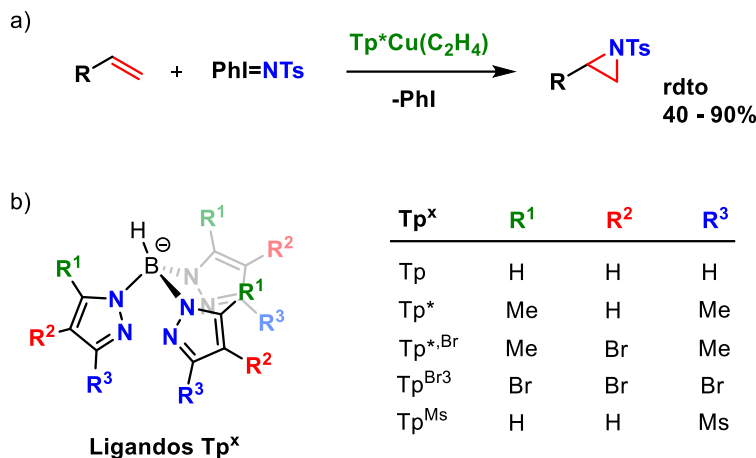


Esquema 14. Sulfonamidación de alcanos empleando Cu(I) .

1.8 Catalizadores Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) para la transferencia de nitrenos.

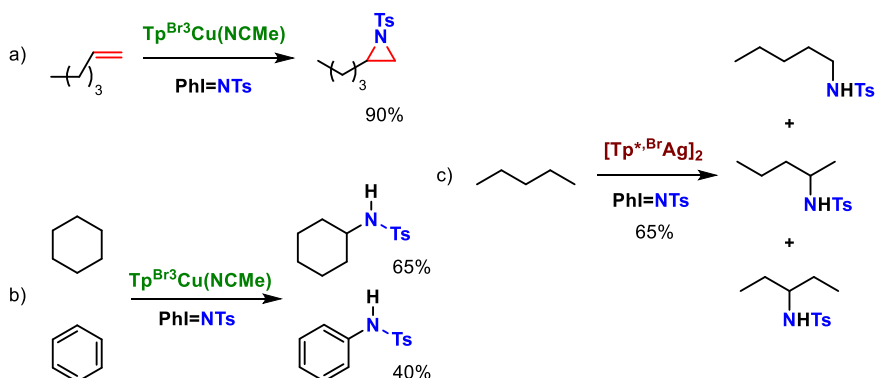
El empleo de complejos del tipo Tp^xCu para reacciones de transferencia catalítica de grupos nitreno comenzó en el año 1993, cuando Brookhart y colaboradores publicaron el uso del complejo $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ en reacciones de aziridinación de olefinas (Esquema 15a).⁵²

Como se observa en el esquema anterior, los ligandos Tp^x disponen de tres posiciones distintas en los anillos de pirazol que permiten albergar distintos grupos funcionales en sus posiciones y conferir, por tanto, distintas propiedades estéricas y electrónicas al centro metálico, y modular así con ello su reactividad (Esquema 15b).



Esquema 15. a) Aziridinación de olefinas empleando el complejo Tp^*Cu . b) Ligandos del tipo hidrottris(pirazolil)boratos (Tp^x).

Tomando este hecho como precedente, nuestro grupo de investigación se inició en el estudio de reacciones de transferencia de grupos nitreno catalizadas por complejos Tp^xCu a finales de la década de los 90, publicando sus primeros resultados de aziridinación de olefinas en 1997.⁵³ Posteriormente en 2003 se estudiaron distintos complejos Tp^xCu para esta reacción.⁵⁴ Entre todos los complejos de cobre empleados en estos estudios, fue el $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ el que presentaba mayor actividad catalítica hacia la aziridinación de olefinas no activadas, presentando más de un 90% de

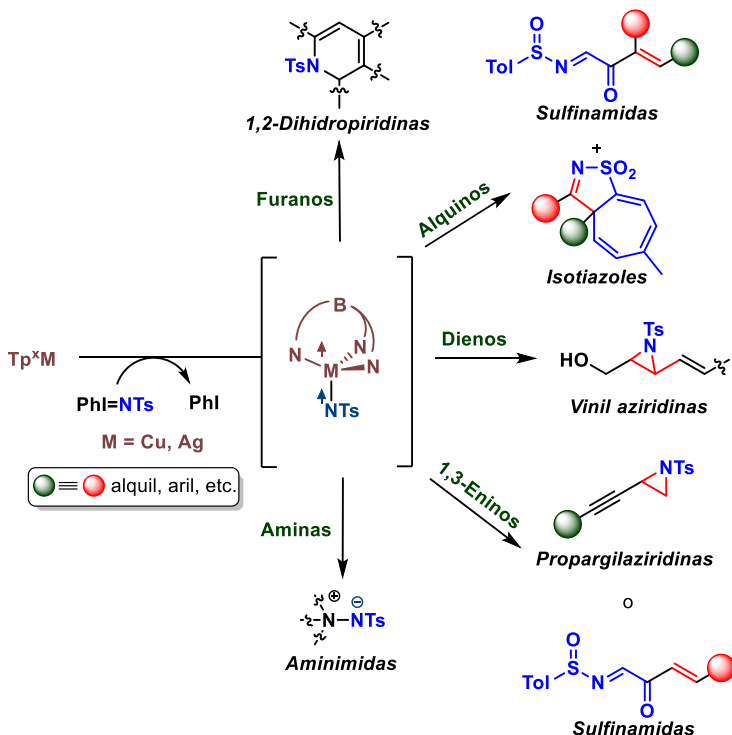


Esquema 16. a) Aziridinación de olefinas empleando el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. b) Inserción en enlaces C-H empleando el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. c) Inserción en enlaces C-H empleando el complejo $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

rendimiento para la aziridina derivada del 1-hexeno (Esquema 16a). Más tarde, este complejo fue también empleado en reacciones de inserción para la funcionalización de enlaces C-H en este caso de ciclohexano y benceno, generando las amidas derivadas en rendimientos moderados (Esquema 16b).^{55,56}

Nuestro grupo de investigación fue pionero en el empleo de complejos catalíticos del tipo Tp^XAg para la funcionalización de enlaces C-H de alcanos lineales (Esquema 16c). Cabe destacar la excelente actividad catalítica presentada por el complejo $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ en este tipo de transformaciones.⁵⁷

Estos complejos de Cu y Ag han sido además empleados como catalizadores para la síntesis de dihidropiridinas,^{58,59} la aziridinación quimio-, regio, y diastereoselectiva de dienoles,^{60,61} o la aminimidación de aminas (Esquema 17),⁶² todas ellas desconocidas hasta la fecha.



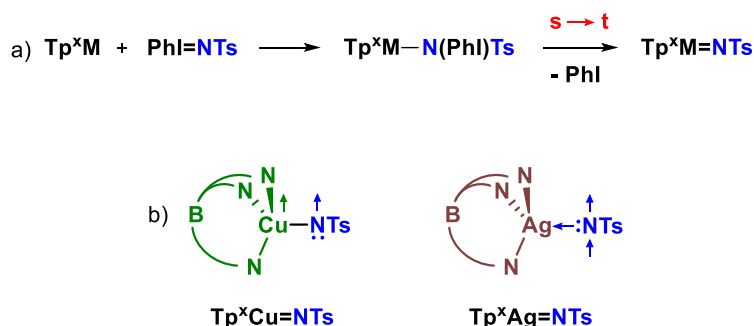
Esquema 17. Reacciones de transferencia de grupos nitreno para la síntesis de diversos compuestos orgánicos catalizada por complejos del tipo Tp^XM ($\text{M} = \text{Cu, Ag}$).

Posteriormente, nuestro grupo de investigación ha descrito la transferencia catalítica de nitrenos a alquinos o eninos catalizada por Tp^xM ($\text{M} = \text{Ag}, \text{Cu}$),^{63,64} obteniéndose en todos los casos productos novedosos no descritos con anterioridad en la bibliografía y de gran interés sintético.

1.8.1 Los intermedios $\text{Tp}^x\text{M}=\text{NTs}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

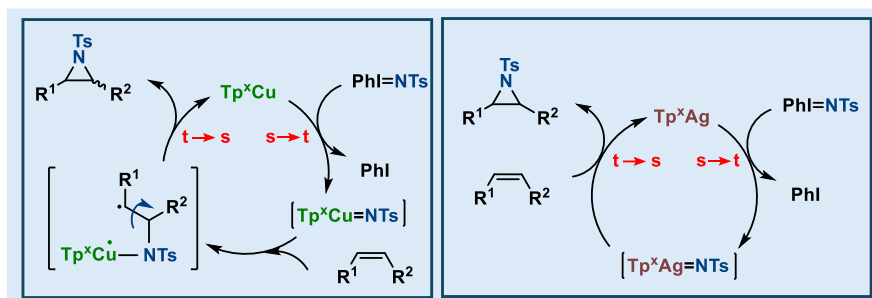
El estudio del mecanismo que rige la transferencia de nitrenos catalizada por los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Ag}, \text{Cu}$), ha sido analizado desde el punto de vista computacional por el Prof. Feliu Maseras.¹³ Estos estudios revelan que tras la coordinación del átomo de nitrógeno del iminoiodonano $\text{PhI}=\text{NTs}$ al centro metálico, se forma un complejo $\text{Tp}^x\text{M}-\text{N}(\text{PhI})\text{Ts}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) en el que se produce la disociación de una molécula de yodobenceno mediante la ruptura del enlace I-N y la formación del metalonitreno (Esquema 18a).

La especie $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{NTs}$ en su estado fundamental puede ser decrita como un nitreno diradical, donde el estado de oxidación de cobre es $\text{Cu}(\text{II})$. La oxidación del centro metálico por el ligando NR genera una especie con dos electrones desapareados, por lo que este nitreno radical se encuentra en un estado triplete, contando además con una importante densidad de espín sobre el metal. En cuanto a la especie $\text{Tp}^x\text{Ag}=\text{NTs}$, ésta se asemeja a un aducto de nitreno en estado triplete, donde el centro metálico se encuentra en un estado de oxidación cercano a $\text{Ag}(\text{I})$, y es el átomo de nitrógeno el que soporta principalmente el par de electrones desapareados (Esquema 18b).



Esquema 18. a) Formación de especies metalonitrénicas. b) Metalonitrenos de Tp^xCu y Tp^xAg .

Por lo tanto, y aunque ambas especies son metalonitrenos en estado triplete, su naturaleza es parcialmente distinta, hecho que se refleja en la reactividad. Por ejemplo, en reacciones de aziridinación de olefinas empleando estos complejos de cobre y plata, se observan diferencias significativas entre ambos catalizadores en cuanto a la retención estereoquímica de las olefinas de partida (Esquema 19).¹³ Atendiendo a los cálculos computacionales, este hecho se atribuye a los distintos perfiles energéticos de en las reacciones de aziridinación para las rutas singlete de capa cerrada, singlete de capa abierta y triplete para los sistemas de Cu y Ag, que dan lugar a distintos MECPs entre tales rutas.



Esquema 19. Mecanismo general de aziridinación de olefinas. Izquierda: reacción catalizada por complejos $Tp^X Cu$. Derecha: reacción catalizada por complejos $Tp^X Ag$.

Así, las especies metalonitrénicas de cobre siguen un mecanismo por pasos en el que la transformación de un intermedio radicalario metalonitreno-olefina puede darse, según el sustrato, pérdida parcial de la estequiometría de la olefina de partida. En este caso, el segundo MECP se da entre rutas triplete y singlete de capa abierta, y el grado de pérdida de la estequiometría inicial depende de si este MECP que conecta al intermedio radicalario con los productos es más o menos favorable que la barrera de rotación del enlace C-C. Este intermedio metalonitreno-olefina no se genera para las especies metalonitrénicas de plata, ya que el MECP que le permite acceder a la ruta de reacción de singlete de capa cerrada se encuentra antes de su formación, y por tanto el nitreno puede adicionarse al doble enlace de manera concertada, manteniendo la configuración estereoquímica de la olefina de partida.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Aunque existen diferencias electrónicas entre ambos intermedios metalonitrénicos, ambas especies tienen la capacidad de adicionarse a enlaces múltiples C-C, proceso de especial relevancia en este trabajo.

Bibliografía

- (1) Tiemann, F. Ueber die einwirkung von benzolsulfonsäurechlorid auf amidoxime. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162-4167.
- (2) *Reactive Intermediate Chemistry*; Moss, R. A.; Platz, M. S.; Jones Jr, M., Eds.; Wiley-Interscience: Hoboken, **2004**.
- (3) *Reactive intermediates in organic chemistry: Structure, Mechanism, and Reactions*; Singh, M. S., Eds.; John Wiley & Sons, **2014**.
- (4) Wigley, D. E. Organoimido complexes of the transition metals. *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, 239-482.
- (5) Badieli, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. Copper–nitrene complexes in catalytic C–H amination. *Angew. Chem., Int. Ed* **2008**, *47*, 9961-9964.
- (6) Sun, J.; Abbenseth, J.; Verplancke, H.; Diefenbach, M.; deBruin, B.; Hunger, D.; Würtele, C. J. vanSlageren, MC Holthausen, S. Schneider. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 1054-1059.
- (7) Carsch, K. M.; DiMucci, I. M.; Iovan, D. A.; Li, A.; Zheng, S.-L.; Titus, C. J.; Lee, S. J.; Irwin, K. D.; Nordlund, D.; Lancaster, K. M. Synthesis of a copper-supported triplet nitrene complex pertinent to copper-catalyzed amination. *Science* **2019**, *365*, 1138-1143.
- (8) Kuijpers, P. F.; van der Vlugt, J. I.; Schneider, S.; de Bruin, B. Nitrene radical intermediates in catalytic synthesis. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13819-13829.
- (9) Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I. O.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. Mechanism of cobalt (II) porphyrin-catalyzed C–H amination with organic azides: radical nature and H-atom abstraction ability of the key cobalt (III)–nitrene intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264-12273.
- (10) Iovan, D. A.; Betley, T. A. Characterization of iron-imido species relevant for N-group transfer chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1983-1993.
- (11) Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanovic-Burmazovic, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P. Characterization of porphyrin-Co (III)–‘nitrene radical’ species relevant in catalytic nitrene transfer reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468-5479.
- (12) Suarez, A. I. O.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. The radical mechanism of cobalt (II) porphyrin-catalyzed olefin aziridination and the importance of cooperative H-bonding. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697-5705.

- (13) Maestre, L.; Sameera, W.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. A general mechanism for the copper-and silver-catalyzed olefin aziridination reactions: concomitant involvement of the singlet and triplet pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.
- (14) King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. Catalytic C–H bond amination from high-spin iron imido complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917-4923.
- (15) Iluc, V. M.; Miller, A. J.; Anderson, J. S.; Monreal, M. J.; Mehn, M. P.; Hillhouse, G. L. Synthesis and characterization of three-coordinate Ni (III)-imide complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13055-13063.
- (16) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. Aziridination of alkenes and amidation of alkanes by bis (tosylimido) ruthenium (VI) porphyrins. A mechanistic study. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132.
- (17) Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. Terminal amido and imido complexes of three-coordinate nickel. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623-4624.
- (18) Grünwald, A.; Orth, N.; Scheurer, A.; Heinemann, F. W.; Pöthig, A.; Munz, D. An isolable terminal imido complex of palladium and catalytic implications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16228-16232.
- (19) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. Synthesis and Reaction of New type I–N ylide, n-Tosyliminoiodinane. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361-362.
- (20) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. Transition-metal-catalyzed aminations and aziridinations of C–H and C–C bonds with iminoiodinanes. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331-357.
- (21) Dauban, P.; Dodd, R. H. Iminoiodanes and C–N Bond Formation in Organic Synthesis. *Synlett* **2003**, *2003*, 1571-1586.
- (22) Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Taylor, P. C.; Mauger, H.; Vallée, Y. Can chloramine-T be a nitrene transfer agent? *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7453-7456.
- (23) Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. Nitrogen atom transfer to alkenes utilizing Chloramine-T as a nitrogen source. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309-312.
- (24) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. Bromamine-T: a superior source of nitrene for aziridination of olefins. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715-4716.
- (25) Simkhovich, L.; Gross, Z. Iron (IV) corroles are potent catalysts for aziridination of olefins by Chloramine-T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8089-8092.

- (26) van Leest, N. P.; van Der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. Catalytic Chemoselective Sulfimidation with an Electrophilic [CoIII (TAML)]–Nitrene Radical Complex. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 371-378.
- (27) Plietker, B.; Röske, A. Recent advances in Fe-catalyzed C–H aminations using azides as nitrene precursors. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 4188-4197.
- (28) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. N-Tosyloxycarbamates as a source of metal nitrenes: rhodium-catalyzed C–H insertion and aziridination reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
- (29) van Vliet, K. M.; Polak, L. H.; Siegler, M. A.; van der Vlugt, J. I.; Guerra, C. F.; de Bruin, B. Efficient copper-catalyzed multicomponent synthesis of N-acyl amidines via acyl nitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15240-15249.
- (30) Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. Nitrene chemistry in organic synthesis: still in its infancy? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395.
- (31) Davies, H. M.; Manning, J. R. Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. *Nature* **2008**, *451*, 417-424.
- (32) Wentrup, C. Carbenes and nitrenes: recent developments in fundamental chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11508-11521.
- (33) *Síntesis de aziridinas como precursores de 1, 3-dipolos en cicloadiciones de alto orden catalizadas por ácidos*; Cuesta Ortega, A., Eds.; Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias: Valladolid, **2023**.
- (34) Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. Aziridines in natural product synthesis. *Heterocycles in natural product synthesis* **2011**, 1-39.
- (35) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. A practical synthesis of (–)-oseltamivir. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239-3245.
- (36) Cardoso, A. L.; Pinho e Melo, T. M. Aziridines in formal [3+ 2] cycloadditions: synthesis of five-membered heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6479-6501.
- (37) *The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications*; Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., Eds.; John Wiley & Sons, **2013**.
- (38) Kwart, H.; Kahn, A. Copper-catalyzed decomposition of benzenesulfonyl azide in hydroxylic media. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951.
- (39) Kwart, H.; Khan, A. Copper-catalyzed decomposition of benzenesulfonyl azide in cyclohexene solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

- (40) Breslow, R.; Gellman, S. H. Tosylamidation of cyclohexane by a cytochrome P-450 model. *Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401.
- (41) Breslow, R.; Gellman, S. H. Intramolecular nitrene carbon-hydrogen insertions mediated by transition-metal complexes as nitrogen analogs of cytochrome P-450 reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729.
- (42) Groves, J. T.; Takahashi, T. Activation and transfer of nitrogen from a nitridomanganese (V) porphyrin complex. Aza analog of epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073-2074.
- (43) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. Iron-and manganese-porphyrin catalysed aziridination of alkenes by tosyl-and acyl-iminoiodobenzene. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- (44) *Stereoselective C–N Bond-Forming Reactions Through C (sp³)-H Bond Insertion of Metal Nitrenoids*; Dauban, P.; Rey-Rodriguez, R.; Nasrallah, A., Eds.; C-H Activation for Asymmetric Synthesis: Paris, **2019**.
- (45) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. Copper-catalyzed aziridination of olefins by (N-(p-toluenesulfonyl) imino) phenyliodinane. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746.
- (46) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. Development of the copper-catalyzed olefin aziridination reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- (47) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. Bis (oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the enantioselective aziridination of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- (48) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. Asymmetric alkene aziridination with readily available chiral diimine-based catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- (49) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C.; Challenger, S.; Derrick, A. M. A simple copper catalyst for both aziridination of alkenes and amination of activated hydrocarbons with chloramine-T trihydrate. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.
- (50) Cui, Y.; He, C. Efficient aziridination of olefins catalyzed by a unique disilver (I) compound. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202-16203.

- (51) Li, Z.; Capretto, D. e. A.; Rahaman, R.; He, C. Silver-Catalyzed Intermolecular Amination of C–H Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184-5186.
- (52) Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. A copper (I) catalyst for carbene and nitrene transfer to form cyclopropanes, cyclopropenes, and aziridines. *Organometallics* **1993**, *12*, 261-262.
- (53) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. Substituent effects on the reaction rates of copper-catalyzed cyclopropanation and aziridination of para-substituted styrenes. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.
- (54) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. Copper-homoscorpionate complexes as very active catalysts for the olefin aziridination reaction. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256.
- (55) Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Cyclohexane and Benzene Amination by Catalytic Nitrene Insertion into C–H Bonds with the Copper-Homoscorpionate Catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079.
- (56) Frutos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Facile Amine Formation by Intermolecular Catalytic Amidation of Carbon–Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.
- (57) Gomez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Easy alkane catalytic functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.
- (58) Frutos, M. R.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Selective synthesis of N-substituted 1, 2-dihydropyridines from furans by copper-induced concurrent tandem catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600-4607.
- (59) Maestre, L.; Frutos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Copper-Catalyzed Nitrene Transfer as a Tool for the Synthesis of N-Substituted 1, 2-Dihydro-and 1, 2, 3, 4-Tetrahydropyridines. *Organometallics* **2012**, *31*, 7839-7843.
- (60) Llaveria, J.; Beltran, A.; Sameera, W.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Maseras, F.; Perez, P. J. Chemo-, regio-, and stereoselective silver-catalyzed aziridination of dienes: scope, mechanistic studies, and ring-opening reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342-5350.

- (61) Llaveria, J.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Pérez, P. J. Efficient Silver-Catalyzed Regio- and Stereospecific Aziridination of Dienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092-7095.
- (62) Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó.; Escofet, I.; Sameera, W.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Perez, P. J. Functional-group-tolerant, silver-catalyzed N–N bond formation by nitrene transfer to amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2216-2223.
- (63) Rodríguez, M. R.; Beltrán, Á.; Mudarra, Á. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Catalytic nitrene transfer to alkynes: a novel and versatile route for the synthesis of sulfinamides and isothiazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842-12847.
- (64) Rodríguez, A. M.; Molina, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Copper-Catalyzed Selective Pyrrole Functionalization by Carbene Transfer Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1998-2004.

Capítulo I

Síntesis de Aziridinas Fluoradas mediante Transferencia de Nitrenos a Olefinas Fluoradas

Introducción



1.1 Importancia de los compuestos organofluorados.

La química de los compuestos organofluorados se ha convertido en las dos últimas décadas en un campo fundamental de investigación y desarrollo. Algunas propiedades del flúor¹ confieren a los compuestos que los posee unas propiedades físico-químicas muy particulares. El flúor es el elemento más electronegativo de la Tabla Periódica. Cuando un átomo de flúor se une a uno de carbono, ambos forman el enlace químico más fuerte conocido, y esto hace que la incorporación del flúor sea atractiva para el desarrollo de productos farmacéuticos y otros compuestos de gran interés práctico. El enlace C-F está muy polarizado y además gana estabilidad debido a la componente polar resultante entre $C^{\delta+}$ y $F^{\delta-}$. Esta polaridad inhibe la donación de pares de electrones solitarios del flúor; en general, se puede considerar a éste como un grupo o sustituyente coordinante débil. Por otro lado, el enlace C-F también presenta interacciones electrostáticas con otros enlaces vecinos o con pares de electrones no compartidos.

La introducción de átomos de flúor en compuestos mediante grupos como -F, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, se ha convertido en una de las estrategias más populares en química médica.²⁻⁴ El aislamiento de productos naturales y la

síntesis de compuestos con átomos de flúor en su estructura química ha supuesto uno de los desafíos más relevantes en este campo, desde que la fludrocortisona (Figura 1) fuese descrita como el primer producto que contenía átomos de flúor con propiedades anti-inflamatorias y actividad glucocorticoide.⁵ Este descubrimiento supuso el inicio del desarrollo de nuevos compuestos fluorados que presentasen actividad médica similar o mejorada respecto a los derivados no fluorados.

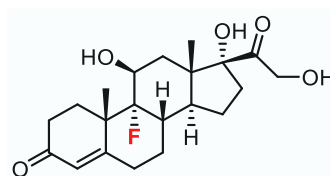


Figura 1. Estructura de la fludrocortisona.

Posteriormente, Heidelberg y colaboradores demostraron a mediados del siglo XX las propiedades del 5-fluorouracilo para actuar como antimetabolito natural del uracilo.⁶ Este hecho ponía de manifiesto la capacidad antitumoral de un compuesto fluorado frente a su homólogo no fluorado. Numerosos estudios realizados posteriormente han demostrado que muchos de los derivados del 5-fluorouracilo también muestran capacidad antitumoral, inhibiendo ciertas transformaciones producidas en el organismo a nivel enzimático debido a mutaciones producidas en el organismo por agentes externos.⁷

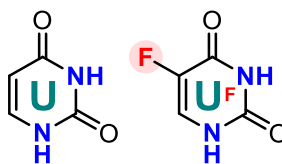
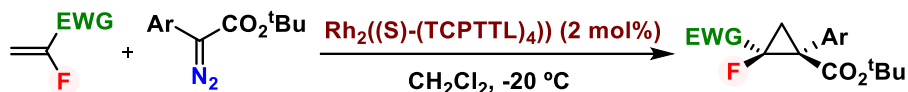


Figura 2. A la izquierda: estructura del Uracilo. A la derecha: estructura del 5-fluorouracilo.

1.1.1 Anillos de tres miembros fluorados.

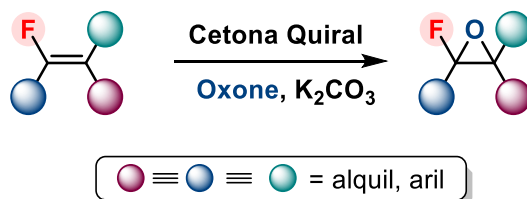
En una reciente revisión sobre anillos de tres miembros fluorados realizada por Charette y Jubault⁸ pueden encontrarse muy pocos ejemplos de la síntesis de ciclopropanos mono-, di- y trifluorados (Esquema 1). Éstos se obtienen mediante reacciones de transferencia de carbenos a olefinas fluoradas con complejos basados en Rh como catalizadores (en el caso de

los ciclopropanos monofluorados), o mediante rutas sintéticas no catalíticas en el caso de los ciclopropanos di- y trifluorados.



Esquema 1. Síntesis general de ciclopropanos fluorados via transferencia de carbenos mediada por Rh descrita por Charette y Jubault.

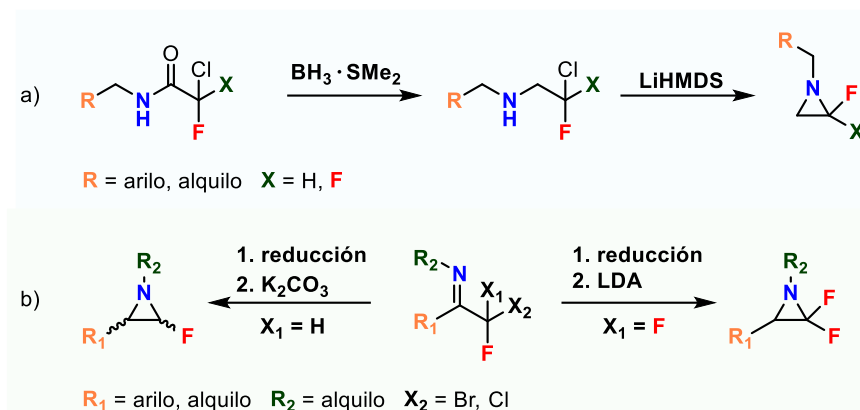
En cuanto a la síntesis de epóxidos fluorados, existen bastantes ejemplos en bibliografía para su síntesis. Uno de los más conocidos es el descrito por Shi en 2009,⁹ donde se describe la epoxidación asimétrica de varias olefinas fluoradas usando cetonas quirales como catalizadores y oxone como fuente del grupo oxo, obteniéndose en la mayoría de los casos epóxidos en altos rendimientos y elevados excesos enantioméricos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de epóxidos fluorados descrita por Shi.

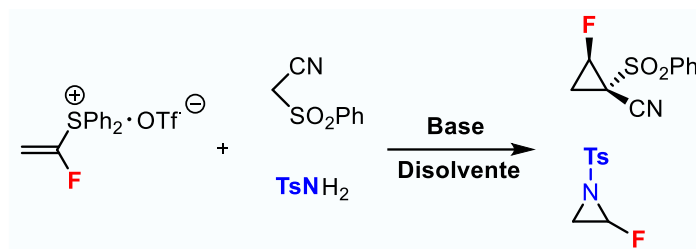
La síntesis catalítica de aziridinas fluoradas ha sido mucho menos estudiada que la de sus homólogos (ciclopropanos y epóxidos), si bien existen varios ejemplos de su formación mediante rutas sintéticas, como se describe en los trabajos realizados por De Kimpe^{10,11} o Hanamoto.¹²

De Kimpe y colaboradores describieron en 2007 dos metodologías sencillas para la formación de aziridinas mono- y difluoradas. En estos sistemas se produce el cierre del anillo bien de cloroaminas o de cetiminas fluoradas en condiciones reductoras (Esquema 3).



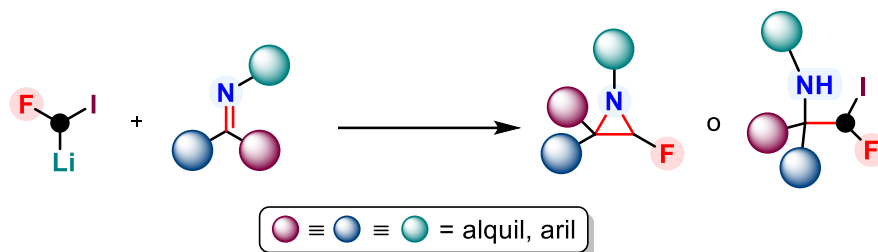
Esquema 3. Síntesis de aziridinas fluoradas descrita por De Kimpe: a) mediante cierre de cloroaminas fluoradas; b) mediante reducción de difluoroquetiminas y posterior cierre del anillo.

Por otra parte, Hanamoto y colaboradores publican la síntesis de ciclopropanos y aziridinas monofluoradas usando distintas sales como fuente de átomos de flúor. La sal fluorada más empleada en este sistema, α -fluorovinilsulfonio, se prepara a partir de 1-fluorovinilmetildifenilsilano en dos pasos de reacción, obteniéndose con altos rendimientos (Esquema 4).



Esquema 4. Sistema descrito por Hanamoto para la síntesis de aziridinas fluoradas.

En 2019, Pace describe la síntesis quimioselectiva de epóxidos y aziridinas fluoradas a través de la adición de compuestos fluorolitiados a compuestos carbonílicos (Esquema 5).¹³ El reactivo litiado más utilizado en esta transformación es el LiCHIF, que se forma mediante la desprotonación de fluoroiodometano utilizando una amida de litio como base.

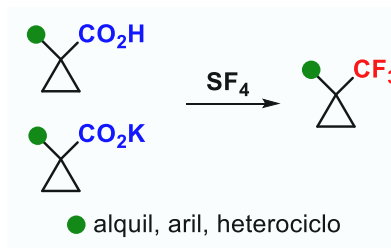


Esquema 5. Síntesis general de aziridinas fluoradas descrita por Pace.

1.1.2 Anillos de tres miembros con grupos alquil-fluorados.

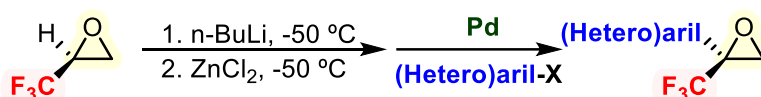
Uno de los pocos sistemas descritos para obtener anillos de tres miembros fluorados se debe a Tilley y colaboradores, usando reacciones de 1,3-γ-silil-eliminaciones en sistemas catiónicos deficientes en electrones.¹⁴

Otro de los ejemplos más destacados y recientes para la síntesis de ciclopropanos alquil-fluorados, es el publicado por Mykhailiuk, que emplea la reacción de desoxifluoración de ácidos ciclopropanoicos o sus sales con tetrafluoruro de azufre. Este proceso da lugar a rendimientos elevados en condiciones suaves de reacción (Esquema 6).¹⁵



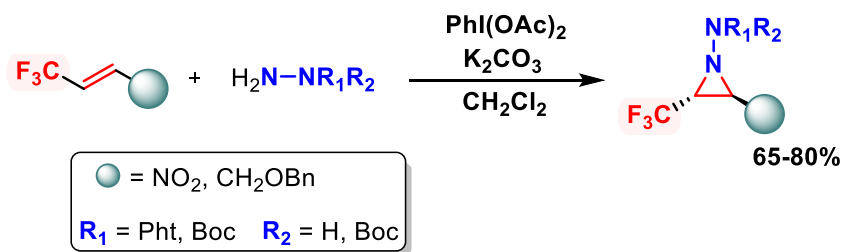
Esquema 6. Síntesis de trifluoroalquilciclopropanos descrita por Mykhailiuk.

Aunque los ciclos alquil-fluorados de tres miembros más estudiados son los ciclopropanos, existen también ejemplos descritos para epóxidos fluorados análogos. Entre ellos destaca el propuesto por Buchwald en el que se describe la síntesis de alcoholes terciarios bencílicos CF₃-sustituídos de manera enantioselectiva catalizada por Pd.¹⁶ En este caso la importancia radica en la síntesis de estos compuestos con quiralidad y en altos rendimientos (Esquema 7).



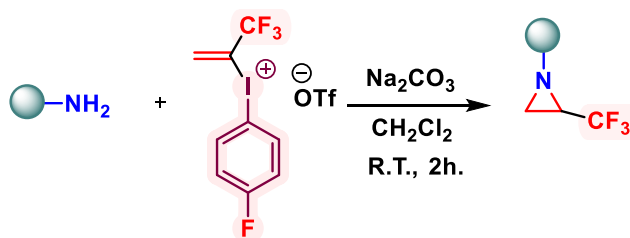
Esquema 7. Síntesis enantioselectiva de trifluoro-alquilepóxidos descrita por Buchwald.

En 2012, Milcent publicó la síntesis de N-aminoaziridinas alquil-fluoradas.¹⁷ En este trabajo se desarrolló una metodología sintética no catalítica para la obtención de aziridinas alquil-fluoradas mediante la interacción entre el trifluorometilpropeno correspondiente y la amina seleccionada junto al yodofenil-diacetato. Estas reacciones ocurren en presencia de una base y en condiciones suaves de reacción (Esquema 8).



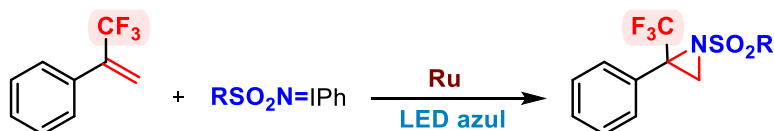
Esquema 8. Síntesis de aziridinas alquil-fluoradas desarrollada por Milcent y colaboradores.

Otro de los procesos relativamente sencillos, en términos sintéticos, para la obtención de aziridinas alquil-fluoradas es el descrito por Nývák y colaboradores.¹⁸ En este caso, a través de la interacción entre una amina y especies de alqueniliodonio hipervalentes altamente reactivas, y en condiciones suaves de reacción y ausencia de catalizador, se prepararon distintas trifluoro-alquilaziridinas en altos rendimientos (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de aziridinas alquil-fluoradas descrita por Novák.

Por último, atendiendo a las transformaciones más recientes para la síntesis de aziridinas alquil-fluoradas, el grupo de investigación de Koenigs ha desarrollado un nuevo sistema catalítico que opera bajo condiciones de reacción fotoquímicas (Esquema 10). Esta metodología consiste en la transferencia de grupos nitreno a olefinas alquilfluoradas utilizando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos y en presencia de Ru. Las reacciones transcurren hacia la formación del producto deseado gracias a la irradiación con luz LED azul a la mezcla de reacción, si bien es destacable que no se proponen intermedios del tipo metalonitrénico.



Esquema 10. Síntesis de aziridinas alquilfluoradas mediante la metodología desarrollada por Koenigs y colaboradores.

Tras realizar una amplia búsqueda bibliográfica acerca de las reacciones de transferencia de nitreno a sustratos de distinta naturaleza, y con el objetivo de superar nuevos desafíos y ampliar el estudio en este campo, no se han encontrado ejemplos de reacciones de transferencia catalítica de grupos nitreno a olefinas fluoradas. Teniendo en cuenta la importancia e interés que los compuestos fluorados tienen en la actualidad,^{19,20} el **Capítulo 1** de esta Tesis Doctoral versará sobre el desarrollo de un nuevo sistema catalítico que permita la obtención de aziridinas fluoradas en altos rendimientos y condiciones de reacción suaves mediante reacciones de transferencia de grupos nitreno a olefinas fluoradas.

Objetivo

Dada la ausencia de ejemplos de sistemas catalíticos para la aziridinación de olefinas fluoradas mediante transferencia de nitrenos, el objetivo de este *Capítulo* se centra en el desarrollo de un sistema catalítico para la funcionalización de olefinas fluoradas mediante esta estrategia, usando complejos del tipo $\text{Tp}^{\text{x}}\text{M}$ (Tp^{x} = ligandos hidrotspirazolilborato; M = Cu, Ag) como potenciales catalizadores.

Resultados y Discusión

3.1 Transferencia del grupo nitreno a (1-fluorovinil)benceno.

Para iniciar este estudio se seleccionó como olefina modelo ((1-fluorovinil)benceno) y como catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (Figura 3), dada su ya demostrada elevada actividad catalítica en reacciones de transferencia de nitrenos a otros sustratos insaturados.²¹⁻²⁵ La selección del sustrato modelo responde a su simplicidad, con el átomo de F en la posición α . Además, el grupo fenilo aporta densidad electrónica al doble enlace, que compensa el carácter electrón atractor que presenta el átomo de flúor.

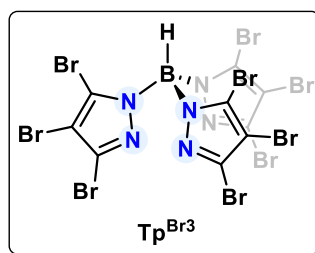
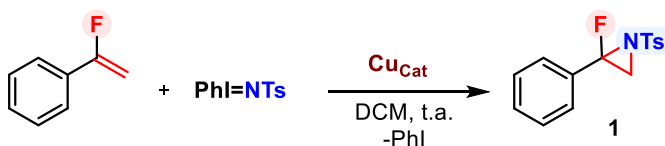


Figura 3. Estructura del ligando Tp^{Br_3} .

La reacción catalítica se muestra en el Esquema 11. La metodología empleada consistió en disolver el catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en DCM (rigurosamente seco) y adicionar a continuación la olefina fluorada. Posteriormente se incorporó al medio de reacción el precursor nitrenico ($\text{PhI}=\text{NTs}$) en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó $\text{PhI}=\text{NTs}$ en suspensión (3.5 h). Para asegurar la estabilidad del catalizador, que puede oxidarse en presencia de O_2 , así como las condiciones anhidras, en este sistema se utilizan técnicas de Schlenk y condiciones de atmósfera inerte.



Esquema 11. Reacción para la transferencia de nitreno a (1-fluorovinil)benceno.

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo se analizó por RMN de ^1H (Figura 4). En el espectro obtenido se observaron dos señales en forma de doblete de dobletes (*dd*) a desplazamientos químicos típicos de protones correspondientes al anillo de aziridinas (2.2 – 3.8 ppm). Además, pueden observarse las señales características en la zona aromática correspondiente al grupo *Ts* (aproximadamente a un desplazamiento químico de 7.2 y 7.8 ppm) y una señal a 2.4 ppm que se corresponde con el metilo del grupo *Ts*. La reacción es selectiva hacia la formación de la aziridina fluorada, observándose en el espectro de RMN además una señal ancha correspondiente a TsNH_2 ($\delta = 4.75$ ppm), que se genera como subproducto por la interacción del $\text{PhI}=\text{NTs}$ con agua residual. A pesar de que la olefina se adiciona en exceso, se elimina junto con el disolvente al evaporar bajo presión reducida.

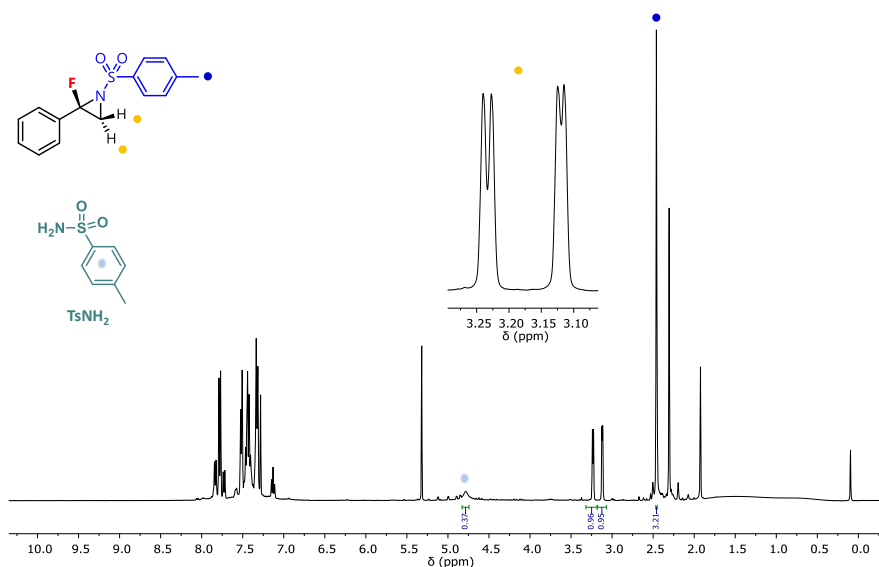


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del crudo de la reacción de (1-fluorovinil)benceno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

El residuo se analizó paralelamente por RMN de ^{19}F para confirmar la presencia de flúor (Figura 5). En el espectro se observa la señal correspondiente a un producto mayoritario en forma de singlete ancho a un desplazamiento de -139.42 ppm.

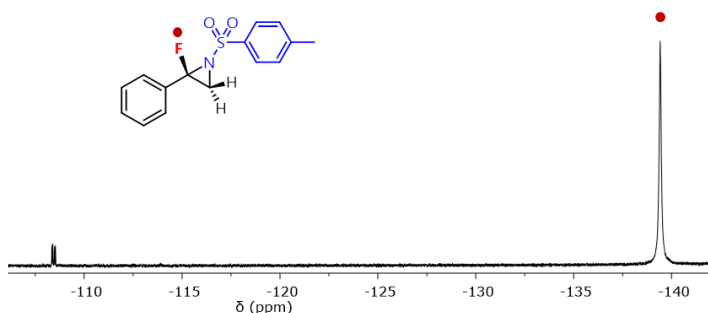


Figura 5. Espectro de RMN de ^{19}F (400 MHz, CD_2Cl_2) del crudo de reacción de (1-fluorovinil)benceno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

En una primera aproximación, la purificación de la aziridina fluorada (**1**) se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla *n*-pentano/EtOAc como fase móvil en relación volumétrica 5:1, aunque no se consiguió aislar debido a la descomposición del producto. De nuevo, se intentó la purificación por cromatografía en columna, con gel de sílice dopada con NEt_3 (3%), utilizando alúmina neutra o C_{18} (fase reversa) como fases estacionarias, pero de la misma forma que ocurría con el gel de sílice, se obtuvieron productos derivados de la descomposición de la aziridina correspondiente. Finalmente, se consiguió el aislamiento de la aziridina pura mediante disolución en *n*-hexano, donde la aziridina fluorada se separa de la TsNH_2 y del catalizador. Además, otra de las observaciones a tener en cuenta durante el proceso de purificación es que la aziridina fluorada no puede estar en contacto con el vidrio, pues interacciona con él.

Dado que el producto **1** no está descrito en la bibliografía, se realizó un análisis completo de RMN. En el espectro de RMN de ^1H del producto **1** se aprecian dos señales pertenecientes a la aziridina a 3.18 y 3.11 ppm respectivamente (Figura 6), además de las señales características del grupo Ts: singlete a 2.44 ppm (Me) y los protones aromáticos que aparecen como dobletes a 7.33 y 7.72 ppm.

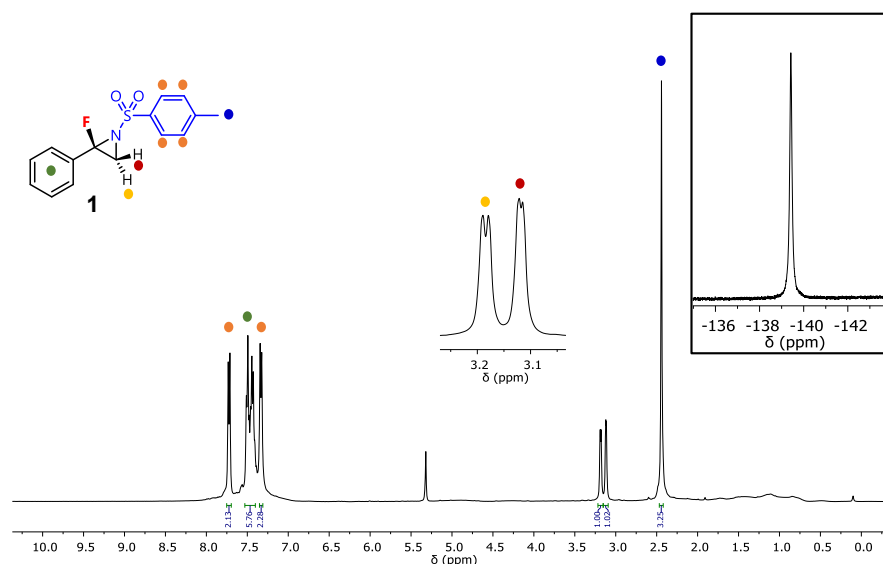


Figura 6. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) y ^{19}F (376 MHz, CD_2Cl_2) de la aziridina **1**.

El espectro de RMN de ^{19}F muestra un singlete ancho a -139.42 ppm que se corresponde con el único flúor que alberga el producto final (Figura 6). Para la asignación completa de las señales de ^{13}C se realizaron experimentos de g-COSY, g-HSQC, g-HMBC y NOESY. La composición química del producto final se analizó además por HRMS-ESI. En la Figura 7 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ correspondiente a **1**.

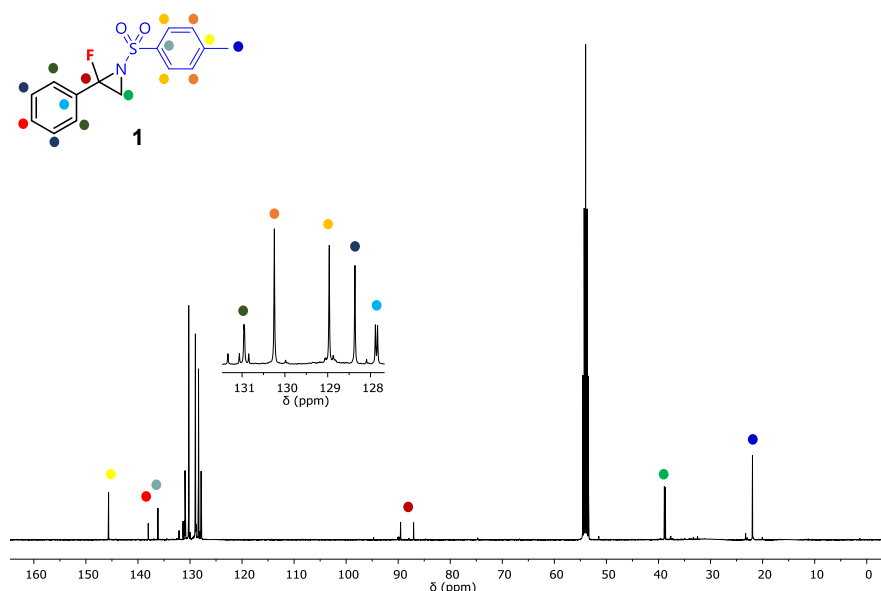


Figura 7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) de **1**.

3.2 Optimización de la reacción catalítica.

3.2.1 Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas.

Si bien los resultados obtenidos con $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ con la olefina de referencia fueron muy buenos, se decidió evaluar la actividad catalítica de una serie de sales metálicas y complejos basados en Cu, Ag y Au en dicha reacción (Figura 8). Se seleccionaron sales metálicas como AlCl_3 , $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ o ZnCl_2 ,²⁶ CuI , $\text{Cu}(\text{acac})_2$,²⁷ un complejo de Co con ligando porfirina,²⁸ y algunos complejos basados en el grupo 11 con ligandos del tipo IPr ,²⁹ y del tipo trispirazoliborato,^{21,30,31} que han sido descritos como catalizadores en reacciones de transferencia de nitrenos.

Las sales de Zn, Fe y Al catalizan la reacción generando **1** en rendimientos entre el 7 y el 35%, mientras que el CuI o el $\text{Cu}(\text{acac})_2$, descrito por Evans en su trabajo seminal de aziridinación de olefinas,²⁷ mejora ligeramente esos resultados. El complejo basado en Co con ligando porfirina es muy poco activo, dando lugar a la formación de **1** en un 6%.²⁸

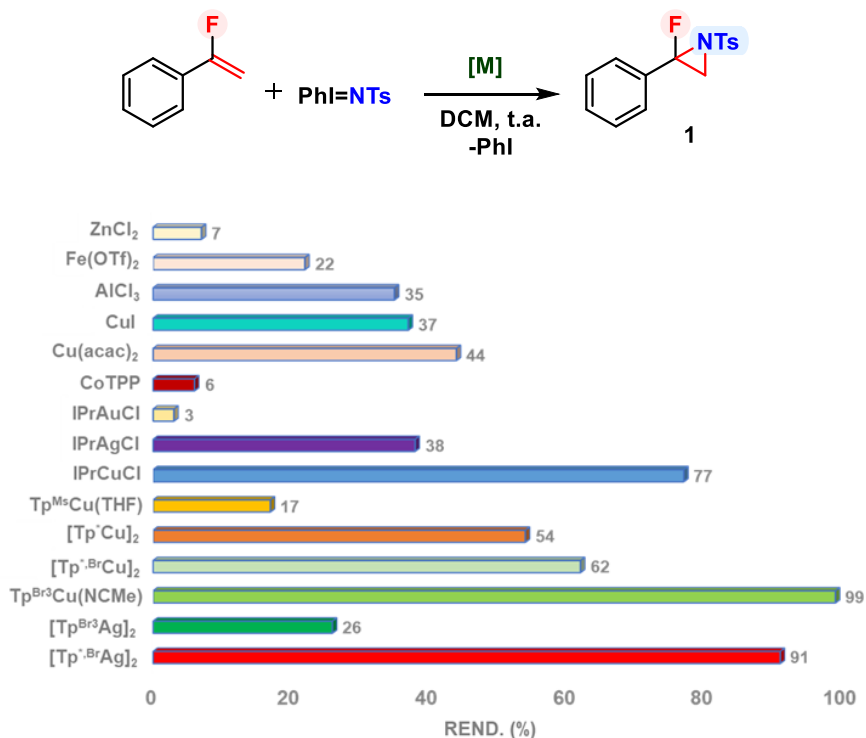


Figura 8. Resultados de la reacción de transferencia de grupos nitreno a (1-fluorovinil)benceno catalizada por diferentes fuentes metálicas. a) Condiciones de reacción: 5 mol% de catalizador, 0.2 mmol de $\text{PhI}=\text{NTs}$ y 5 equiv. de olefina fluorada, en 6 mL de DCM rigurosamente seco a temperatura ambiente durante 2h. b) Rendimiento determinado por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

En cuanto a la serie de complejos IPrMCl seleccionada para este estudio, el complejo de Au es del todo ineficiente, y sus homólogos de Ag y Cu proporcionaron **1** en rendimientos del 38% y un 77%. Estos resultados se corresponden con el orden de reactividad propuesto previamente para esta familia de catalizadores en la aziridinación de olefinas.²⁹

La serie de complejos de Cu con ligandos del tipo hidrotrospirazoliborato generaron el producto **1** desde un 17% para el ligando Tp^{Ms} hasta un rendimiento cuantitativo con $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, mientras que el catalizador con ligando Tp^* indujo un 55% de rendimiento. Conviene mencionar que las agrupaciones Tp^xM son las encargadas de interactuar con el precursor nitrénico, ya sea desde una especie binuclear $[\text{Tp}^x\text{M}]_2$ o

desde aductos mononucleares $\text{Tp}^{\text{X}}\text{ML}$.³² Estos tres resultados mostrados anteriormente demuestran la influencia del ligando hidrotrospirazoliborato en esta transformación.

Los ligandos Tp^* , $\text{Tp}^{*,\text{Br}}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ son muy similares en lo que a impedimento estérico se refiere, como indica la diastereoselectividad inducida en reacciones de ciclopropanación de olefinas.^{33,34} Como evidencia adicional, los valores de referencia del $\%V_{\text{Bur}}$ para ligandos del tipo Tp^{X} en los casos de Tp^*Cu y $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ son respectivamente 54.7% y 56.2%. Además, la diferencia en la reactividad de ambas especies también está relacionada con efectos electrónicos. Los valores de $\nu(\text{CO})$ en los correspondientes complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}(\text{CO})$ son 2056 (Tp^*), 2073 ($\text{Tp}^{*,\text{Br}}$) y 2107 cm^{-1} ($\text{Tp}^{\text{Br}3}$).³⁵ La baja densidad electrónica del centro metálico en este último mejora la electrofilia del intermedio Cu-nitreno, lo que favorece la reacción de aziridinación. Por el contrario, el bajo rendimiento obtenido para el catalizador basado en el ligando Tp^{Ms} no puede ser explicado por efectos electrónicos, ya que el centro metálico de Cu presenta una menor densidad electrónica comparado con el Tp^* ($\nu(\text{CO})$ para $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{CO}) = 2079 \text{ cm}^{-1}$).³⁵ De hecho, los resultados obtenidos en las diversas reacciones catalíticas llevadas a cabo con el ligando Tp^{Ms} muestran una baja actividad catalítica.

En cuanto a los resultados obtenidos con Ag, el complejo con ligando $\text{Tp}^{*,\text{Br}}$ favorece la formación del producto **1** hasta un 91%, mientras que el complejo con el ligando $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ da lugar a la formación de **1** en un 26%.

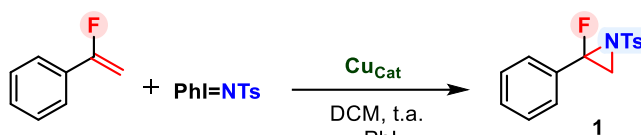
A partir de los resultados anteriores se decidió continuar el estudio catalítico con olefinas fluoradas empleando los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$, debido a la excelente actividad que presentan para la formación de **1**.

3.2.2 Optimización de las condiciones de reacción.

Se estudiaron otras variables que afectan a la reacción como la temperatura, el disolvente o la relación estequiométrica [Catalizador]:[Fuente de Nitreno]:[Olefina Fluorada], obteniendo los resultados que se recogen en la Tabla 1.

- a) Temperatura. A una temperatura de 0 °C el rendimiento de la reacción baja hasta el 51% (entrada 2), mientras que a 40 °C el rendimiento sube hasta un 70% (entrada 3). Al seguir aumentando la temperatura se observó la descomposición parcial de los productos obtenidos hacia especies no identificadas.
- b) Carga de catalizador. En la entrada 4 se recoge el resultado obtenido cuando se aumenta la carga del catalizador hasta el 10%, lo que apenas modifica el rendimiento
- c) Relación PhI=NTs:Olefina. Se ha estudiado el efecto de la concentración de olefina usando el doble de cantidad de olefina fluorada (entrada 5), así como la quinta parte (entrada 6). La adición del doble de cantidad de olefina fluorada no parece necesaria puesto que la conversión obtenida es total, tal y como ocurría en la reacción modelo (entrada 1). Por otro lado, cuando la cantidad de olefina fluorada es 5 veces menor, la conversión obtenida es del 5%.
- d) Disolvente. El empleo de otros disolventes de reacción (entradas 7–8) condujo a peores resultados comparados con DCM.
- e) Precursor Nitrénico. Se emplearon otros precursores nitrénicos como la Cloramina-T o mezclas de TsNH₂ y oxidantes de yodo(III) (para generar la fuente de nitrenos *in situ*), pero no igualaron los resultados obtenidos con PhI=NTs.

Tras estos resultados, las condiciones óptimas de reacción con catalizador de cobre son las siguientes: Tp^{Br3}Cu(NCMe) como catalizador, DCM como disolvente y PhI=NTs como fuente de nitreno, realizándose la reacción a temperatura ambiente y en una relación estequiométrica [Cat]:[PhI=NTs]:[Olefina Fluorada] = 1:20:100.

Tabla 1. Estudio de condiciones de reacción.^[a]

Entr.	Cat. mol(%)	Olefina Fluorada (equiv)	T (°C)	disolv.	Fuente Nitrenos	conv. (%) ^[c]
1	5	5	t.a.	DCM	PhI=NTs	99
2	5	5	0	DCM	PhI=NTs	51
3	5	5	40	DCM	PhI=NTs	77
4	10	5	t.a.	DCM	PhI=NTs	98
5	5	10	t.a.	DCM	PhI=NTs	99
6	5	1	t.a.	DCM	PhI=NTs	<5
7	5	5	t.a.	DCE	PhI=NTs	47
8	5	5	t.a.	MeCN	PhI=NTs	56
9	5	5	t.a.	DCM	"in situ"	<5
10	5	5	t.a.	DCM	4 porciones	42
11	5	5	t.a.	DCM	Cloramina-T	21
12	-	5	t.a.	DCM	PhI=NTs	n.d. ^[d]

^[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de PhI=NTs, 6 mL de disolvente, 4h.

^[b]Determinado por RMN de ¹H. ^[c]Basado en la cantidad inicial de PhI=NTs. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto corresponde a TsNH₂.

^[d]Formación de producto no detectada por RMN de ¹H.

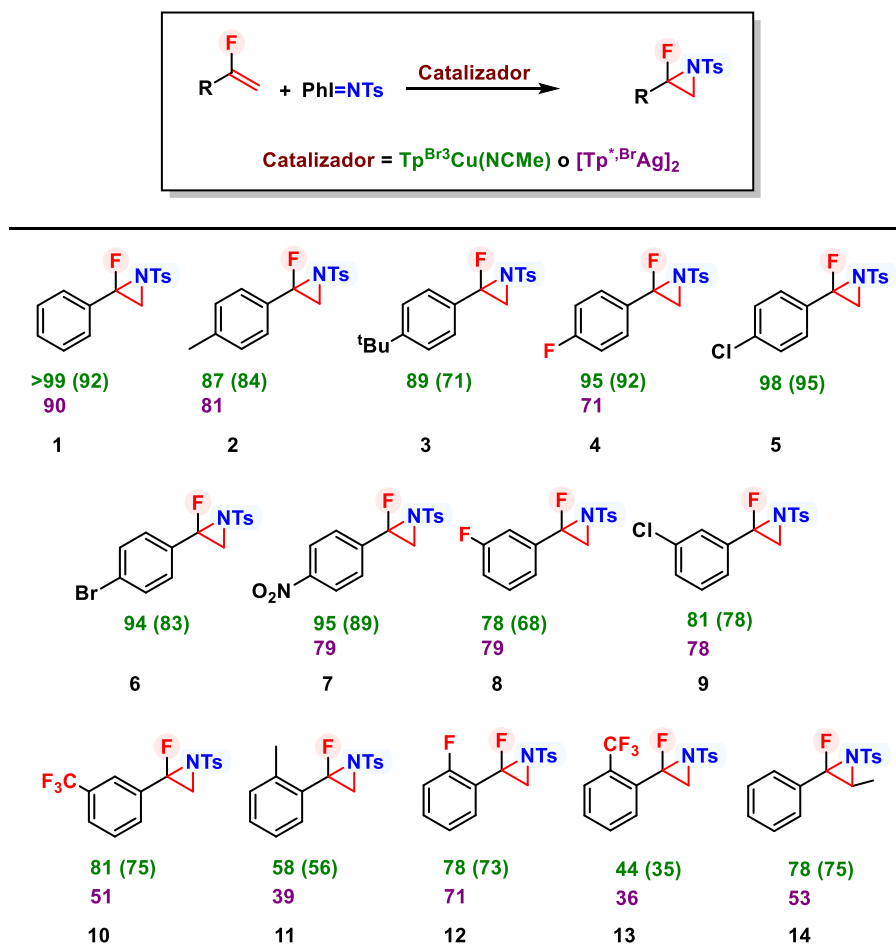
3.3 Extensión de la metodología a otras olefinas fluoradas.

3.3.1 Olefinas α -fluoradas.

Se ha estudiado un grupo de 26 olefinas fluoradas en la posición bencílica, que han sido previamente sintetizadas al no ser comerciales (ver *Métodos Experimentales*). En los Esquemas 12 y 13 se muestra el conjunto de aziridinas fluoradas obtenidas empleando las condiciones optimizadas de reacción utilizando los catalizadores $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$. La mayoría de las aziridinas fluoradas han sido purificadas, aisladas y caracterizadas por

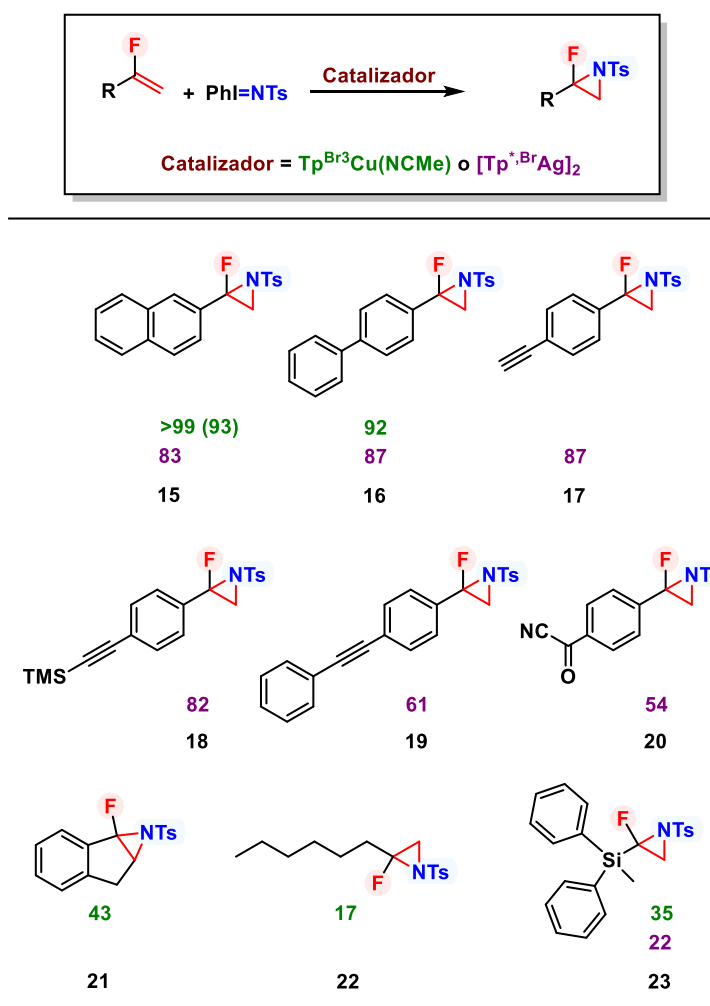
completo; no obstante, otras son inestables y únicamente han podido ser detectadas por RMN y HRMS-ESI, pero no aisladas.

De los resultados obtenidos pueden extraerse algunas tendencias. Si se analiza la función del sustituyente que contiene la olefina, puede deducirse que la naturaleza química del grupo en posición *para* del arilo tiene escasa influencia en los rendimientos obtenidos.



Esquema 12. Síntesis de aziridinas fluoradas (I). Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina } \alpha\text{-fluorada}] = 1:20:100$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno (rendimientos aislados entre paréntesis).

Los sustituyentes atractores de electrones arrojan rendimientos de prácticamente el 95% en todos los casos estudiados, mientras que en el caso de las olefinas fluoradas que contienen en su estructura grupos electrón-donadores, los rendimientos son levemente menores, alrededor del 88%. En cuanto a las olefinas fluoradas que cuentan con sustituyentes electrón-atractores en la posición *meta*, las aziridinas correspondientes se obtienen en rendimientos superiores al 80% en todos los casos.

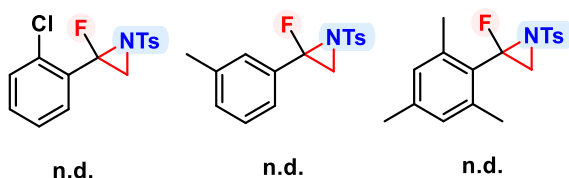


Esquema 13. Síntesis de nuevas aziridinas fluoradas (II). Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina } \alpha\text{-fluorada}] = 1:20:100$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Cuando la sustitución del anillo se produce en la posición *orto*, y con sustituyentes como $-CH_3$, $-F$ o $-CF_3$, se observa una clara disminución en los rendimientos obtenidos, probablemente debido a efectos estéricos del sustituyente. La olefina más activada para esta transformación es la que cuenta con un sustituyente *o*-F, seguida de *o*- CH_3 y por último de *o*- CF_3 .

El mismo efecto estérico podría explicar la formación del producto **14** en un 78% de rendimiento, derivado del α -fluoro- β -metilestireno como olefina, comparado con el rendimiento cuantitativo encontrado para la aziridina fluorada **1**. Las olefinas fluoradas que cuentan en su estructura con sustituyentes fenilo, naftilo o bifenilo presentan rendimientos elevados. Dado que la disposición espacial de los sustituyentes mencionados anteriormente (fenilo, naftilo o bifenilo) es coplanar con el doble enlace C=C, la influencia estérica de estos grupos sobre el doble enlace es baja.

Como ejemplos de limitaciones de esta estrategia sintética destacan α -fluoroestirenos con sustituyentes *o*-Cl y *m*- CH_3 . Además, la olefina fluorada trisustituida en las posiciones 2,4,6 con grupos metilos (mesitilo) resultó también inactiva (Esquema 14).

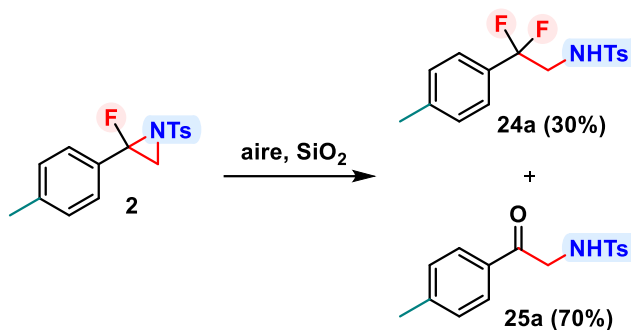


Esquema 14. Ejemplos de limitaciones de esta estrategia.

3.3.2 Derivatización de aziridinas fluoradas mediante reacciones en tándem.

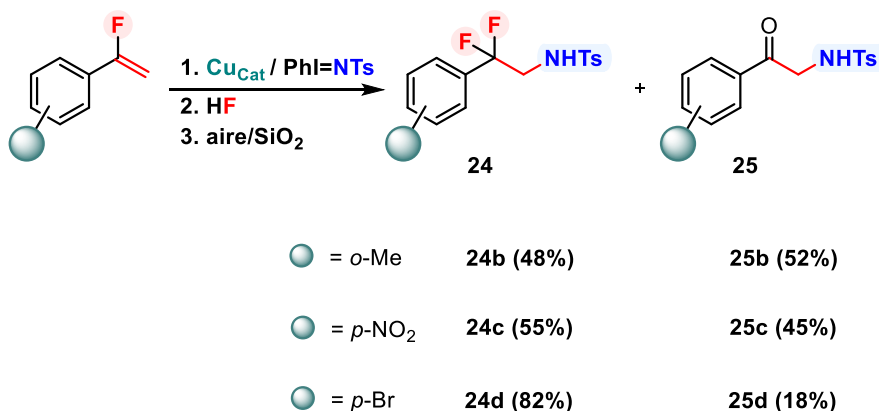
Durante el proceso de purificación de las aziridinas fluoradas mediante la técnica de cromatografía en columna en algún caso se observó la descomposición del producto principal, dando una mezcla de productos distintos de los de la reacción catalítica. En este sentido, tres posibles factores pueden inducir esta descomposición: la sílica utilizada como fase estacionaria en la técnica de purificación, el aire (y su humedad), y el vidrio. Existen precedentes bibliográficos sobre la apertura de aziridinas en contacto con

SiO₂, así como de la descomposición de estas aziridinas en presencia de agua o aire. Además, la interacción de los compuestos fluorados con el material de vidrio utilizado ha sido ampliamente estudiada.^{36,37}



Esquema 15. Descomposición de fluoroaziridinas.

Una vez estudiada la mezcla de productos obtenida tras el intento de purificación del producto **2** (véase parte experimental) se detectaron los productos **24a** y **25a** en la mezcla final (Esquema 15). Dado que el producto **24a** requiere la fluoración de la posición bencílica, y tras observar un deterioro en el material de vidrio utilizado durante este proceso (viales o tubo Schlenk), se ha asociado esta transformación a la formación de HF durante el proceso de purificación. Por ese motivo, se decidió estudiar las reacciones de aziridinación de distintas olefinas fluoradas añadiendo al medio de reacción 10 equivalentes de HF (disminución al 40%) así como gel de sílice una vez



Esquema 16. Aziridinación de fluoroestirenos seguida de adición de HF al medio de reacción.

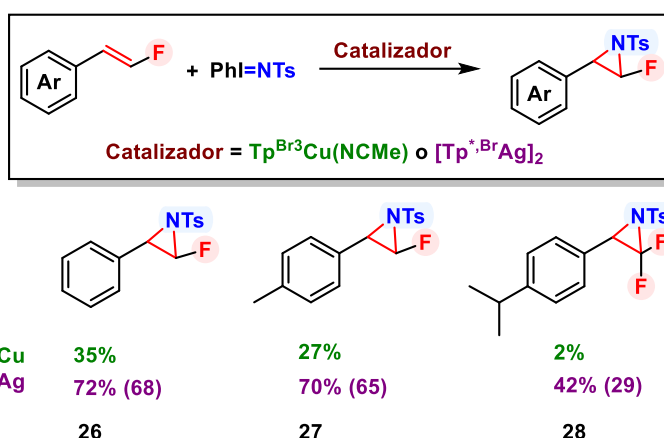
que el PhI=NTs se había consumido por completo, transcurriendo esta segunda parte del experimento al aire durante 24 horas. En todos los casos estudiados se obtuvieron las mezclas **24b-d** y **25b-d**, como se muestra en el Esquema 16.

La formación de las β -difluoroaminas **24** tiene lugar mediante un proceso de apertura del anillo, donde un átomo de F se adiciona sobre el carbono bencílico mientras que un H lo hace al fragmento NTs. La formación de este tipo de moléculas, biológicamente activas,³⁸ ha sido descrita previamente con un solo átomo de flúor,^{39,40} por lo que este sistema catalítico proporciona el primer ejemplo para la obtención de β -difluoroaminas generadas a partir de aziridinas.

3.3.3 Aplicación de la reacción a olefinas β -Fluoradas.

La localización del átomo de flúor en la posición β - del doble enlace olefínico respecto del anillo de benceno también proporcionó resultados de interés. En el Esquema 17 se muestran tres ejemplos de aziridinas β -fluoradas sintetizadas mediante reacciones de transferencia catalítica del grupo NTs a las olefinas β -fluoradas correspondientes. En este caso el complejo $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$ es más activo para esta transformación; el complejo perbromado de Cu también da lugar a la formación de los productos aunque con menor rendimiento.

La existencia o no de un sustituyente -Me en la posición *para*- no afecta al transcurso de la reacción de manera definitiva, ya que apenas existen diferencias entre los rendimientos obtenidos para ambos productos **26** y **27**. Sin embargo, la formación del producto **28** con un sustituyente voluminoso en posición *para*- sí afecta esta transformación. Hay que tener en cuenta que la lejanía del sustituyente es suficiente como para considerar que las diferencias se deben únicamente a efectos electrónicos. La olefina que cuenta con dos átomos de flúor en posición β - está electrónicamente más desactivada que la que sólo cuenta con un átomo de flúor, lo que incide en la quimioselectividad (mayor proporción de TsNH_2).

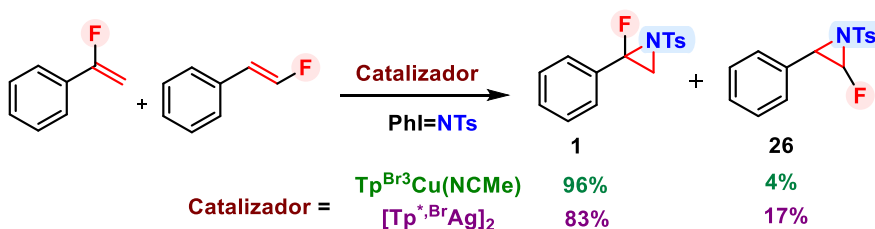


Esquema 17. Reacción general para la síntesis de aziridinas β -fluoradas catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ o $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$. Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina } \beta\text{-Fluorada}] = 1:20:100$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno (rendimiento aislado entre paréntesis).

3.4 Estudios mecanísticos.

3.4.1 Experimentos de competición entre α - y β -fluoroestireno.

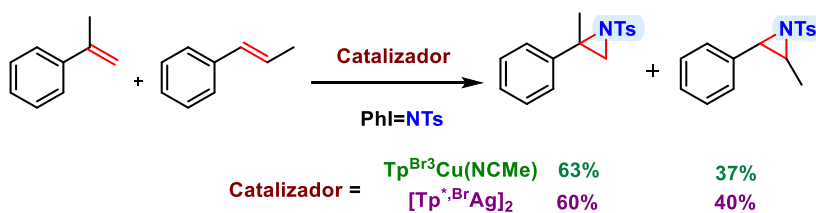
Como ya se ha descrito, las distintas olefinas fluoradas en las posiciones α - y β - utilizando $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ dan lugar a la formación de aziridinas fluoradas en distinta proporción. Para cuantificar de manera directa esta diferencia de comportamiento se realizó en primer lugar un experimento de competición con una mezcla equimolar de α -fluoroestireno y β -fluoroestireno en presencia de los catalizadores empleados



Esquema 18. Experimento de competición con una mezcla equimolar de α -fluoroestireno y β -fluoroestireno. Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina } \alpha\text{-fluorada}]:[\text{Olefina } \beta\text{-fluorada}] = 1:20:50:50$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

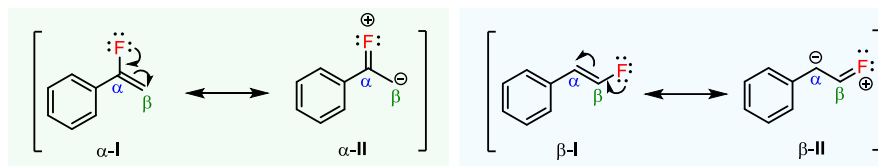
anteriormente; $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$. En el Esquema 18 se muestran los resultados obtenidos para esta experiencia. Los resultados evidencian que los catalizadores son más selectivos hacia el α -fluoroestireno.

¿Qué hace que el isómero α sea más activo que el β ? Evans ya describió en su trabajo seminal que existe una disminución del rendimiento cuando el doble enlace olefínico del sustrato empleado pasa de terminal a interno.²⁷ Para corroborar este hecho con $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ se replicó esta competición utilizando α -metilestireno y β -fluorometilestireno como sustratos (Esquema 19). Los resultados obtenidos señalan que ambos catalizadores favorecen la formación de la aziridina sustituida en la posición α , si bien es cierto que la diferencia en el rendimiento no es tan significativa como en el caso de las olefinas fluoradas.



Esquema 19. Experimento de competición entre mezcla equimolar de α -fluoroestireno y β -fluoroestireno. Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\alpha\text{-metilestireno}]:[\beta\text{-metilestireno}] = 1:20:50:50$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

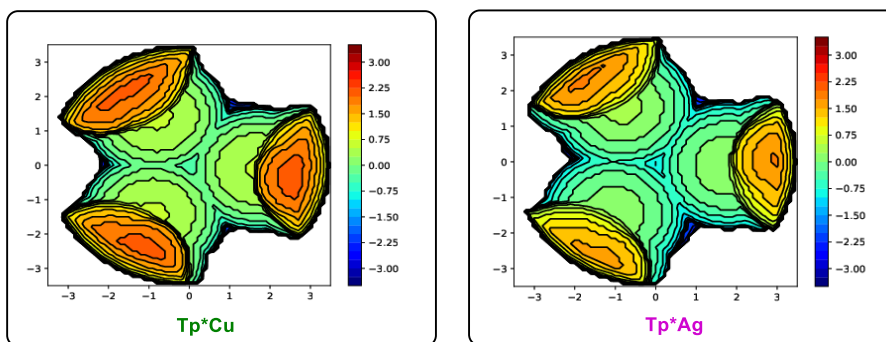
Es bien sabido que el flúor presenta efectos electrónicos -I y +M. El primero afecta a la densidad electrónica del enlace doble $\text{C}=\text{C}$ de manera similar a ambos isómeros (α y β), por lo que son las formas resonantes derivadas del efecto +M las relevantes en esta transformación. Como se muestra en el Esquema 20, la forma resonante $\alpha\text{-II}$ muestra una alta densidad electrónica en el carbono en posición β , que es la posición donde se producirá la interacción con el intermedio metalonitreno M-NTs . La situación es totalmente la contraria en el caso de los β -fluoroestirenos, para la que la forma $\beta\text{-II}$ acumula sobre el carbono α la densidad de carga negativa. Por lo tanto, parece que la diferencia en el impedimento estérico en ambos sitios gobierna esta transformación, explicando así que el α -fluoroestireno sea más reactivo que el β -fluoroestireno.



Esquema 20. Formas resonantes para α - y β -fluoroestirenos.

El uso de α - y β -metilestirenos (Esquema 19) origina una mezcla de estas aziridinas en una proporción aproximada de 60:40. A diferencia de los fluoroestirenos, el sustituyente metilo mejora la nucleofilia del doble enlace C=C. Puede proponerse que el ataque del metalonitreno tiene lugar en ambos casos en el carbono β ,⁴¹ que está menos impedido estéricamente que en el α -metilestireno. Este efecto estérico explica también la tendencia observada en las experiencias realizadas con ambos metales. El valor %V_{Bur} (Esquema 21) para el ligando Tp* en los complejos del tipo Tp*M es de 56.2 (M = Cu) y 48.5% (M = Ag).^{42,43}

Comparando la reactividad del β -fluoroestireno con ambos catalizadores (Esquema 18), el rendimiento obtenido con [Tp*,BrAg]₂ es prácticamente el doble que el obtenido con Tp^{Br3}Cu(NCMe) como resultado del impedimento estérico entre el intermedio metalonitreno y el carbono α de la olefina.



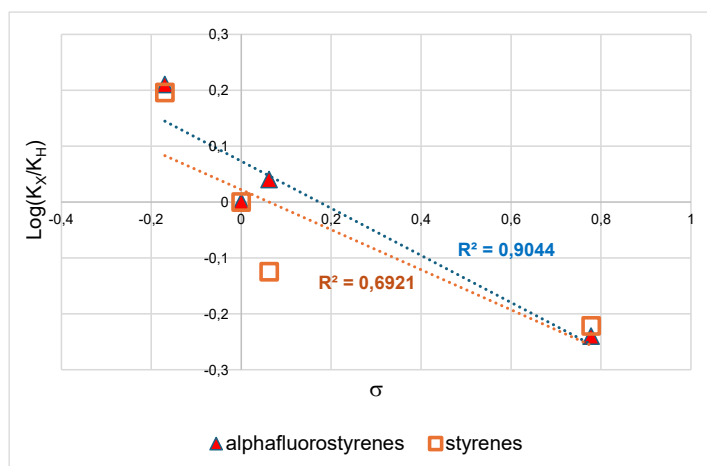
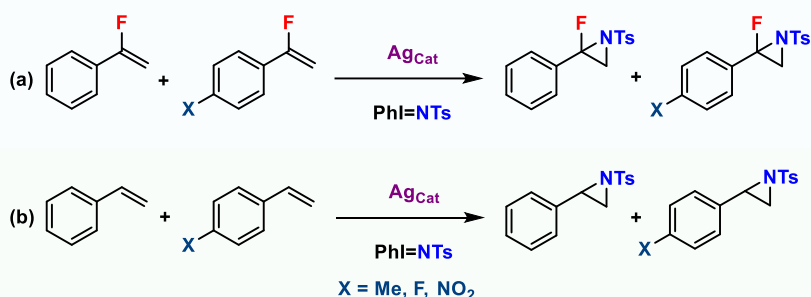
Esquema 21. Comparación de los mapas topográficos y volúmenes enterrados para Tp*M (M = Cu, Ag).

Con las olefinas α -fluoradas, Tp^{Br3}Cu(NCMe) proporciona una ligera mejora en los rendimientos comparado con [Tp*,BrAg]₂. En este caso el carbono β de la olefina está mucho menos impedido, por lo que no parece

existir efecto estérico apreciable. Los bajos rendimientos obtenidos con $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ respecto de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ se pueden relacionar con la diferencia de radio iónico encontrada para $\text{Cu}(\text{I})$ y $\text{Ag}(\text{I})$ ($r_{\text{Cu}(\text{I})} = 74 \text{ pm}$, $r_{\text{Ag}(\text{I})} = 114 \text{ pm}$).⁴⁴

3.4.2 Experimentos de competición con α -fluoroestirenos *p*-sustituídos.

Dentro de este apartado mecanístico, se realizaron una serie de experimentos de competición con α -fluoroestirenos *p*-sustituídos. El Esquema 22 muestra los resultados obtenidos para las reacciones de competición realizadas en presencia de $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ y su representación aplicando la ecuación de Hammett $\log(K_X/K_H) = \sigma \cdot \rho$.⁴⁵ Este esquema contiene también los resultados descritos previamente con estirenos *p*-sustituídos.⁴⁶ En éste último caso el ajuste es bastante deficiente ($R^2 = 0.692$), por lo que

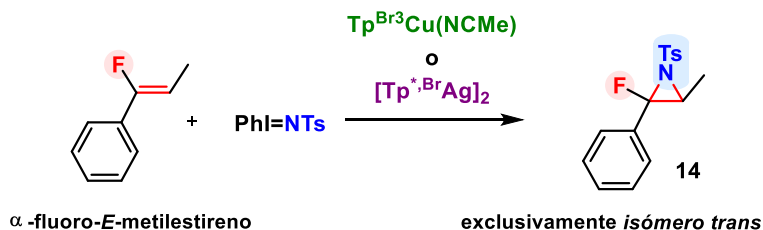


Esquema 22. Representación gráfica con la ecuación de Hammett correspondiente a los experimentos de competición con estirenos *p*-sustituídos comparando a) olefinas fluoradas y b) estirenos *p*-sustituídos.

fue necesario utilizar la ecuación de Hammett de doble parámetro para que el ajuste de los resultados ($R^2 = 0.972$).⁴⁶ Sin embargo, las olefinas fluoradas *p*-sustituidas proporcionan un $\sigma^+ = -0.418$ y $\sigma^- = 0.073$ con una componente radical insignificante ($R^2 = 0.904$), por lo que en este caso el ajuste a una ecuación Hammett simple (de un solo parámetro) es suficiente

3.4.3 Estudio de la estereoespecificidad de la reacción.

Se ha llevado a cabo un experimento para evaluar la estereoespecificidad de este proceso. En este caso se utilizó como sustrato el α -fluoro-*E*-metilestireno (Esquema 23). En estas reacciones, la geometría inicial de los sustituyentes en el doble enlace olefínico puede cambiar durante la formación de los intermedios que permitan la rotación del enlace C-C antes de producirse el cierre y formarse el anillo.^{41,46,47} Se observa que partiendo del sustrato mencionado previamente y utilizando $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ o $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$, no se producen cambios en la disposición relativa de los sustituyentes en la olefina y en la aziridina, lo que apoya la propuesta de que esta transformación sea estereoespecífica.

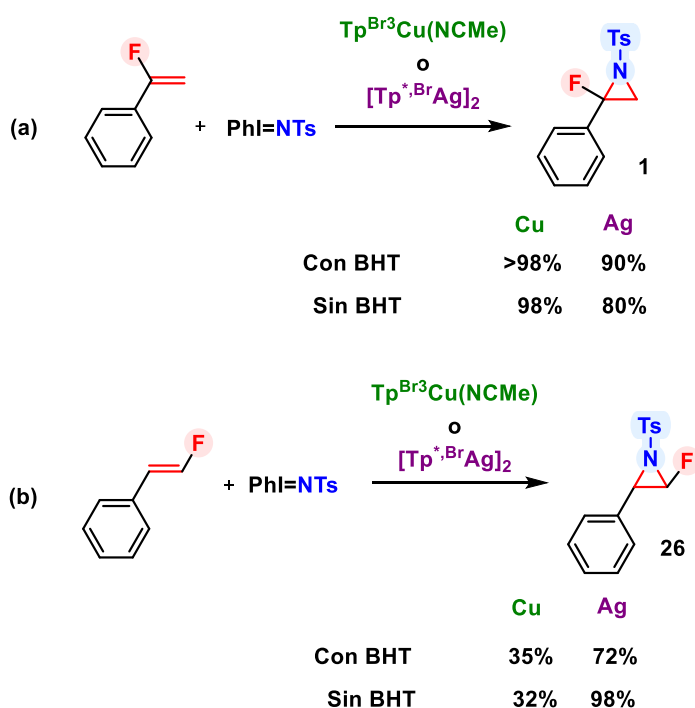


Esquema 23. Experimento de comprobación de estereoespecificidad con α -fluoro-*E*-metilestireno. Condiciones de reacción: [Cat.]:[PhI=NTs]:[Olefina] = 1:20:100, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

3.4.4 Efecto de la adición de BHT.

Por último, se realizaron distintos experimentos añadiendo al medio de reacción un inhibidor radicalario. El objeto de estas reacciones es comparar los rendimientos obtenidos en los casos en que se añade un inhibidor radicalario al medio (2,6-di-*t*-butil-4-hidroxitolueno, BHT), frente a los que no lo contienen. Si en la reacción se forman intermedios radicalarios de

largo tiempo de vida, los rendimientos se verán afectados por la presencia de BHT. Como se muestra en el Esquema 24, no se observa prácticamente efecto del inhibidor radicalario en los rendimientos obtenidos en las experiencias realizadas con α -fluoroestireno y β -fluoroestireno en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. En el caso de $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$, la leve disminución observada no es relevante comparada con el fuerte efecto que suele tener el BHT en ejemplos descritos con anterioridad.^{41,46,47}



Esquema 24. Experimentos realizados con BHT como inhibidor radicalario. Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{Olefina}] = 1:20:100$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

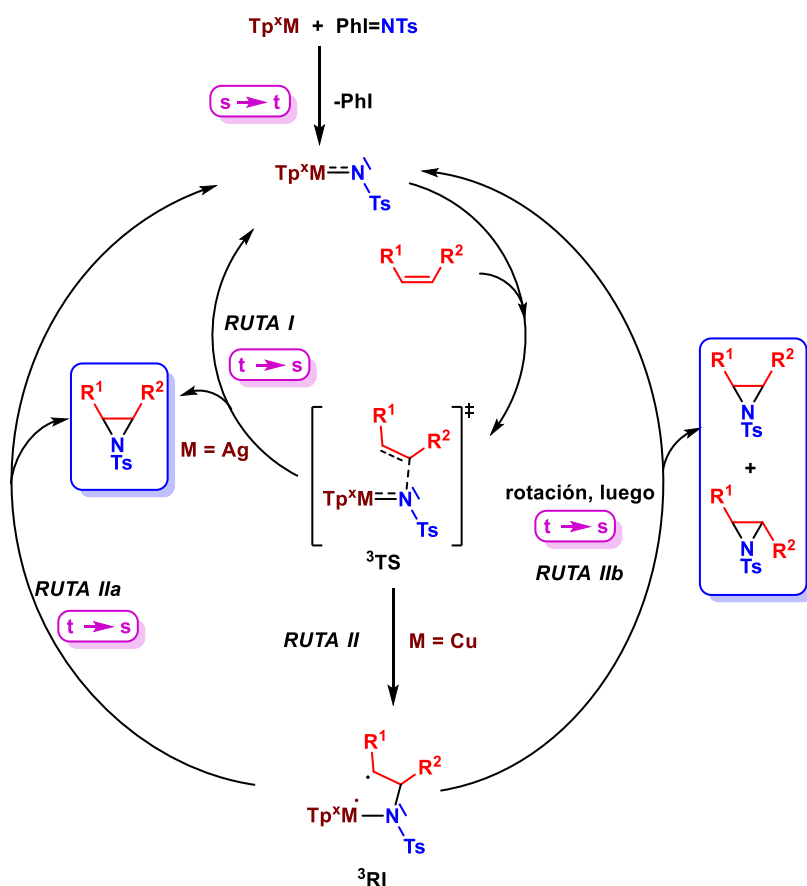
3.5 Propuesta mecanística.

Nuestro grupo de investigación ha estudiado previamente el mecanismo general de la reacción de aziridinación mediada por $\text{Tp}^{\text{x}}\text{M}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$), basándose en resultados experimentales y cálculos DFT.^{46,47} El Esquema 25 muestra el mecanismo descrito para esta transformación. Éste comienza con la generación de las especies metalonitrénicas en estado triplete (más estables que en el estado singlete). La interacción con la olefina origina un estado de transición ^3TS involucrado en la formación del primer enlace C-N. En este punto pueden ocurrir dos eventos. Por una parte, ^3TS puede generar la aziridinas de manera concertada en un paso de reacción asíncrono (Ruta I). Por la otra, se puede formar un intermedio radicalario ^3RI a partir del cuál se obtiene el segundo enlace C-N. Este intermedio podría o no sufrir rotación del enlace C-C y podría originar pérdida de la estereoespecificidad (Rutas IIb y IIa, respectivamente).

Los trabajos anteriores basados en estirenos y olefinas alquílicas demostraron que mientras los catalizadores $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ seguían la Ruta I, los de Cu seguían las Rutas IIa o IIb. Las evidencias experimentales para la propuesta de la presencia de ^3RI eran la disminución de rendimientos en los experimentos mecanísticos donde existía la presencia de inhibidor radicalario (BHT) o la pérdida de estereoespecificidad en los casos en que se usaban olefinas *E*- o *Z*- como sustrato.

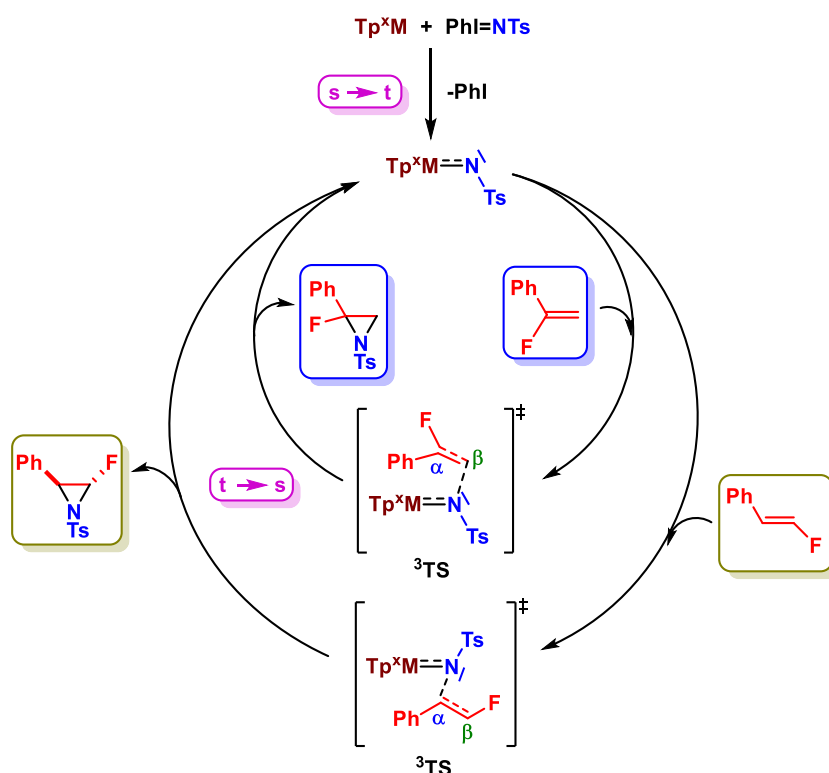
Como fruto de los estudios con olefinas fluoradas de este Capítulo, se ha realizado una propuesta mecanística basada en el mecanismo general del Esquema 25, que se muestra en el Esquema 26. A diferencia de las olefinas estudiadas con anterioridad, la aziridinación de olefinas α - y β -fluoradas en presencia tanto de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como de $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ no parecen influenciadas por la presencia o no en el medio de BHT como inhibidor radicalario (Esquema 21a, b). Además, la estereoespecificidad de esta transformación se evaluó con el uso de α -fluoro-*E*-metilestireno, que únicamente genera la aziridina *trans* (Esquema 26). Por estos motivos, la

participación de intermedios radicalarios (^3RI) en esta reacción de transferencia de nitrenos a olefinas fluoradas parece no tener relevancia.



Esquema 25. Mecanismo de reacción propuesto con anterioridad para la aziridinación de olefinas catalizada por Tp^xM .

Los intermedios metalonitrénicos reaccionan con las olefinas fluoradas por un carbono distinto al que se observa en el caso de las olefinas no fluoradas, por lo que el cierre del anillo tiene lugar de una manera concertada. La diferencia con la propuesta anterior es el efecto electrónico que presenta el flúor en el doble enlace $\text{C}=\text{C}$.^{48,49} Finalmente, a partir del excelente ajuste observado con la ecuación de Hammett sin contribución radicalaria significativa, puede proponerse que esta reacción de aziridinación se asemeja a las reacciones de ciclopropanación de olefinas con estos catalizadores, que siguen un mecanismo concertado.³⁴



Esquema 26. Mecanismo propuesto para la aziridinación de α - y β -fluoroestirenos.

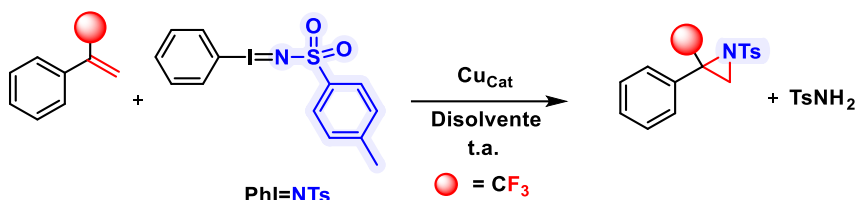
3.6 Olefinas α -alquil-fluoradas como sustratos.

Dado que únicamente existe un precedente en la bibliografía sobre la síntesis catalítica de α -trifluorometilaziridinas,⁵⁰ se decidió abordar el estudio de transferencia de grupos nitreno a olefinas alquil-fluoradas como sustratos. Las olefinas α -alquil-fluoradas se han preparado según se detalla en la sección *Métodos Experimentales*.

3.6.1 Transferencia del grupo nitreno a (1-trifluorometilvinil)benceno.

Para comenzar este estudio, se eligió como sustrato modelo el (1-trifluorometilvinil)benceno (Esquema 27). La selección del sustrato modelo responde al estireno alquil-fluorado más simple que tiene un grupo CF_3 en posición bencílica. La alta densidad electrónica que aporta el sustituyente

fenilo contrarresta en parte el carácter electrón atractor que presenta el sustituyente CF_3 .



Esquema 27. Reacción catalítica general de transferencia de nitrenos a (1-trifluorometilvinil)benceno.

La metodología empleada fue la misma que en el estudio realizado con el (1-fluorovinil)benceno (*Sección 3.1* de esta memoria), realizando un estudio con diversos catalizadores ya descritos para la aziridinación de olefinas. En la Figura 9 se muestran los resultados obtenidos, siendo el complejo $[\text{Tp}^*, \text{BrAg}]_2$ el más activo para esta transformación.

La reacción condujo hacia la formación mayoritaria de la aziridina alquil-fluorada **29**. El estudio por RMN del residuo de la reacción demostró la formación de **29** junto a TsNH_2 . La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla n-pentano/AcOEt en relación volumétrica 5/1 como eluyente. Una vez aislado el producto **29**⁵¹ éste se caracterizó por completo (^1H , ^{19}F , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, g-COSY, g-HMBC, g-HSQC, g-NOESY) y por HRMS-ESI.

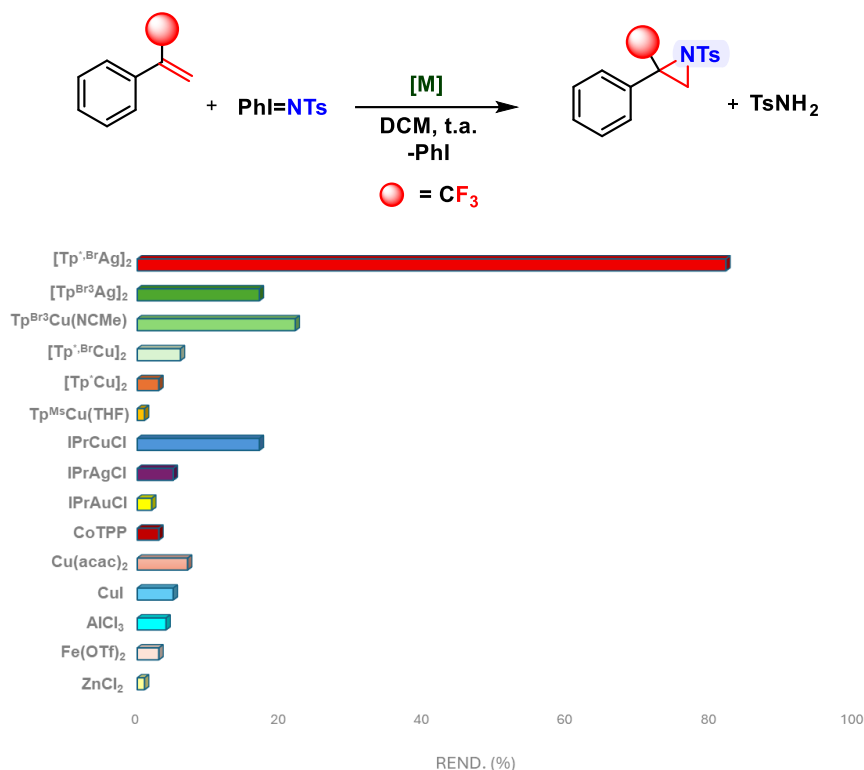


Figura 9. Resultados de la reacción de transferencia de grupos nitreno a (1-trifluorometilvinil)benceno catalizada por diferentes fuentes metálicas. Condiciones de reacción: 5 mol% de catalizador, 0.2 mmol de PhI=NTs y 5 equivalentes de olefina fluorada, en 6 mL de DCM rigurosamente seco a temperatura ambiente durante 2h. Rendimiento determinado por RMN de ¹H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

La Figura 10 muestra el espectro de RMN de ¹H del producto **29**, donde se observan dos señales en forma de doblete y singlete ancho a 3.22 y 2.86 ppm, respectivamente, correspondientes a los dos protones del anillo de aziridina, un singlete a 2.45 ppm correspondiente al metilo del grupo tosilo y las señales aromáticas del grupo tosilo y del anillo de fenilo. El espectro de RMN de ¹⁹F (Figura 10) consiste en un singlete a -74.05 ppm que se corresponde con el sustituyente CF₃. La composición química del producto final se confirmó mediante HRMS-ESI.

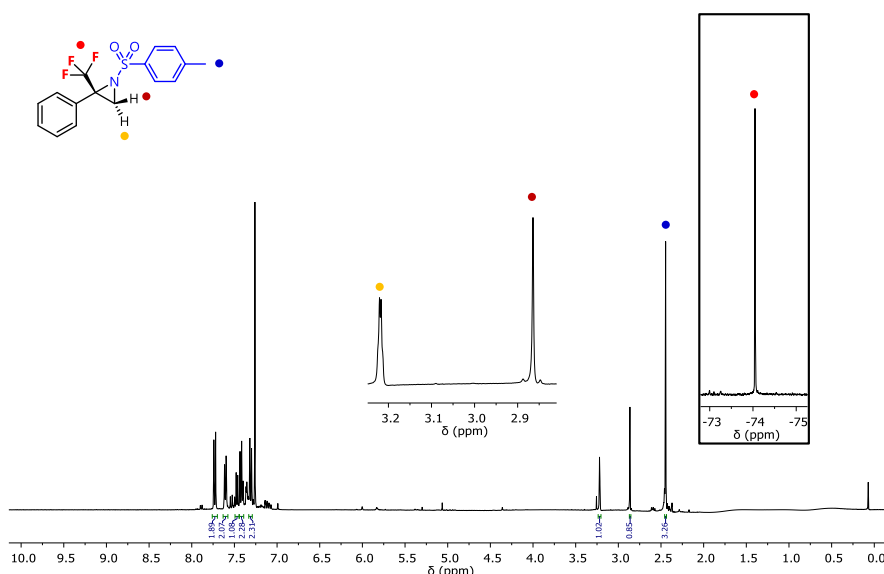


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) y ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) de la aziridina **29**.

3.7 Optimización de la reacción.

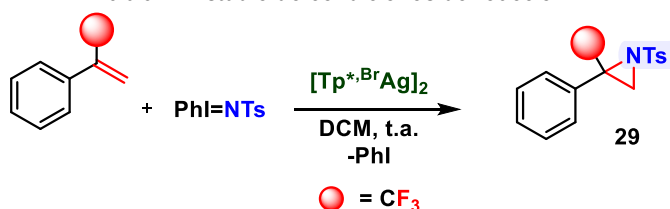
Se ha realizado un estudio de optimización de variables de reacción como la temperatura, el disolvente o la relación estequiométrica [Catalizador]:[Fuente de Nitreno]:[Olefina alquil-fluorada]. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

La variación de la temperatura no conlleva un aumento del rendimiento, pues tanto a 0 °C como a 40 °C los rendimientos obtenidos son peores que a temperatura ambiente. En la entrada 4 se recoge el rendimiento obtenido cuando se aumenta la carga del catalizador al 10%, que provoca un aumento en el rendimiento hasta alcanzar el 89%, tan solo un 7% mayor que con la carga del 5%.

Cuando se utiliza el doble de olefina (entrada 5) también se observa un leve aumento del rendimiento. Si por el contrario se emplean cantidades equimolares de $\text{PhI}=\text{NTs}$ y sustrato, el rendimiento disminuye drásticamente (entrada 6).

Se estudió también la adición de distintas fuentes de nitreno así como la manera de añadir la misma (en porciones o en una sola porción). En este sentido, generada la fuente de nitrenos *in situ*, el rendimiento obtenido era menor del 5% (entrada 9), mientras que si se utilizaba PhI=NTs y éste se añadía en cuatro porciones el rendimiento obtenido era del 31% (entrada 10). Por último y como se observa en la entrada 11, realizada la reacción en ausencia de catalizador no se apreció la formación de producto.

Tabla 2. Estudio de condiciones de reacción.^[a]



Entr.	Cat. mol(%)	Olefina Fluorada (equiv)	T (°C)	disolv.	Fuente Nitrenos	conv. (%)
1	5	5	t.a.	DCM	PhI=NTs	82
2	5	5	0	DCM	PhI=NTs	36
3	5	5	40	DCM	PhI=NTs	68
4	10	5	t.a.	DCM	PhI=NTs	89
5	5	10	t.a.	DCM	PhI=NTs	90
6	5	1	t.a.	DCM	PhI=NTs	<5
7	5	5	t.a.	DCM	<i>"in situ"</i>	47
8	5	5	t.a.	DCM	4 porciones	56
9	-	5	t.a.	DCM	<i>"in situ"</i>	n.d. ^[b]

^{a]}Condiciones de reacción: 0.2 mmol de PhI=NTs, 6 mL de disolvente, 4h. Determinado por RMN de ^1H , y basado en la cantidad inicial de PhI=NTs. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH_2 .

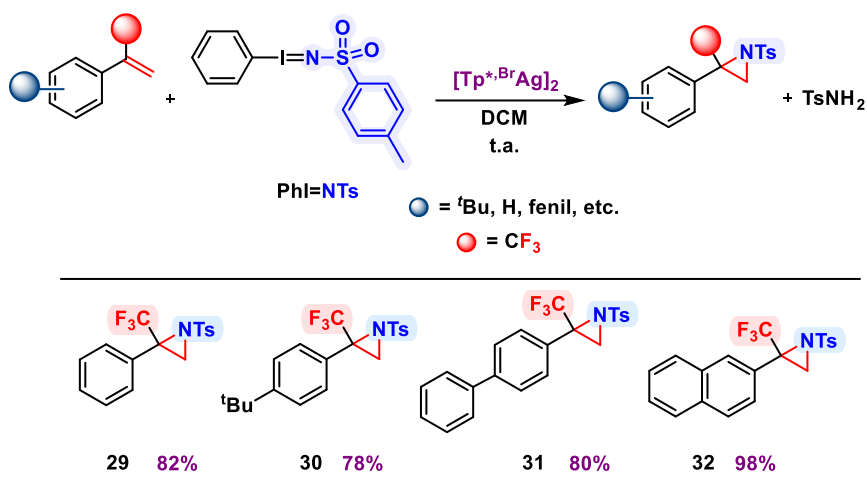
^[b]Formación de producto no detectada por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

3.7.1 Extensión a otras olefinas alquil-fluoradas.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluó el alcance del sistema a otras α -trifluorometilolefinas empleando $[\text{Tp}^*, \text{BrAg}]_2$

como catalizador. Todas las aziridinas obtenidas fueron purificadas por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de disolventes n-pentano/AcOEt como eluyente. Tras ello, se caracterizaron por completo mediante técnicas de RMN y HRMS-ESI.

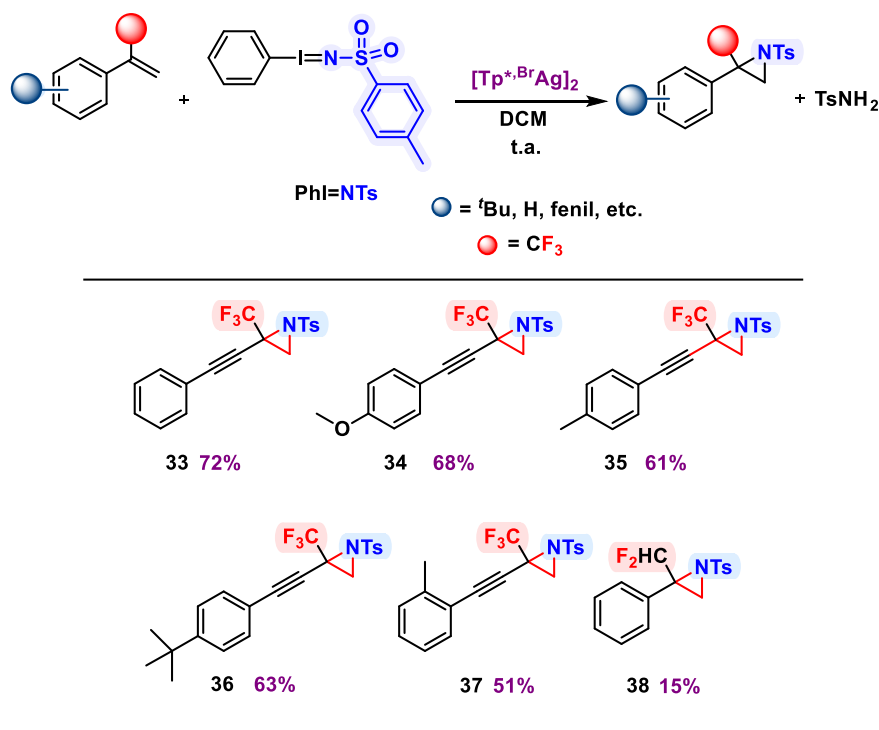
Los resultados obtenidos en las reacciones catalíticas muestran algunas tendencias que merecen ser comentadas. Con α -trifluorometilestirenos como sustratos, se observan en general rendimientos con un valor del 80%, a excepción de la aziridina de grupo naftilo (**32**), que se obtiene de forma cuantitativa (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de aziridinas alquil-fluoradas (I). Condiciones de reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI=NTs}]:[\text{Olefina } \alpha\text{-alquil-fluorada}] = 1:20:100$, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

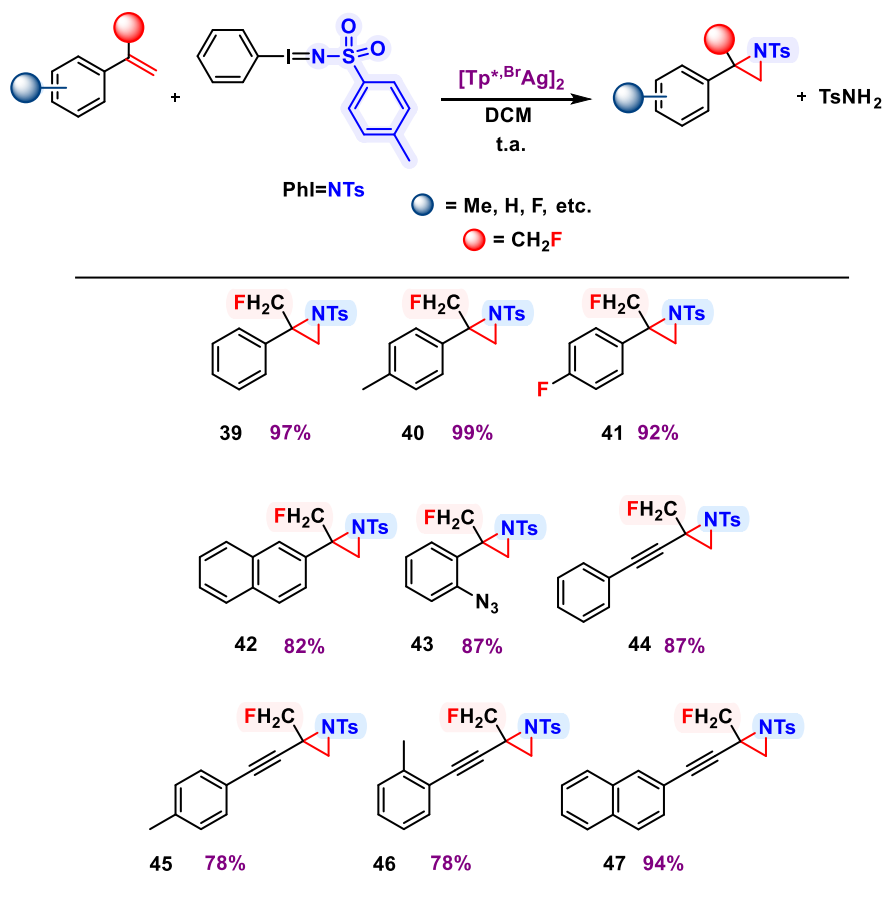
En el Esquema 29 se muestran los resultados obtenidos con (3-(trifluorometil)but-3-en-1-in-1-il)bencenos, que han sido sintetizados por primera vez para este *Capítulo*, ya que no existen precedentes en la bibliografía de una síntesis previa. Para el sustrato no sustituido se obtiene un rendimiento de aziridina del 72%, si bien cuando el sustrato se encuentra *p*-sustituido con grupos electrón-donadores se obtienen mayores rendimientos.

El estudio se amplió al α -difluorometilestireno para evaluar la influencia del número de átomos de flúor en el sustituyente alquílico en posición bencílica, que dio lugar a la aziridina **38** en un rendimiento del 20%, menor que el encontrado en el caso de α -trifluorometilestireno.



Esquema 29. Síntesis de nuevas aziridinas alquil-fluoradas mediante el sistema descrito de transferencia catalítica de nitrenos a olefinas alquil-fluoradas. Condiciones de reacción: [Cat.]:[PhI=NTs]:[Olefina α -alquil-fluorada] = 1:20:100, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ^1H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Por último, se empleó una serie de α -fluorometilestirenos como sustratos (Esquema 30). El rendimiento obtenido con α -fluorometilestireno fue del 97%. El rendimiento disminuyó levemente con el sustrato *p*-F-sustituido (92%, **41**), mientras que fue cuantitativo con la olefina *p*-Me-sustituida (99%, **40**). Para los sustratos con grupos naftilo y *o*-N₃ los rendimientos obtenidos fueron respectivamente del 82 y 87% (**42**, **43**).



Esquema 30. Síntesis de aziridinas alquil-fluoradas (II). Condiciones de reacción: [Cat.]:[PhI=NTs]:[Olefina α -alquil-fluorada] = 1:20:100, t.a., DCM, 75 min. Rendimientos determinados por RMN de ¹H usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Por último y de forma análoga al estudio realizado anteriormente, se emplearon (1-(fluorometil)but-3-en-1-in-1-il)bencenos como materiales de partida. De nuevo, todos los sustratos empleados fueron sintetizados por primera vez para este estudio. Para los cuatro sustratos estudiados se obtuvieron la aziridinas derivadas en rendimientos elevados, desde un 78% para **45** y **46** hasta un 94% para la olefina con el grupo naftilo (**47**).

Valoración del apartado

- ❖ Hemos desarrollado el primer sistema catalítico para la aziridinación de olefinas utilizando la estrategia de transferencia catalítica de grupos nitreno a olefinas fluoradas.
- ❖ Los complejos del tipo Tp^*M ($M = Cu, Ag$) han sido empleados para esta transformación.
- ❖ Numerosas α - y β - olefinas fluoradas han sido convertidas en aziridinas fluoradas no descritas en la bibliografía con anterioridad en altos rendimientos.
- ❖ Las reacciones son estereoespecíficas y tienen lugar mediante una adición concertada de la olefina a los intermedios metalonitrénicos.

Métodos Experimentales

5.1 Materiales e Instrumentación

Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara de atmósfera inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron previo uso mediante la técnica de destilación utilizando el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Fluorochem, Apollo Scientific o TCI y utilizados sin ninguna purificación previa. Los complejos Tp^{XM} ,^{24,35,52} e IPrMCl ,⁵³ y el precursor de grupos nitreno PhI=NTs ,^{54,55} se sintetizaron mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Las olefinas fluoradas se sintetizaron siguiendo los procedimientos que se detallan en esta sección. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ están referenciados al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Las asignaciones de las señales de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizaron con ayuda de experimentos g-COSY, g-HSQC, g-HMBC y NOESY. Los análisis de Espectrometría de Masas de alta resolución (HRMS) fueron realizados en el CIQSO.

5.2 Síntesis de olefinas α -fluoradas.

5.2.1 Síntesis de (1-fluorovinil)bencenos.

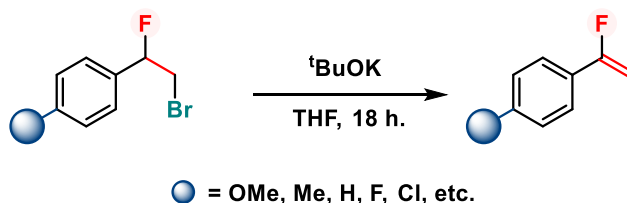
a) Procedimiento general para la reacción de fluorobromación de estirenos.

En un tubo Schlenk equipado con un núcleo de agitación magnética se añadió la N-bromosuccinimida (1.5 equiv) y se realizaron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. Una vez realizado los ciclos y encontrándose el sistema bajo atmósfera de N_2 se añadió la cantidad correspondiente de DCM y el estireno correspondiente de manera secuencial. La mezcla de reacción se introdujo en un baño a 0°C , se agitó durante media hora, y seguidamente se añadió la cantidad correspondiente de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó

durante 18 h. Tras este tiempo se añadió una disolución acuosa al 28% en NH_3 y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de HCl (0.1N, 50 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 mL). Posteriormente la mezcla de las fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó con presión reducida y la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y n-pentano como eluyente, obteniéndose así los (2-bromo-1-fluoroetil)bencenos correspondientes. Los productos se identificaron mediante comparación de los espectros de RMN de ^1H y ^{19}F con los descritos previamente.⁵⁶

b) Procedimiento general para la síntesis de olefinas α -fluoradas a partir de (2-bromo-1-fluoroetil)bencenos correspondientes.

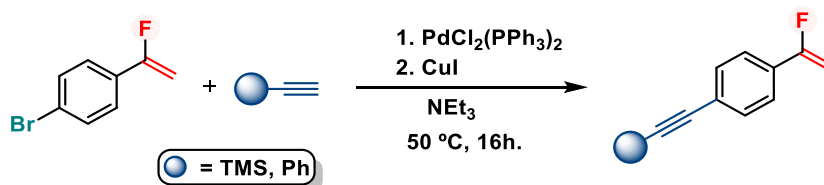
En un tubo Schlenk equipado con un núcleo de agitación magnética se añadió $^t\text{BuOK}$ (1.15 equiv) y se realizaron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. A continuación se añadió la cantidad correspondiente de THF con ayuda de una jeringa y posteriormente la suspensión resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. Una vez transcurrido este tiempo se añadió el fluorobromoestireno (2.5 g, 1 equiv) correspondiente y se agitó durante 18 h. Tras ello, la mezcla se filtró a través de gel de sílice utilizando como eluyente n-pentano. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, obteniéndose la olefina fluorada sin necesidad de purificación adicional. Los productos se identificaron por RMN por comparación con datos bibliográficos.⁵⁶



Esquema 32. Síntesis general de olefinas fluoradas a partir de (2-bromo-1-fluoroetil)bencenos.

5.2.2 Síntesis general de nuevas olefinas α -fluoradas *p*-sustituidas.

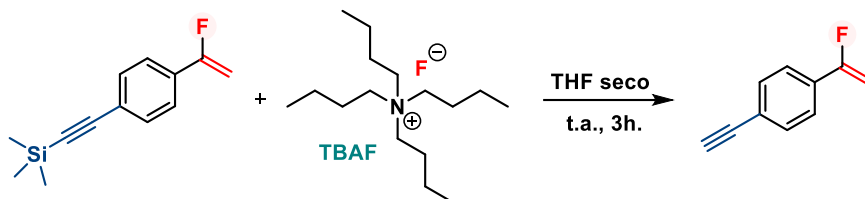
En una ampolla equipada con un núcleo de agitación magnética se añadió el $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02 equiv). Se realizaron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. Seguidamente, se añadió NEt_3 previamente destilada con ayuda de una jeringa e inmediatamente después las cantidades correspondientes de 1-bromo-4-(1-fluorovinil)benceno (1.5 g, 1 equiv) y fenilacetileno (2.3 equiv). Tras agitar la mezcla de reacción a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 min, se deja que alcance temperatura ambiente, y en este punto se añadió la cantidad correspondiente de CuI (0.018 equiv). La mezcla se agita toda la noche y una vez finalizada la reacción se procedió a la purificación mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y *n*-pentano como eluyente. Los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{19}F , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, g-COSY, g-HMBC, g-HSQC, NOESY, al no estar previamente descritos.



Esquema 33. Síntesis general de nuevas olefinas fluoradas *p*-sustituidas.

5.2.3 Síntesis de 1-etinil-4-(1-fluorovinil)benceno.

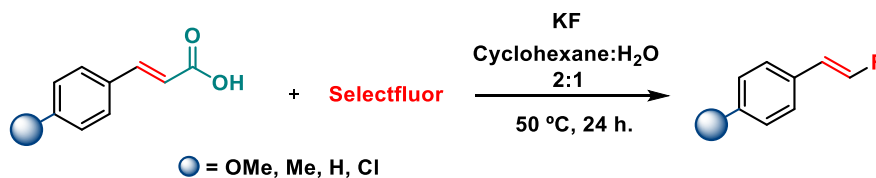
En una ampolla equipada con un núcleo de agitación magnética se añadió el (((4-fluorovinil)fenil)etinil)trimetilsilano (2.5 g, 1 equiv). Se realizaron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. A continuación, se añadió THF previamente destilado con ayuda de una jeringa e inmediatamente después se adicionó fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF, 3 equiv). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y entonces se filtró, eliminando el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y *n*-pentano como eluyente. El producto fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{19}F , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, g-COSY, g-HMBC, g-HSQC, NOESY, al no estar todavía descrito.⁵⁷



Esquema 34. Síntesis de 1-etinil-4-(1-fluorovinil)benceno.

5.3 Síntesis de (*E*)-(2-fluorovinil)bencenos.

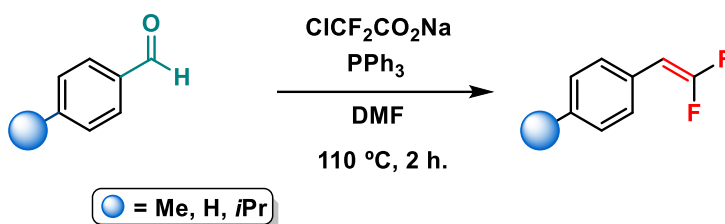
En una ampolla de 250 mL equipado con un núcleo de agitación magnética se añadió el ácido *trans*-cinámico (3.0 g, 1 equiv), Selectfluor (1 equiv) y KF (2 equiv). Se realizaron los ciclos vacío/N₂ con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. Seguidamente se añadió una mezcla ciclohexano-H₂O en proporción 2:1. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C en un baño de aceite y se agitó durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y *n*-pentano como eluyente. Los productos se estudiaron por RMN y fueron comparados con los productos ya descritos en la bibliografía.⁵⁷



Esquema 35. Síntesis general de (2-fluorovinil)bencenos.

5.4 Síntesis de (2,2-difluorovinil)bencenos.

En una ampolla de 250 mL equipada con un núcleo de agitación magnética se añadió una mezcla del aldehído correspondiente (2.0 g, 1 equiv) y PPh_3 (1.2 equiv). Se realizaron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. Se añadió DMF y $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (1.2 equiv). La mezcla de reacción se introdujo en un baño de aceite a 110°C y se mantuvo a esa temperatura hasta que dejó de observarse evolución de gas (CO_2). Una vez finalizada la reacción, se alcanzó temperatura ambiente y se diluyó con H_2O . Se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Se filtró y eliminó el disolvente antes de la purificación por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y *n*-pentano como eluyente. Los productos se identificaron comparando los espectros de RMN con los productos ya descritos en la bibliografía.⁵⁸

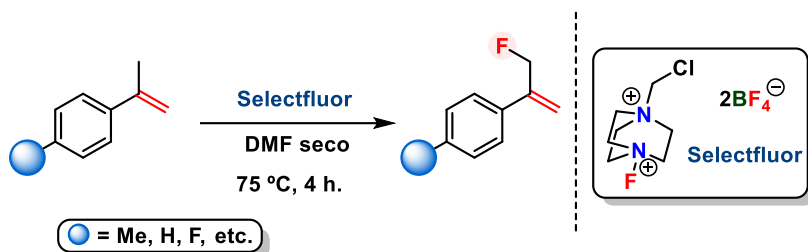


Esquema 36. Síntesis general de (2,2-difluorovinil)bencenos.

5.5 Síntesis de (3-fluoroprop-1-en-2-il)bencenos.

Se preparó en una ampolla de 250 mL y bajo atmósfera de N_2 una disolución del α -metilestireno correspondiente (1.5 g, 1 equiv) en DMF previamente destilado y posteriormente se añadió Selectfluor (1.06 equiv). La reacción se agitó a 75°C durante 4 h. Entonces se añadió sobre la mezcla una disolución saturada de NaHCO_3 (200 mL). Tras extraerse con Et_2O (4 x 200 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera antes de secar con MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina por presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase

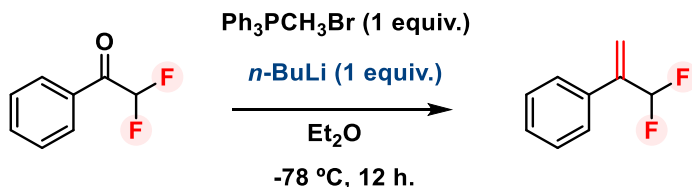
estacionaria y *n*-pentano como eluyente. Los productos se identificaron por RMN por comparación con los ya descritos en la bibliografía.⁵⁹



Esquema 37. Síntesis general de (3-fluoroprop-1-en-2-il)bencenos.

5.6 Síntesis de (3,3-difluoroprop-1-en-2-il)bencenos.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un núcleo de agitación magnética se añadió el bromuro de trifetilfosfonio ($\text{PPH}_3\text{CH}_3\text{Br}$, 1.5 g, 1 equiv) y se hicieron los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte. A continuación se añadió el Et_2O (40 mL) previamente destilado y la suspensión resultante enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurridos 30 min se añadió *n*-BuLi (1 equiv) gota a gota y la disolución resultante, de color anaranjado, se agitó durante 10 min. Entonces se bajó la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una disolución de la difluorometilcetona correspondiente, preparada previamente en 5 mL de Et_2O . Se dejó que la disolución alcanzase temperatura ambiente y se agitó 12 h adicionales. Finalmente, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con Et_2O y el conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro. El disolvente se eliminó por presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y utilizando *n*-pentano como eluyente. Los productos se identificaron por RMN por comparación con lo descrito en la bibliografía.⁶⁰

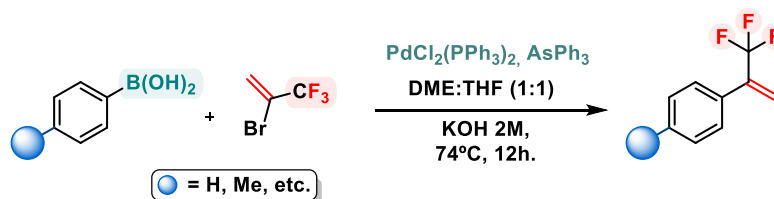


Esquema 38. Síntesis general de (3,3-difluoroprop-1-en-2-il)bencenos.

5.7 Síntesis de (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)bencenos y (3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-en-2-il)benceno.

Todos los α -trifluometilroestirenos seleccionados fueron sintetizados según el procedimiento descrito en la bibliografía con anterioridad.⁶¹

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera de N₂ donde previamente se ha preparado una mezcla del 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (2.5 g, 1.5 equiv) en una mezcla de THF-DME en proporción 1:1, se añaden secuencialmente el KOH, ácido fenilborónico (1 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.03 equiv) y AsPh₃ (0.15 equiv). La mezcla de reacción se agita a 74 °C durante 12 h, se deja que alcance temperatura ambiente y se extrae con Et₂O (2 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (3 x100 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina por presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla n-hexano-DCM como eluyente. Los productos se identificaron mediante RMN por comparación con lo descrito en la bibliografía.⁶¹

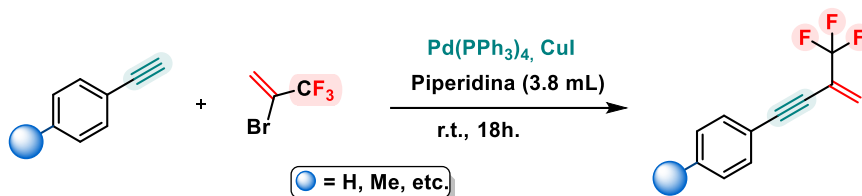


Esquema 39. Síntesis general de (3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)bencenos y (3,3,4,4,4-pentafluorobut-1-en-2-il)benceno.

5.8 Síntesis de 3-(trifluorometil)but-3-en-1-in-1-il)bencenos.

En un Schlenk de 250 mL equipado con un núcleo de agitación magnética se añadió la cantidad correspondiente de Pd(PPh₃)₄ (0.02 equiv). Se hicieron los ciclos vacío/N₂ con el objetivo de realizar la reacción bajo atmósfera inerte, y se añadió el β -bromostyrene correspondiente (1 equiv, disolución 1M en THF) diluido en piperidina (3.8 mL). La mezcla se agitó por 5 minutos y posteriormente se añadieron secuencialmente el alquino (1 equiv) y el CuI (0.07 equiv). La mezcla se agita 18 horas, y finalmente se diluyó con Et₂O y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo

con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera y se secaron con MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó por presión reducida y la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y n-hexano como eluyente. Las señales de RMN coinciden con lo descrito previamente en la bibliografía.⁶²



Esquema 40. Síntesis general de 3-(trifluorometil)but-3-en-1-in-1-il)bencenos.

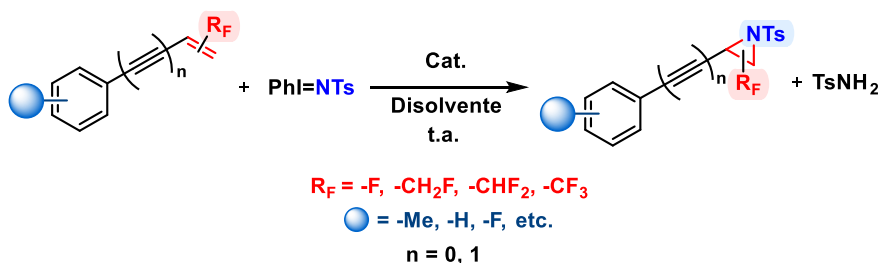
5.9 Procedimiento general para aziridinación de olefinas fluoradas.

En un tubo de teflón se añadió $\text{Tp}^{\text{Br}_3\text{Cu}}(\text{NCMe})$ o $[\text{Tp}^*, \text{BrAg}]_2$ (0.01 mmol) dependiendo del sustrato fluorado o alquil-fluorado seleccionado, y posteriormente se hicieron los ciclos vacío/N₂. Entonces se añadió DCM (6 mL) previamente destilado y desoxigenado. Por último y de manera secuencial se adicionó la olefina fluorada o alquil-fluorada correspondiente (1 mmol) y el PhI=NTs (0.2 mmol), éste en una única porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 75 min. La reacción catalítica se dió por finalizada cuando ya no se observó PhI=NTs en suspensión. Entonces el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se analizó por RMN de ¹H y de ¹⁹F. La purificación se llevó a cabo por distintas metodologías dependiendo de la estabilidad de los productos formados en contacto con el gel de sílice o el vidrio. Los productos más estables se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y



Imagen 1. Técnicas generales para reacciones de transferencia de nitrenos a olefinas fluoradas o alquil-fluoradas.

mezclas n-pentano/AcOEt. Los productos más inestables se purificaron realizando extracciones con distintos disolventes orgánicos, donde el producto deseado era soluble y el subproducto generado en las reacciones de transferencia de nitrenos (TsNH_2) era insoluble. En el caso de los productos más inestables, éstos únicamente tuvieron contacto con viales y tubos de teflón.



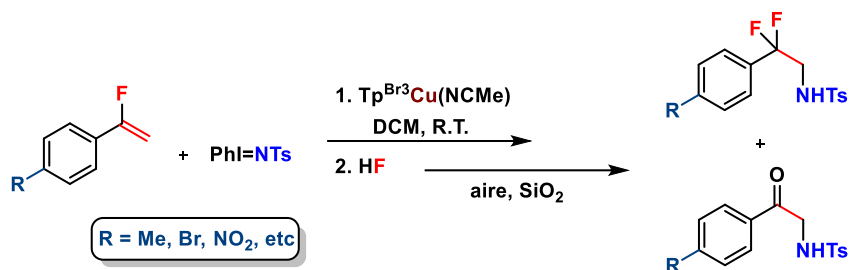
Esquema 41. Reacción catalítica general de transferencia de grupos nitrenos catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ o $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ a olefinas fluoradas o alquil-fluoradas.

5.9.1 Procedimiento para la apertura de aziridinas fluoradas.

En un tubo de teflón bajo atmósfera de nitrógeno se añadió (0.011 g, 0.01 mmol) de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y 6 mL de DCM destilado y desoxigenado. Posteriormente se añadió la olefina fluorada seleccionada (1 mmol) y por último el $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.2 mmol), que se añadió en una sola porción.

Una vez consumido el $\text{PhI}=\text{NTs}$, se añadieron 10 equiv. de una disolución de HF al 40% en peso. La mezcla se agitó 24 h a temperatura ambiente antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se analizó por RMN de ^1H , confirmando la formación de dos productos (Esquema 29).

Por último, el crudo se filtró con ayuda de un *plug* de celita y los productos aislados se obtienen mediante purificación del crudo por cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla de n-hexano/AcOEt en relación estequiométrica 5/1 como eluyente. Los productos aislados se mantuvieron en viales de teflón tras su purificación.



Esquema 42. Procedimiento general para reacciones de derivatización de aziridinas fluoradas.

5.10 Experimentos de competición.

Los experimentos de competición se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento habitual, utilizando una mezcla equimolar de α -fluoroestireno con los α -fluoroestirenos *p*-sustituídos correspondientes en presencia de $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$ o $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador. La relación de rendimientos de estas aziridinas se obtuvieron por RMN de ^1H de los crudos de reacción, que se muestran a continuación.

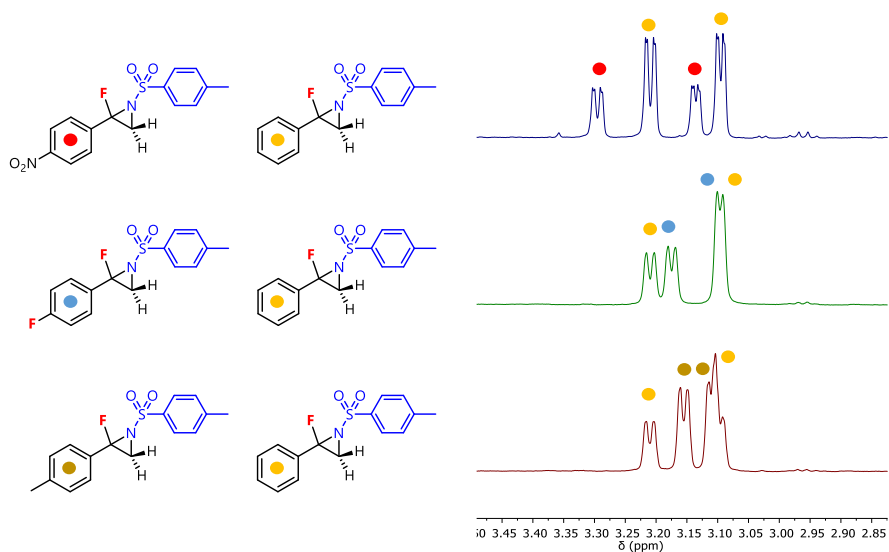


Figura 12. Espectros de RMN ^1H de las competiciones mencionadas: zona característica de protones del anillo de aziridina.

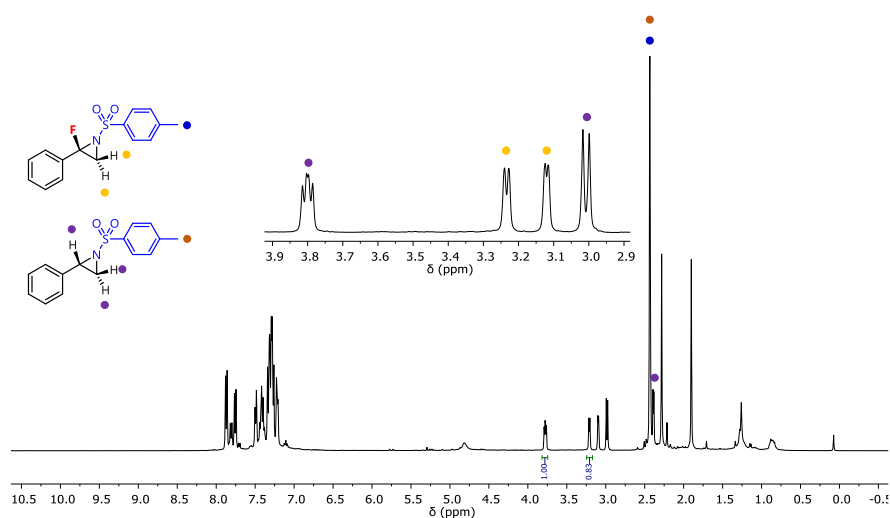


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de estireno vs (1-fluorovinil)benzeno catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

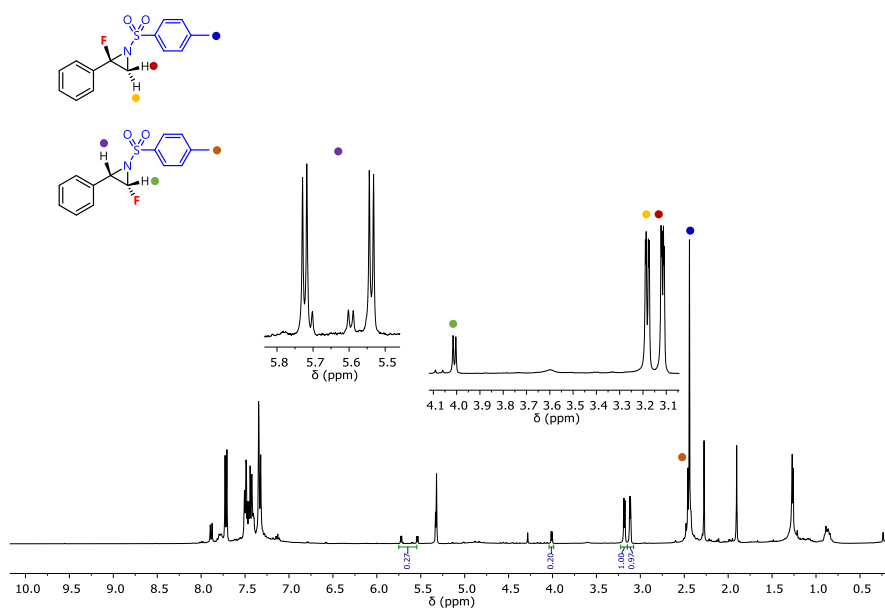


Figura 14. Espectro de RMN ^1H del crudo de reacción de (1-fluorovinil)benzeno vs (E)-(2-fluorovinil)benzeno catalizada por $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$.

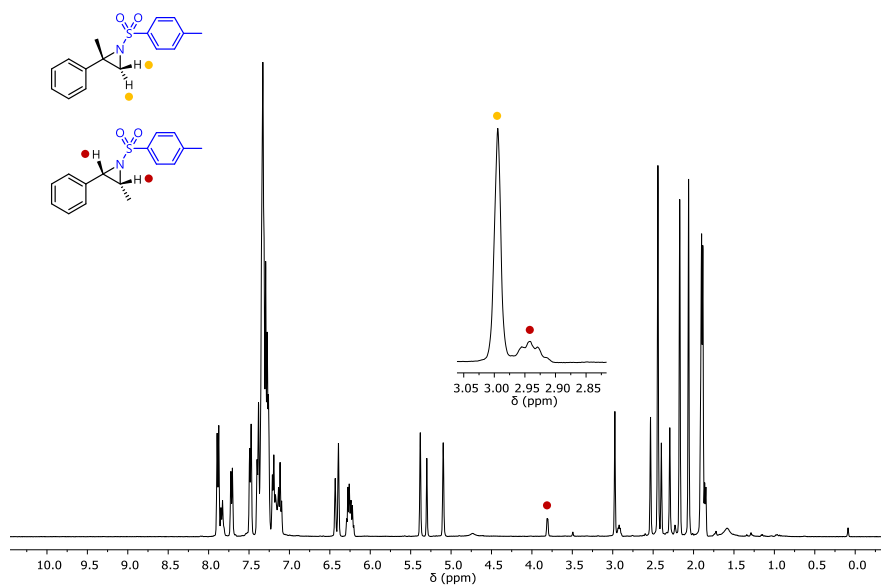


Figura 17. Espectro de RMN ^1H del crudo de prop-1-en-2-ilbenceno vs (E)-prop-1-en-1-ilbenceno catalizada por $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

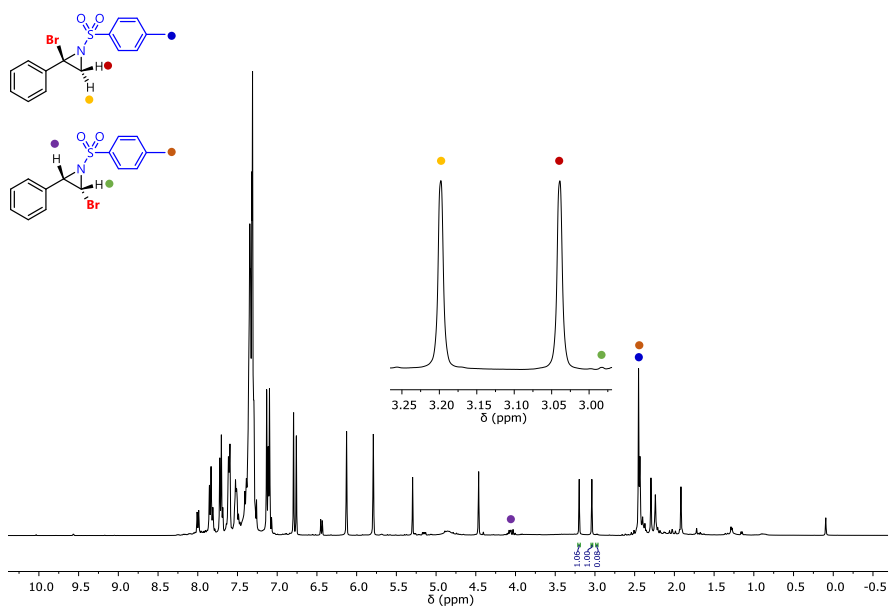
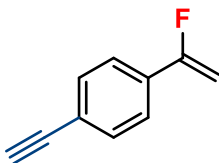


Figura 19. Espectro de RMN ^1H del crudo de (1-bromovinil)benceno y (E)-(2-bromovinil)benceno catalizada por $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

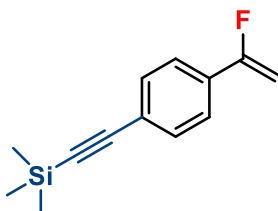
5.11 Caracterización de nuevos sustratos y productos.

Sustrato 1

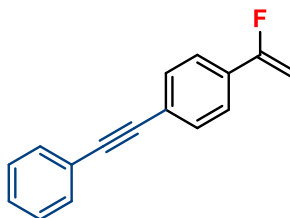


El **Sustrato 1** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.2.3** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 1.23 Hz, 4H), 5.07 (dd, J = 49.40, 3.63 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 17.69, 3.62 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.53, 161.05, 132.37 (d, J = 1.91 Hz), 124.58 (d, J = 6.96 Hz), 90.86 (d, J = 22.34 Hz), 83.25, 78.81, 22.50 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -108.47 (dd, J = 49.47, 17.66 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNa}^+$ = 169.0423. Encontrada = 169.0431.

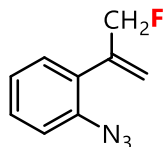
Sustrato 2



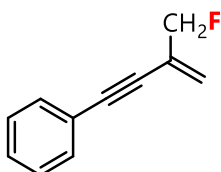
El **Sustrato 2** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.2.2** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (m, 4H), 5.05 (dd, J = 49.48, 3.54 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 17.71, 3.61 Hz, 1H), 0.26 (s, 9H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.65, 161.16, 132.17 (d, J = 2.17 Hz), 131.89 (d, J = 29.61 Hz), 124.47 (d, J = 7.09 Hz), 104.59, 96.14, 90.65 (d, J = 22.44 Hz), 0.05 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -108.46 (dd, J = 49.51, 17.75 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FSiNa}^+$ = 241.0819. Encontrada = 241.0826.

Sustrato 3

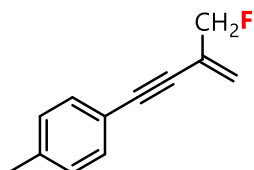
El **Sustrato 3** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.2.2** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO₂ como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (m, 5H), 7.35 (td, *J* = 4.48, 2.58 Hz, 4H), 5.08 (dd, *J* = 49.54, 3.67 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.71, 161.22, 132.46 (d, *J* = 38.08 Hz), 131.81 (d, *J* = 2.79 Hz), 128.56 (m), 124.63 (d, *J* = 7.05 Hz), 123.75 (d, *J* = 130.79 Hz), 90.57 (d, *J* = 22.54 Hz), 90.32 (m), 22.49 ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -108.43 (m) ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₆H₁₁FNa⁺ = 245.0736. Encontrada = 245.0732.

Sustrato 4

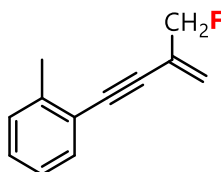
El **Sustrato 4** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.5** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO₂ como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un aceite incoloro. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (td, *J* = 7.72, 1.63 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.62 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.54 (dd, *J* = 2.46, 1.34 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 1.19 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 1.22 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 1.21 Hz, 1H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.08, 142.95, 137.49, 131.01, 130.63, 129.53, 125.11, 118.47, 117.82 (d, *J* = 9.68 Hz), 84.47 (d, *J* = 170.45 Hz) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -213.55 (t, *J* = 46.85 Hz) ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₉H₈FN₃Na⁺ = 200.0594. Encontrada = 200.0607.

Sustrato 5

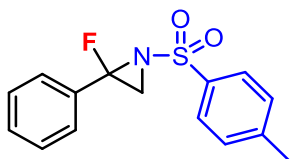
El **Sustrato 5** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.5** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un aceite incoloro. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.46 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 5.67 (bs, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.86 (bs, 1H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.70, 150.04, 141.41, 131.82, 128.78, 128.48, 122.66, 122.23 (d, J = 8.05 Hz), 83.58 (d, J = 175.47 Hz) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -214.86 (t, J = 46.70 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FNa}^+$ = 183.0580. Encontrada = 183.0581.

Substrate 6

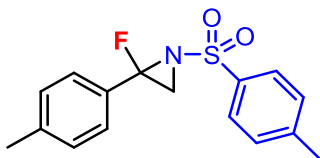
El **Sustrato 6** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.5** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un aceite incoloro. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (d, J = 7.56 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.98 Hz, 2H), 5.64 (q, J = 1.51 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 1.55 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 1.62 Hz, 1H), 2.36 (s, 2H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.19, 150.07, 139.00, 131.73, 129.26, 121.80 (d, J = 8.01 Hz), 119.58, 91.53, 83.65 (d, J = 175.36 Hz), 22.81 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -214.87 (t, J = 46.70 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FNa}^+$ = 197.0736. Encontrada = 197.0728.

Substrate 7

El **Sustrato 7** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito en la **Sección 4.5** y se purificó por cromatografía en columna, utilizando SiO₂ como fase estacionaria y n-pentano como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un aceite incoloro. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (dd, *J* = 7.53, 1.32 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.43, 1.94 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 3.23, 1.60 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 1.38 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.22, 150.09, 140.43, 132.07, 129.61, 128.83, 125.72, 122.42, 121.78 (d, *J* = 8.02 Hz), 90.31, 83.67 (d, *J* = 175.54 Hz), 20.74 ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -214.78 (t, *J* = 46.66 Hz) ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₂H₁₁FNa⁺ = 197.0736. Encontrada = 197.0742.

Producto 1

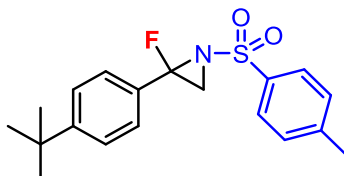
El **Producto 1** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (133 mg, 92%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.72 (d, J = 7.99 Hz, 2H), 7.51-7.43 (m, 6H), 7.33 (d, J = 7.92 Hz, 2H), 3.18 (bd, J = 5.12 Hz, 1H), 3.12 (bd, J = 4.07 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 145.6, 138.0, 136.1, 130.9 (d, J = 1.63 Hz), 130.2, 128.9, 128.3, 127.8 (d, J = 5 Hz), 88.3 (d, J = 251.02 Hz), 38.7 (d, J = 17.09 Hz), 21.9 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CD_2Cl_2): δ = -139.42 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 314.0627. Encontrada = 314.0611.

Producto 2

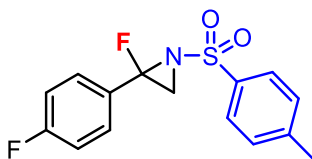
El **Producto 2** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (128 mg, 84%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.30, (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.87 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 4.98, 1.42 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 3.96, 1.41 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.8, 140.6 (d, J = 1.69 Hz), 135.9, 129.7, 129.2, 128.0, 127.6 (d, J = 26.71 Hz), 127.3 (d, J = 4.80 Hz), 87.8

(d, $J = 251.48$ Hz), 38.2 (d, $J = 17.03$ Hz), 21.7, 21.5 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -137.90$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNO}_2\text{S}^+ = 306.0958$. Encontrada = 306.0961.

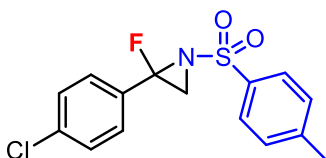
Producto 3



El **Producto 3** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (123 mg, 71%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.41 (s, 4H), 7.28 (d, $J = 7.99$ Hz, 2H), 3.19 (dd, $J = 5.13, 1.45$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 4.05, 1.39$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 1.33$ Hz, 9H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9, 149.0, 145.0, 135.9, 130.1$ (d, $J = 12.79$ Hz), 128.4, 127.9 (d, $J = 26.70$ Hz), 127.3 (d, $J = 4.86$ Hz), 125.7, 88.0 (d, $J = 251.82$ Hz), 38.5 (d, $J = 17.33$ Hz), 35.2, 31.6, 22.0 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -139.35$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{SNa}^+ = 370.1247$. Encontrada = 370.1231.

Producto 4

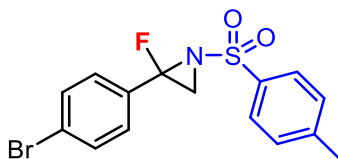
El **Producto 4** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (142 mg, 92%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8.52 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 4.90, 1.48 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 3.95, 1.43 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.8 (dd, J = 250.41, 1.73 Hz), 145.0, 135.6, 129.7, 129.6 (dd, J = 8.73, 4.72 Hz), 128.0, 126.6 (dd, J = 27.70, 3.47 Hz), 115.6 (d, J = 22.05 Hz), 87.1 (d, J = 251.44 Hz), 38.2 (d, J = 17.04 Hz), 21.7 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -109.84 (bs), -138.04 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}^+$ = 310.0707. Encontrada = 310.0688.

Producto 5

El **Producto 5** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco (154 mg, 95%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 4.98, 1.52 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz,

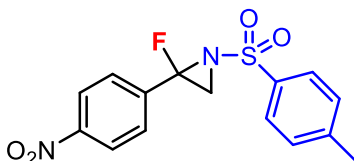
CDCl_3): δ = 145.1, 136.6 (d, J = 2.18 Hz), 135.7, 129.8, 129.3 (d, J = 27.61 Hz), 128.8, 128.7 (d, J = 5.03 Hz), 128.0, 87.1 (d, J = 252.11 Hz), 38.3 (d, J = 17.17 Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -140.62 ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FCINO}_2\text{SNa}^+$ = 348.0231. Encontrada = 348.0237.

Producto 6



El **Producto 6** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (153 mg, 83%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 7.37, (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.97 Hz, 2H), 3.19 (bd, J = 4.88 Hz, 1H), 3.08 (bd, J = 3.89 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.1, 135.7, 131.8, 129.8, 129.8 (d, J = 19 Hz), 128.9 (d, J = 5.04 Hz), 128.0, 124.9 (d, J = 2.09 Hz), 87.2 (d, J = 252.25 Hz), 38.3 (d, J = 17.28 Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -141.16 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_2\text{SNa}^+$ = 391.9726. Encontrada = 391.9720.

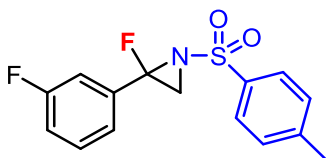
Producto 7



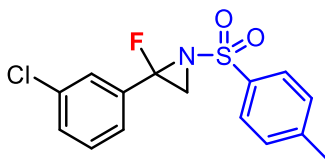
El **Producto 7** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase

estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco (149 mg, 89%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.73 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 5.11, 1.52 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 3.95, 1.50 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.0, 145.4, 137.6 (d, J = 27.46 Hz), 135.5, 129.9, 128.3 (d, J = 5.40 Hz), 128.0, 123.8, 86.5 (d, J = 253.72 Hz), 38.9 (d, J = 17.35 Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -145.67 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[2\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2^+$ = 673.1232. Encontrada = 673.1178

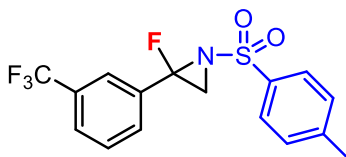
Producto 8



El **Producto 8** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanco (105 mg, 68%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.60 (tt, J = 7.28, 1.60 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 4.64, 1.50 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.8, 161.3, 145.1, 135.6, 130.3 (d, J = 8.26 Hz), 129.8, 128.1, 122.8 (dd, J = 5.31, 3.14 Hz), 117.5, 114.6 (dd, J = 23.72, 5.35 Hz), 86.9 (dd, J = 253.31, 2.81 Hz), 38.6 (d, J = 17.73 Hz), 21.1 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -113.67 (dq, J = 12.52, 6.76 Hz), -132.30 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}^+$ = 310.0707. Encontrada = 310.0701.

Producto 9

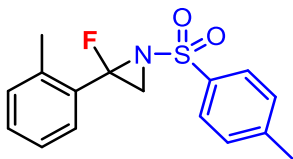
El **Producto 9** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (126 mg, 78%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 7.39 (bs, 3H), 7.35 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 5.24, 1.54 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 4.10, 1.50 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.1, 135.4, 134.5, 132.7 (d, J = 27.44 Hz), 130.5, 129.8, 129.8, 128.0, 127.4 (d, J = 5.31 Hz), 125.4 (d, J = 5.07 Hz), 86.8 (d, J = 253.13 Hz), 38.3 (d, J = 17.50 Hz), 21.7 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -143.30 ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FCINO}_2\text{SNa}^+$ = 346.0075. Encontrada = 346.0211

Producto 10

El **Producto 10** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (134 mg, 75%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.77-7.68 (m, 4H), 7.65 (tt, J = 2.09, 0.93 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 7.81, 6.96, 0.79 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 5.14, 1.51 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 4.04, 1.54 Hz, 1H) 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN**

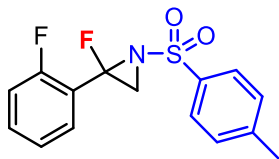
de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.3, 135.4, 131.9 (d, J = 27.61 Hz), 131.1 (d, J = 33.06 Hz), 130.6 (m), 129.9, 129.2, 128.1, 127.2 (dd, J = 3.65, 1.42 Hz), 124.2 (m), 86.8 (d, J = 252.50 Hz), 38.3 (d, J = 17.42 Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -62.69 (s), -143.58 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 382.0495. Encontrada = 382.0492.

Producto 11



El **Producto 11** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (85 mg, 56%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.24, (d, J = 1.49 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 5.34, 1.24 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 5.00, 1.23 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 2.64 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.9, 138.9, 135.6, 130.9 (dd, J = 32.30, 2.07 Hz), 129.8, 129.1 (d, J = 23.98 Hz), 128.3 (d, J = 4.77 Hz), 128.2, 125.6, 88.4 (d, J = 254.15 Hz), 37.7 (d, J = 18.53 Hz), 21.8, 19.6 (d, J = 2.43 Hz) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -135.01 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNO}_2\text{S}^+$ = 306.0958. Encontrada = 306.0983.

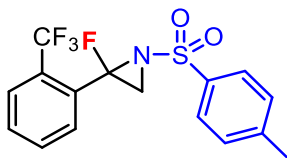
Producto 12



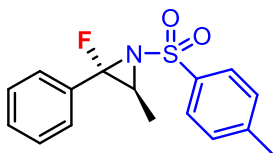
El **Producto 12** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase

estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (112 mg, 73%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.31, 6.70 Hz, 1H), 7.46 (tdt, J = 8.14, 5.35, 1.66 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.21 (td, J = 7.60, 0.97 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 10.34, 8.32, 0.99 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 3.62, 0.86 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 4.69, 1.50 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.3 (d, J = 248.32 Hz), 145.0, 135.4, 132.8 (dd, J = 8.52, 1.98 Hz), 130.7 (m), 129.8, 128.2, 124.2 (d, J = 3.71 Hz), 116.2 (d, J = 21.22 Hz), 84.4 (d, J = 250.23 Hz), 38.1 (dd, J = 16.85, 4.12 Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -113.67 (bs), -132.30 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}^+$ = 310.0707. Encontrada = 310.0694.

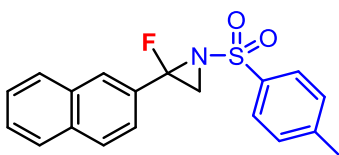
Producto 13



El **Producto 13** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó mediante extracciones con distintos disolventes, disolviendo el crudo en la mínima cantidad de DCM y precipitando con n-hexano el producto deseado. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillo (62 mg, 35%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.76-7.67 (m, 5H), 7.59 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 5.06, 1.79 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 3.93, 1.79 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 145.9, 135.7, 132.4 (d, J = 27.71 Hz), 131.3, 130.3, 129.7, 128.3, 127.6, 124.7 (d, J = 5.07 Hz), 87.4 (d, J = 251.34 Hz), 38.8 (d, J = 17.08 Hz), 30.2, 21.9 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CD_2Cl_2): δ = -63.12 (s), -142.74 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 382.0495. Encontrada = 382.0492.

Producto 14

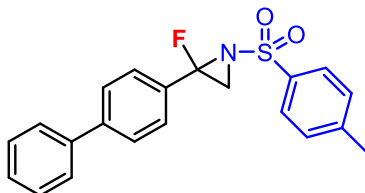
El **Producto 14** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (114 mg, 75%). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 8.35 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 0.77 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (dd, *J* = 5.72, 0.65 Hz, 3H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.5, 136.3, 130.6 (d, *J* = 1.66 Hz), 129.7 (d, *J* = 25.69 Hz), 129.6, 128.3, 128.2, 127.7, 90.1 (d, *J* = 125.15 Hz), 44.2 (d, *J* = 13.14 Hz), 21.7, 11.9 ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.50 (bs) ppm. **HRMS ESI** [M+H]⁺ Calculada para C₁₆H₁₇FNO₂S⁺ = 306.0958. Encontrada = 306.0989.

Producto 15

El **Producto 15** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento (158 mg, 93%). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (dd, *J* = 2.01, 1.06 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.53 (dt, *J* = 8.70, 1.50 Hz, 3H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.35 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 5.08, 1.42 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 4.05, 1.47 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -140.20 (bs) ppm. **HRMS ESI**

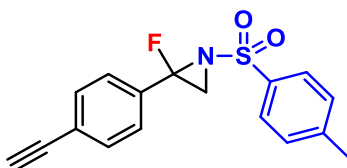
$[M+Na]^+$ Calculada para $C_{19}H_{16}FNO_2SNa^+$ = 364.0777. Encontrada = 364.0762.

Producto 16

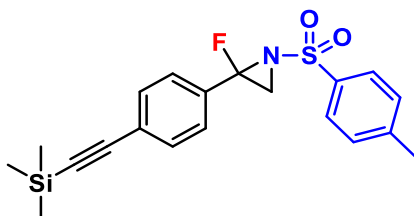


El **Producto 16** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y no fue posible su purificación. **RMN de ^1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, J = 7.31 Hz, 5H), 7.32 (d, J = 7.94 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.16 (bd, J = 4.43 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -140.06 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[M+Na]^+$ Calculada para $C_{21}H_{18}FNO_2SNa^+$ = 390.0934. Encontrada = 390.0847.

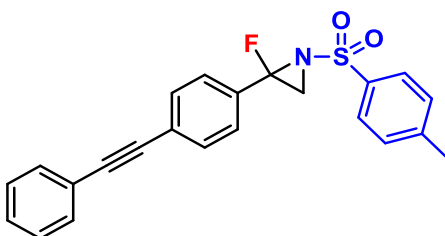
Producto 17



El **Producto 17** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (127 mg, 81%). **RMN de ^1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 5.15, 1.48 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 4.06, 1.45 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -142.82 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[M+Na]^+$ Calculada para $C_{17}H_{14}FNO_2SNa^+$ = 338.0621. Encontrada = 338.0630.

Producto 18

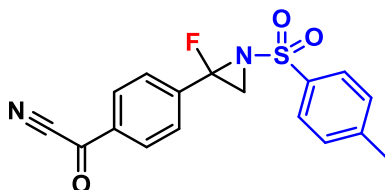
El **Producto 18** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (141 mg, 73%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 5.21, 1.41 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 4.14, 1.46 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.26 (s, 9H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.1, 135.6, 132.0, 130.7 (d, J = 27.16 Hz), 129.8, 128.0, 127.1 (d, J = 5.19 Hz), 104.1, 96.3, 87.3 (d, J = 252.61 Hz), 38.4 (d, J = 17.44 Hz), 21.7, -0.01 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -142.96 (s) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{SSiNa}^+$ = 410.1016. Encontrada = 410.1011.

Producto 19

El **Producto 19** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (97 mg, 50%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.11

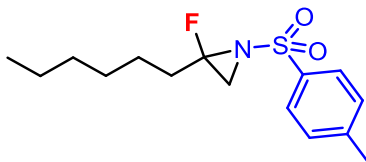
Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.18$ Hz, 2H), 7.67 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J = 5.19, 1.44$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 4.51$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -140.65$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{SNa}^+ = 414.0934$. Encontrada = 414.0939.

Producto 20



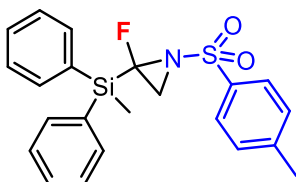
El **Producto 20** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (80 mg, 47%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H), 7.27, (d, $J = 8.13$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.95$ Hz, 2H), 3.21 (bd, $J = 4.88$ Hz, 1H), 3.12 (bd, $J = 3.89$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.5, 145.3, 134.7, 131.3, 130.8, 129.4, 129.2$ (d, $J = 1.92$ Hz), 128.9 (d, $J = 5.04$ Hz), 127.1, 124.9 (d, $J = 2.05$ Hz), 87.2 (d, $J = 252.25$ Hz), 38.3 (d, $J = 17.28$ Hz), 21.8 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -143.16$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{SNa}^+ = 367.0523$. Encontrada = 367.0520.

Producto 22



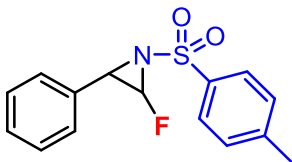
El **Producto 22** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y no fue posible su purificación. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86-7.82 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 2.69 (dd, J = 3.53, 1.34 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 3.82, 1.14 Hz, 1H), 1.34-1.26 (m, 10H), 1.20 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -139.42 (bs) ppm.

Product 23



El **Producto 23** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y no fue posible su purificación. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, J = 7.45 Hz, 2H), 7.67-7.41 (m, 10H), 7.37-7.31 (m, 2H), 2.91 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 7.21 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -146.19 (bs) ppm.

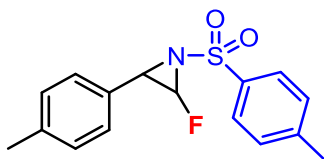
Producto 24



El **Producto 24** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (98 mg, 68%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.89 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.35 (s, 5H), 5.73-5.53 (m, 1H), 4.01 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 146.2, 135.0, 130.6, 130.4 (d, J

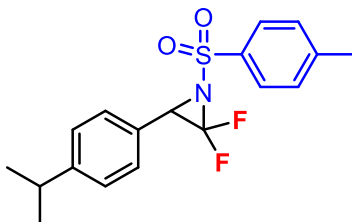
= 2.89 Hz), 129.3, 129.0, 128.4, 128.4, 80.4 (d, J = 258.31 Hz), 47.7 (d, J = 12.79 Hz), 22.0 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CD_2Cl_2): δ = -185.08 (d, J = 74.05 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 314.0621. Encontrada = 314.0623.

Producto 25



El **Producto 25** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (99 mg, 65%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.71-5.51 (m, 1H), 3.99 (d, J = 4.63 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.3, 138.9, 134.8, 130.0, 129.3, 128.0 (d, J = 1.44 Hz), 126.9 (d, J = 2.96 Hz), 79.9 (d, J = 259.26 Hz), 47.4 (d, J = 12.99 Hz), 21.8, 21.3 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -184.59 (d, J = 73.80 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 328.0777. Encontrada = 328.0762.

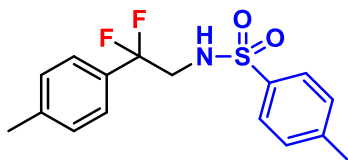
Producto 26



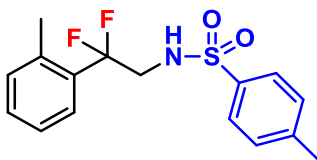
El **Producto 26** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas

fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino (51 mg, 29%). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95-7.92 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.70 (dd, *J* = 10.33, 6.08 Hz, 1H), 2.96 (h, *J* = 6.96 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 3.90 Hz, 6 H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.0, 146.7, 130.4, 128.8, 127.6, 127.0, 91.6 (dd, *J* = 45.30, 36.69 Hz), 46.2, 34.1, 29.8, 23.9 (d, *J* = 2.07 Hz), 21.9, 8.6 ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CD₂Cl₂): δ = -55.21 (dd, *J* = 177.94, 10.76 Hz), -66.90 (dd, *J* = 178.15, 6.13 Hz) ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₈H₁₉F₂NO₂SNa⁺ = 374.0996. Encontrada = 374.0987.

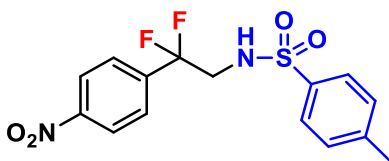
Producto 27a



El **Producto 27a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (dd, *J* = 14.02, 8.26 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.74, 5.09 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.91 Hz, 2H), 4.82 (t, *J* = 6.80 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 13.59, 6.65 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -101.20 (t, *J* = 13.63 Hz) ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₆H₁₇F₂NO₂SNa⁺ = 348.0840. Encontrada = 348.0836.

Producto 27b

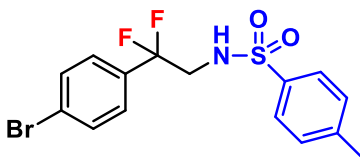
El **Producto 27b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 7.54, 1.37 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 6.62 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 14.13, 6.60 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (d, J = 2.66 Hz, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.7, 136.9, 135.8 (t, J = 2.73 Hz), 133.5, 132.2, 128.6, 127.1, 126.5 (t, J = 8.61 Hz), 120.7 (t, J = 245.54 Hz), 50.1, 48, 4 (t, J = 30.93 Hz), 21.6, 20.2 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -99.23 (td, J = 14.18, 2.72 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 348.0840. Encontrada = 348.0831.

Producto 27c

El **Producto 27c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.27 Hz, 2H), 7.31 (m, 4H), 4.95 (t, J = 7.08 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 13.09, 6.25 Hz,

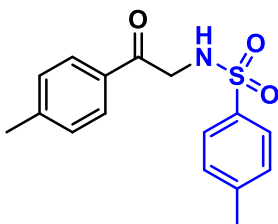
2H), 2.46 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.1, 136.6, 133.1 (t, J = 25.97 Hz), 132.5, 129.8, 127.4 (t, J = 6.11 Hz), 127.0, 125.1, 120.3 (t, J = 244.98 Hz), 49.0 (t, J = 33.11 Hz), 21.7 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -101.52 (t, J = 13.10 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}^+$ = 379.0534. Encontrada = 379.0507.

Producto 27d

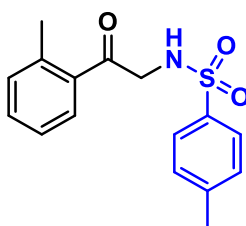


El **Producto 27d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 4.95 (t, J = 7.06 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 13.12, 6.23 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.0, 136.8, 133.1 (t, J = 25.97 Hz), 131.9, 129.8, 127.7 (t, J = 6.11 Hz), 127.0, 125.1, 119.6 (t, J = 244.98 Hz), 49.2 (t, J = 33.11 Hz), 21.7 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -101.49 (t, J = 13.10 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 411.9788. Encontrada = 411.9780.

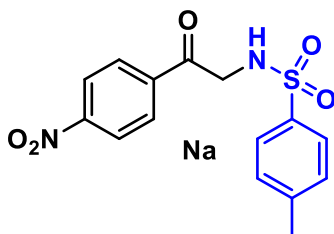
Product 28a



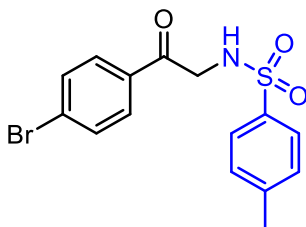
El **Product 28a** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (dd, J = 8.31 Hz, 4H), 7.30-7.24 (m, 4H), 5.64 (t, 1H), 5.64 (t, J = 4.57 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.50 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 145.6, 143.7, 136.1, 131.3, 129.8, 129.6, 127.9, 127.2, 48.5, 21.8, 21.5 ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₆H₁₇NO₃SNa⁺ = 326.0826. Encontrada = 326.0820.

Producto 28b

El **Producto 28b** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.79-7.69 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.61 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 5.68 (t, J = 4.45 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.51 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 147.1, 143.8, 139.3, 136.1, 132.4, 129.8, 129.0, 128.6, 128.4, 127.5, 127.2, 127.2, 60.4, 53.4, 48.6, 31.6, 22.6, 21.5, 14.1 ppm. **HRMS ESI** [M+Na]⁺ Calculada para C₁₆H₁₇NO₃SNa⁺ = 326.0826. Encontrada = 326.0820.

Producto 28c

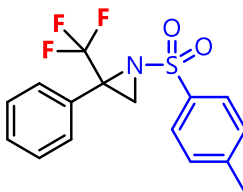
El **Producto 28c** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.47 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.6, 144.2, 136.2, 132.6, 132.5, 130.0, 129.7, 129.1, 127.3, 48.7, 21.5 ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}^+$ = 356.0521. Encontrada = 356.0512.

Producto 28d

El **Producto 28d** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones en tándem para la derivatización de aziridinas fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.42 (d, J = 4.53 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.8, 144.0, 136.2, 132.6, 132.5, 130.0, 129.9, 129.4, 127.3, 48.7, 21.6 ppm.

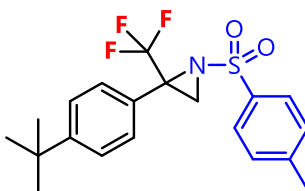
HRMS ESI $[M+Na]^+$ Calculada para $C_{15}H_{14}BrNO_3SNa^+$ = 389.9775. Encontrada = 389.9763.

Producto 29



El **Producto 29** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃): δ = -73.65 (d, *J* = 73.80 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[M+Na]^+$ Calculada para $C_{16}H_{14}F_3NO_2SNa^+$ = 364.0589. Encontrada = 364.0578.

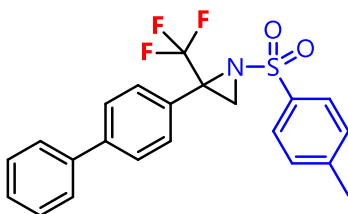
Producto 30



El **Producto 30** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.39 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 0.63 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 1.55 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃):

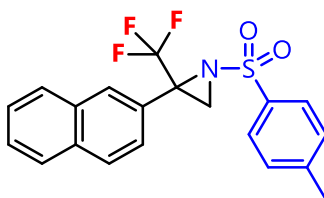
δ = 153.67, 144.90, 135.60, 131.00, 129.74, 128.24, 125.48, 123.68, 51.83 (q, J = 36.37 Hz), 34.92, 34.43 (d, J = 2.45 Hz), 31.35, 21.78 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -73.68 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 420.1215$. Encontrada = 420.1201.

Producto 31



El **Producto 31** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -73.55 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 440.0902$. Encontrada = 440.0915.

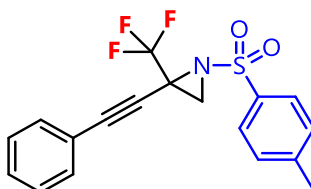
Producto 32



El **Producto 32** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.06-8.02 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.73 (dd,

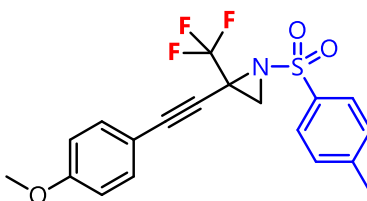
$J = 8.41, 2.01 \text{ Hz}$, 3H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 1.55 \text{ Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 145.88, 135.76, 134.49, 133.05, 132.11, 130.23, 128.23, 128.60, 128.51, 128.29, 128.14, 127.40, 52.50$ (q, $J = 36.38 \text{ Hz}$), 35.05 (d, $J = 2.52 \text{ Hz}$), 21.92 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = -73.23$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 414.0746$. Encontrada = 414.0748.

Producto 33



El **Producto 33** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (d, $J = 8.37 \text{ Hz}$, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 5H), 3.23 (d, $J = 1.32 \text{ Hz}$, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.51, 134.84, 132.27, 129.85, 129.79, 128.54, 128.52, 121.35$ (q, $J = 277.23 \text{ Hz}$), 120.91, 89.58, 76.19, 39.56 (q, $J = 41.16 \text{ Hz}$), 36.99, 21.83 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.63$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 388.0589$. Encontrada = 388.0597.

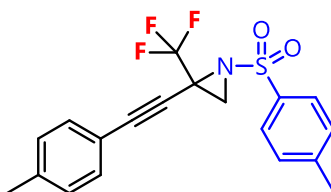
Producto 34



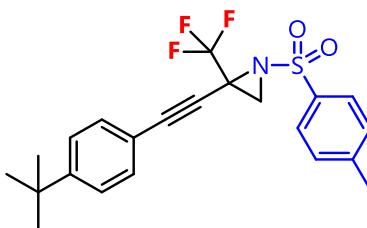
El **Producto 34** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos

alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.88 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.78, 145.43, 134.89, 133.92, 129.81, 128.55, 121.44 (q, J = 277.37 Hz), 114.19, 112.93, 89.77, 74.89, 55.48, 39.78 (q, J = 41.03 Hz), 36.97, 21.84 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -74.72 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}^+$ = 396.0875. Encontrada = 396.0863.

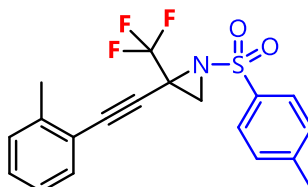
Producto 35



El **Producto 35** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.91 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.22, 139.91, 134.60, 131.97, 129.59, 129.07, 128.34, 121.19 (q, J = 277.34 Hz), 117.62, 89.63, 75.27, 39.46 (q, J = 41.02 Hz), 36.68, 21.61, 21.50 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -74.69 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 402.0746. Encontrada = 402.0731.

Producto 36

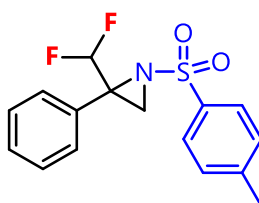
El **Producto 36** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 1.63 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.26, 145.44, 134.87, 132.10, 129.84, 128.60, 125.58, 121.43 (q, J = 276.79 Hz), 117.90, 89.87, 75.53, 53.57, 39.71 (q, J = 41.15 Hz), 36.91, 35.07, 31.25, 22.80, 14.26 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -74.70 (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+$ = 444.1215. Encontrada = 444.1211.

Producto 37

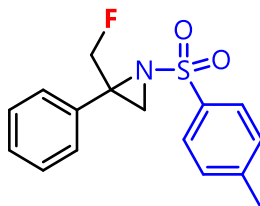
El **Producto 37** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.72, 1.48

Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.27$ Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.17 (td, $J = 7.55$, 1.33 Hz, 1H), 3.24 (bs, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.44, 141.65, 135.02, 132.64, 129.85, 129.75, 129.73, 128.47, 125.71, 123.70$ (q, $J = 277.21$ Hz), 120.75, 89.09, 79.69, 39.69 (q, $J = 41.27$ Hz), 37.19, 21.82, 20.56 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.72$ (bs) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 402.0746$. Encontrada = 402.0726.

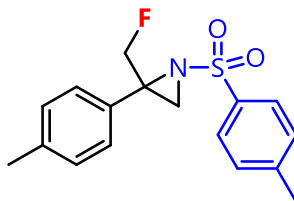
Producto 38



El **Producto 38** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, $J = 8.38$ Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.19-5.91 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 3.46, 1.28$ Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.45 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.66, 136.56, 133.36, 133.01, 132.55, 129.75, 128.51, 128.24, 127.96, 127.92, 127.84, 126.80, 126.62, 125.58, 83.89$ (d, $J = 175.99$ Hz), 53.17 (d, $J = 24.05$ Hz), 38.31 (d, $J = 4.45$ Hz), 21.78. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -216.71$ (t, $J = 47.03$ Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}^+ = 346.0683$. Encontrada = 346.0683.

Producto 39

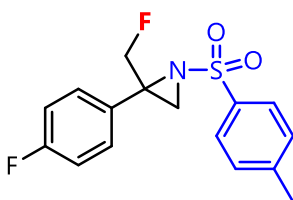
El **Producto 39** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 5H), 5.14-4.92 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.77 (dd, J = 3.53, 0.72 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.60, 136.61, 135.24, 129.73, 128.85, 128.59, 128.32, 127.88, 83.80 (d, J = 175.93 Hz), 53.06 (d, J = 23.95 Hz), 38.16 (d, J = 4.41 Hz), 21.74. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -216.91 (t, J = 46.94 Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNO}_2\text{S}^+$ = 306.0958. Encontrada = 306.0987.

Producto 40

El **Producto 40** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.16 (dt, J = 7.80, 0.75 Hz, 2H), 5.07-4.88 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.79 (dd, J = 3.34, 0.71 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ

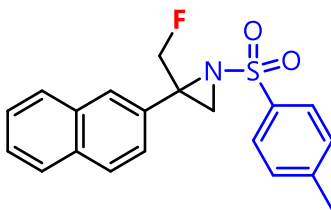
= 144.53, 138.86, 136.74, 131.94, 129.71, 129.32, 128.35, 127.91, 83.94 (d, J = 176.16 Hz), 53.02 (d, J = 23.88 Hz), 38.03 (d, J = 4.59 Hz), 21.77, 21.35). **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -217.26 (t, J = 46.95 Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FNO}_2\text{S}^+$ = 320.1115. Encontrada = 320.1139.

Producto 41



El **Producto 41** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquil-fluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87-7.82 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.09-4.87 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.75 (dd, J = 3.34, 0.78 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.94 (d, J = 248.14 Hz), 144.76, 136.52, 130.31 (d, J = 8.39 Hz), 129.79, 127.88, 115.61 (d, J = 176.02 Hz), 83.93 (d, J = 176.02 Hz), 52.33 (d, J = 24.04 Hz), 38.31 (d, J = 24.04 Hz), 21.76. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -112.55 (tt, J = 8.59, 5.18 Hz), -216.97 (t, J = 46.90 Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}^+$ = 324.0864. Encontrada = 324.0789.

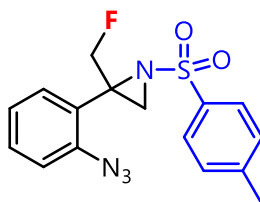
Producto 42



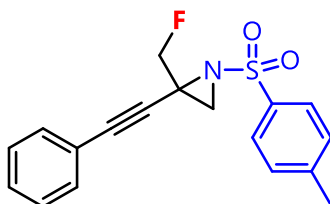
El **Producto 42** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas

alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 7.82 (dt, J = 12.04, 4.43 Hz, 4H), 7.53 (dd, J = 8.54, 1.83 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.18 Hz, 2H), 5.19-5.03 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (d, J = 3.31 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.66, 136.56, 133.36, 133.01, 132.55, 129.75, 128.51, 128.24, 127.96, 127.92, 127.84, 126.80, 126.62, 125.58, 83.89 (d, J = 175.99 Hz), 53.17 (d, J = 24.05 Hz), 38.31 (d, J = 4.45 Hz), 21.78. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -216.71 (t, J = 47.03 Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 378.0934. Encontrada = 378.0947.

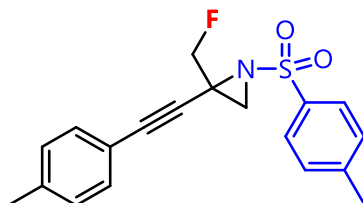
Producto 43



El **Producto 43** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de olefinas alquilfluoradas, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.11-4.95 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.67 (d, J = 4.32 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.72, 137.94, 136.58, 132.12, 130.24, 129.60, 128.08, 127.10, 124.94, 118.22, 82.85 (d, J = 175.18 Hz), 51.97 (d, J = 23.12 Hz), 37.63 (d, J = 5.45 Hz), 21.80 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -217.64 (t, J = 47.04 Hz). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{SNa}^+$ = 369.0791. Encontrada = 369.0782.

Producto 44

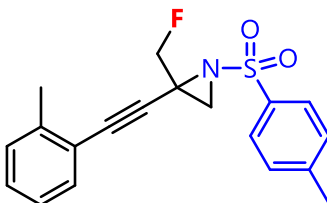
El **Producto 44** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90-7.88 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.20 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.84, 135.83, 132.13, 129.73, 129.26, 128.45, 128.25, 121.63, 87.78, 83.42 (d, J = 182.08 Hz), 80.88 (d, J = 3.55 Hz), 39.95 (d, J = 25.15 Hz), 37.97 (d, J = 4.41 Hz), 21.77 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -221.78 (t, J = 46.92 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 352.0777. Encontrada = 352.0773.

Producto 45

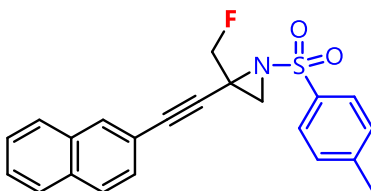
El **Producto 45** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 7.78 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.75 Hz, 2H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.71 (bs, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**

(100 MHz, CDCl_3): δ = 144.81, 139.52, 135.83, 132.05, 129.72, 129.21, 128.30, 118.56, 88.05, 83.44 (d, J = 182.13 Hz), 80.14 (d, J = 3.63 Hz), 40.11 (d, J = 24.97 Hz), 37.92 (d, J = 4.37 Hz), 21.74 (d, J = 10.15 Hz) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -221.77 (t, J = 47 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 366.0934. Encontrada = 366.0796.

Producto 46



El **Producto 46** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/ AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido amarillento. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.98 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.27 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.46 Hz, 1H), 4.62-4.48(m, 2H), 3.15 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm. **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.75, 141.18, 135.93, 132.46, 129.68, 129.57, 129.19, 128.11, 125.57, 121.37, 87.13, 84.33 (d, J = 3.57 Hz), 83.55 (d, J = 182.24 Hz), 40.02 (d, J = 25.00 Hz), 38.15 (d, J = 4.22 Hz), 21.68, 20.65 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = -221.56 (t, J = 47.01 Hz) ppm. **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 366.0934. Encontrada = 366.0927.

Producto 47

El **Producto 47** se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito con anterioridad para las reacciones de aziridinación de eninos alquilfluorados, y se purificó por cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla n-hexano/AcOEt en relación 5/1 como eluyente. El producto se aisló y se obtuvo como un sólido blanquecino. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 4.67-4.49 (m, 2H), 3.20 (d, J = 2.49 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.87, 135.82, 133.31, 132.90, 132.49, 129.76, 128.36, 128.29, 128.19, 127.96 (d, J = 11.49 Hz), 127.21, 126.80, 118.88, 88.17, 83.49 (d, J = 182.14 Hz), 81.14 (d, J = 3.59 Hz), 40.03 (d, J = 24.89 Hz), 38.06 (d, J = 4.42 Hz), 21.79 ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3): δ = 117.15 (m). **HRMS ESI** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{SNa}^+$ = 402.0934. Encontrada = 402.0923.

Bibliografía

- (1) O'Hagan, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319.
- (2) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011). *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432-2506.
- (3) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.
- (4) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. Data-mining for sulfur and fluorine: An evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832-2842.
- (5) Fried, J.; Sabo, E. F. Synthesis of 17 α -hydroxycorticosterone and its 9 α -halo derivatives from 11-epi-17 α -hydroxycorticosterone. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2273-2274.
- (6) Heidelberger, C.; Chaudhuri, N.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R.; Plevin, E.; Scheiner, J. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* **1957**, 179, 663-666.
- (7) Longley, D. B.; Harkin, D. P.; Johnston, P. G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 330-338.
- (8) Decaens, J.; Couve-Bonnaire, S.; Charette, A. B.; Poisson, T.; Jubault, P. Synthesis of Fluoro-, Monofluoromethyl-, Difluoromethyl-, and Trifluoromethyl-Substituted Three-Membered Rings. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 2935-2962.
- (9) Wong, O. A.; Shi, Y. Asymmetric epoxidation of fluoroolefins by chiral dioxirane. Fluorine effect on enantioselectivity. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8377-8380.
- (10) Verniest, G.; Colpaert, F.; Van Hende, E.; De Kimpe, N. Synthesis and reactivity of 1-substituted 2-fluoro- and 2, 2-difluoroaziridines. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8569-8572.
- (11) Van Hende, E.; Verniest, G.; Surmont, R.; De Kimpe, N. Synthesis of 3-substituted 2-fluoro- and 2, 2-difluoroaziridines. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2935-2937.
- (12) Hirotaki, K.; Takehiro, Y.; Kamaishi, R.; Yamada, Y.; Hanamoto, T. Synthesis of mono-fluorinated functionalized cyclopropanes and aziridines using the α -fluorovinyl diphenyl sulfonium salt. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7965-7967.

- (13) Monticelli, S.; Colella, M.; Pillari, V.; Tota, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Pace, V. Modular and chemoselective strategy for the direct access to α -fluoroepoxides and aziridines via the addition of fluoroiodomethylithium to carbonyl-like compounds. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 584-588.
- (14) Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Hamlin, T. A.; Delle Chiaie, K. R.; Drago, M. D.; Duffy, K. K.; Dumas, M. T.; Fager, D. C.; Glod, B. L.; Hansen, K. E. 1, 3- γ -Silyl-elimination in electron-deficient cationic systems. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3983-3994.
- (15) Ahunovych, V.; Klipkov, A. A.; Bugera, M.; Tarasenko, K.; Trofymchuk, S.; Stanko, O.; Boretskyi, A.; Zheludenko, M.; Sadkova, I. V.; Mykhailiuk, P. K. General and scalable approach to trifluoromethyl-substituted cyclopropanes. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3859-3870.
- (16) Zhang, H.; Buchwald, S. L. Palladium-catalyzed Negishi coupling of α -CF₃ oxiranyl zincate: access to chiral CF₃-substituted benzylic tertiary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11590-11594.
- (17) Schweitzer-Chaput, B.; Keita, M.; Milcent, T.; Onger, S.; Crousse, B. Synthesis of fluorinated N-aminoaziridines: Access to new CF₃-peptidomimetics. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7028-7034.
- (18) Mészáros, Á.; Székely, A.; Stirling, A.; Novák, Z. Design of Trifluoroalkenyl Iodonium Salts for a Hypervalency-Aided Alkenylation–Cyclization Strategy: Metal-Free Construction of Aziridine Rings. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6643-6647.
- (19) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
- (20) Fujiwara, T.; O'Hagan, D. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 16-29.
- (21) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. Copper-homoscorpionate complexes as very active catalysts for the olefin aziridination reaction. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256.

- (22) Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Cyclohexane and Benzene Amination by Catalytic Nitrene Insertion into C–H Bonds with the Copper-Homoscorpionate Catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ (NCMe). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079.
- (23) Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Facile Amine Formation by Intermolecular Catalytic Amidation of Carbon–Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.
- (24) Gomez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Easy alkane catalytic functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.
- (25) Fructos, M. R.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Selective synthesis of N-substituted 1, 2-dihydropyridines from furans by copper-induced concurrent tandem catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600-4607.
- (26) Rodríguez, A. M.; Pérez-Ruíz, J.; Molina, F.; Poveda, A.; Pérez-Soto, R. I.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Introducing the catalytic amination of silanes via nitrene insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10608-10614.
- (27) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. Development of the copper-catalyzed olefin aziridination reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- (28) Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. Cobalt-catalyzed efficient aziridination of alkenes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.
- (29) Perez-Ruiz, J.; Pérez, P. J.; Díaz-Requejo, M. M. (NHC) M Cores as Catalysts for the Olefin Aziridination Reaction (M= Cu, Ag, Au): Evidencing a Concerted Mechanism for the Nitrene Transfer Process. *Organometallics* **2022**, *41*, 3349-3355.
- (30) Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. A copper (I) catalyst for carbene and nitrene transfer to form cyclopropanes, cyclopropenes, and aziridines. *Organometallics* **1993**, *12*, 261-262.
- (31) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. Substituent effects on the reaction rates of copper-catalyzed cyclopropanation and aziridination of para-substituted styrenes. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.
- (32) Urbano, J.; Braga, A. A.; Maseras, F.; Alvarez, E.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. The mechanism of the catalytic functionalization of haloalkanes by

carbene insertion: an experimental and theoretical study. *Organometallics* **2009**, *28*, 5968-5981.

(33) Yap, G. P.; Jove, F.; Urbano, J.; Alvarez, E.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Unusual polybrominated polypyrazolylborates and their copper (I) complexes: Synthesis, characterization, and catalytic activity. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 780-787.

(34) Caballero, A.; Sabater, M.; Morilla, M. E.; Nicasio, M. C.; Belderraín, T. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Hydrotrispyrazolylborate-copper complexes as catalysts for the styrene cyclopropanation reaction with ethyl diazoacetate under homogeneous and heterogeneous conditions. *Inorg. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 4599-4602.

(35) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Effects of the substituents in the TpxCu activation of dioxygen: an experimental study. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428-7435.

(36) Hattab, F. Stability of fluoride solutions in glass and plastic. *Acta Pharm. Suec* **1981**, *18*, 249-253.

(37) Svadberg, A.; Clarke, A.; Dyrstad, K.; Martinsen, I.; Hjelstuen, O. A critical study on borosilicate glassware and silica-based QMA's in nucleophilic substitution with [18F] fluoride: influence of aluminum, boron and silicon on the reactivity of [18F] fluoride. *Appl. Radiat. Isot.* **2011**, *69*, 289-294.

(38) Do, T.; Kim, G. H.; Rios, R.; Yang, J. W. Recent advances in organocatalytic enantioselective syntheses of β -fluoroamine compounds. *J. Mol. Catal.* **2025**, *576*, 114944.

(39) Kalow, J. A.; Doyle, A. G. Enantioselective fluoride ring opening of aziridines enabled by cooperative Lewis acid catalysis. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5702-5709.

(40) Okoromoba, O. E.; Li, Z.; Robertson, N.; Mashuta, M. S.; Couto, U. R.; Tormena, C. F.; Xu, B.; Hammond, G. B. Achieving regio- and stereo-control in the fluorination of aziridines under acidic conditions. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13353-13356.

(41) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R. A versatile tripodal Cu (I) reagent for C–N bond construction via nitrene-transfer chemistry: catalytic perspectives and mechanistic insights on C–H

aminations/amidinations and olefin aziridinations. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-11381.

(42) *SambVca: A web application for the calculation of the buried volume of N-heterocyclic carbene ligands*; Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, Eds.; Wiley Online Library: Bogotá, **2009**.

(43) Falivene, L.; Credendino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca 2. A web tool for analyzing catalytic pockets with topographic steric maps. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286-2293.

(44) *Inorganic chemistry*; Wiberg, E.; Wiberg, N., Eds.; Academic press: Berlin, **2001**.

(45) Jaffe, H. A reexamination of the Hammett equation. *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 191-261.

(46) Maestre, L.; Sameera, W.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. A general mechanism for the copper- and silver-catalyzed olefin aziridination reactions: concomitant involvement of the singlet and triplet pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.

(47) Llaveria, J.; Beltran, A.; Sameera, W.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Maseras, F.; Perez, P. J. Chemo-, regio-, and stereoselective silver-catalyzed aziridination of dienes: scope, mechanistic studies, and ring-opening reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342-5350.

(48) Cahard, D.; Bizet, V. The influence of fluorine in asymmetric catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 135-147.

(49) Ni, C.; Hu, J. The unique fluorine effects in organic reactions: recent facts and insights into fluoroalkylations. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441-5454.

(50) Guo, Y.; Pei, C.; Jana, S.; Koenigs, R. Synthesis of trifluoromethylated aziridines via photocatalytic amination reaction. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 337-342.

(51) Guo, Y.; Pei, C.; Jana, S.; Koenigs, R. M. Synthesis of trifluoromethylated aziridines via photocatalytic amination reaction. *ACS Catal.* **2020**, *11*, 337-342.

(52) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Highly Regioselective Functionalization of Aliphatic Carbon-Hydrogen Bonds with a Perbromohomoscorpionate Copper (I) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446-1447.

- (53) Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. A general synthetic route to [Cu (X)(NHC)](NHC= N-heterocyclic carbene, X= Cl, Br, I) complexes. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10483-10485.
- (54) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. Synthesis and Reaction of New type I-N ylide, n-Tosyliminoiodinane. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361-362.
- (55) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. A Gold Catalyst for Carbene-Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5284-5288.
- (56) Thomson, C. J.; Zhang, Q.; Al-Maharik, N.; Bühl, M.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M.; O'Hagan, D. Fluorinated cyclopropanes: synthesis and chemistry of the aryl α , β , β -trifluorocyclopropane motif. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8415-8418.
- (57) Li, C.-T.; Yuan, X.; Tang, Z.-Y. Transition metal free decarboxylative fluorination of cinnamic acids with selectfluor®. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5624-5627.
- (58) Liu, J.; Yang, J.; Ferretti, F.; Jackstell, R.; Beller, M. Pd-Catalyzed Selective Carbonylation of gem-Difluoroalkenes: A Practical Synthesis of Difluoromethylated Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4690-4694.
- (59) Luo, H.-Q.; Loh, T.-P. Synthesis of aryl allylic fluorides by direct electrophilic fluorination of alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1554-1556.
- (60) Bos, M.; Huang, W.-S.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. Catalytic Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized Difluoromethylated Cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13319-13323.
- (61) Walkowiak-Kulikowska, J.; Szwajca, A.; Gouverneur, V.; Ameduri, B. Synthesis, characterization, and thermal and surface properties of co-and terpolymers based on fluorinated α -methylstyrenes and styrene. *Polym. Chem.* **2017**, 8, 6558-6569.
- (62) Picher, M.-I.; Plietker, B. Fe-Catalyzed Selective Cyclopropanation of Enynes under Photochemical or Thermal Conditions. *Org. Lett.* **2019**, 22, 340-344.

Chapter 2

Functionalization of Polyolefins *via* Catalytic Nitrene Addition

Introduction



1.1 Importance of polyolefins.

A wide array of modern materials and technologies are based on polymers. A main challenge in the design, synthesis and application of polymers lies in the fact that each intended use demands a distinct set of material properties. As a result, a variety of polymers have been engineered to fulfill specific requirements and the development of new materials continues to accelerate in response to emerging technological and industrial needs. They are extensively utilized in applications such as textiles, packaging, electronic devices, medical equipment and food industry, due to the versatile properties of macromolecular compounds.¹

Polyolefins are produced on a multiton worldwide scale and have become an integral part of everyday life. Their widespread popularity is due to their low cost and the availability of abundant raw material for their

synthesis.^{2,3} In Figure 1 the most used polyolefins are shown. Among them, polyethylenes (PE) are the most prevalent, with applications ranging from

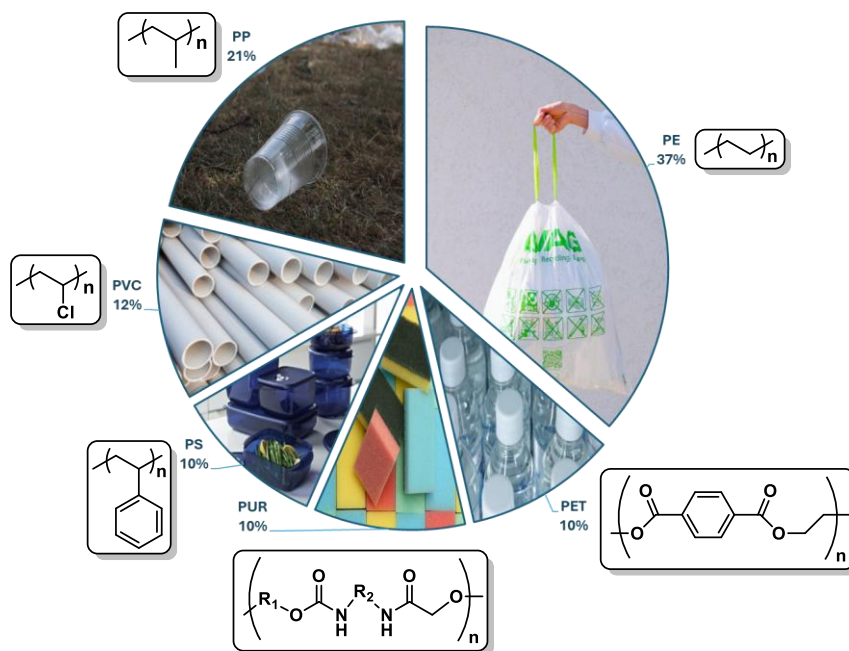


Figure 1. Polyolefins most utilized in modern applications.

packaging and film to sealants and enclosures.⁴⁻⁸ Polypropylenes (PP) and Polyvinyl Chlorides (PVC) are also among the most commonly used polyolefins, found in everyday items such as plastic utensils, cups, pipes, and window frames.

However, the absence of polar groups in those materials makes them unsuitable for applications that require good surface adhesion properties, toughness, solvent resistance or miscibility.⁵ For this reason, the introduction of polar functionalities into non-polar polymers is highly desirable since it would increase the number of potential applications and make these materials even more versatile.

1.2 Synthesis of polyolefins with polar groups.

Two primary methods are commonly employed for the synthesis of bearing polar groups polyolefins. The first involves the polymerization of a

single type of monomer, which is transformed into the desired polymer (Figure 2a).^{4,6,9,10}

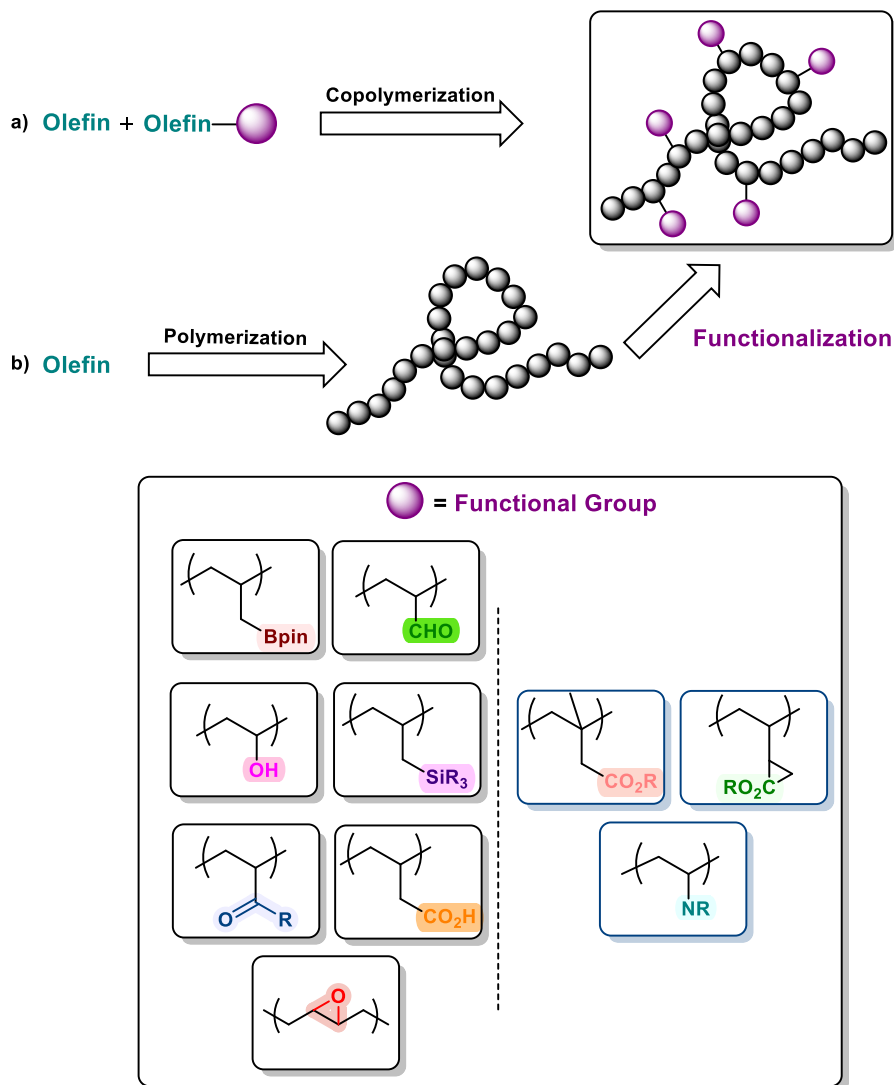


Figure 2. Polar groups added to polyolefins via post-polymerization reactions.

In some cases the desired polymer contains polar groups,¹¹ and this strategy of monomer polymerization may fail due to the deactivation of the catalyst with the polar monomer.

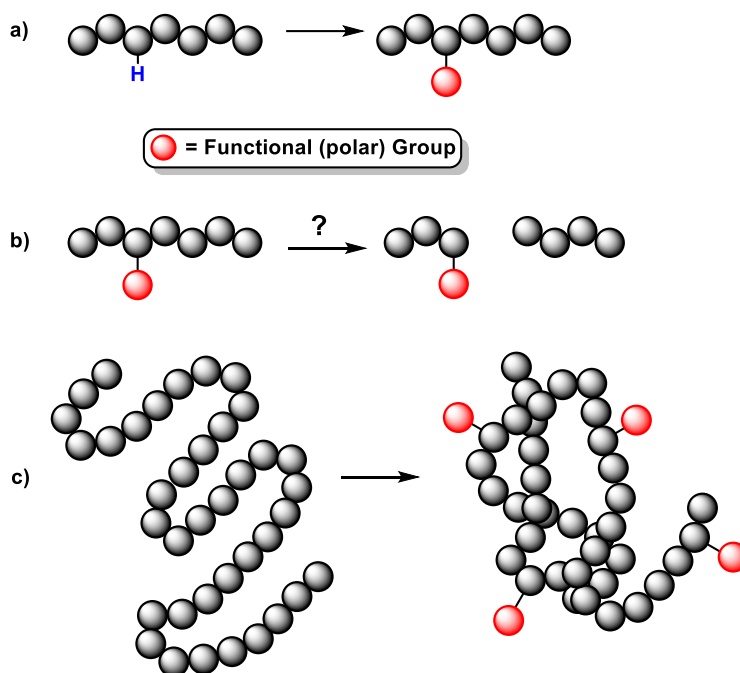
However, the limitations of this approach are:^{5,12,13}

1. The extra synthetic steps required to prepare some non-commercially available monomers.
2. A new optimization process is required for each polymerization reaction to obtain the desired polymer composition.
3. Only limited possibilities of polar monomers can be introduced.

An alternative strategy involves introducing the polar group into a preformed polymer (Figure 2b). This functionalization *a posteriori* (*post-polymerization*) has been successfully applied in many cases, either in a stoichiometric or catalytic manner.¹⁴⁻¹⁹ This methodology shows several advantages over the direct polymerization of polar monomers. First, any polymer can be subject to post-polymerization modification. Second, the same starting material may lead to polymers with different properties by using different reagents for modification or by tuning the degree of functionalization. And finally, it allows the incorporation of functionalities that are incompatible with the polymerization process. This strategy also suffers from some limitations, as the need of working in polymer solutions which may be a challenge in some cases due to the low solubility of the macromolecules. There are several examples of post-polymerization (Figure 2b),^{18,20} employing the following reactants: borylation,^{21,22} hydroformylation,^{23,24} hydrocarboxylation,^{25,26} hydroesterification,²⁷ hydroarylation,²⁸ epoxidation,^{29, 30} or hydrosilylation.^{31,32}

Several key criteria are required for the successful functionalization of saturated polyolefins. First of all, a catalyst that functionalizes strong C-H bonds in a long-chain alkane is needed. In some cases, high temperatures are required for the melting or dissolution of polyolefins, and the catalyst employed must tolerate these conditions.

This transformation must take place either in the absence of solvent or in a solvent that can dissolve the polymer without modifications (Scheme 1a). Occasionally, organic solvents such as DCM, toluene or MeCN are used because they can solubilize polyolefins. However, this may lead to undesirable side reactions in which the solvent becomes functionalized.



Scheme 1. *Potential issues in polyolefins functionalization.*

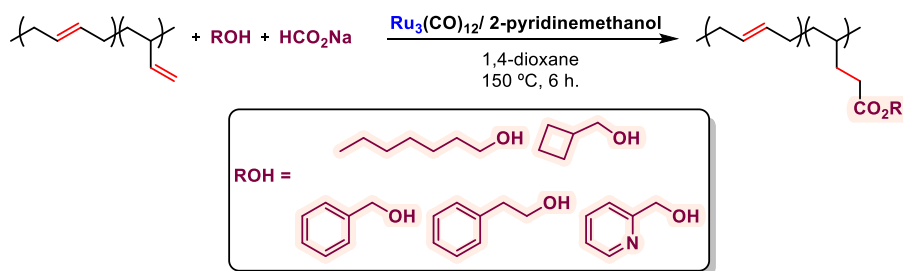
Two critical considerations in polyolefin functionalization processes are the inhibition of chain scission and crosslinking events. Chain scission involves the breaking of bonds in the chains, leading to uncontrolled degradation. In contrast, crosslinking occurs when the polymer chains break and subsequently links to other chain. While crosslinking can enhance the mechanical properties of polymers, such as improving temperature stability and abrasion resistance, in this specific context it is undesirable as it can reduce the polymer solubility and hinder further functionalization (Scheme 1c).

1.3 Selected metal-catalyzed post-polymerization processes.

This section provides a summary of the catalytic post-polymerization processes including the incorporation of ester functionalities and the generation of C-N bonds.

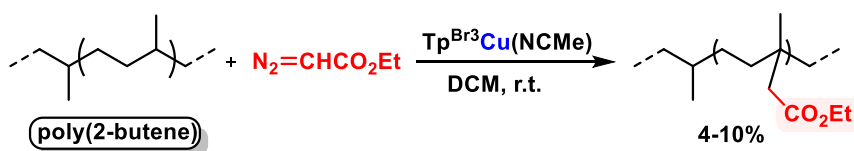
1.3.1 Ester functionalities: carbene transfer reactions.

Several methods have been described for introduction of ester groups into polyolefins.²⁰ For instance, Jun and co-workers developed a novel hydroesterification methodology for the functionalization of PBD.³³ Primary alcohols and sodium formate, in the presence of $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ and 2-pyridinemethanol in 1,4-dioxane at 150 °C, were employed to prepare modified PBDs (Scheme 1). Using this protocol, up to 62% of the vinyl groups in phenyl-terminated polybutadiene ($M_n = 1.8 \text{ Kg/mol}$) were successfully converted into the corresponding ester functionalities. The remaining vinyl groups were predominantly reduced or isomerized.



Scheme 2. Polymer hydroesterification using $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ /2-pyridinemethanol as catalyst.

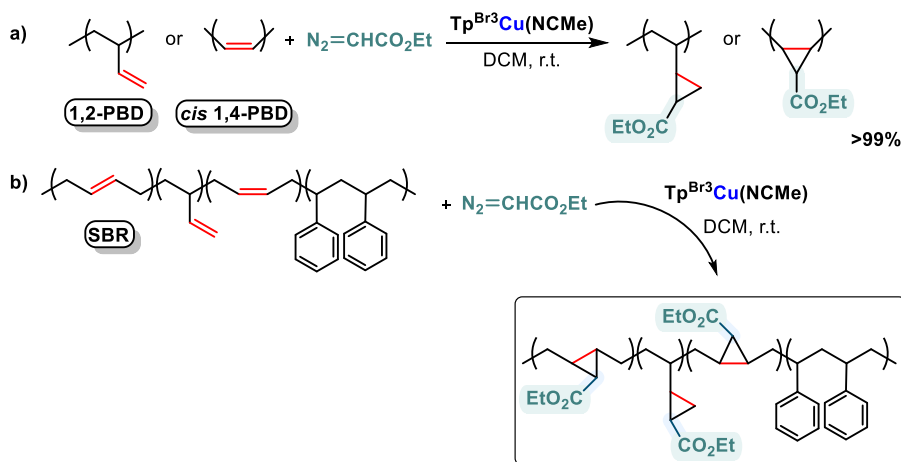
Alternatively, a fundamentally different approach for introducing ester groups into polyolefins involves the incorporation of carbene units bearing CO_2R fragments, derived from diazo compounds, through either thermally induced or metal-catalyzed processes. In 1989 Aglietto and co-workers reported the integration of CHCO_2Et units into polyethylene and polypropylene by thermal decomposition of ethyl diazoacetate (EDA). The main drawback of this methodology was the high reaction temperature ($T > 180 \text{ } ^\circ\text{C}$) required, which may cause crosslinking of chain scission reactions. Later, Pérez, Brookhart, Mecking and co-workers described the catalyzed version of this transformation under very mild conditions, employing the copper-based catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NMe})$.³⁴ This strategy was later expanded to PBDs³⁵ and SBR rubbers,³⁶ in the absence of undesired side reactions, such as the functionalization of the solvent employed.



Scheme 3. Copper-catalyzed carbene insertion to poly(2-butene).

In the case of poly(2-butene), carbene insertion occurred exclusively at tertiary C-H bonds. In contrast, for a random poly(ethylene-1-octene) copolymer, secondary C-H bonds were preferentially activated, although functionalization at tertiary C-H bonds was also observed. Degrees of functionalization were within 4-10% of the tertiary sites (Scheme 3) and could be finely tuned by controlling the EDA:polyolefin ratio.

Subsequently, the carbene addition to the unsaturated C=C bonds can be also promoted (Scheme 4a). This addition to the double bond was preferred over the C-H bond activation due to the significantly higher reactivity of the C=C double bonds toward the electrophilic metallocarbene intermediates. The stoichiometric relation between EDA and PBDs allows the obtention of degrees of functionalization up to 100%. Also using this strategy, unsaturated styrene-butadiene rubbers were functionalized (Scheme 4b). The functionalized rubber can be employed as additives of nylon-6, including the improvement of thermal



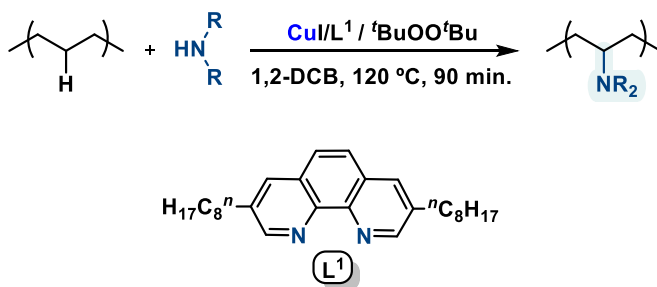
Scheme 4. Copper-catalyzed carbene addition to PDBs (a) or SBRs (b).

stability, crystallization and impact behavior as consequence of the improved blend morphology achieved.

1.3.2 Incorporation of amino functionalities.

The controlled incorporation of N-containing polar groups into polymers remained largely unexplored until recently, when two pioneering examples were reported.

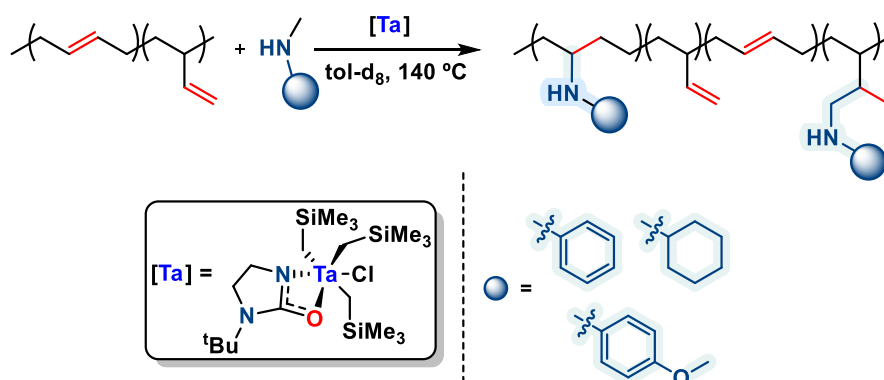
Hartwig reported in 2023 a novel method for the Cu-catalyzed amination of polyethylenes to form mono- and bifunctional materials containing a series of polar groups and substituents via a dehydrogenative process using amines and peroxides (Scheme 5).³⁷



Scheme 5. Catalytic polyolefin modification by C-H amination described by Hartwig.

They found that a copper-catalyzed amination with benzamide as the nitrogen-based reagent and di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) as the oxidant led to the incorporation of amidyl groups into the desired polyolefin. 1,2-dichlorobenzene was selected as the solvent for the amination of polyethylenes because its high boiling point enabled dissolution of the polymer at 120 °C.

Shortly after, Schafer and co-workers reported the synthesis of amine-functionalized polybutadiene by tunable post-polymerization hydroaminoalkylation (Scheme 6).³⁸



Scheme 6. Catalytic polyolefin modification by C-H amination reported by Schafer.

In this work, incorporation of amines into polybutadienes by early transition metal-catalyzed hydroaminoalkylation provides an efficient route to amine-functionalized polyolefins. Aryl and alkyl secondary amines were successfully employed with tantalum-based catalyst to functionalize 1,2-polybutadiene polymers containing 28-70 wt% 1,2-polybutadiene polymers. The degree of functionalization was controlled by modifying amine and catalyst loading. The vinyl groups of 1,2-polybutadiene were readily aminated and, unexpectedly, hydroaminoalkylation also occurred at the more challenging internal alkenes of the 1,4-polybutadiene units.

It is noteworthy that despite the large number of catalytic systems described for the transfer of nitrene units to saturated or unsaturated substrates, such methodology has not been yet reported in the context of post-polymerization reactions.

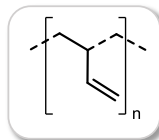
Objective

The goal of this *Chapter* is to develop a catalytic system for the nitrene transfer reaction to polyolefins, with particular attention to selectivity and to the maintenance of the initial properties of the polymer.

Results and discussion

3.1 Nitrene catalytic transfer reactions to polyolefins: 1,2-polybutadiene as substrate.

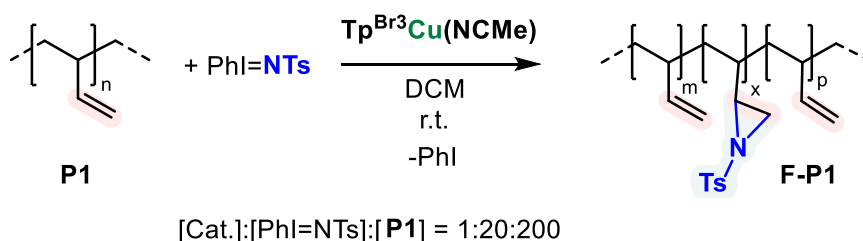
Based on our research group's previous experience with catalytic nitrene transfer reactions to a variety of substrates,³⁹⁻⁴⁴ we selected Cu- and Ag-based complexes. We initiated this study using $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ as catalyst due to its excellent activity in nitrene transfer reactions. $\text{PhI}=\text{NTs}$ was employed as nitrene precursor and a representative commercial 1,2-polybutadiene (**P1**) derived from 1,2-butadiene polymerization reaction was selected as the model substrate. In **P1**, all double bonds are pendant vinyl groups (Figure 3).



1,2-polybutadiene (P1)
 $M_n = 3570$; $M_w = 5100$; $\text{PDI} = 1.4$

Figure 3. P1 as substrate.

The experimental procedure starts by solubilizing $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ in dry DCM before **P1** was added to the reaction medium. Once the polymer was completely dissolved, the nitrene source $\text{PhI}=\text{NTs}$ was added in one portion. The reaction was stirred at room temperature until the nitrene precursor had completely solubilized (Scheme 7). Then, the solvent was eliminated under reduced pressure and the crude was analyzed by ^1H NMR, confirming the incorporation of nitrene units in the now functionalized polymer **F-P1**.



Scheme 7. Nitrene catalytic transfer reaction to P1.

The ^1H NMR spectrum of the reaction crude (Figure 4) shows characteristic resonances at 2.45, 7.35 and 7.84 ppm, corresponding to the expected signals for the tosyl groups ($\text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$) incorporated into the polymer in 32% yield (determined with 1,3,5-trimethoxybenzene, TMB, as internal standard). The remaining of initial $\text{PhI}=\text{NTs}$ was converted into TsNH_2 ,

by collateral reaction of the nitrene source with adventitious water. Also, some iodobenzene is detected.

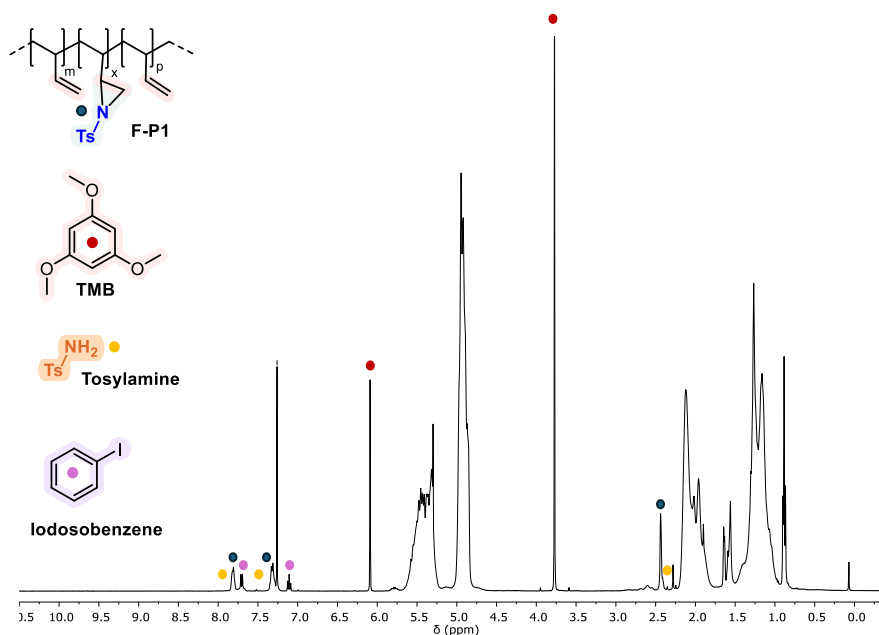


Figure 4. ^1H NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) of the Nitrene Catalytic Transfer reaction to **P1** crude.

^{15}N NMR experiments were carried out in order to demonstrate the incorporation of nitrogen in the polymeric chains. The ^{15}N resonance for **F-P1** appears at 92.33 ppm, in the region expected for aziridine rings (Figure 5).⁴⁵ In addition, two more resonances are observed in the crude reaction spectra, attributed to the distinct nitrogen environments within the pyrazolyl rings of the catalyst occluded into the polymer. Experiments carried out with different discrete aziridines (*Experimental Methods Section*) support the proposal of the aziridination of double bonds in **P1**.

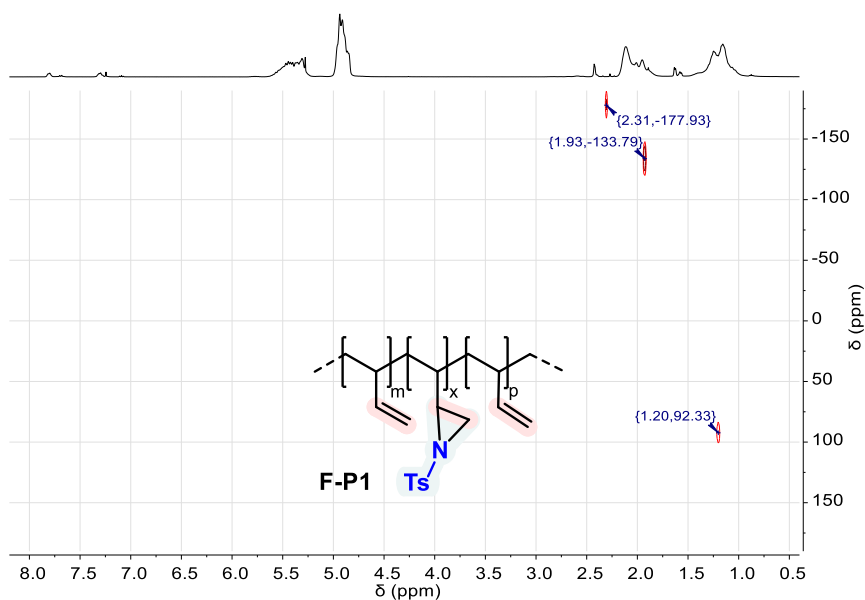


Figure 5. ^{15}N NMR spectra (40 MHz, CDCl_3) of **F-P1** crude.

Additionally, Gel Permeation Chromatography (GPC) studies were performed with **F-P1** to determine the polydispersity (PDI) value. The comparative GPC traces for **F-P1** vs **P1** is shown in Figure 6. GPC experiment shows that PDI values are quite similar: 1.4 for **P1** and 1.5 for **F-P1**. This

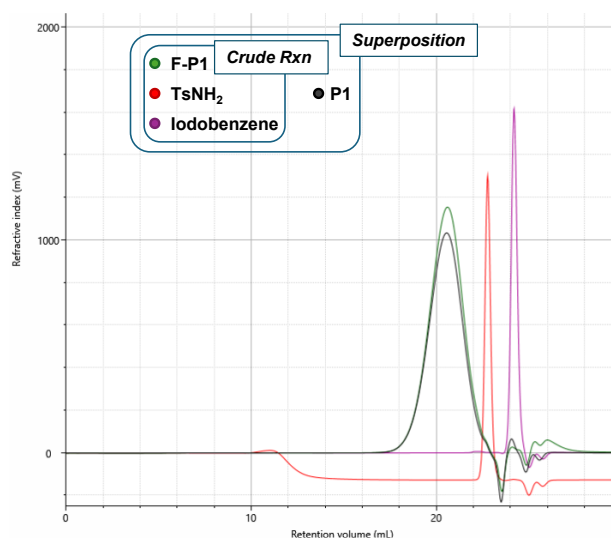


Figure 6. Comparison of GPC traces for **P1**, **F-P1**, TsNH_2 and PhI .

similarity assesses that the functionalization process preserves the polymer microstructure.

Using $[\text{Tp}^+\text{BrAg}]_2$ as catalyst, the functionalized polymer **F-P1** was isolated and fully characterized. First, the crude reaction was dissolved in n-hexane and MeOH was used to precipitate **F-P1**. While **P1** and TsNH_2 are partially soluble in MeOH, **F-P1** is only soluble in n-hexane. This process was repeated several times and finally solvent was eliminated by reduced pressure and the solid was analyzed by ^1H NMR. Figure 7 shows the signals corresponding to the aromatic protons of the Ts group at 7.82 and 7.32 ppm as doublets and the signal at 2.44 ppm of the $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ as a singlet.

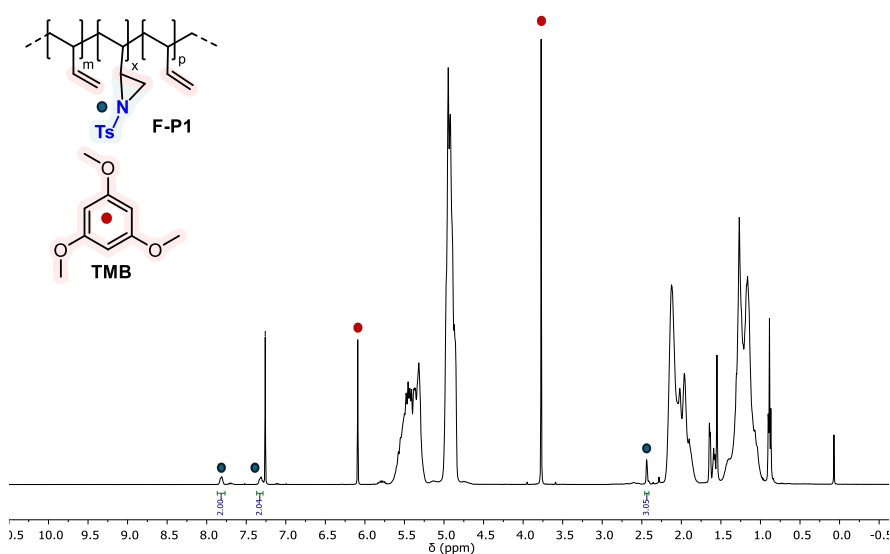


Figure 7. ^1H NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) of **F-P1**.

Figure 8 shows a comparative GPC chromatogram of **P1** vs isolated **F-P1**. We can observe that both the starting and functionalized polymers maintain similar molecular weights and therefore crosslinking and chain scission are not observed in this transformation, or they are negligible.

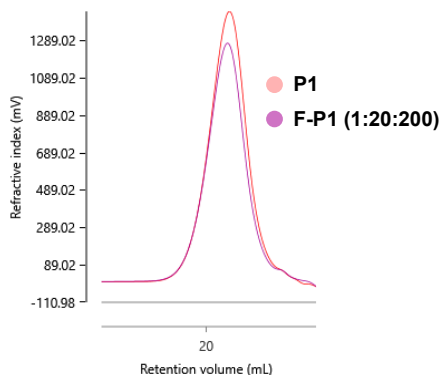
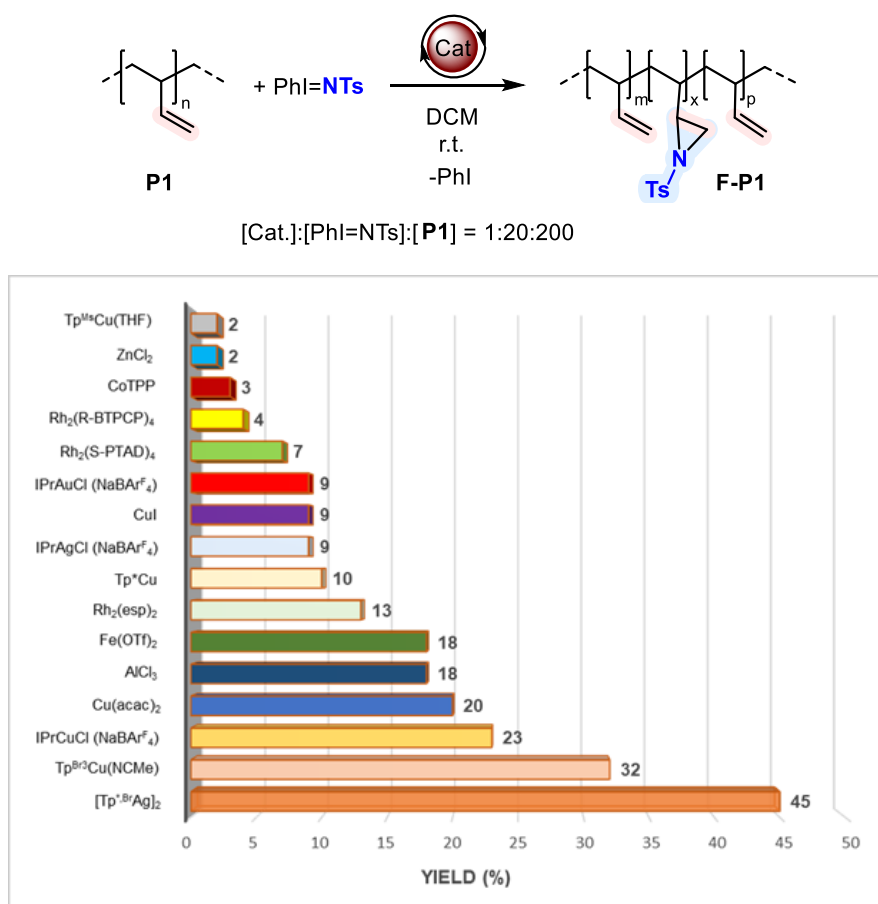


Figure 8. Superposition of GPC Chromatograms for **P1** vs **F-P1**.

3.1.1 Catalyst Screening.

In the search for others more active catalysts, a series of previously reported metal-based catalysts for nitrene transfer reactions were evaluated using **P1** as the substrate and PhI=NTs as the nitrene source (Scheme 8). In all cases, a 1:20:200 mixture of [Catalyst]:[PhI=NTs]:[**P1**] was employed (0.017 mmol of catalyst). By far, the most active catalysts were $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ and $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$, consistent with their previously reported high efficiency in nitrene transfer reactions to unsaturated bonds.^{46,47}

Copper-based catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ gave a 32% w/w of nitrene incorporation (NTs incorporated/initial PhI=NTs available), while silver-based catalyst $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ induced a higher incorporation (45%). The NTs/**F-P1** mass incorporation ratios were 8.6% and 12.5% for the Cu- and Ag-based catalysts, respectively (Scheme 8). Although moderate yields are observed when complexes $\text{IPrCuCl}/\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$ and $\text{Cu}(\text{acac})_2$ are used, by far the best results are obtained with $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$, followed by $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.



Scheme 8. Catalyst screening for nitrene transfer reaction to **P1**.

3.1.2 Control of the degree of incorporation: Tp^{Br3}Cu(NCMe) as catalyst.

Once Tp^{Br3}Cu(NCMe) and [Tp^{*}BrAg]₂ were identified as the most active catalysts for the aziridination of vinyl double bonds in **P1**, a series of experiments were conducted by modifying the [PhI=NTs]:[**P1**] ratio to examine the extent of NTs incorporation into the polymeric chain with those catalysts. Table 1 summarizes the results obtained using Tp^{Br3}Cu(NCMe) as catalyst maintaining a 1:20 ratio of catalyst: PhI=NTs and varying the amount of **P1** from 0.05 to 2.0 g. The isolated yields of **F-P1** ranged from 51% to 81% whereas experiments with lower polymer loadings (0.05-0.2 g) resulted in lower yields (51-62%). It seems that the incorporation of NTs units into **P1** clearly depends

on the initial amount of polymer (entries 1-6). The efficiency of NTs incorporation calculated relative to the initial amount of PhI=NTs ranges from 13% (entry 1) to 54% (entry 6), when 2 g of polymer were employed.

Table 1. Functionalization of **P1** under $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ catalysis modifying the polymer ratio.^[a,b]

Entry	[Cat]:[PhINTs]:[P1]	P1 (g)	Isolated yield F-P1 (%) ^[c]	Func. (%) ^[d]	% NTs incorp. ^[e]	M _w (kDa)	Đ ^[f]
1	1:20:50	0.05	51	35	13	5.37	1.6
2	1:20:100	0.1	59	17	19	5.61	1.5
3	1:20:200	0.2	62	5.3	27	4.29	1.5
4	1:20:500	0.5	67	4.8	31	4.88	1.7
5	1:20:1000	1.0	74	2.6	38	4.85	1.4
6	1:20:2000	2.0	81	1.2	54	6.71	1.2
7	P1	-	-	-	-	5.01	1.4

^[a] 0.017 mmol $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (2 mmol% referred to PhI=NTs), 10 mL DCM, r.t., 4-8 h. ^[b] Functionalization and yields determined by ^1H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. TsNH₂ accounted for 100% of initial PhI=NTs. ^[c] Isolated functionalized polymer relative to initial polymer (w/w). ^[d] NTs incorporated referred to final polymer mass (w/w). ^[e] NTs incorporated referred to initial PhI=NTs (w/w) ^[f] Determined by GPC in THF at 30 °C vs. linear PS standards.

GPC experiments revealed polydispersity (Đ) values for both **P1** and **F-P1** are quite similar in all cases (entries 1-7). Specifically, **P1** exhibits a Đ

value of 1.4, which is comparable to the range observed for **F-P1** (1.2-1.7), regardless of the degree of functionalization. This suggests that the functionalization process is well-controlled and retains the polymer microstructure, avoiding significant chain scission or crosslinking reactions.

3.1.3 Control of the degree of incorporation: $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst.

A similar study was carried out using $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst. Entries 1-6 in Table 2 summarize the results obtained by maintaining the same ratio of catalyst to PhI=NTs with different amount of **P1**, the isolated yield of **F-P1** ranging from 66% to 97%. As expected, experiments employing lower polymer loadings (0.05-0.2 g) resulted in slightly reduced yields (66-76%). The efficiency of NTs incorporation calculated relative to the initial amount of PhI=NTs ranges from 28% (entry 1) to 77% (entry 6), when 2 g of polymer were employed.

Polydispersity ($\bar{D}$) values were calculated by GPC experiments for both **P1** and **F-P1** (entries 1-7). **P1** exhibits a $\bar{D}$ value of 1.4, which compares well with the range observed for **F-P1** (1.3-1.6). It seems that polydispersity does not depend of the degree of functionalization. Again, chain scission or crosslinking reactions do not occur during this process.⁴⁸

On these bases, $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ will be employed for further development due to its higher activity and the lack of effect into polymer stability with time. The Cu-based complex has shown signs of sample degradation after storage over time.

Table 2. Functionalization of **P1** under $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ catalysis modifying the polymer ratio.^[a,b]

Entry	[Cat]:[PhlNTs]:[P1]	P1 (g)	Isolated yield F-P1 (%) ^[c]	Func. (%) ^[d]	% NTs incorp. ^[e]	M _w (kDa)	Đ ^[f]
1	1:20:50	0.05	66	43.5	28	7.08	1.6
2	1:20:100	0.1	72	21.3	35	7.02	1.5
3	1:20:200	0.2	76	12.7	45	5.01	1.5
4	1:20:500	0.5	83	7.1	60	4.62	1.4
5	1:20:1000	1.0	89	3.8	68	3.78	1.4
6	1:20:2000	2.0	97	2.2	77	3.68	1.3
7	P1	-	-	-	-	5.01	1.4

^[a] 0.017mmol $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ (2 mmol% referred to Phl=NTs), 10 mL DCM, r.t., 4-8 h. ^[b] Functionalization and yields determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. TsNH₂ accounted for 100% of initial Phl=NTs. ^[c] Isolated functionalized polymer relative to initial polymer (w/w). ^[d] NTs incorporated referred to final polymer mass (w/w). ^[e] NTs incorporated referred to initial Phl=NTs (w/w) ^[f] Determined by GPC in THF at 30 °C vs. linear PS standards.

3.1.4 Scale up experiments.

The scale-up reaction is a crucial step toward potential industrial applications.⁴⁹ Experiments to evaluate the use of multigram samples are shown in Table 3. Entries 2 and 3 correspond to scale-up experiments similar to that in entry 1, but with five- and ten-fold concentrations of catalyst, PhI=NTs

Table 3. Functionalization of **P1** under $[\text{Tp}^{\text{B}}\text{Ag}]_2$ catalysis modifying the polymer ratio. ^[a,b]

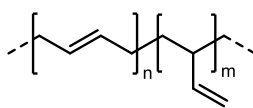
Entry	[Cat]:[PhI=NTs]:[P1]	P1 (g)	Isolated yield F-P1 (%) ^[c]	Funct. (%) ^[d]	% NTs incorp. ^[e]	Mw (kDa)	$\bar{M}^{\text{w}}$
1	1:20:500	0.5	83	7.1	60	4.62	1.4
2	1:20:500	2.5	85	7.0	63	4.62	1.4
3	1:20:500	5	87	7.0	61	5.04	1.5
4	P1	-	-	-	-	5.01	1.4

^[a] 0.017mmol $[\text{Tp}^{\text{B}}\text{Ag}]_2$ (2 mmol% referred to PhI=NTs), 10 mL DCM, r.t., 4-8 h. ^[b] Functionalization and yields determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. TsNH₂ accounted for 100% of initial PhI=NTs. ^[c] Isolated functionalized polymer relative to initial polymer (w/w). ^[d] NTs incorporated referred to final polymer mass (w/w). ^[e] NTs incorporated referred to initial PhI=NTs (w/w) ^[f] Determined by GPC in THF at 30 °C vs. linear PS standards.

and polymer. As shown in Table 3, the isolated yields, degrees of functionalization and extent incorporation are consistently maintained across all three scales employed. Furthermore, $\bar{D}$ values are assessing a controlled functionalization process with no chain scission or crosslinking reactions.

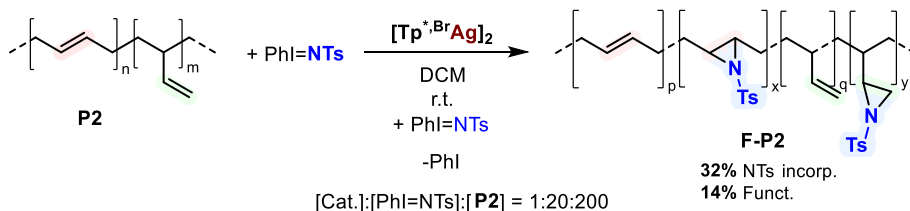
3.2 Nitrene catalytic transfer reactions to polyolefins: 1,2-1,4-polybutadiene as substrate.

To expand the scope, a second substrate was investigated. The polyolefin 1,2-1,4-polybutadiene (**P2**) contains two types of C=C bonds (Figure 9), i.e. pending vinyl groups and internal olefinic bonds. Using $[\text{Tp}^{\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst and following the experimental procedure previously employed, **P2** was reacted with $\text{PhI}=\text{NTs}$. Once the reaction had finished, the solvent was eliminated under reduced pressure and the crude was analyzed by ^1H NMR using MeNO_2 as internal standard to evaluate the reaction yield. Purification was carried out using the same procedure as in the previous case, and the isolated materials were analyzed by ^1H NMR. Consequently, the ^1H NMR spectrum (Figure 10) displays four distinct signals in the aromatic region between 7.6-7.9 ppm, each corresponding to 2H of the Ts groups. The difference in signal intensities arises from the fact that the commercial polymer contains a higher proportion of vinyl double bonds (65% insaturations) compared to the internal ones (35%).



1,2-1,4-polybutadiene (P2)
 $M_n = 2680$; $M_w = 6970$; $\text{PDI} = 2.6$

Figure 9. **P2** as substrate.



Scheme 9. Nitrene transfer reaction to **P2**.

However, based on the integration of the remaining olefinic protons, nitrene transfer seems to occur with similar efficiency at both types of double bonds.

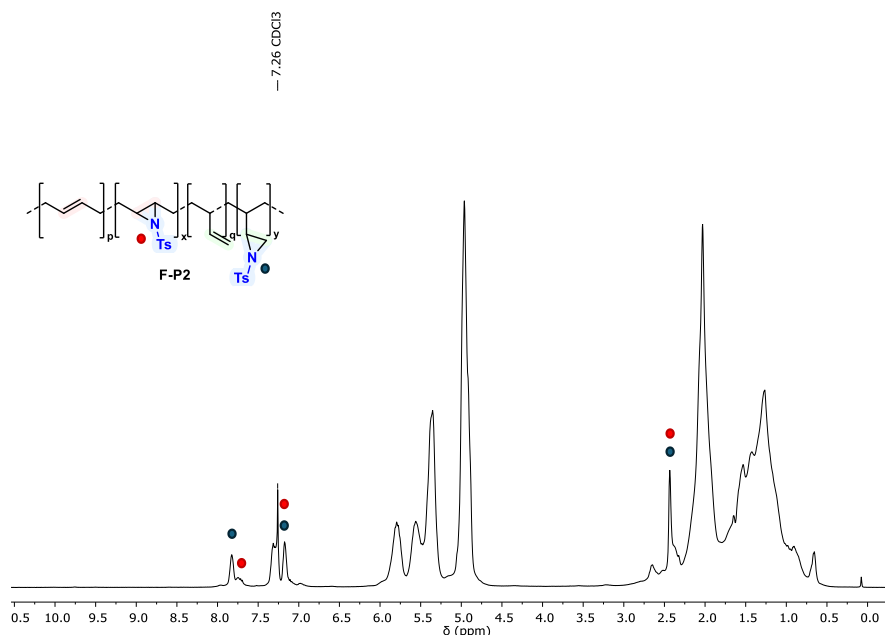


Figure 10. ^1H NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) of **F-P2**.

The presence of two potential reaction sites for NTs group addition prompted us to evaluate the selectivity of this transformation. However, the relative intensities of the vinyl and internal double bonds remained unchanged from **P2** to **F-P2**, suggesting that both types of C=C bonds exhibit comparable reactivity toward the aziridination reaction. Although internal positions might be more susceptible to steric hindrance, the $\text{Tp}^x\text{M}=\text{NTs}$ intermediates⁵⁰ appears capable of accessing both sites similarly. This observation is consistent with previous studies from our laboratory, in which these catalysts showed minimal steric discrimination when reacting with dienols bearing different substituents.⁵¹ ^{15}N NMR experiments served to demonstrate the presence of the aziridine ring in the polymeric chains. ^{15}N resonance for **F-P2** appears at 92.57 ppm, in the region expected for aziridine rings (Figure 11).⁴⁵ GPC experiments provided $\bar{M}_n$ values of 2.6 for **P2** and 2.5 for **F-P2**.

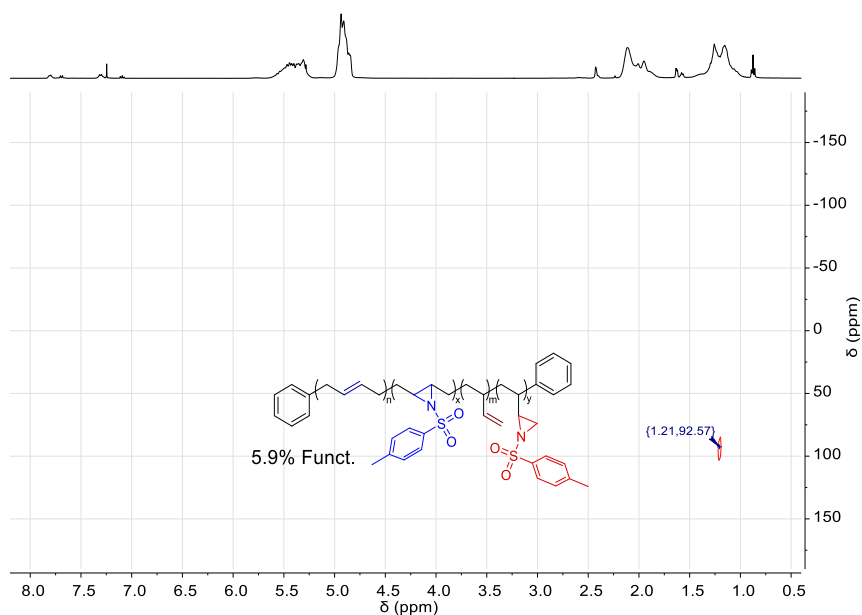
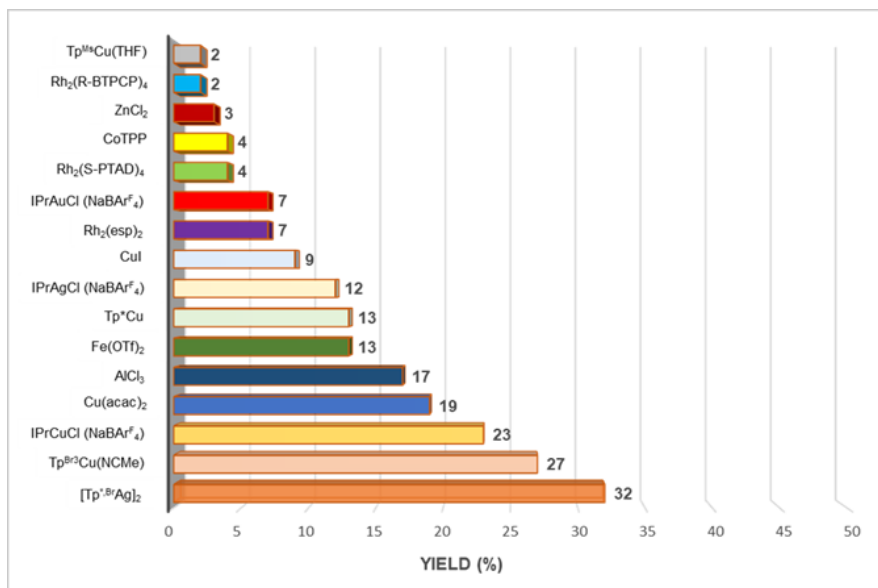
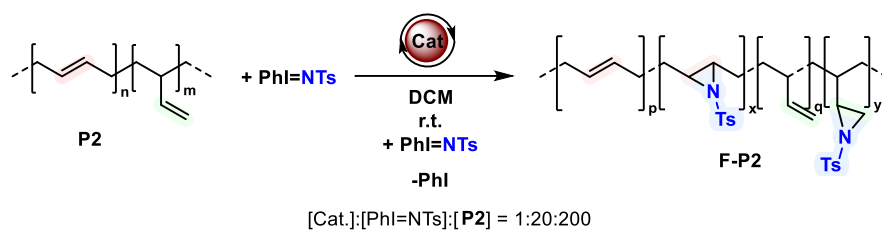


Figure 11. ^{15}N - ^1H HSQC NMR spectrum of **F-P2** (CDCl_3 , .40 MHz).

3.2.1 Catalyst Screening.

Various metal-based catalysts were evaluated for nitrene transfer reactions using **P2** as substrate and $\text{PhI}=\text{NTs}$ as nitrene source (Scheme 10). A 1:20:200 mixture of $[\text{Catalyst}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{P2}]$ was employed (0.017 mmol of catalyst). In line with previous study involving **P1**, both Cu and Ag-based complexes once again emerged as the most active catalysts for this transformation, with $[\text{Tp}^+.\text{BrAg}]_2$ demonstrating the highest activity: Cu-based catalyst gave a 27% w/w of nitrene incorporation (NTs incorporated/initial $\text{PhI}=\text{NTs}$ available), while Ag-based catalyst induced a higher incorporation (32%).



Scheme 10. Catalyst screening for nitrene transfer reaction to **P2**.

3.2.2 Control of the degree of incorporation: $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst.

The control of the degree of functionalization is the key in this type of transformations. With this in mind, different experiments have been carried out leading to polymers with NTs being incorporated within the 21-48% interval (Table 4). Moreover, the reaction is highly efficient in terms of isolating the functionalized polymer, especially when larger quantities (1-2 g) are employed.

Table 4. Functionalization of **P2** under $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ catalysis modifying the polymer ratio.^[a,b]

Entry	[Cat]:[PhlNTs]:[P2]	P2 (g)	Isolated yield F-P2 (%) ^[c]	Func. (%) ^[d]	% NTs incorp. ^[e]	M _w (kDa)	Đ ^[f]
1	1:20:50	0.05	58	48.1	21	12.93	2.6
2	1:20:100	0.1	64	27.4	29	11.04	2.8
3	1:20:200	0.2	69	14.1	32	10.10	2.5
4	1:20:500	0.5	76	6.9	37	6.73	2.5
5	1:20:1000	1.0	85	3.4	48	6.53	2.4
6	1:20:2000	2.0	92	2.1	70	6.07	2.4
7	P2	-	-	-	-	6.97	2.6

^[a] 0.017mmol $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ (2 mmol% referred to Phl=NTs), 10 mL DCM, r.t., 4-8 h. ^[b] Functionalization and yields determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. TsNH₂ accounted for 100% of initial Phl=NTs. ^[c] Isolated functionalized polymer relative to initial polymer (w/w). ^[d] NTs incorporated referred to final polymer mass (w/w). ^[e] NTs incorporated referred to initial Phl=NTs (w/w) ^[f] Determined by GPC in THF at 30 °C vs. linear PS standards.

The comparison of the GPC traces for four samples with different degrees of functionalization are shown in Figure 12, the $\bar{M}_w$ values are found in a very narrow interval of 2.4-2.5, which is comparable with that of initial **P2** (2.6)

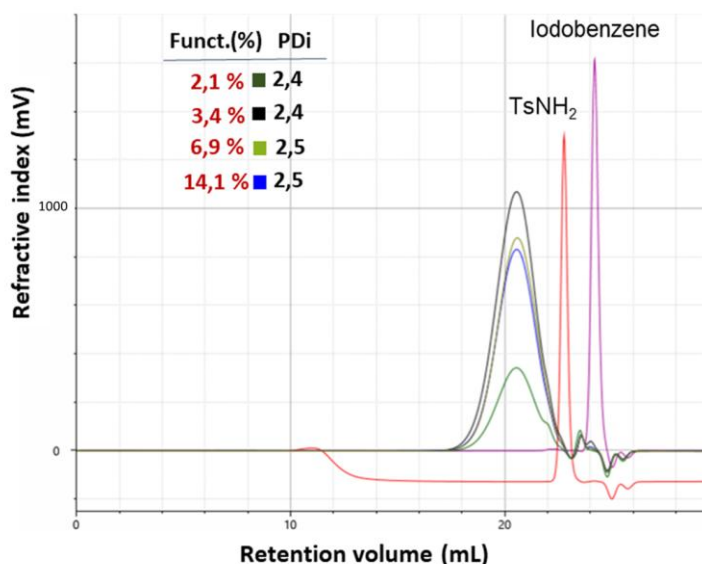


Figure 12. Comparison of the GPC traces for four samples with different degrees of functionalization and the superposition with TsNH₂ and PhI.

3.3 Effect of functionalization on the polymer properties.

The methodology presented herein allows the complete control of the degree of NTs incorporation into the polymer chains. The data summarized in Tables 1-5 reveal a clear correlation between the extent of functionalization and the initial PhI=NTs:Polymer ratio for both **P1** and **P2** as starting materials. Figure 13 plots the relationship between those two series of values, which fit quite well for both polymers. This demonstrates that, by simply adjusting the PhI=NTs:Polymer ratio, materials with precisely tailored levels of NTs incorporation can be readily prepared.

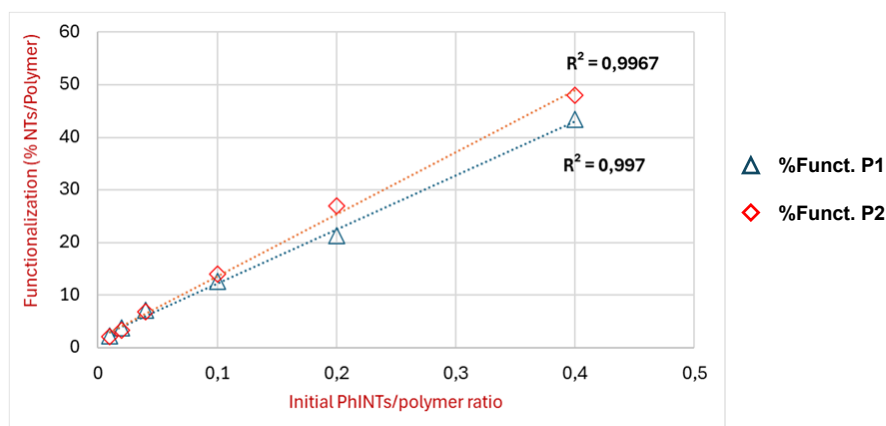


Figure 13. Tailoring the degree of functionalization.

The availability of **F-P1** and **F-P2** samples with varying degrees of functionalization enabled us to investigate the influence of NTs incorporation on the polymer properties. These studies have been carried out by the group of Prof. Marta G. Mosquera at Universidad de Alcalá. As representative parameter, the glass transition temperature (T_g) was selected to assess this potential relationship. Table 5 presents the T_g values obtained via thermal analysis for six samples of each modified polybutadiene. Both series exhibit a similar trend: T_g increases with the degree of functionalization (Table 5). This

Table 5. T_g values for **F-P1** and **F-P2**.

Entry	F-P1		F-P2	
	Funct. (%)	T_g	Funct. (%)	T_g
1	43.5	17	48.1	35.4
2	21.3	-11	27.4	11
3	7.1	-23	6.9	-27
4	3.8	-29	3.4	-33
5	2.2	-32	2.1	-37
6	(P1)	-30	(P2)	-37

behavior is consistent with previous reports on analogous polymers functionalized with nitrogen-containing groups.^{38, 52} T_g values for **F-P1** range

from -32 to 17 °C, while **F-P2** samples display a broader range, from -37 to 37 °C. This effect arises from the presence of two distinct olefinic sites in **P2**, which allow aziridine ring formation not only on the pendant vinyl groups but also along the C=C bonds within the main polymer backbone. Functionalization at the backbone introduces chain stiffening, contributing significantly to the observed increase in T_g . In addition, non-covalent interactions -such as π - π stacking and hydrogen bonding involving polar S=O moieties of the tosyl groups- may also play a role in this thermal behavior, as previously reported.³⁸

The effect of aziridine functionalization on the thermal stability of both polymers was also investigated. As previously described, the thermal decomposition of polybutadiene under oxygen-free conditions proceeds via a complex sequence of reactions, initiating at lower temperatures than those required for polymer chain scission.⁵³ When comparing the thermal degradation profiles of the unmodified polymers **P1** and **P2** with their aziridine-functionalized counterparts, **F-P1** and **F-P2**, it can be concluded that the introduction of aziridine groups does not significantly influence the thermal stability of the materials. All samples exhibited a primary decomposition temperature (T_{max}) within the range of 433 - 456 °C, indicating that the thermal stability remains largely unchanged upon functionalization.

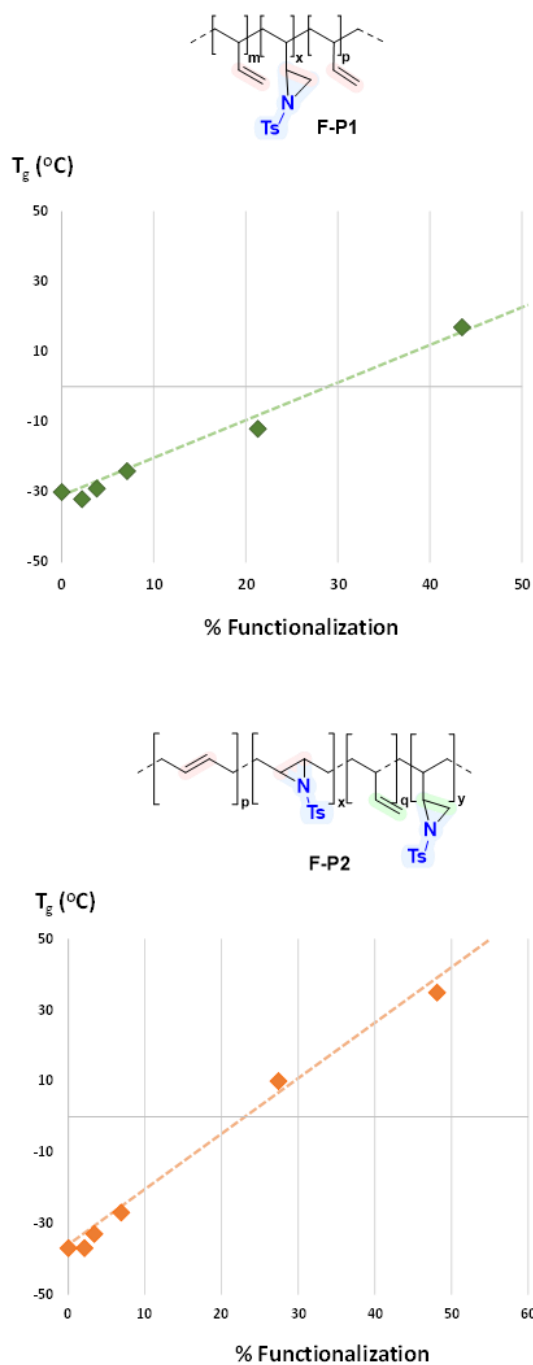


Figure 14. Effect of the degree of functionalization on T_g .

Valoration of this Chapter

- ❖ The first catalytic system for the incorporation of nitrene units to polybutadienes as model polymers employing Cu- and Ag-based catalysts have been developed.
- ❖ This process operates at room temperature and does not induce appreciable chain scission or crosslinking.
- ❖ A highly efficient and well-controlled functionalization of polymeric substrates bearing internal and pendant C=C bonds have been described.
- ❖ Thermal analysis studies revealed a direct positive correlation between the degree of functionalization and the glass transition temperature (T_g).

Experimental Methods

5.1 General information.

All air - and moisture- sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under nitrogen atmosphere or in a glovebox (MBRAUN UNILAB). Solvents were purchased from commercial sources, dried by distillation under nitrogen atmosphere using the suitable drying agent and deoxygenated immediately before their use. Reagents were acquired from Aldrich, Apollo Scientific, Fluorochem and Alfa Aesar, and used without any further purification. Metallic complexes (Tp^xM),^{42,54} IPrMCl ,^{55,56} and the nitrene precursor, PhINTs ,⁵⁷ were synthesized following literature procedures.

NMR spectra were recorded on the Agilent 400NMR and Agilent 500DD2 spectrometers as solutions at 298 K and Bruker Avance III HD 400 MHz or 500 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts (δ) were referenced to internal solvent resonances and reported relative to TMS (tetramethylsilane) for ^1H and ^{13}C NMR spectra.

The molecular weights (M_n and M_w) and dispersity values ($\text{Đ} = M_w/M_n$) of the polymers were determined by size-exclusion chromatography (SEC) on an Agilent 1260 Infinity II high-speed liquid chromatograph LC System equipped with two gradient columns PL gel 5 μm (Mixed-D and Mixed-C) connected in series. Tetrahydrofuran (THF) was the eluent, and the samples solutions were injected with a 1 mL min^{-1} flow rate at 30 $^\circ\text{C}$. The calibration was performed using polystyrene (PS) standards.

Thermogravimetric analyses (TGA) were carried out on a TGA55 analyzer (TA Instrument). The dynamic experiments were performed using about 10 mg of sample from 25 to 600 $^\circ\text{C}$ at 10 $^\circ\text{C min}^{-1}$ under nitrogen atmosphere (60 mL min^{-1}). The degradation temperatures were determined at a 5% weight loss ($T_{5\%}$) and at the maximum degradation rate (T_{max}) from the first derivative of the TGA curves (DTG).

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analyses were carried out on a TA Instrument Q2000, performing heating/cooling/heating cycles program in the range of -90 to 100 $^\circ\text{C}$ with a heating/cooling rate of 10 $^\circ\text{C min}^{-1}$ and run

under nitrogen purge (50 mL min^{-1}). Glass transition temperatures (T_g) were measured from the second heating scan of the thermograms.

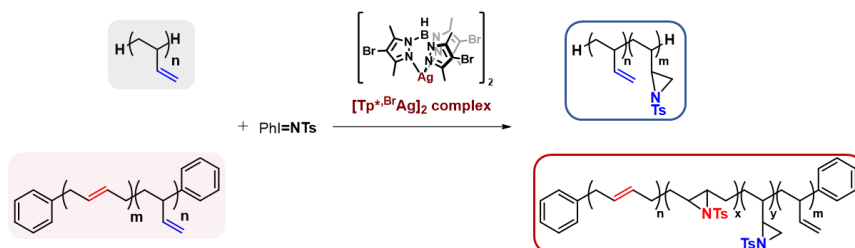
5.2 General procedure for catalytic experiments.

5.2.1 General procedure for nitrene transfer reaction to **P1** and **P2**.

The substrate (polymer **P1** or **P2**) (3.3 mmol) is added to a Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer, followed by three cycles N_2 /vacuum to ensure an inert atmosphere. After this, DCM (10 mL) is degassed and added, and the mixture is stirred until the polymer is dissolved. This process takes up to 5 minutes. When silver catalyst is used (0.017 mmol), the tube is covered with aluminum foil. Once the polymer is dissolved, the catalyst is added. Then, $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.33 mmol) is incorporated into the reaction medium and the mixture is stirred until no nitrene precursor is observed, which usually takes 4-8 hours.

When the reaction is completed, DCM is removed at reduced pressure, and the polymer is redissolved in hexane (30 mL) and transferred to a decantation funnel. MeOH is added (5 mL), and the MeOH phase containing TsNH_2 is separated. The hexane layer is washed twice with MeOH (2 x 5 mL) to completely remove the residual sulfonamide. Then, the hexane layer is filtered through cotton to remove any material in suspension, and hexane is removed in the rotavapor. The residue is redissolved in DCM (5 mL) and transferred to a vial, where it is dried first by a flow of N_2 followed by vacuum for 2 days. Complete removal of PhI is difficult due to the viscous nature of the polymer and the high boiling point of iodobenzene (188°C).

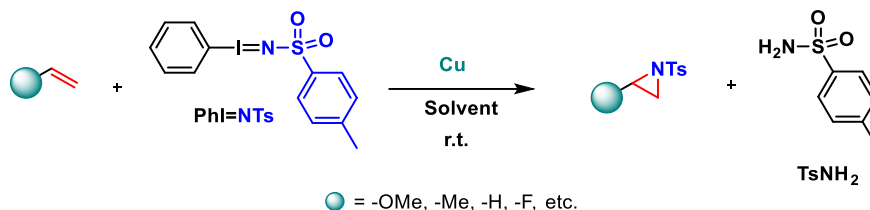
The polymer was analyzed by ^1H NMR and GPC techniques and kept at 0°C covered with aluminum foil to avoid degradation.



Scheme 11. Catalytic nitrene transfer reactions to polyolefins.

5.2.2 General procedure for catalytic nitrene transfer reactions to discrete olefins.

In a Schlenk tube under inert atmosphere, the catalyst ($\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, 0.01 mmol) was dissolved in deoxygenated and distilled DCM (6 mL) and the corresponding olefin was added (1 mmol). $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.2 mmol) was added in one portion, and the mixture was stirred at room temperature until no $\text{PhI}=\text{NTs}$ was observed. Solvent was then removed under reduced pressure and the reaction solid was analyzed by NMR spectroscopy. The crude was purified by column chromatography performed over silica gel with pentane to pentane/ethyl acetate (10/1) as eluent.



Scheme 12. Catalytic nitrene transfer to olefins.

5.2.3 Calculation of % functionalization.

A solution of internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene, TMB) in CDCl_3 with a known concentration (between 5 -10 mM) was prepared. Then, an exact amount of functionalized polymer (between 20-30 mg) was dissolved in 0.6 mL of the solution with TMB. Integration of the signals of internal standard (6.12 ppm, 3H) and the methyl substituent in the NTs group (2.46 ppm, 3H) led

to the generation of nitrene groups. Dividing the value of the *NTs* group integral by the value of the internal standard integral and multiplying the result by the number of moles of TMB in solution provides the number of *NTs* groups present in the initial amount of functionalized polymer used for the NMR experiment.

$$mmol\ NTs = \frac{Int.(NTs) * mmol\ TMB}{Int.(TMB)}$$

$$mmol\ TMB = [TMB]_{initial\ sol.} * 0.6\ mL$$

Then, we can calculate the mass of *NTs* groups by multiplying $mmol_{NTs}$ by the molecular weight of the fragment *NTs* (MW = 170.2 g/mol).

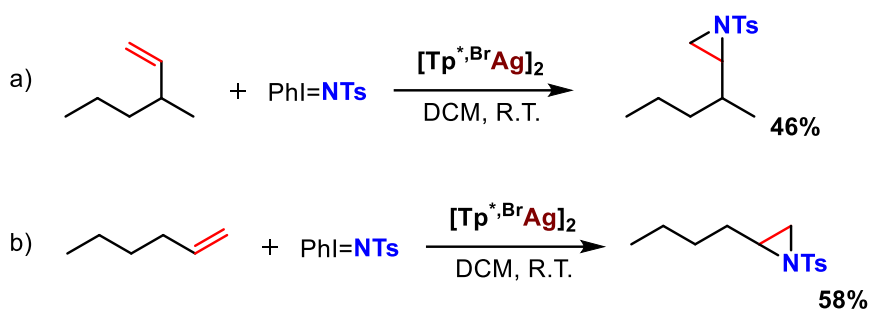
$$mg_{NTs} = mmol_{NTs} * 170.2\ g/mol$$

Finally, % functionalization can be calculated dividing the mass of *NTs* groups and the mass of total crude dissolved in $CDCl_3$ with TMS.

$$\% \text{ Func.} = \frac{mg_{NTs} * 100}{mg_{Pol}}$$

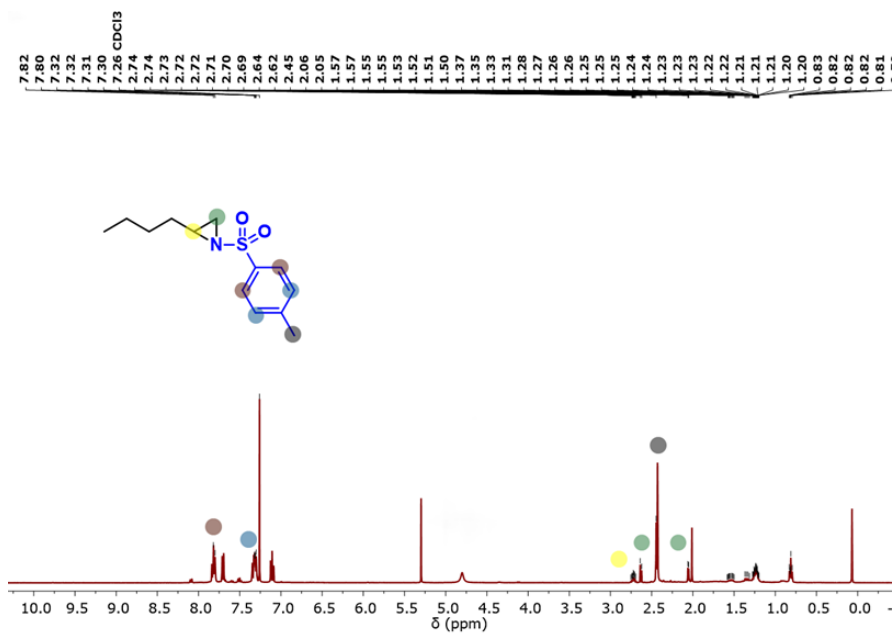
5.2.4 Synthesis and characterization of new aziridines.

To compare the signals obtained in the different ^1H and ^{15}N NMR spectra of **F-P1** and **F-P2**, we synthesized two different aziridines. We chose 3-methylhex-1-ene and 1-hexene as model substrates and we carried out the catalytic nitrene transfer reaction using $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$ as catalyst and $\text{PhI}=\text{NTs}$ as nitrene source. These experiments allow us to identify the signals we observe in the different NMR spectra, especially in the case of ^{15}N NMR experiments, for **F-P1** and **F-P2**.



Scheme 13. Nitrene catalytic transfer reactions to an external and internal olefin.

^1H NMR spectrum for **2-butyl-1-tosylaziridine** (400 MHz, CDCl_3)



^1H NMR spectrum for **2-(pentan-2-yl)-1-tosylaziridine** (400 MHz, CDCl_3)

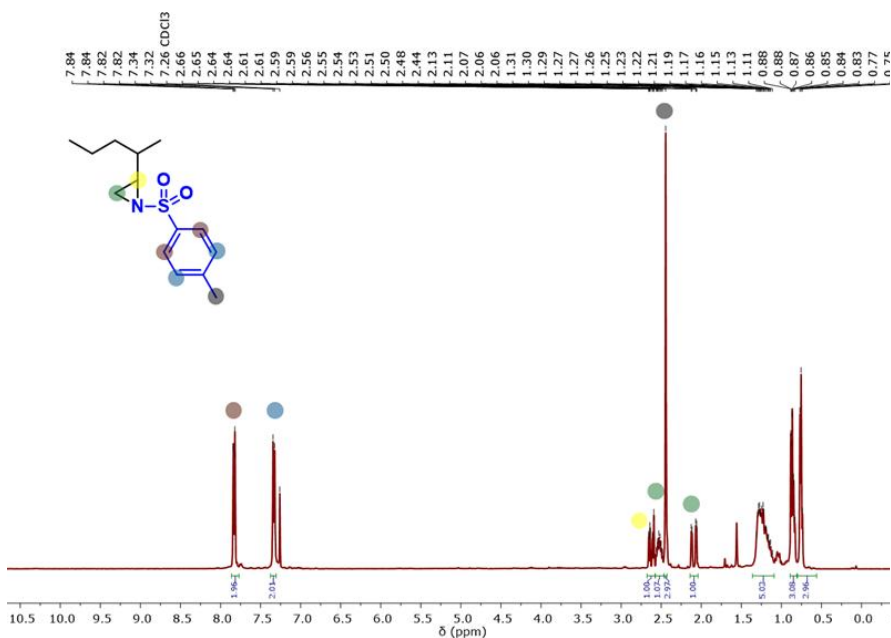
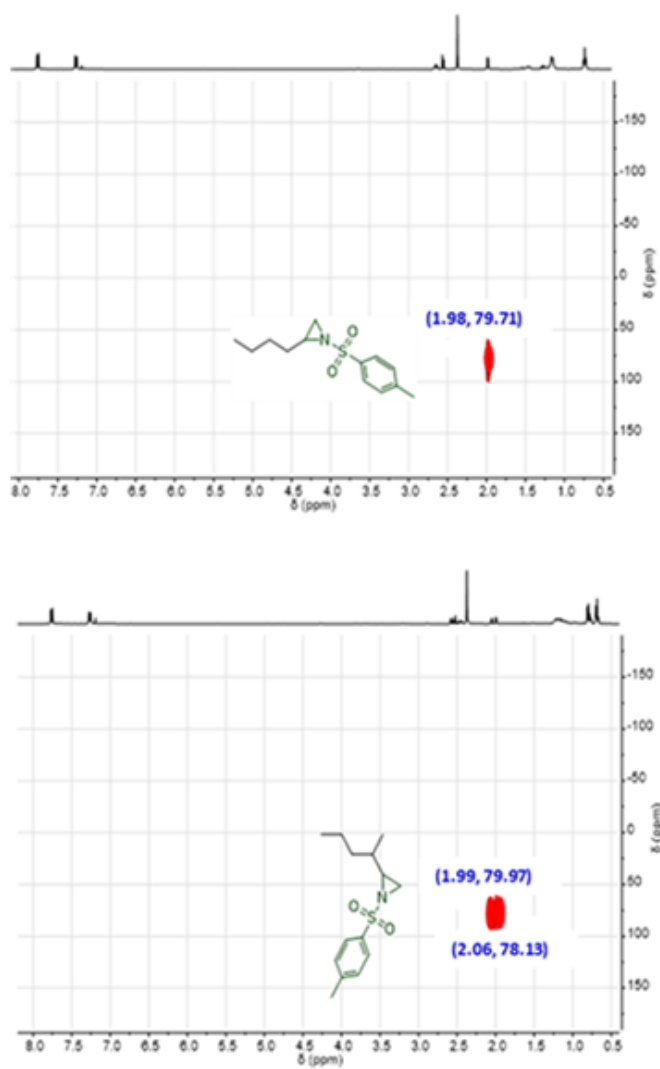


Figure 15. ^{15}N - ^1H HSQC spectrum for 2-butyl-1-tosylaziridine (left) and 2-(pentan-2-yl)-1-tosylaziridine (right).



5.3 GPC chromatograms for F-P1 and F-P2.

In this section, GPC chromatograms for **F-P1** and **F-P2** are shown for a ratio of $[\text{Tp}^{+},\text{BrAg}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{P1 or P2}] = 1:20:200$. Once we have the purified functionalized polymer (**F-P1**, **F-P2**) we can observe their signals in the respective chromatograms that allowed us to calculate $\bar{M}_w$, $\bar{M}_n$. We also show the corresponding chromatograms for initial **P1** and **P2**.

Figure 16. GPC chromatogram corresponding to **P1**.

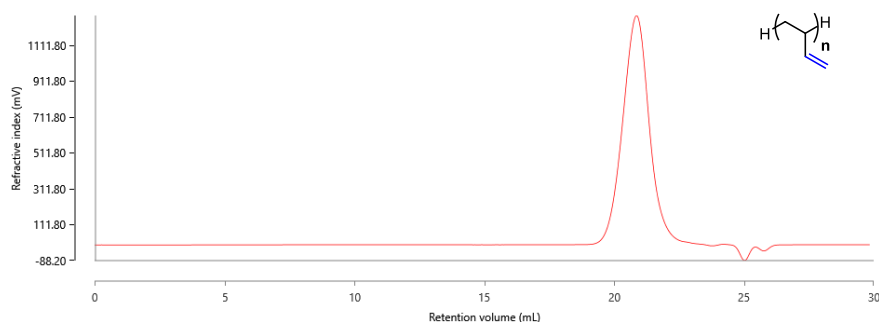


Figure 17. GPC chromatogram corresponding to **F-P1**
 $([Tp^{+}BrAg]_2:[PhI=NTs]:[P1] = 1:20:200)$.

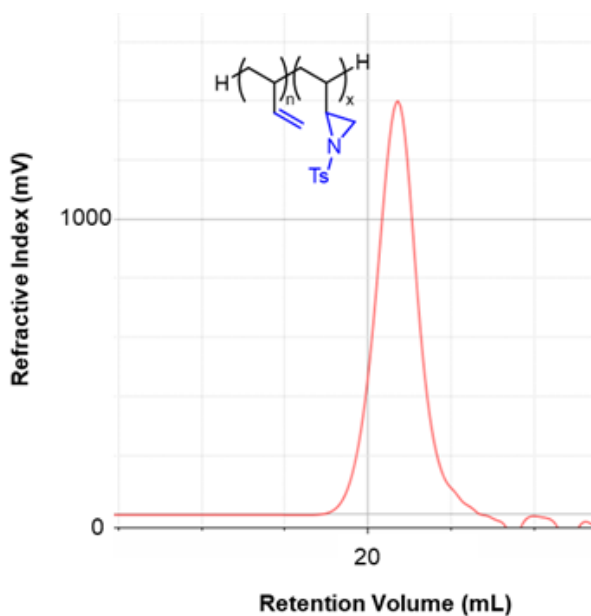


Figure 18. GPC chromatogram corresponding to superposition of **F-P1**
 in different stoichiometric conditions.

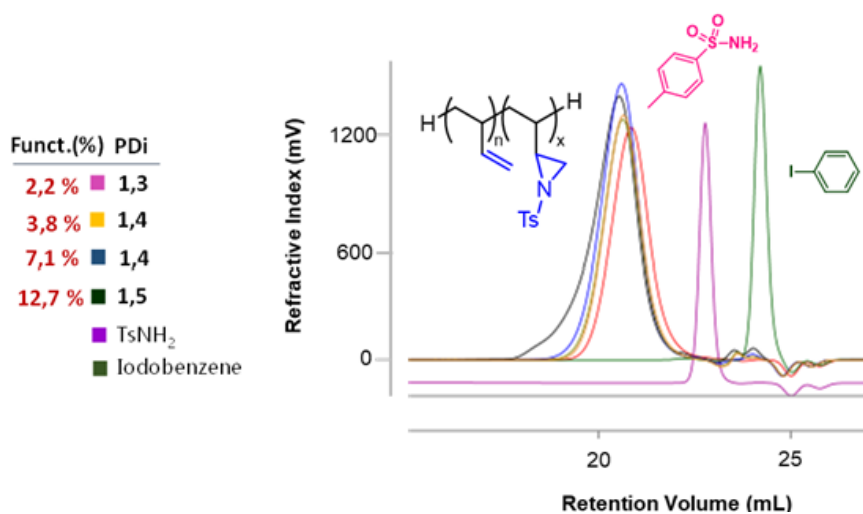


Figure 19. GPC chromatogram corresponding to **P2**.

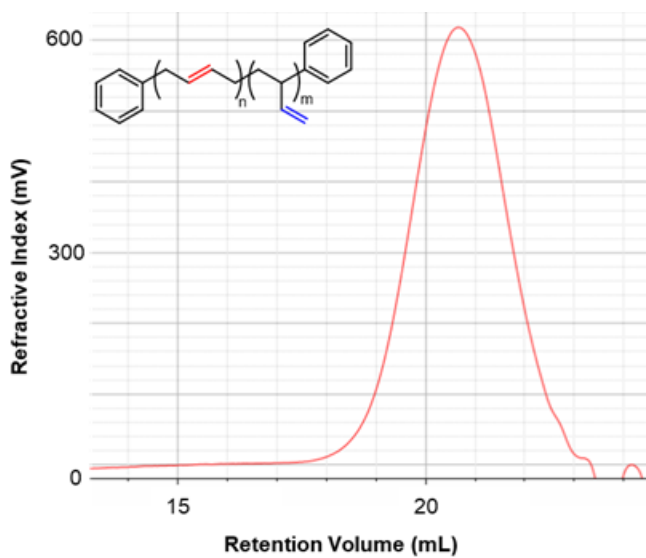
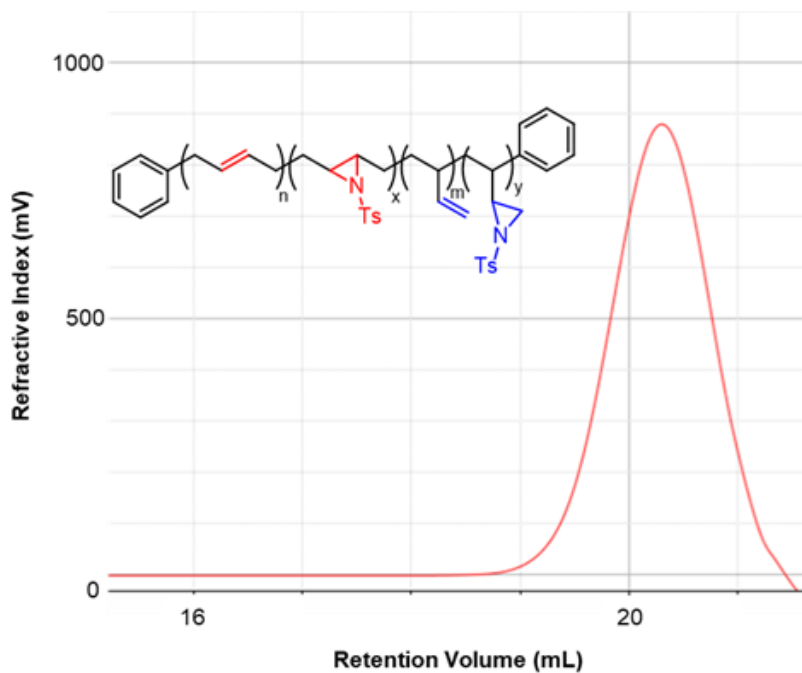
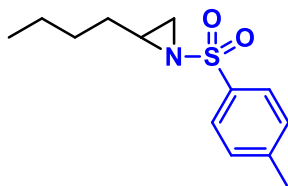


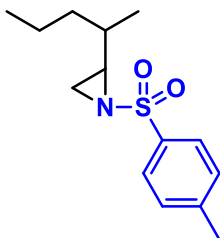
Figure 20. GPC chromatogram corresponding to **F-P2**.



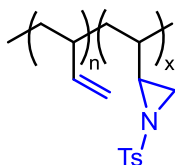
5.4 NMR Data.

2-butyl-1-tosylaziridine

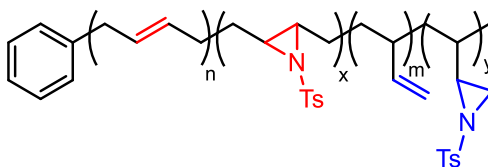
2-butyl-1-tosylaziridine was synthesized according to general procedure. Purification by column chromatography was performed over silica gel with pentane to pentane/ethyl acetate (10/1) as eluent. The product was isolated as a pale-white solid and matched with the previous data report.⁵⁸ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.72 (ddt, J = 8.2, 8.1, 4.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.51 Hz, 3H) ppm.

2-(pentan-2-yl)-1-tosylaziridine

2-(pentan-2-yl)-1-tosylaziridine was synthesized according to general procedure for nitrene catalytic transfer reactions to olefins. Purification by column chromatography was performed over silica gel with pentane to pentane/ethyl acetate (10/1) as eluent. The product was isolated as a pale-white solid and matched with the previous data report.⁵⁹ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.82 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.94 Hz, 2H), 2.62 (ddd, J = 19.00, 7.02, 1.49 Hz, 1H), 2.53 (tt, J = 12.55, 5.88 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 5H), 0.88-0.83 (m, 3H), 0.77-0.74 (t, J = 6.58 Hz, 3H) ppm.

F-P1

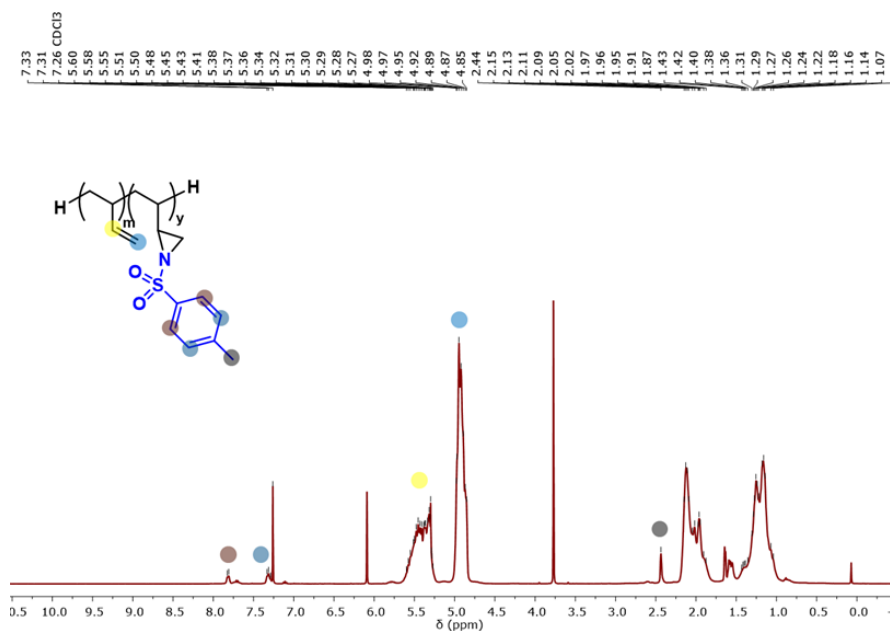
F-P1 was synthesized according to general procedure described in 5.2.1 section. Purification by extraction with n-hexane and washing with MeOH affords the desired functionalized polymer. The product was isolated as a white solid. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 7.70 Hz), 7.32 (d, J = 8.03 Hz), 5.60-5.27 (m), 4.98-4.85 (m), 2.44 (s), 2.15-1.87 (m), 1.43-1.04 (m) ppm.

F-P2

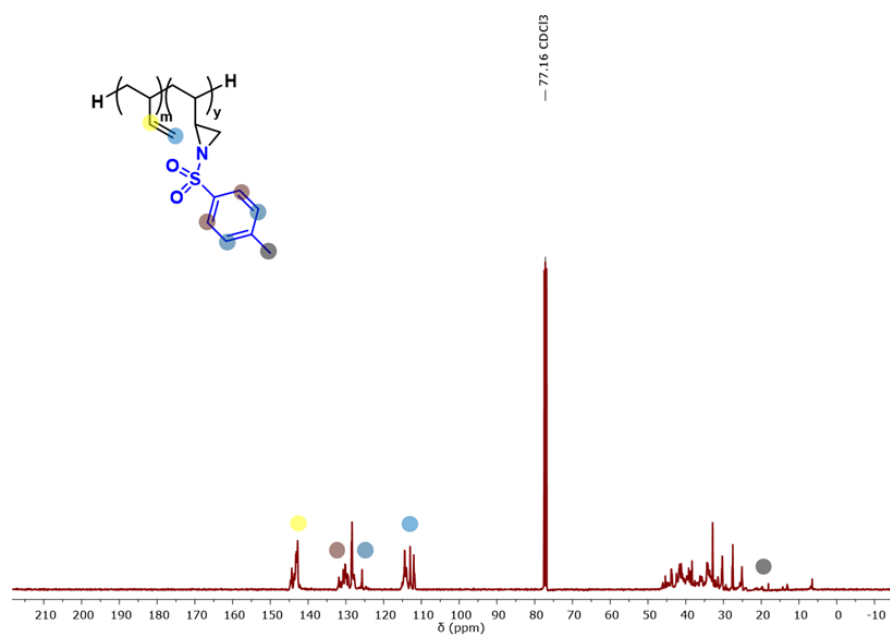
F-P2 was synthesized according to general procedure described in 5.2.1 section. Purification by extraction with n-hexane and washing with MeOH affords the desired functionalized polymer. The product was isolated as a white solid. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (bs), 7.75 (bs), 7.32-7.28 (m), 7.17 (bs), 5.87-5.73 (m), 5.58-5.54 (m), 5.42-5.35 (m), 4.99-4.89 (m), 2.43 (bs), 2.07-1.92 (m), 1.65-1.09 (m) ppm.

5.5 NMR Spectra.

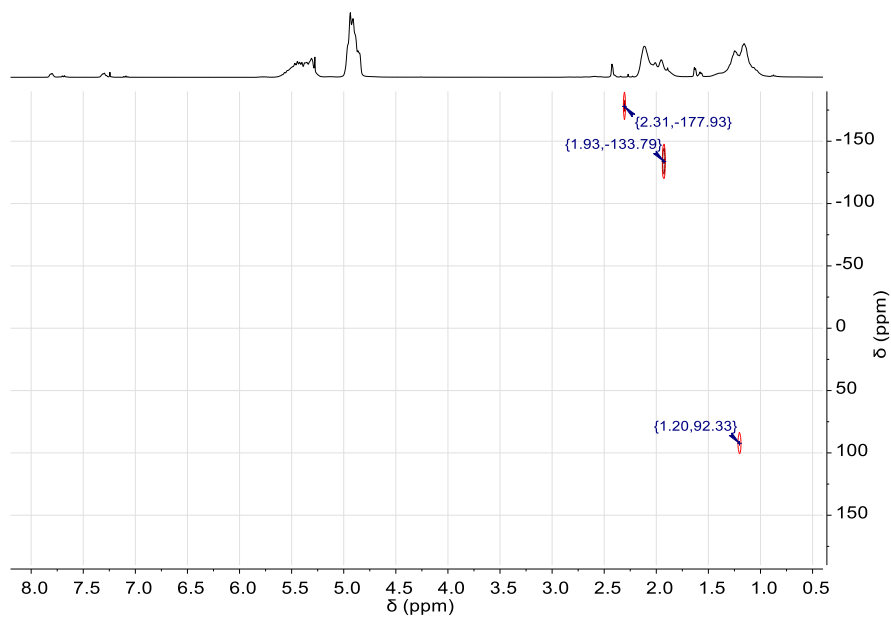
^1H NMR spectrum for **F-P1** (400 MHz, CDCl_3)



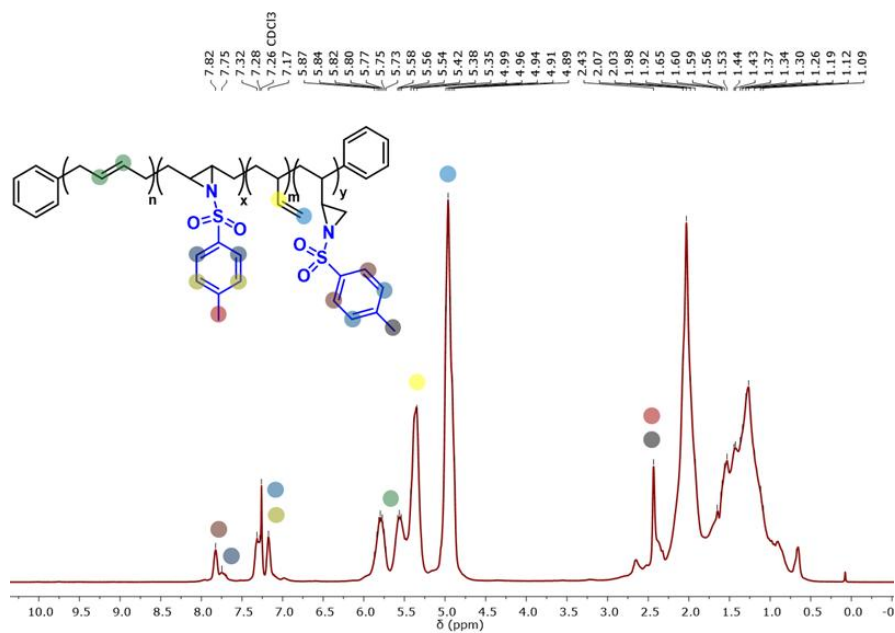
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum for **F-P1** (100 MHz, CDCl_3)



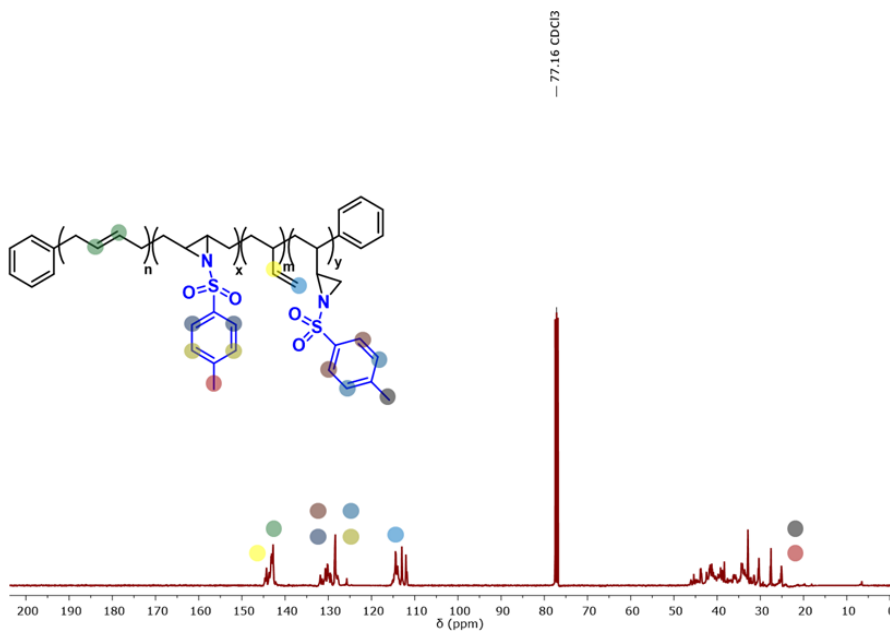
^{15}N - ^1H HSQC NMR spectrum for **F-P1** (40 MHz, CDCl_3)



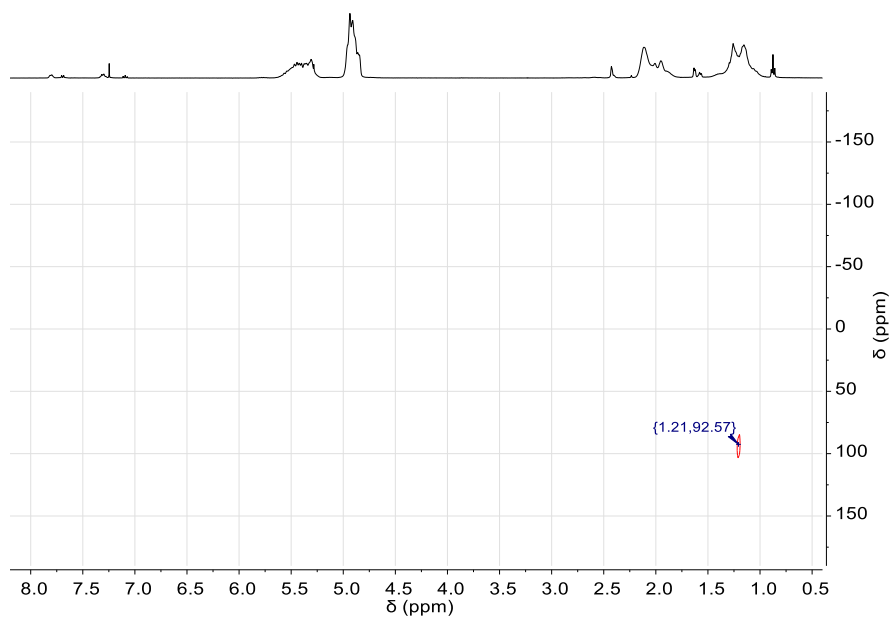
^1H NMR spectrum for **F-P2** (400 MHz, CDCl_3)



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum for **F-P2** (100 MHz, CDCl_3)



^{15}N - ^1H HSQC NMR spectrum for **F-P2** (40 MHz, CDCl_3)



References

- (1) Maslen, C.; Chattopadhyay, P.; Kühne, M. T.; McConnell, G.; Simmchen, J. Cryogenic milling of consumer plastics for high-throughput characterization of polydisperse, amorphous microplastics. *J. Appl. Polym. Sci.* **2025**, 0:e57651.
- (2) Alt, H. G.; Köppl, A. Effect of the nature of metallocene complexes of group IV metals on their performance in catalytic ethylene and propylene polymerization. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1205-1222.
- (3) Ittel, S. D.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1169-1204.
- (4) Franssen, N. M.; Reek, J. N.; de Bruin, B. Synthesis of functional 'polyolefins': state of the art and remaining challenges. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5809-5832.
- (5) Boffa, L. S.; Novak, B. M. Copolymerization of polar monomers with olefins using transition-metal complexes. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1479-1494.
- (6) Carrow, B. P.; Nozaki, K. Transition-metal-catalyzed functional polyolefin synthesis: effecting control through chelating ancillary ligand design and mechanistic insights. *Macromolecules* **2014**, *47*, 2541-2555.
- (7) Johnson, L. K.; Mecking, S.; Brookhart, M. Copolymerization of ethylene and propylene with functionalized vinyl monomers by palladium (II) catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 267-268.
- (8) Kermagoret, A.; Debuigne, A.; Jérôme, C.; Detrembleur, C. Precision design of ethylene and polar-monomer-based copolymers by organometallic-mediated radical polymerization. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 179-187.
- (9) Nakamura, A.; Ito, S.; Nozaki, K. Coordination-insertion copolymerization of fundamental polar monomers. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5215-5244.
- (10) Tan, C.; Chen, C. Emerging Palladium and Nickel Catalysts for Copolymerization of Olefins with Polar Monomers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7192-7200.
- (11) Dai, S.; Li, S.; Xu, G.; Chen, C. Direct synthesis of polar functionalized polyethylene thermoplastic elastomer. *Macromolecules* **2020**, *53*, 2539-2546.
- (12) Chen, Z.; Brookhart, M. Exploring ethylene/polar vinyl monomer copolymerizations using Ni and Pd α -diimine catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1831-1839.

- (13) Chen, C. Designing catalysts for olefin polymerization and copolymerization: beyond electronic and steric tuning. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 6-14.
- (14) Menendez Rodriguez, G.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Metal-Catalyzed Postpolymerization Strategies for Polar Group Incorporation into Polyolefins Containing C–C, C=C, and Aromatic Rings. *Macromolecules* **2021**, *54*, 4971-4985.
- (15) Plummer, C. M.; Li, L.; Chen, Y. The post-modification of polyolefins with emerging synthetic methods. *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 6862-6872.
- (16) Williamson, J. B.; Lewis, S. E.; Johnson III, R. R.; Manning, I. M.; Leibfarth, F. A. C–H functionalization of commodity polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8654-8668.
- (17) Mohanty, A. D.; Bae, C. Transition metal-catalyzed functionalization of polyolefins containing CC, CC, and CH bonds. *Adv. Organomet. Chem.* **2015**, *64*, 1-39.
- (18) Günay, K. A.; Theato, P.; Klok, H. A. Standing on the shoulders of Hermann Staudinger: Post-polymerization modification from past to present. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 1-28.
- (19) Boasen, N. K.; Hillmyer, M. A. Post-polymerization functionalization of polyolefins. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-275.
- (20) Menendez Rodriguez, G.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Metal-Catalyzed Postpolymerization Strategies for Polar Group Incorporation into Polyolefins Containing C–C, C=C, and Aromatic Rings. *Macromolecules* **2021**, *54*, 4971-4985.
- (21) Bae, C.; Hartwig, J. F.; Boasen Harris, N. K.; Long, R. O.; Anderson, K. S.; Hillmyer, M. A. Catalytic hydroxylation of polypropylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 767-776.
- (22) Bae, C.; Hartwig, J. F.; Chung, H.; Harris, N. K.; Switek, K. A.; Hillmyer, M. A. Regiospecific side-chain functionalization of linear low-density polyethylene with polar groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6410-6413.
- (23) Ramp, F. L.; Dewitt, E. J.; Trapasso, L. E. Hydroformylation of high polymers. *J. Polym. Sci., Part A-1: Polym. Chem.* **1966**, *4*, 2267-2279.

- (24) Brown, C.; Wilkinson, G. Homogeneous hydroformylation of alkenes with hydridocarbonyltris-(triphenylphosphine) rhodium (I) as catalyst. *J. Chem. Soc. A.* **1970**, 2753-2764.
- (25) Ajjou, A. N.; Alper, H. Catalytic hydrocarboxylation and hydroesterification reactions of 1, 2-polybutadiene. *Macromolecules* **1996**, *29*, 1784-1788.
- (26) Gong, L.; Wool, R. P.; Friend, A. D.; Goranov, K. Synthesis and characterization of high molecular weight carboxylated polybutadiene. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 3129-3138.
- (27) Aglietto, M.; Bertani, R.; Ruggeri, G.; Fiordiponti, P.; Segre, A. Functionalization of polyolefins: structure of functional groups in polyethylene reacted with ethyl diazoacetate. *Macromolecules* **1989**, *22*, 1492-1493.
- (28) Mathers, R. T.; Coates, G. W. Cross metathesis functionalization of polyolefins. *Chem. Commun.* **2004**, 422-423.
- (29) Gahagan, M.; Iraqi, A.; Cupertino, D. C.; Mackie, R. K.; Cole-Hamilton, D. J. A high activity molybdenum containing epoxidation catalyst and its use in regioselective epoxidation of polybutadiene. *Chem. Commun.* **1989**, 1688-1690.
- (30) Cole-Hamilton, D. The synthesis of polyepoxides from unsaturated polymers and their attempted isomerisation to polyketones. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1511-1515.
- (31) Guo, X.; Rempel, G. Catalytic hydrosilylation of diene-based polymers. 2. Hydrosilylation of styrene-butadiene copolymer and nitrile-butadiene copolymer. *Macromolecules* **1992**, *25*, 883-886.
- (32) Guo, X.; Farwaha, R.; Rempel, G. Catalytic hydrosilylation of diene-based polymers. 1. Hydrosilylation of polybutadiene. *Macromolecules* **1990**, *23*, 5047-5054.
- (33) Park, W.-J.; Lee, C.-H.; Kim, D.-S.; Jun, C.-H. A catalytic hydroesterification process using HCO_2Na , $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ and alcohols for the preparation of ester modified polybutadienes. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14667-14670.
- (34) Díaz-Requejo, M. d. M.; Wehrmann, P.; Leathermann, M. D.; Trofimenko, S.; Mecking, S.; Brookhart, M.; Pérez, P. J. Controlled, copper-catalyzed functionalization of polyolefins **2005**, *12*, 4966-4969.

- (35) Urbano, J.; Korthals, B.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Mecking, S. Catalytic cyclopropanation of polybutadienes. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 4439-4444.
- (36) Beltran, A.; Gómez-Emeterio, B. P.; Marco, C.; Ellis, G.; Parellada, M. D.; Díaz-Requejo, M. M.; Corona-Galvan, S.; Perez, P. J. Mild catalytic functionalization of styrene–butadiene rubbers. *Macromolecules* **2012**, *45*, 9267-9274.
- (37) Ciccía, N. R.; Shi, J. X.; Pal, S.; Hua, M.; Malollari, K. G.; Lizandara-Pueyo, C.; Risto, E.; Ernst, M.; Helms, B. A.; Messersmith, P. B. Diverse functional polyethylenes by catalytic amination. *Science* **2023**, *381*, 1433-1440.
- (38) Scott, S. S.; Kaur, B.; Zheng, C. H.; Brant, P.; Gilmour, D. J.; Schafer, L. L. Amine-functionalized polybutadiene synthesis by tunable postpolymerization hydroaminoalkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 22871-22877.
- (39) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. Substituent effects on the reaction rates of copper-catalyzed cyclopropanation and aziridination of para-substituted styrenes. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.
- (40) Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Cyclohexane and Benzene Amination by Catalytic Nitrene Insertion into C–H Bonds with the Copper-Homoscorpionate Catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079.
- (41) Frutos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Facile Amine Formation by Intermolecular Catalytic Amidation of Carbon–Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.
- (42) Gomez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Easy alkane catalytic functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.
- (43) Rodríguez, M. R.; Beltrán, Á.; Mudarra, Á. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Catalytic nitrene transfer to alkynes: a novel and versatile route for the synthesis of sulfinamides and isothiazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842-12847.
- (44) Rodríguez, A. M.; Pérez-Ruíz, J.; Molina, F.; Poveda, A.; Pérez-Soto, R. I.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Introducing the catalytic

amination of silanes via nitrene insertion. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10608-10614.

(45) Crimaldi, K.; Lichter, R. L. Nitrogen-15 nuclear magnetic resonance spectroscopy. Natural-abundance nitrogen-15 chemical shifts of aziridines and azetidines. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1277-1281.

(46) Rodríguez, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Development of Molecular Complexity through Nitrene-Transfer Reactions Catalyzed by Copper and Silver Scorpionate Complexes. *Synlett* **2021**, *32*, 763-774.

(47) *Modern applications of trispyrazolylborate ligands in coinage metal catalysis*; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Urbano, J.; Pérez, P. J., Eds.; Wiley Online Library: Huelva, **2016**.

(48) Coiai, S.; Passaglia, E.; Aglietto, M.; Ciardelli, F. Control of degradation reactions during radical functionalization of polypropylene in the melt. *Macromolecules* **2004**, *37*, 8414-8423.

(49) Meyer, T. Scale-up of polymerization process: a practical example. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 297-302.

(50) Maestre, L.; Sameera, W.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. A general mechanism for the copper-and silver-catalyzed olefin aziridination reactions: concomitant involvement of the singlet and triplet pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.

(51) Llaveria, J.; Beltran, A.; Sameera, W.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Maseras, F.; Perez, P. J. Chemo-, regio-, and stereoselective silver-catalyzed aziridination of dienes: scope, mechanistic studies, and ring-opening reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342-5350.

(52) Pant, C. S.; Mada, S. S.; Mehilal; Banerjee, S.; Khanna, P. K. Synthesis of azide-functionalized hydroxyl-terminated polybutadiene. *J. Energ. Mater.* **2016**, *34*, 440-449.

(53) Luda, M. P.; Guaita, M.; Chiantore, O. Thermal degradation of polybutadiene, 2. Overall thermal behaviour of polymers with different microstructures. *Macromol. Chem. Phys.* **1992**, *193*, 113-121.

(54) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Effects of the substituents in the TpxCu activation of dioxygen: an experimental study. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428-7435.

- (55) Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. A general synthetic route to $[\text{Cu}(\text{X})(\text{NHC})](\text{NHC} = \text{N-heterocyclic carbene}, \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I})$ complexes. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10483-10485.
- (56) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. A Gold Catalyst for Carbene-Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5418-5422.
- (57) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. Synthesis and Reaction of New type I–N ylide, n-Tosyliminoiodinane. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361-362.
- (58) Pérez-Ruiz, J.; Pérez, P. J.; Díaz-Requejo, M. M. (NHC) M Cores as Catalysts for the Olefin Aziridination Reaction (M= Cu, Ag, Au): Evidencing a Concerted Mechanism for the Nitrene Transfer Process. *Organometallics* **2022**, 41, 3349-3355.
- (59) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. Copper-homoscorpionate complexes as very active catalysts for the olefin aziridination reaction. *Organometallics* **2004**, 23, 253-256.

Capítulo 3

**Complejos (NHC)M (M = Cu, Ag, Au)
como catalizadores activos para
reacciones de aziridinación de olefinas**

Introducción

3

1.1 Ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHCs).**1.1.1 Características generales.**

Los ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHCs) son moléculas derivadas de anillos que contienen dos o más átomos de nitrógeno y un átomo de carbono sobre el que se localiza un par de electrones no compartido.^{1,2} Los primeros ligandos desarrollados fueron derivados del imidazol, aunque se han descrito distintas variaciones basadas en pirazoles, triazoles, anillos de seis miembros, etc. Sin embargo, el ligando carbeno N-heterocíclico que aparece con mayor frecuencia en bibliografía es el derivado de imidazol (Figura 1), que contiene dos átomos de nitrógeno unidos directamente al átomo de carbono carbénico.

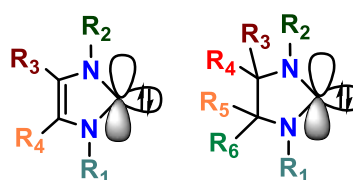


Figura 1. *Ligando Carbeno N-heterocíclico.*

Los grupos R_1 y R_2 unidos a los átomos de nitrógeno pueden ser iguales o distintos, y el esqueleto carbonado puede ser saturado o insaturado,

además de poder albergar gran variedad de sustituyentes. Aunque estos ligandos fueron descritos por Ofele³ y Wanzlick⁴ a finales de los años 60, no fue hasta principio de los años 90 cuando Arduengo^{5, 6} impulsó su desarrollo, debido al aislamiento de algunos de ellos. Desde entonces, su uso ha aumentado de manera progresiva y hoy día su empleo está muy extendido en Química Organometálica.

1.1.2 Clasificación de los ligandos Carbeno N-heterocíclicos.

Históricamente, los ligandos carbeno se han clasificado en dos grandes grupos como: carbenos de tipo Fischer y carbenos de tipo Schrock.⁷⁻⁹ Los carbenos de tipo Fischer se caracterizan por la existencia de una fuerte contribución de la donación σ del ligando al metal, así como por una retrodonación π del metal al ligando (Figura 2) cuya intensidad depende de la naturaleza del centro metálico y de los co-ligandos.

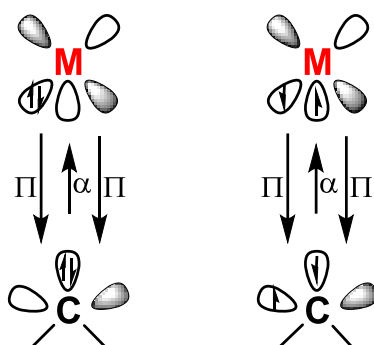


Figura 2. Carbenos de tipo Fischer (izqda.) y Schrock (dcha.).

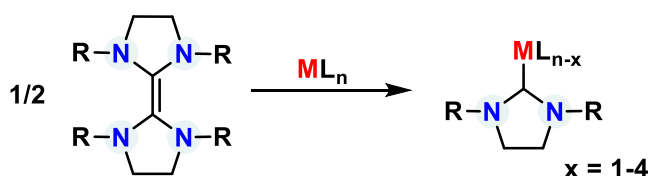
En cuanto a los carbenos de tipo Schrock, el fragmento carbénico presenta estado triplete, por lo que la interacción metal-carbeno se explica mediante la formación de sendos enlaces entre dos electrones del carbeno y otros dos procedentes del metal, como se indica en la Figura 2, y suelen tener un comportamiento nucleofílico.

Los ligandos del tipo carbeno N-heterocíclico se clasifican en el grupo de carbenos tipo Fischer. Sin embargo, esta denominación debe ser matizada por una característica adicional: la nula o escasa retrodonación electrónica desde el metal al ligando. Los ligandos NHC son fundamentalmente

donadores σ y poseen una capacidad de estabilización de centros metálicos superior a muchos otros ligandos conocidos. Esto explica que los ligandos NHC hayan sido empleados como sustitutos de los ligandos fosfina.

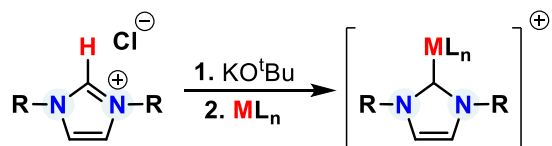
1.1.3 Preparación de complejos metálicos con ligandos NHC.

Hasta la fecha, se han descrito varias estrategias para la preparación de compuestos con metales de transición que contienen ligandos del tipo NHC. La inserción del metal en el enlace C=C del bis(imidazolidin-2-ilideno) fue desarrollada por Lapert¹⁰ para sintetizar complejos con ligandos de este tipo (Esquema 1).



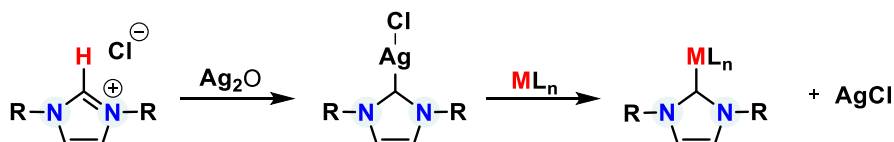
Esquema 1. Inserción del metal en el enlace C=C del bis(imidazolidin-2-ilideno).

Otra de las estrategias de preparación de compuestos de metales de transición de ligandos del tipo NHC es la síntesis del ligando carbeno libre, y la posterior coordinación al centro metálico. Dicha estrategia fue desarrollada por Arduengo,^{5, 6} y tiene como principal ventaja la extraordinaria estabilidad de las sales de imidazolio empleadas como precursores de los ligandos libres (Esquema 2). Además, en muchos casos los ligandos pueden aislarse previamente a la reacción con el metal.



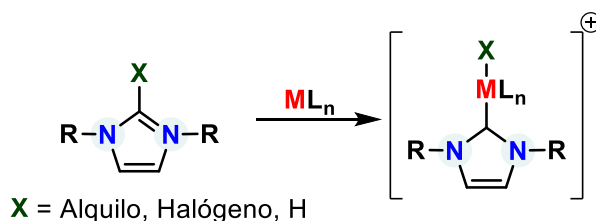
Esquema 2. Síntesis del ligando carbeno libre y posterior coordinación al centro metálico.

Lin y Wang¹¹ demostraron que los enlaces entre la plata y el carbono carbénico de los ligandos NHC son bastante lábiles. Esta característica es esencial en esta estrategia de síntesis, en la que en primer lugar se prepara el complejo NHC-Ag, que sufre un proceso de transmetalación en presencia de otro metal de transición generando así un nuevo complejo con la agrupación NHC-M (Esquema 3).



Esquema 3. Transmetalación de un ligando NHC desde plata.

La última estrategia que se presenta es la adición oxidante por la activación del enlace C-X. La reacción directa de las sales de imidazolio con metales de transición puede conducir a la formación de compuestos NHC-M evitando así el paso intermedio de la generación del carbeno (Esquema 4). Esta metodología fue empleada por primera vez por Cavell, usando sales de yodo-imidazolio con metales en bajo estado de oxidación. Este procedimiento fuerza al metal a aumentar su estado de oxidación en dos unidades, así como su número de coordinación.



Esquema 4. Adición oxidante por activación del enlace C-X.

1.1.4 Catalizadores de los metales del grupo 11 con ligandos NHC.

Como se mencionó en la sección anterior, la principal característica de los ligandos NHC es su gran capacidad donadora σ , a la que se une la práctica inexistencia de retrodonación π desde el centro metálico. La comparación de estos ligandos carbénico con los ligandos fosfina (que sí permiten la retrodonación π) confiere a los primeros un mayor carácter dador,

lo que supone un incremento de la densidad electrónica sobre el centro metálico. Durante la última década se han descrito en la bibliografía numerosos ejemplos de sistemas químicos que, siendo ya conocidos con ligandos de tipo fosfina, han sido modificados mediante la sustitución de estos por ligandos NHC. Este papel de sustituto de las fosfinas ha sido desarrollado no solo desde el punto de vista organometálico, sino también en el campo de la catálisis homogénea,¹² en el que las fosfinas han sido, y son todavía, cruciales para numerosos sistemas catalíticos.

La gran mayoría de los ejemplos catalíticos descritos con ligandos NHC corresponde al empleo de complejos catalíticos basados en metales de los grupos 8-10² en procesos de acoplamiento cruzado o de metátesis de olefinas empleando complejos basados en Ru. Aquellos metales donde los complejos con fosfina habían sido aún poco desarrollados, han sido también poco estudiados en lo que se refiere a la síntesis y uso de complejos con ligandos NHC, lo que abrió el camino hacia un nuevo campo de estudio.

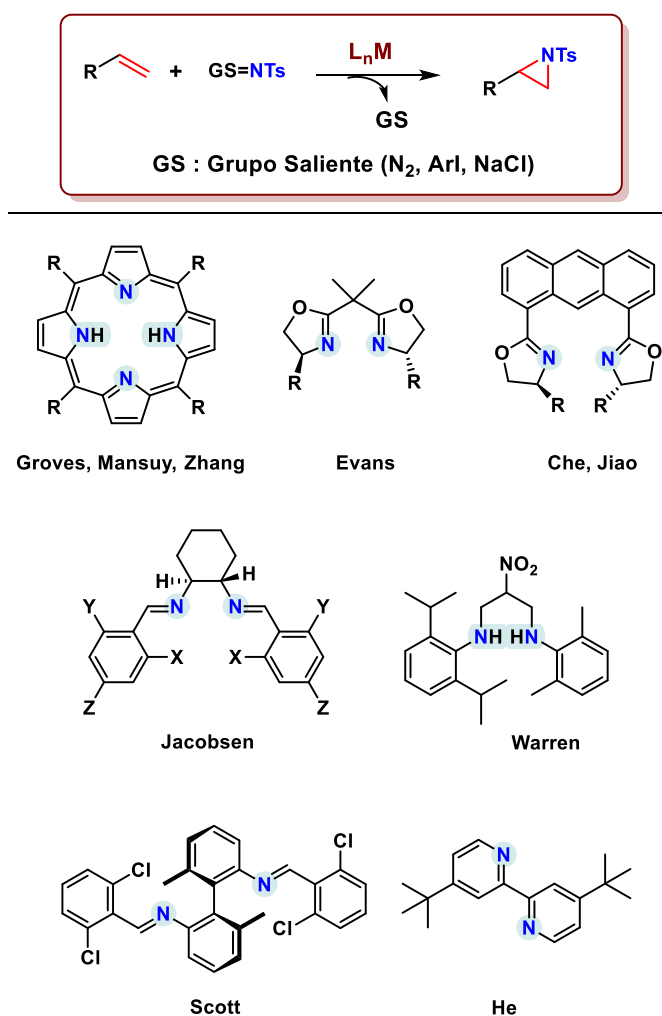
Este razonamiento es aplicable a los metales del grupo 11, Cu, Ag y Au.¹³ Sin embargo, de manera gradual han aparecido nuevos sistemas catalíticos con complejos NHC-M (M = Cu, Ag, Au) donde los ligandos NHC ejercen un papel que supera el de mero sustituto de ligandos fosfina. De hecho, ya se han desarrollado catalizadores para procesos de los que ni siquiera existen precedentes de análogos con fosfinas.

1.2 Antecedentes de los complejos del tipo NHC-M para la transferencia de nitrenos.

1.2.1 Ligandos N-donadores polidentados.

Desde que Kwart y Khan describiesen en su trabajo seminal el proceso de transferencia de grupos nitrogenados utilizando Cu en polvo y fenilsulfonilazida,¹⁴ las reacciones de transferencia de grupos nitreno se han convertido en objeto de estudio por ser ésta una herramienta fundamental en la construcción de moléculas que cuenten en su estructura con nuevos enlaces C-N.¹⁵⁻¹⁸ Se conocen numerosos sistemas catalíticos basados en metales de

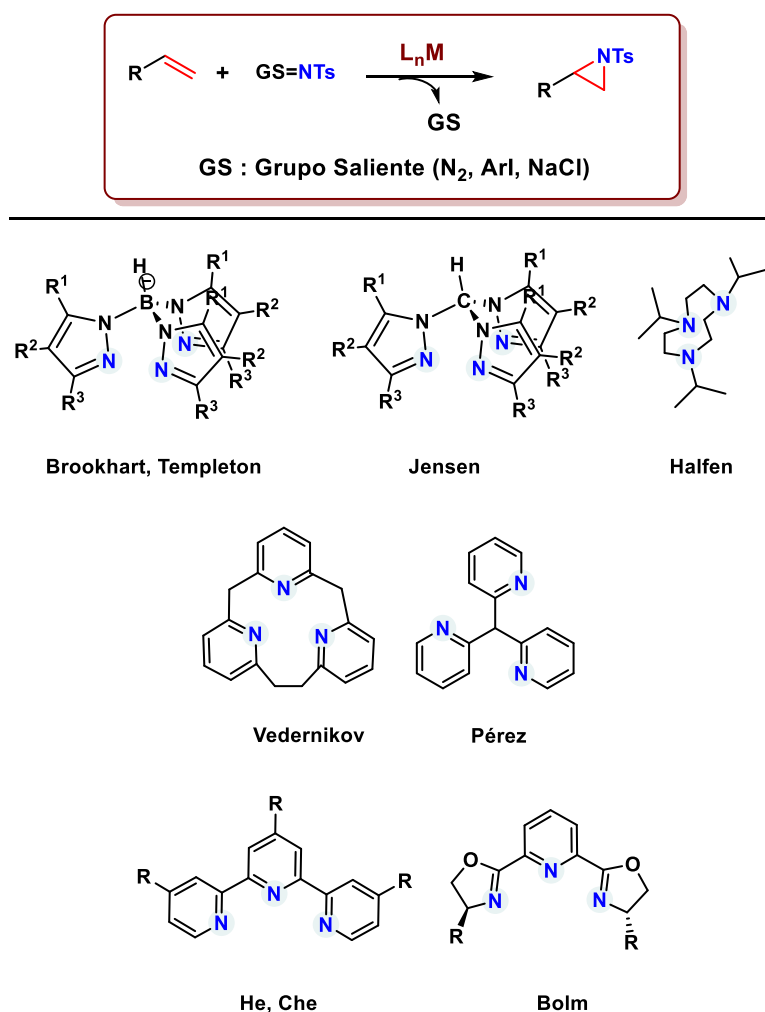
transición de los grupos 7-11 para las reacciones de transferencia de nitrenos a sustratos saturados e insaturados utilizando azidas o iminoiodanatos como fuentes del grupo nitreno. La reacción de transferencia de nitrenos más estudiada hasta la fecha es la reacción de aziridinación de olefinas,¹⁹⁻²¹ y con frecuencia son ligandos del tipo N-donadores los seleccionados para este tipo de reacciones. Groves y Nemo describieron el primer ejemplo de ligandos que contenían en su estructura grupos N-donadores (Esquema 5), una porfirina unida a manganeso (TPP-Mn^v).²² Poco después, Mansuy extendió este estudio



Esquema 5. Ligandos bidentados nitrogenados activos en las reacciones de aziridinación de olefinas.

a Mn(III) y Fe(III),²³ y posteriormente fue Zhang el que adaptó este ligando porfirina a Co.^{24, 25}

Fue a principios de 1990, cuando Evans introdujo los ligandos de tipo (bis)oxazolina para las reacciones de aziridinación asimétrica de olefinas (Esquema 5), creando precedente en el uso de ligandos bidentados N-donadores.²⁶ Otros sistemas en los que han sido empleados ligandos N-N han sido descritos por Che,²⁷ Jiao,²⁸ Jacobsen,²⁹ Warren,³⁰ Scott³¹ y He (Esquema 5).³²



Esquema 6. Ligandos tridentados nitrogenados activos en las reacciones de aziridinación de olefinas.

En 1993, Brookhart y Templeton introdujeron el uso de ligandos del tipo hidrotrispirazolilborato (Tp^x), que junto con el Cu resultaron activos para las reacciones de aziridinación de olefinas (Esquema 6).^{33, 34} Posteriormente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado numerosos sistemas catalíticos empleando ligandos hidrotrispirazolilborato para reacciones de transferencia de nitrenos.³⁵⁻³⁸ Otros sistemas catalíticos basados en ligandos tridentados N-donadores han sido descritos con posterioridad por Jensen y Liang,³⁹ J. Pérez,⁴⁰ Halfen,^{41, 42} Verdenikov y Caulton,⁴³ Cui y He,⁴⁴ Che,⁴⁵ y Bolm.⁴⁶

1.2.2 Catalizadores basados en ligandos del tipo NHC en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos.

a) Reacciones de transferencia de carbenos.

Nuestro grupo de investigación, en colaboración con el de Nolan, describió una metodología para las reacciones de transferencia de carbenos desde diazo compuestos a olefinas, aminas y alcoholes utilizando como catalizador el complejo IPrCuCl .⁴⁷ Posteriormente se estudiaron las reacciones de inserción de carbenos en enlaces C-H en presencia de diazoacetato de etilo (EDA) a sustratos como ciclohexano y 2,3-dimetilbutano, utilizando IPrCuCl como catalizador así como su análogo de oro (Figura 3a).⁴⁸ En el caso del ciclohexano, tanto el complejo de Cu como el análogo de Au resultaron inactivos en ausencia de $\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$ (Figura 3b), lo que indica que la especie catalíticamente activa para esta transformación es catiónica. Cuando se añade el abstractor de haluro ($\text{NaBAR}^{\text{F}_4}$) al medio de reacción, los rendimientos obtenidos en ambos casos eran superiores al 70%. Un estudio sobre el efecto de distintos abstractores de haluro demostró que el AgPF_6 da lugar a una conversión total.

En 2005, Narayan describió la reacción de ciclopropanación a sustratos de distinta naturaleza.⁴⁹ En este caso la reacción de ciclopropanación se produce a partir de ésteres de tributilestaño con un grupo diazo (Figura 3c). También en 2005 nuestro grupo de investigación publicó la transferencia de carbenos a distintas olefinas catalizada por el complejo IPrAuCl y utilizando EDA como fuente de carbenos.⁵⁰

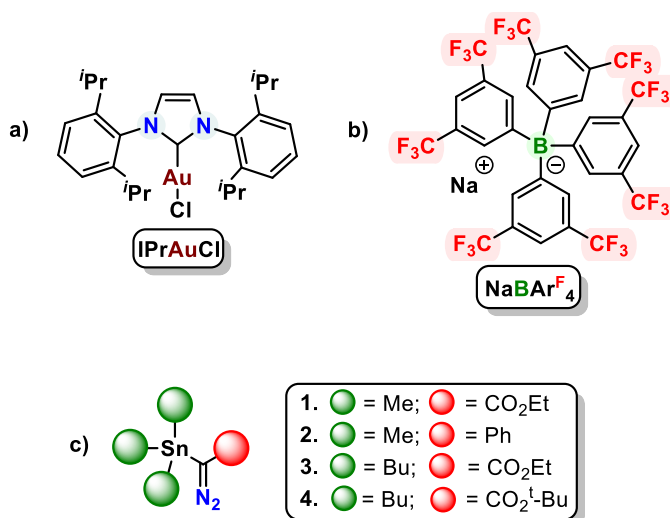


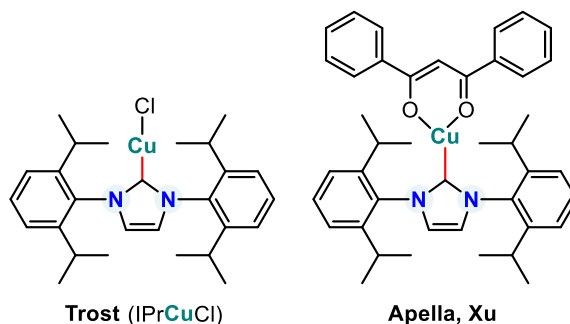
Figura 3. a) Estructura IPrAuCl. b) Estructura NaBARF4. c) Diazocompuestos utilizados por Nayaran en la ciclopropanación de olefinas.

b) Reacciones de transferencia de nitrenos.

A diferencia del caso de los ligandos nitrogenados polidentados expuestos anteriormente para estas transformaciones, el uso de ligandos del tipo carbeno N-heterocíclico es escaso en reacciones de aziridinación catalítica de olefinas (Esquema 3). Trost y Dong describieron el uso del IPrCuCl (Esquema 9) en uno de los pasos de reacción de la síntesis total de la Gelastatin A.⁵¹ Ésta posee actividad nanomolar contra distintos tipos de células tumorales, además de inhibir la formación de glucógeno sintasa quinasa-3β (GSK-3β), crucial en el tratamiento contra la enfermedad del alzheimer.⁵²⁻⁵⁴ El uso de IPrCuCl en esta transformación supuso una disminución de pasos en la síntesis total de Gelastatin A.

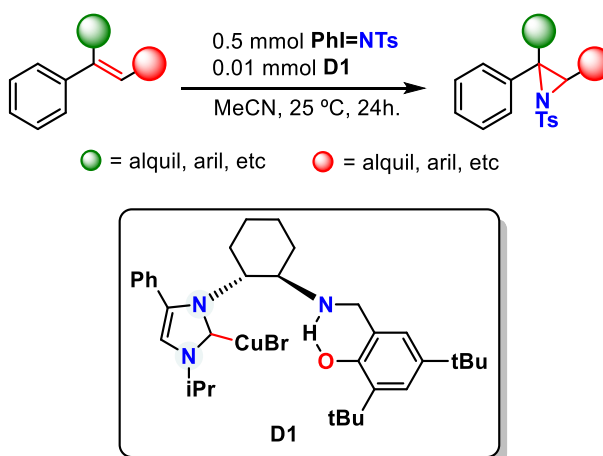
Apella y Xu⁵⁵ describieron la actividad catalítica del complejo IPrCu(DMB) (Esquema 9) para la reacción de aziridinación de olefinas alifáticas usando PhIO como oxidante. En este caso, tras realizar la reacción con diferentes fuentes de nitreno resultó que la generación *in situ* de éste en el medio de reacción mediante el PhIO (oxidante) y la amina seleccionada (H2NSO3CH2CCl3) era la más eficiente (66%). El uso de otros complejos basados en ligandos del tipo NHC no derivó en mejores resultados, si bien el

complejo utilizado no requería de abstractor de haluro que indujese la reactividad. El estudio se amplió a distintas olefinas alifáticas obteniéndose las aziridinas correspondientes en conversiones moderadas.



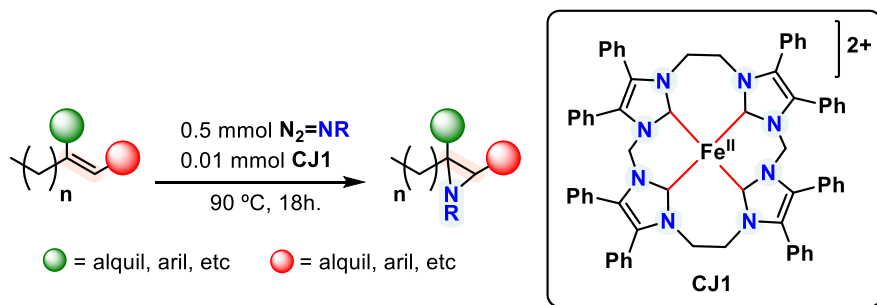
Esquema 9. Complejos catalíticos activos en reacciones de aziridinación de olefinas con ligandos del tipo NHC.

Posteriormente Douthwaite describió la preparación de complejos de Cu (inestables) con ligandos NHC-fenoxiimina/amina.⁵⁶ En este caso, Douthwaite estudió el desarrollo de estos nuevos complejos basados en ligandos del tipo NHC y Cu como respuesta a la necesidad de encontrar nuevos complejos activos en la reacción de aziridinación de olefinas (Esquema 10).³³



Esquema 10. Reacciones de aziridinación de olefinas catalizadas por **D1**.

Cramer y Jenkins describen uno de los últimos ejemplos conocidos hasta la fecha. Los autores prepararon un complejo tetracarbeno macrocíclico de Fe ($[(TC)\text{-Fe}(\text{NCMe})_2](\text{PF}_6)$) activo para las reacciones de transferencia de grupos nitreno a distintos sustratos insaturados, utilizando aril azidas como fuente de nitrenos y temperaturas elevadas para favorecer la descomposición térmica de las azidas (Esquema 11).^{57, 58}



Esquema 11. Aziridinación de olefinas catalizada por Fe descrita por Cramer y Jenkins.

Dado el escaso número de ejemplos que utilizan $(\text{NHC})\text{MX}$ como complejos activos para la reacción de aziridinación de olefinas y teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación con los complejos basados en ligandos del tipo NHC para las reacciones de transferencia de carbenos,⁵⁹ se decidió realizar un estudio acerca del comportamiento catalítico de los complejos del tipo $(\text{NHC})\text{MCl}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) en dicha transformación.

Objetivo

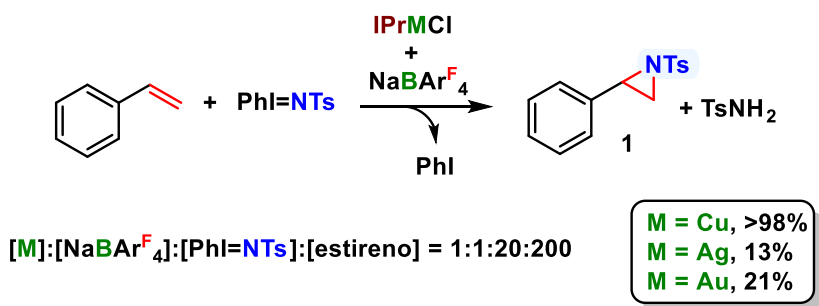
El objetivo de este *Capítulo* se centra en el estudio de la actividad de los complejos del tipo (NHC)MCl (M = Cu, Ag, Au) para reacciones de aziridinación de olefinas, así como sobre el mecanismo que rige esta transformación.

Resultados y discusión

3.1 Transferencia de grupos nitreno a estireno catalizada por complejos del tipo IPrMCl ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$).

Como se ha mencionado en la Introducción de este *Capítulo*, en el año 2005 nuestro grupo de investigación estudió el potencial catalítico del complejo IPrAuCl para la transferencia de grupos carbeno a sustratos insaturados, utilizando etildiazoacetato (EDA) como fuente de carbenos. La especie catalíticamente activa propuesta para este proceso es el intermedio metalocarbeno $[\text{IPrAu}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{Et}]^+$.⁵⁰

Para la extensión a la reacción de aziridinación de olefinas, en una primera aproximación se seleccionó el $\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ como abstractor de haluro (AH), el estireno como sustrato modelo y el $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de grupos nitreno en una relación estequiométrica $[\text{Cat.}]:[\text{AH}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{estireno}] = 1:1:20:200$ (Esquema 12). El complejo IPrMCl ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$) y el abstractor de haluro (AH) se añadieron a un tubo Schlenk y se llevaron a cabo los ciclos vacío/ N_2 con el objetivo de realizar la experiencia bajo atmósfera inerte. Posteriormente se añadió la cantidad correspondiente de disolvente rigurosamente seco y previamente desoxigenado, y a continuación se añadió el estireno. Por último, se introdujo la fuente de nitrenos en una sola porción. La reacción transcurrió con agitación a temperatura ambiente hasta que no se observaba $\text{PhI}=\text{NTs}$ en suspensión.



Esquema 12. Reacción catalítica general de transferencia de grupos nitreno a estireno catalizada por $\text{IPrMCl}/\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$.

Una vez finalizada la reacción catalítica, el crudo se analizó por RMN de ^1H , observándose la formación de la aziridina en rendimiento variable dependiendo del metal: 98% para Cu, 13% para Ag y 21% para Au.

Se realizó un estudio con el catalizador más activo, IPrCuCl, empleando distintos AH como AgOTf, AgBF₄, AgSbF₆ y NaBARF₄. Los rendimientos oscilaban entre el 80-98% (Figura 5), mientras que el experimento realizado en ausencia de AH condujo a un rendimiento del 90% hacia la formación del producto **1**. Por lo tanto, este sistema no precisa de abstractor de haluro, lo que implica la generación de menor cantidad de residuos, así como un ahorro económico y de tiempo en el caso del NaBARF₄.

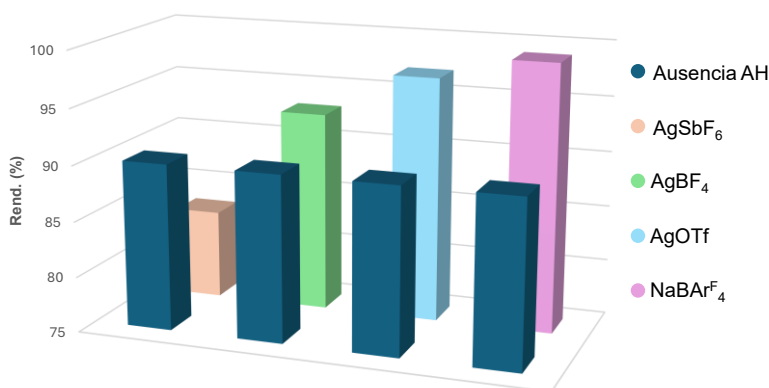
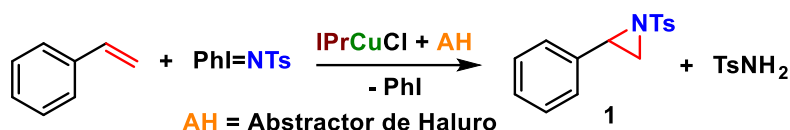


Figura 5. Estudio de la presencia de distintos abstractores de haluro en la reacción de transferencia de grupos nitreno a estireno utilizando IPrCuCl como precatalizador.

Paralelamente, se han realizado experimentos variando la cantidad de olefina respecto al PhI=NTs, en presencia y ausencia de AH, y utilizando IPrCuCl como catalizador. En la Figura 6 se muestran los resultados obtenidos, que difieren significativamente en los dos casos expuestos. En ausencia de NaBARF₄, variando los equivalentes de estireno adicionados al medio (20, 50 o 100 equiv) los rendimientos obtenidos para la formación del producto **1** son del 49, 68 y 84% respectivamente (línea azul). Por otro lado, los experimentos llevados a cabo con 1 equiv de NaBARF₄ en relación al IPrCuCl y 20 o 100 equiv

de estireno arrojaron resultados muy similares (78 y 82% respectivamente, línea roja).

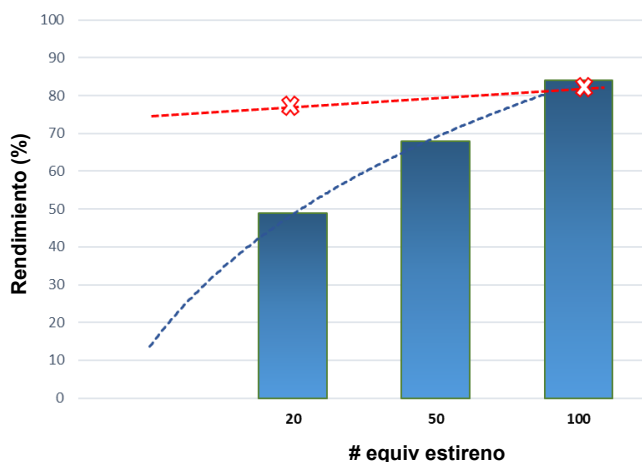
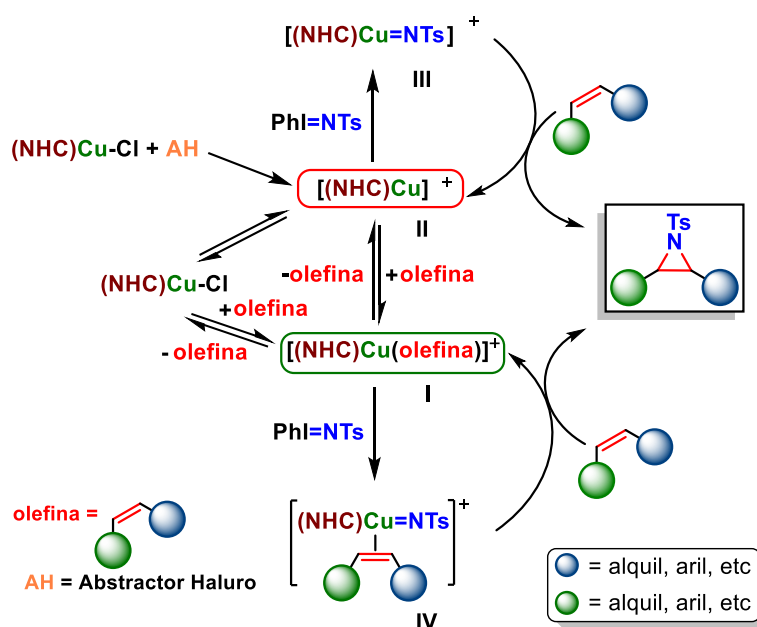


Figura 6. Efecto de la concentración de olefina en la reacción de aziridinación de estireno catalizada por IPrCuCl en presencia (cruces) y ausencia (barras) de abstractor de haluro.

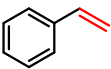
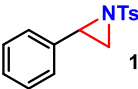
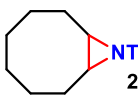
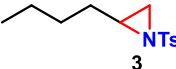
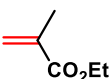
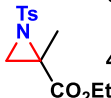
En el Esquema 13 se muestra un mecanismo de reacción plausible para esta transformación, basado en los resultados de las pruebas realizadas. Partiendo de IPrCuCl , cuando no se añade abstractor de haluros tiene lugar un equilibrio de descoordinación/coordinación entre el cloruro y la olefina respectivamente. El precursor nitrénico puede interactuar sobre el aducto olefínico **I** o sobre la especie insaturada **II** catiónica, generando los intermedios Cu-nitréno **III** y/o **IV**, a partir de los cuales se forma la aziridina esperada mediante etapas de esfera interna o externa. Cabe mencionar que el PhI=NTs se descompone con el tiempo dando lugar a TsNH_2 como subproducto no deseado y, por lo tanto, cuanto menor sea la cantidad de Cu activo en disolución, mayor será la cantidad de TsNH_2 .



Esquema 13. Propuesta mecanística para la reacción de aziridinación catalizada por $(\text{NHC})\text{Cu}^+$.

Con el objetivo de profundizar en este estudio, se realizó una extensión a olefinas de distinta naturaleza, como son el *cis*-cicloocteno, 1-hexeno o etilmetacrilato (Tabla 1). A pesar de que con los dos primeros sustratos, estireno y cicloocteno, el uso de AH puede evitarse (puesto que no se produce un aumento significativo del rendimiento en presencia de éste), cuando se emplean sustratos con dobles enlaces más desactivados, como 1-hexeno o etilmetacrilato, el uso del abstractor es necesario para alcanzar rendimientos moderados.

Tabla 1. Efecto del AH en la reacción de aziridinación de olefinas.^[a]

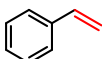
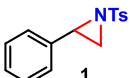
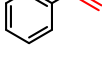
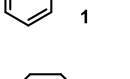
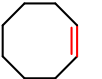
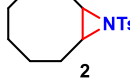
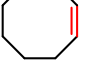
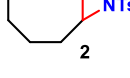
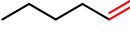
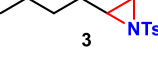
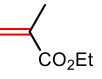
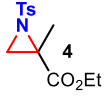
IPrCuCl					
Entrada	Sustrato	Producto	NaBAR ^F ₄	AgOTf	Ausencia AH
1			>99%	97%	90%
2			>99%	>99%	87%
3			60%	48%	17%
4			81%	70%	21%

^[a]Carga de catalizador: 5 mol%; 6 mL DCM; temperatura ambiente. Rendimientos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH₂.

El tipo de ligando NHC coordinado al centro metálico es otra variable que puede afectar al proceso catalítico. La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos en la reacción catalítica utilizando IMesCuCl o IPrCuCl como precatalizadores, así como NaBAR^F₄ o AgOTf como abstractores de haluro para la serie de olefinas seleccionadas. El sistema IPrCuCl/NaBAR^F₄ proporciona los mejores resultados para las cuatro olefinas seleccionadas, con rendimientos que van desde moderados a altos. Cabe destacar que los dos complejos basados en Cu son altamente activos para la formación de las aziridinas **1** y **2**, incluso cuando la relación estequiométrica [PhI=NTs]:[olefina] es 1:1, obteniéndose en estos casos rendimientos prácticamente cuantitativos empleando NaBAR^F₄ como abstractor de haluro. En el caso de utilizar AgOTf como AH, los rendimientos obtenidos oscilan entre 45-85% dependiendo de la naturaleza de la olefina. Para el resto de olefinas seleccionadas los rendimientos obtenidos son moderados para una relación estequiométrica

[PhI=NTs]:[olefina] de 1:10. Los complejos análogos basados en Ag y Au presentan menor actividad, alcanzando rendimientos de entre 5-22%.

Tabla 2. Efecto del ligando NHC en la reacción de aziridinación de olefinas en presencia de (NHC)CuCl + AH.^[a]

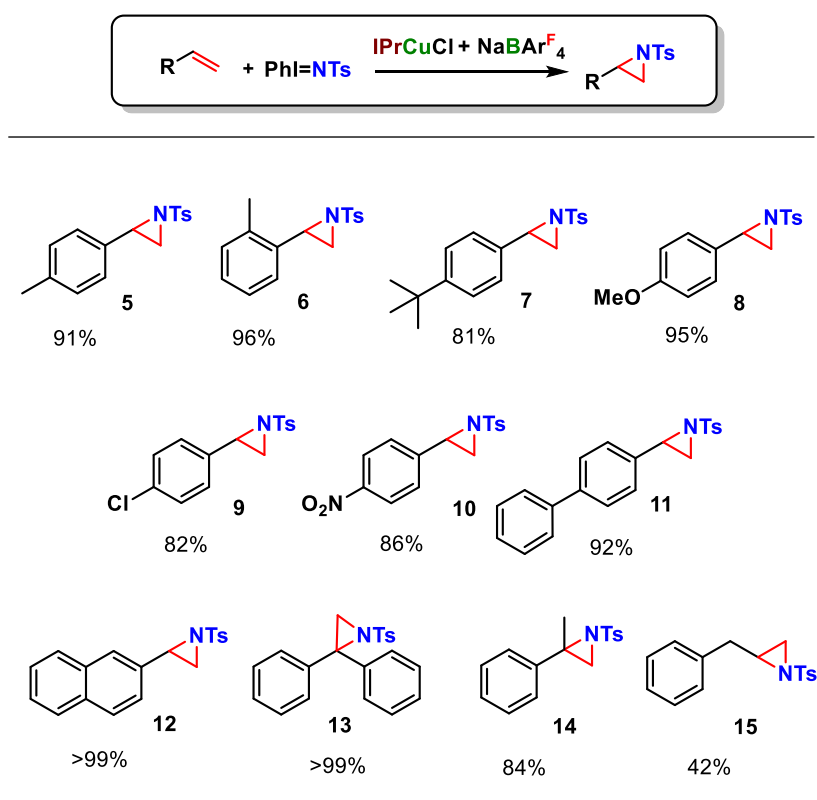
Entrada	Substrate	Producto	[PhI=NTs]:[olefina]	IPrCuCl		IMesCuCl	
				NaBAR ^F ₄	AgOTf	NaBAR ^F ₄	AgOTf
1			1:10	>99%	97%	90%	52%
2			1:1	85%	60%	75%	45%
3			1:10	>99%	>99%	>99%	>99%
4			1:1	>99%	>99%	>99%	>99%
5			1:10	60%	48%	52%	37%
6			1:10	81%	70%	62%	57%

^[a]Carga de catalizador: 5 mol%; 6 mL DCM; temperatura ambiente. Rendimientos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH₂.

3.2 Extensión a otras olefinas usando IPrCuCl como precatalizador.

Debido a la alta actividad catalítica observada en el sistema basado en Cu con las olefinas representativas estudiadas anteriormente, se extendió el estudio a otras olefinas con distintos grupos funcionales en su estructura. Estos resultados se muestran en el Esquema 14. En el primer grupo de olefinas seleccionadas, con un grupo arilo unido directamente al doble enlace, los rendimientos son elevados independientemente de la naturaleza de los sustituyentes que posee el anillo, o la posición que ocupa en este mismo (**5-12**). En el caso de las olefinas 1,1-disustituidas la actividad fue igualmente muy elevada, alcanzando 99 y 85% respectivamente para **13** y **14**, mientras que cuando se utiliza el alilbenceno como sustrato, el rendimiento obtenido fue del 42% (**15**). En ningún caso se observó funcionalización de enlaces C-H, ni sp² ni sp³.

En cuanto a las olefinas cíclicas (Esquema 15), los rendimientos obtenidos en la reacción de aziridinación son moderados excepto para el *cis*-cicloocteno, en cuyo caso el rendimiento obtenido para la formación de **2** es cuantitativo. Para las olefinas cíclicas C₆ (**16** y **17**), los rendimientos encontrados son muy similares (46-48% respectivamente) y más elevados que el observado para el caso de la reacción catalítica llevada a cabo utilizando el ciclopenteno como olefina (**19**). Sin embargo, cuando el ciclopenteno se encuentra fusionado a un anillo de benceno (indeno), se obtiene **18** en un 58%.

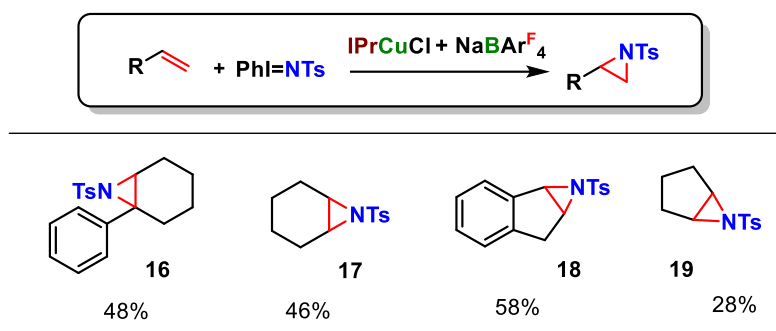


Esquema 14. Aziridinación de olefinas catalizada por [IPrCuCl/NaBAR^F₄].^[a]

^[a]Condiciones de Reacción: [Cat.]:[PhI=NTs]:[olefina] = 1:20:200, t.a., DCM, 3h. Rendimientos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH₂.

Los resultados obtenidos indican además que existe una tendencia en el rendimiento de reacción obtenido según el número de carbonos que

conforman cada ciclo. Así, mientras que el rendimiento en la reacción de aziridinación de olefinas es cuantitativo en el caso del *cis*-cicloocteno (C_8), se aprecia una disminución en el rendimiento de reacción cuando ésta se lleva a cabo con ciclohexeno (C_6 , 46%) y con ciclopenteno (C_5 , 28%). Esto puede deberse a que a menor número de carbonos, más tensionado se encuentra el anillo y menor capacidad de la olefina para alojar al grupo “NTs” en su estructura.



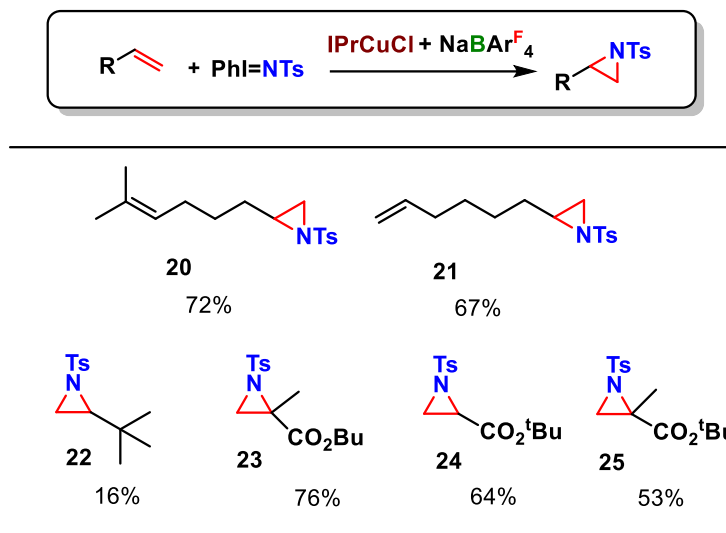
Esquema 15. Reacción de aziridinación de distintas olefinas catalizada por $[IPrCuCl/NaBARF_4]$.^[a]

^[a]Condiciones de Reacción: [Cat.]:[PhI=NTs]:[olefina] = 1:20:200, t.a., DCM, 3h. Rendimientos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH₂.

A continuación, se seleccionaron como sustratos dienos lineales (Esquema 16) observándose rendimientos para la aziridina derivada alrededor del 70% (**20** y **21**). En estas experiencias se demostró que el catalizador actúa de manera selectiva para la aziridinación de un único doble enlace. En el caso del 3,3-dimetilbut-1-eno, únicamente se obtuvo un 16% de aziridina **22**. Aunque los factores estéricos podrían dar explicación a los resultados obtenidos, no se cuenta con evidencias suficientes que ayuden a argumentar este comportamiento.

Por último, se evaluaron en esta transformación olefinas con sustituyentes carboxilato (Esquema 16). A pesar de la naturaleza desactivante de estos sustituyentes, los rendimientos encontrados en esta transformación

hacia las aziridinas **4**, **23-25** se encuentran entre el 53-81%, confirmando la alta actividad catalítica del sistema estudiado.



Esquema 16. Reacción de aziridinación de distintas olefinas catalizada por $[\text{IPrCuCl}/\text{NaBAR}_4^{\text{F}}]$.^[a]

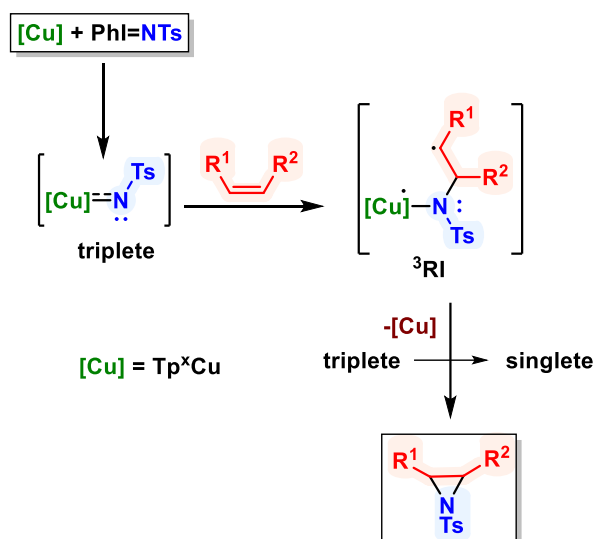
^[a]Condiciones de Reacción: $[\text{Cat.}]:[\text{PhI}=\text{NTs}]:[\text{olefina}] = 1:20:200$, t.a., DCM, 3h. Rendimientos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. El porcentaje de $\text{PhI}=\text{NTs}$ inicial no convertido en producto se corresponde con TsNH_2 .

3.3 Consideraciones mecanísticas.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo un extenso estudio acerca de las reacciones de aziridinación de olefinas catalizadas por complejos del tipo Tp^*M ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$), basándose en resultados experimentales y estudios de DFT.⁶⁰ En cuanto al derivado de Cu, el intermedio metalonitreno formado tras la interacción de éste con la fuente de nitrenos (estado triplete), interacciona con la olefina dando lugar a un intermedio radicalario ^3RI (Esquema 17) antes de producirse el cierre del anillo en un mecanismo por etapas. Esta propuesta mecanística se sostenía sobre experiencias realizadas experimentalmente: a) resultados obtenidos en los experimentos de competición con estirenos p-sustituídos requerían el ajuste a una ecuación de Hammett de doble parámetro, con contribución tanto polar como radical; b) la reacción de aziridinación de olefinas con una

estereoquímica definida (*Z* o *E*) tiene lugar de manera no estereoespecífica; c) la adición al medio de reacción de inhibidores radicalarios, tales como BHT, implica la inhibición de la vía radical, dando lugar a disminución del rendimiento observado.

Con el objetivo de determinar el comportamiento mecanístico del sistema $\text{IPrCuCl}/\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ se han realizado diferentes pruebas mecanísticas que se describen a continuación.

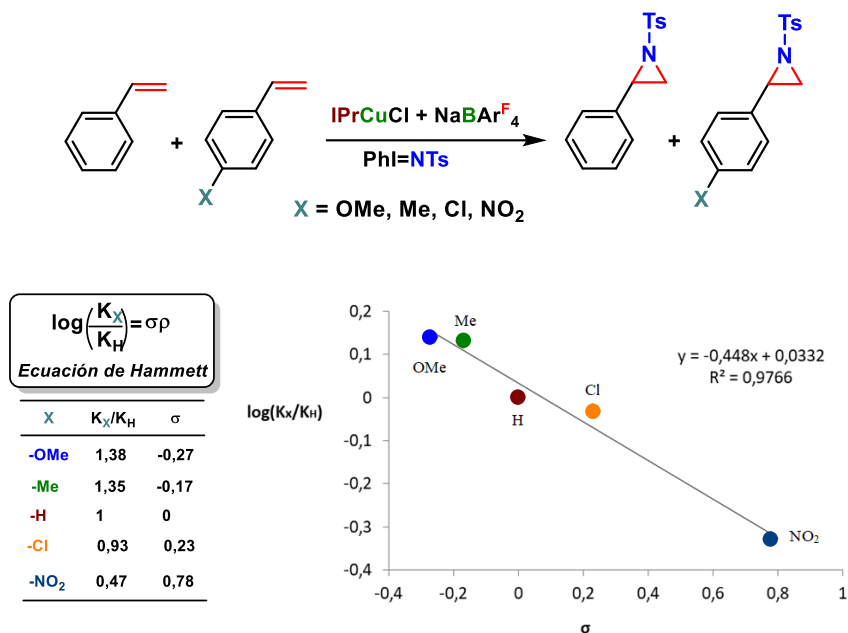


Esquema 17. Mecanismo de aziridinación de olefinas por pasos propuesto para catalizadores basados en Cu con ligandos Tp^x .

3.3.1 Experimentos de competición con estirenos *p*-sustituídos.

En este caso se estudió la relación de productos obtenidos en la reacción de aziridinación de una mezcla equimolar de estireno y estirenos *p*-sustituídos, utilizando $\text{IPrCuCl}/\text{NaBAR}^{\text{F}}_4$ como catalizador y $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos. Como se muestra en el Esquema 18, los valores de reactividad relativos se pueden ajustar a una ecuación de Hammett, con contribución únicamente polar con $\rho = -0.45$. El valor negativo del parámetro ρ sugiere la formación de un intermedio electrofílico al que se accede a través de un estado de transición que desarrolla cierta carga positiva, como ocurre en

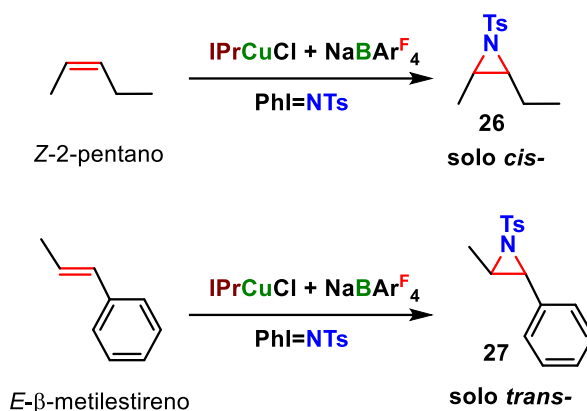
la reacción de ciclopropanación de olefinas en un mecanismo de tipo concertado.³⁴ Además, la ausencia de contribución radical en este sistema de Cu con el ligando monodentado del tipo NHC es una diferencia significativa con respecto a otros ligandos polidentados.^{60, 61}



Esquema 18. Experimentos de competición con estirenos *p*-sustituídos.

3.3.2 Uso de olefinas con estereoquímica bien definida.

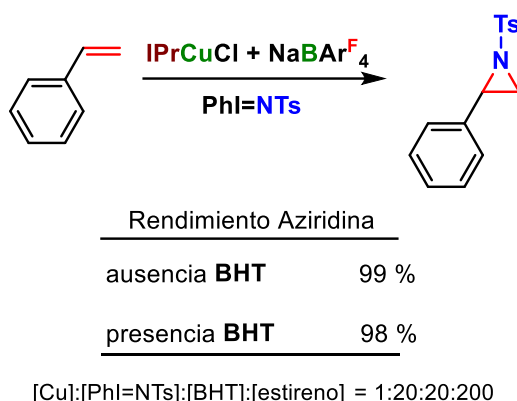
El uso de olefinas con una geometría determinada permite estudiar si se produce inversión de la configuración inicial o no tras la reacción catalítica. Para realizar este estudio se seleccionaron el *Z*-pent-2-eno y *E*-β-metilestireno como sustratos en presencia de PhI=NTs como fuente de nitrenos y con el sistema (NHC)M⁺. En el Esquema 19, se muestran los productos obtenidos, **26** y **27**, observándose en ambos casos la retención de la geometría relativa inicial.



Esquema 19. Estereoespecificidad de la reacción de aziridinación de olefinas.

3.3.3 Efecto de la adición de BHT como inhibidor radicalario.

Para concluir, se llevaron a cabo dos experimentos de aziridinación de estireno con la única diferencia entre estos dos experimentos de la presencia de *t*-butilhidroxitolueno (BHT) como inhibidor radicalario en el medio de reacción en uno de ellos. El objetivo de este experimento es comprobar si el rendimiento de la reacción se ve afectado por la presencia de un inhibidor radicalario, lo que indicaría que el sistema cuenta con intermedios de carácter radical. Dado que los rendimientos obtenidos para estas dos experiencias son similares (99% ausencia de BHT, 98% presencia de BHT), se puede concluir que el sistema no cuenta con la presencia de intermedios carborradicalarios, o

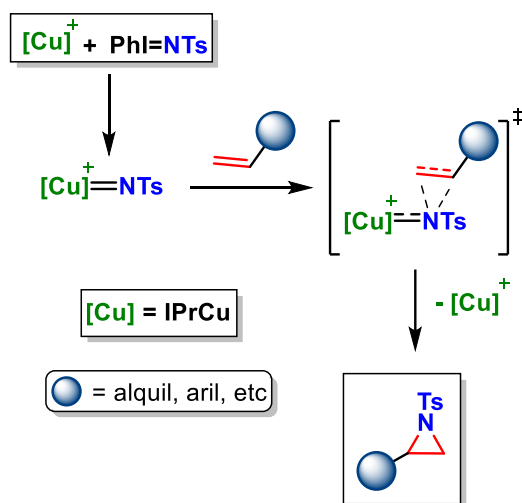


Esquema 20. Efecto de la presencia de BHT como inhibidor radicalario en el medio de reacción.

que éstos no poseen un tiempo de vida lo suficientemente largo como para ser detectados durante la reacción.

3.3.4 Propuesta mecanística.

Sobre la base de las evidencias experimentales podría pensarse que este sistema con ligandos del tipo NHC y basado en Cu difiere considerablemente del sistema basado en Cu con ligandos Tp^x .^{60, 61} La reacción que puede producirse entre la unidad IPrCu^+ y la fuente de grupos nitreno $\text{PhI}=\text{NTs}$ dando lugar a un intermedio metalonitrénico (en estado singlete), que interacciona con la olefina de manera similar a la interacción producida en las reacciones de ciclopropanación de olefinas de manera concertada y asincrónica. Sin embargo, nuestro grupo ya demostró que pueden darse mecanismos por pasos en la ruta triplete, que son compatibles con los demás experimentos recogidos en la sección anterior. Por ello, se decidió evaluar esta reacción mediante estudios de DFT.



Esquema 21. Posible propuesta mecanística simplificada para la reacción de transferencia de grupos nitreno catalizada por IPrCu^+ .

3.3.5 Estudios computacionales de la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por (NHC)Cu⁺.

Estos estudios han sido realizados por el grupo del Prof. Jesús Campos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). La Figura 7 muestra cómo comienza el ciclo catalítico a partir de las especies catiónicas [LCu]⁺ (**A**), que son capaces de coordinar estireno sin barrera energética apreciable (**B**). La coordinación del PhI=NTs con la especie [LCu]⁺ da lugar al aducto LCu-N(Ph)Ts (**C**), 24.3 kcal/mol por debajo de **A**. Además, existe un Punto de Cruce de Energía Mínima (MECP) a -0.4 kcal/mol entre las superficies de energía potencial singlete y triplete que permite la formación de la especie metalonitrénica en estado triplete (³**D**) tras la disociación de PhI. La especie en estado triplete ³**D** presenta densidades de espín de 1.04 en el nitrógeno y 0.55 en el cobre, lo que indica una notable deslocalización de la densidad de espín sobre el centro metálico.

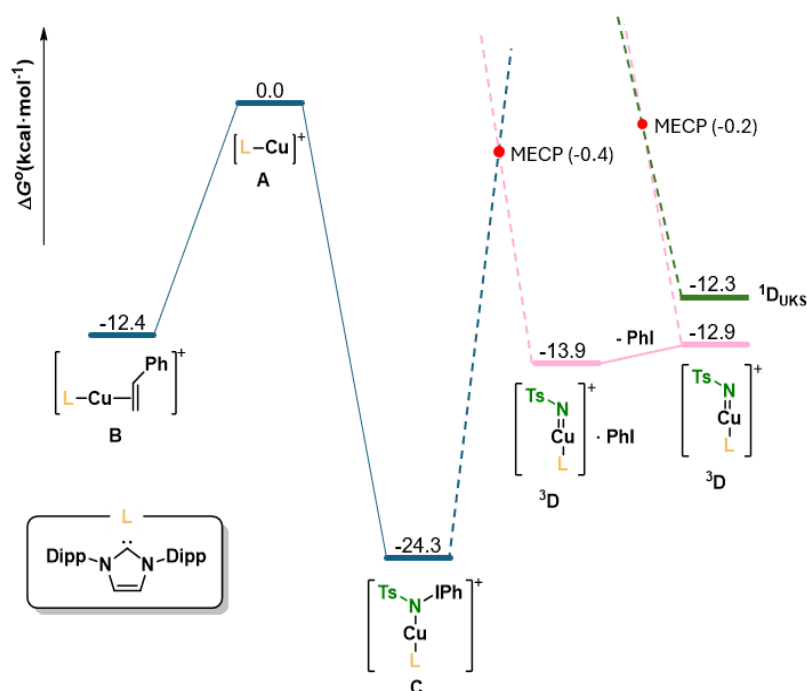


Figura 7. Perfil de Energía Libre de la formación de las especies Cu-nitreno reactivas.

Una vez que se forma el nitreno en estado triplete ^3D , se establece el primer enlace nitrógeno-carbono a través del estado de transición $^3\text{TS}_1$, con una barrera de activación de 3.1 kcal/mol. Este estado de transición conduce al intermedio triplete ^3E , que se encuentra 26.6 kcal/mol por debajo de los reactivos. Sin embargo, este intermedio podría no formarse, ya que existe un punto de cruce de energía mínima (MECP) entre las superficies de energía del triplete y del singlete de capa cerrada a -25.7 kcal/mol. Tras el cruce de espín hacia la superficie de singlete, la reacción avanza hacia el producto **F**, altamente estable, con una energía de -58.2 kcal/mol. De manera alternativa, también se exploraron las formas de singlete de capa cerrada y de capa abierta de **E**, pero ninguna corresponde a un mínimo real y ambas convergieron finalmente al producto **F**.

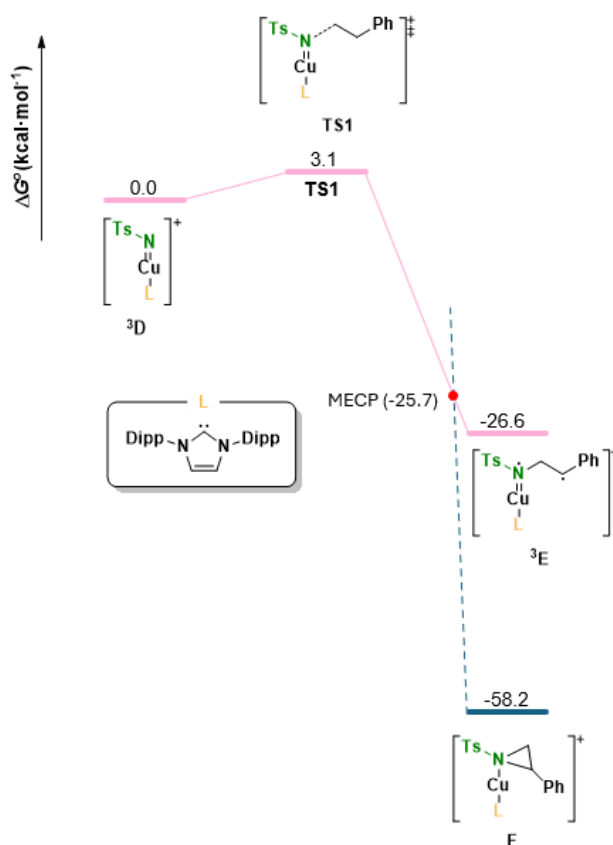


Figura 8. Perfil de Energía Libre para la aziridinación catalítica de estireno.

En conjunto, estos resultados indican que el sistema (NHC)Cu⁺ opera mediante mecanismos de capa abierta similares a los observados en catalizadores basados en ligandos nitrogenados polidentados para la aziridinación de olefinas mediante transferencia de nitreno.

Valoración del apartado

- ❖ Se han explorado las capacidades catalíticas de los complejos del tipo (NHC)MCl (M = Cu, Ag, Au) para la reacción de aziridinación de olefinas utilizando el PhI=NTs como fuente de grupos nitreno.
- ❖ La actividad catalítica mostrada por el complejo basado en Cu es excelente a diferencia de sus homólogos basados en Ag y Au.
- ❖ La reacción se ha extendido a una variedad de sustratos olefinicos, mostrando la versatilidad y actividad que presenta este sistema.
- ❖ Se han realizado una serie de experimentos con el fin de proponer una ruta mecanística para esta transformación. Aunque los resultados obtenidos apuntan a una ruta concertada, los cálculos teóricos indican que el sistema NHC-Cu⁺ opera mediante un mecanismo de capa abierta similar al observado para sistemas con ligandos nitrogenados.

Métodos Experimentales

5.1 Materiales e Instrumentación.

Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk o mediante el empleo de una cámara de atmósfera inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron previo uso mediante la técnica de destilación utilizando el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Fluorochem, Apollo Scientific o TCI y utilizados sin ninguna purificación previa. Los complejos IPrCuCl ,^{59, 62} y $\text{Tp}^{\text{X}}\text{M}$,⁶³⁻⁶⁵ así como el abstractor de haluros $\text{NaBAr}^{\text{F}_4}$,⁶⁶ y el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$,⁶⁷ se sintetizaron mediante procedimientos descritos en la bibliografía.

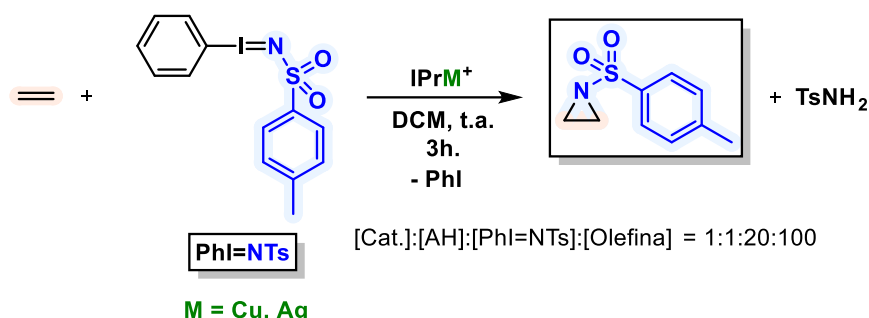
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y ^{13}C están referenciados al tetrametilsilano, utilizado la señal de disolvente deuterado como referencia interna.

5.2 Procedimiento general para la reacción catalítica de transferencia de nitrenos a olefinas.

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte se adiciona el complejo $(\text{NHC})\text{MCl}$ (0.01 mmol) y el abstractor de haluro correspondiente (0.01 mmol). Tras realizar los ciclos vacío/ N_2 se añade DCM previamente destilado y desoxigenado (6 mL) previo a la adición de la olefina seleccionada (2 mmol). La fuente de nitrenos $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.2 mmol) se añade en una sola porción y la mezcla agita a temperatura ambiente hasta que dejó de observarse sólido en suspensión.

A continuación, el crudo de reacción se filtra utilizando celita para eliminar las sales formadas durante el proceso catalítico como consecuencia de la actuación del abstractor de haluros y el complejo neutro y posteriormente el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se analizó por RMN y los productos fueron identificados por comparación con lo descrito previamente

en la bibliografía por otros autores. Los rendimientos se determinaron por RMN utilizando 1,3,5-trinitobenceno como patrón interno.



Esquema 11. Reacción general de transferencia de grupos nitreno a olefinas catalizada por IPrM^+ .

Todas las aziridinas obtenidas durante la experimentación han sido descritas previamente por otros autores en la bibliografía. En la tabla siguiente se recogen las referencias donde se describen dichos productos.

Productos	Referencia
1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 17	Yoshimura, A.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. <i>o</i> -Alkoxyphenyliminoiodanes: Highly Efficient Reagents for the Catalytic Aziridination of Alkenes and the Metal-Free Amination of Organic Substrates. <i>Chem. Eur. J.</i> 2011 , 17, 38, 10538-10541.
3	Ali, A. P.; Noah, D.; Tyler, M. T.; Brandon, D.; Rufai, M.; Liliana, M.; Seda, E. B.; Moura-Letts, G. Synthesis of N-Tosylaziridines from Substituted Alkenes via Zirconooxaziridine Catalysis <i>Chem. Comm.</i> 2022 , 31, 4909-4912.
4	Tsukahara, Y.; Hirotsu, M.; Hattori, S.; Usuki, Y.; Kinoshita, I. A Thiocalix[3]pyridine Copper(I) Complex as a Highly Active Catalyst for the Olefin Aziridination Reaction. <i>Chem. Lett.</i> 2008 , 37, 4, 452-453.
Productos	Referencia

- 9, 13 Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, P. Cobalt-Catalyzed Efficient Aziridination of Alkenes. *Org. Lett.* **2005**, 7, 15, 3191-3193.
- 15 Kong, D. L.; He, L. N.; Wang, J. Q. Facile synthesis of oxazolidinones catalyzed by *n*-Bu₄NBr₃/ *n*-Bu₄NBr directly from olefins, chloramine-T and carbon dioxide. *Catal. Commun.* **2010**, 11, 992-995.
- 16 Huang, C. Y. D.; Doyle, A. G. Electron-Deficient Olefin Ligands Enable Generation of Quaternary Carbons by Ni-Catalyzed Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 17, 5638-5641.
- 18 Saikia, I.; Kashyap, B.; Phukan, P. A facile noncatalytic pathway for nitrene transfer process: expeditious access to aziridines. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2967-2969.
- 19, 23 Vyas, R.; Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. Iron(III) Porphyrin Catalyzed Aziridination of Alkenes with Bromamine-T as Nitrene Source. *Org. Lett.* **2004**, 6, 12, 1907-1910.
- 20 Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. Intramolecular cyclization reactions of aziridines with π -nucleophiles. *Tetrahedron Letter*, **2004**, 45, 26, 5011-5014.
- 21 Wolfe, J. P.; Ney, J. E. A New, Mild Synthesis of N-Sulfonyl Ketimines via the Palladium-Catalyzed Isomerization of Aziridines. *Org. Lett.* **2003**, 5, 24, 4607-4610.
- 22, 24 Liu, Y. K.; Li, R.; Yue, L.; Li, B. J.; Chen, Y. C.; Wu, Y.; Ding, L. S. Unexpected Ring-Opening Reactions of Aziridines with Aldehydes Catalyzed by Nucleophilic Carbenes under Aerobic Conditions. *Org. Lett.* **2006**, 8, 8, 1521-1524.

5.3 Experimentos de competición.

Estos experimentos se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la reacción catalítica general, pero añadiendo una mezcla equimolar de estireno y el estireno *p*-sustituido seleccionado. La relación relativa entre las aziridinas formadas se obtuvo mediante RMN de ^1H del crudo de reacción en CDCl_3 . Los resultados obtenidos se muestran en el apartado 4.6 de esta sección.

Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el crudo de reacción de la competición entre estireno y estireno *p*-Me-estireno.

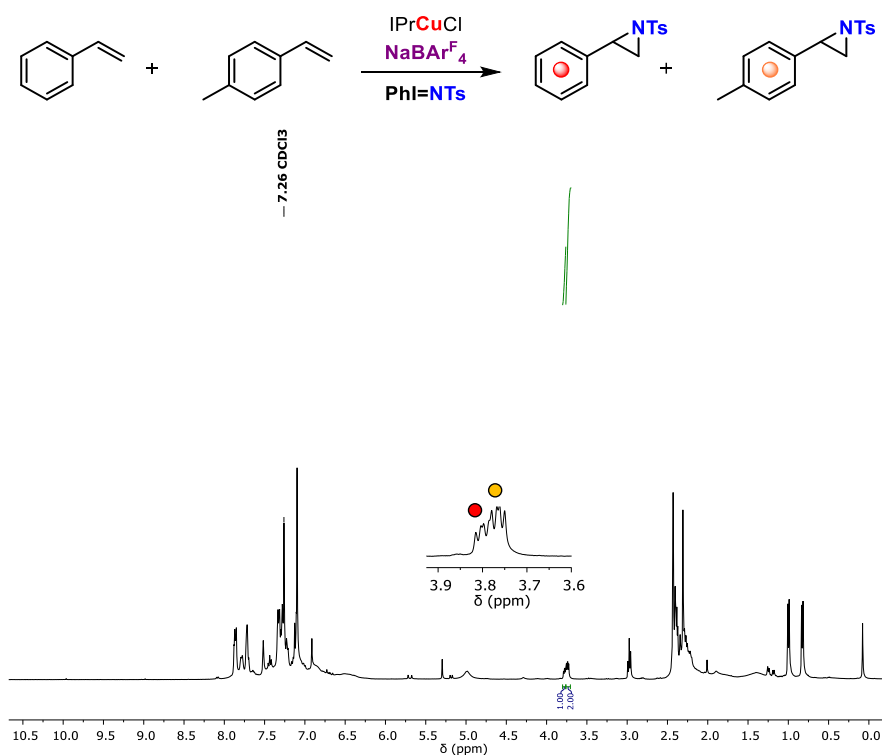


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el crudo de reacción de la competición entre estireno y estireno *p*-Cl-estireno.

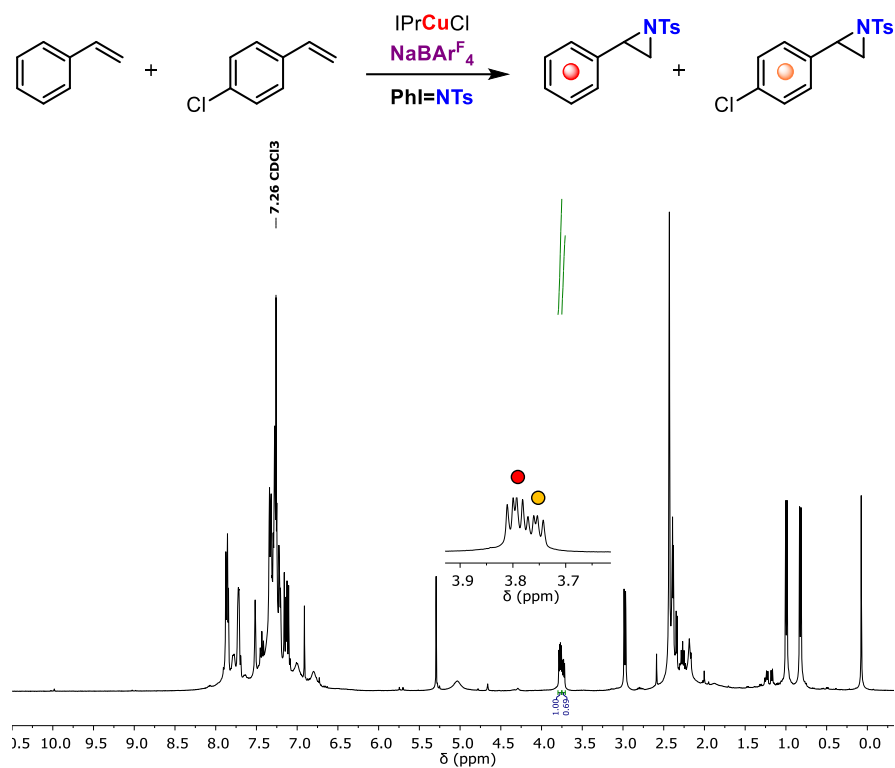
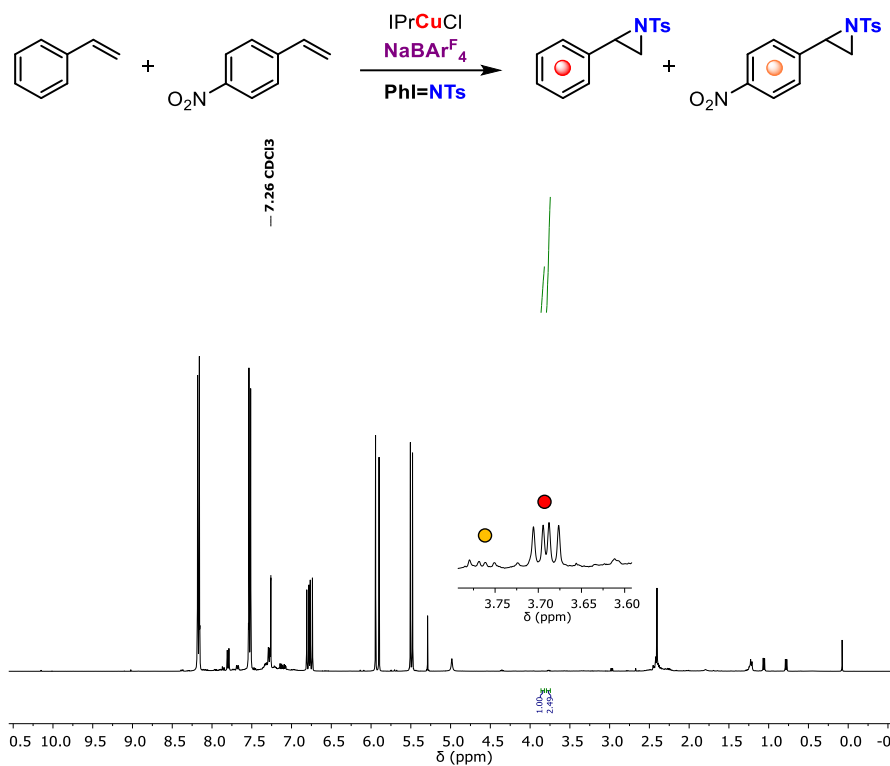


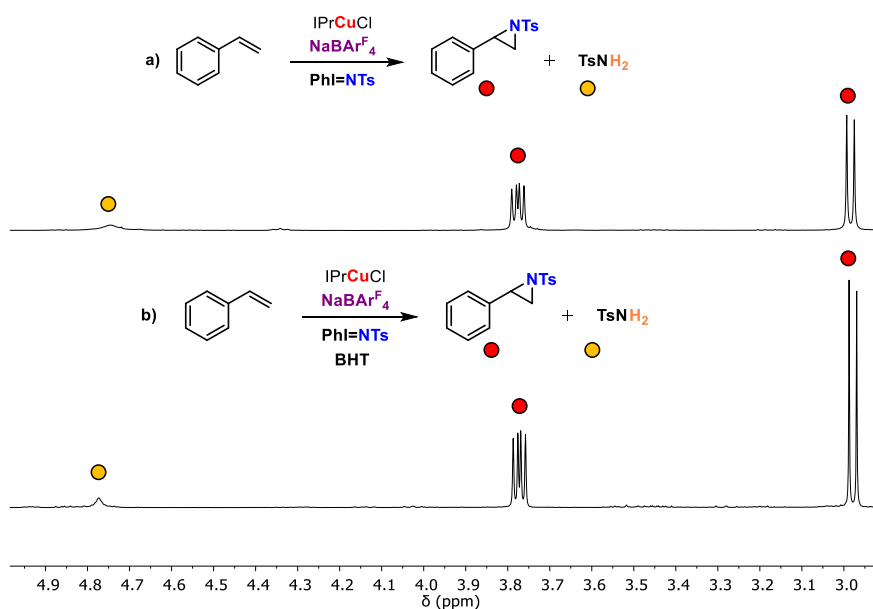
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el crudo de reacción de la competición entre estireno y estireno $p\text{-NO}_2\text{-estireno}$.



5.4 Efecto del Inhibidor radicalario (BHT).

Estas reacciones catalíticas se llevaron a cabo siguiendo el protocolo general para las reacciones de transferencia de grupos nitreno a olefinas en presencia del complejo IPrCu^+ . Una de las reacciones se realizó en ausencia de BHT y la otra en presencia de BHT (1 equiv, 0.2 mmol), con la intención de observar si la presencia de un inhibidor radicalario en el medio de reacción suponía un descenso en el rendimiento obtenido.

Figura 5. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para los crudos de reacción de transferencia de nitrenos catalizada por IPrCu^+ : a) en ausencia de BHT b) en presencia de BHT.



5.5 Procedimiento experimental para el estudio de la estereoespecificidad de la reacción.

Estas reacciones catalíticas fueron llevadas a cabo de manera similar a las descritas en el procedimiento general, empleando (Z)-pent-2-eno y *E*- β -metilestireno como olefinas.

Figura 6. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el crudo de la reacción catalítica a (Z)-pent-2-eno.

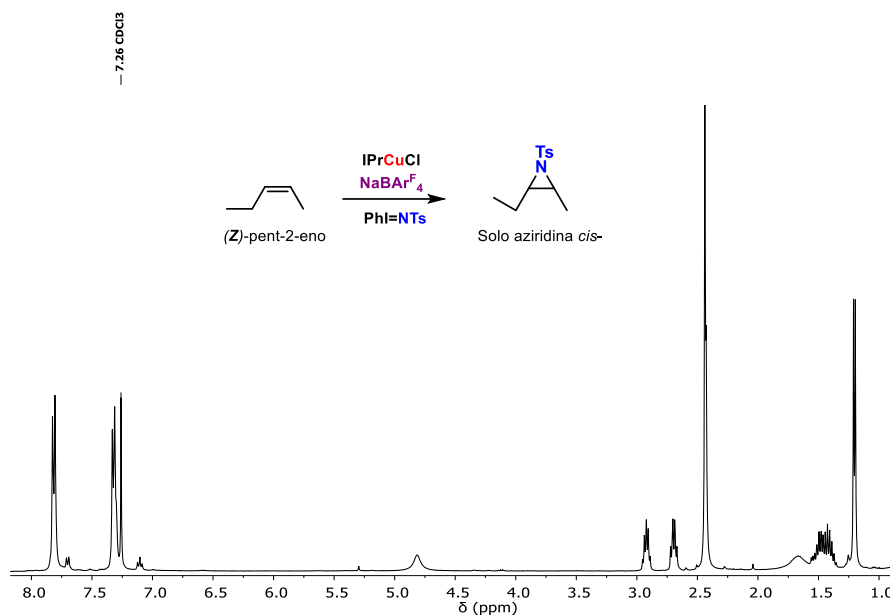
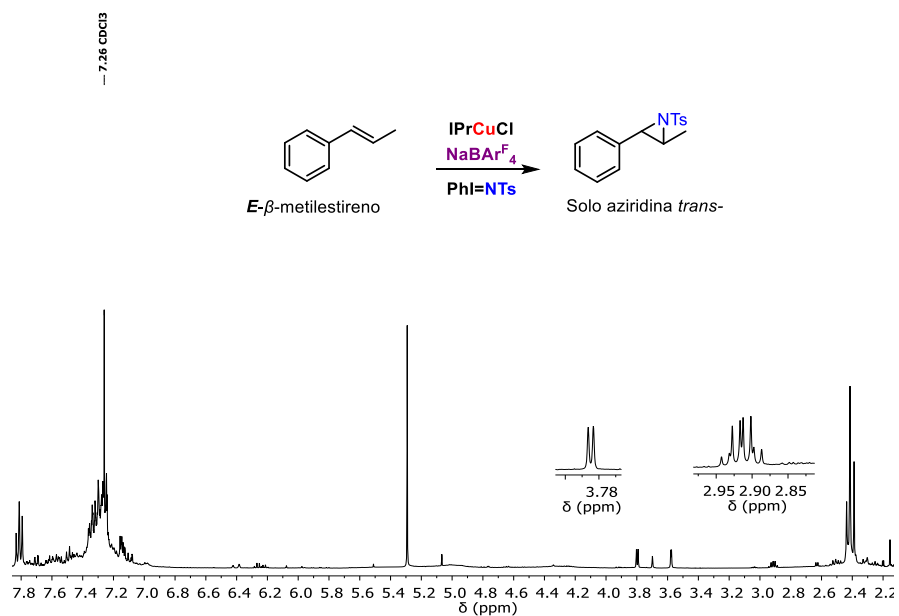
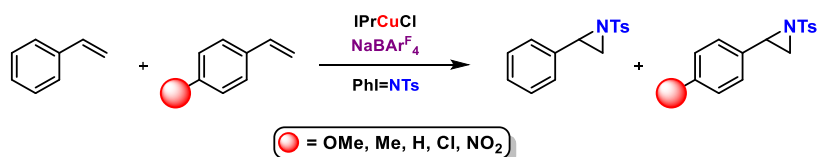


Figura 7. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para el crudo de la reacción catalítica a *E*- β -metilestireno.



5.6 Representación gráfica de los experimentos de competición (ecuación de Hammett).

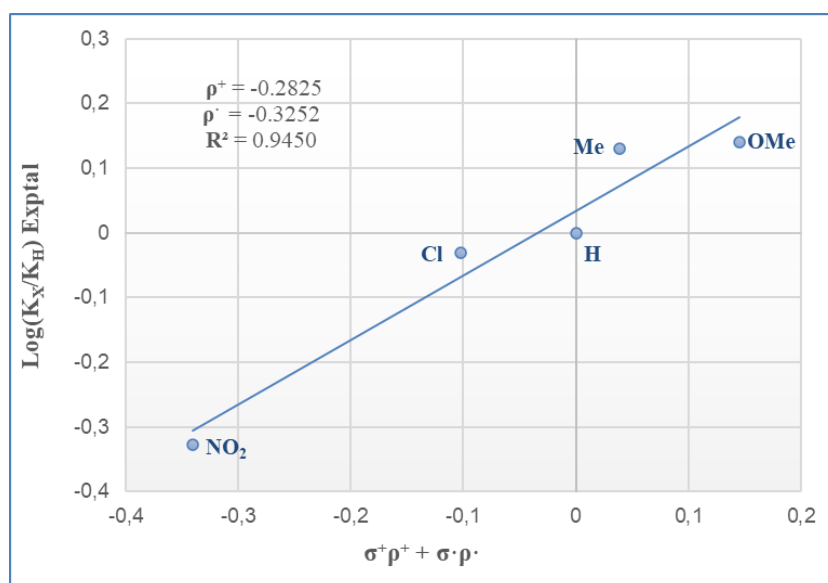


	K_X/K_H	$\text{Log}(K_X/K_H)$	σ^+	Ji σ^-	Jackson σ^-	Fisher σ^-
OMe	1,38	0,13987909	-0,78	-0,23	-0,42	-0,12
Me	1,35	0,13033377	-0,31	-0,15	-0,39	-0,02
H	1	0	0	0	0	0
Cl	0,93	-0,03151705	0,11	0,22	0,18	0,08
NO ₂	0,47	-0,32790214	0,79	0,36	0,76	0,27

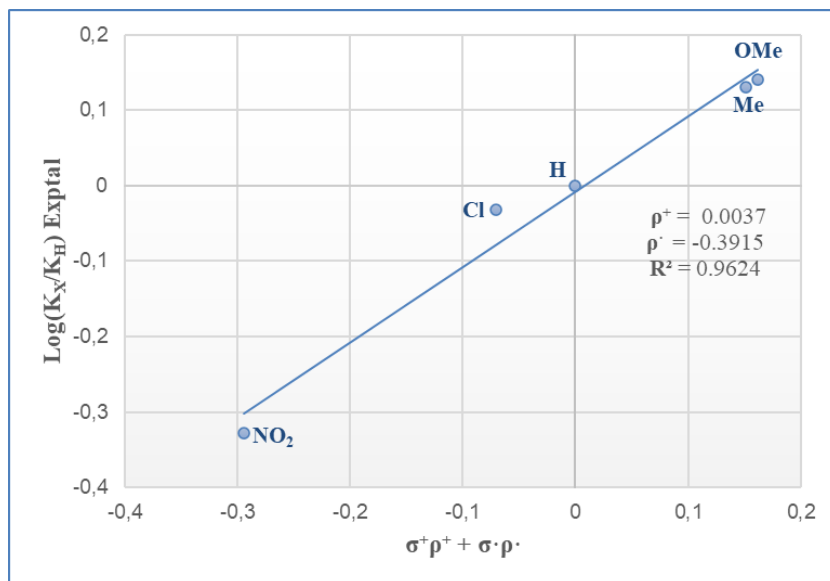
Ecuación de Hammett de Doble Parámetro

$$\text{Log}(K_X/K_H) = \sigma^+ \cdot \rho^+ + \sigma^- \cdot \rho^-$$

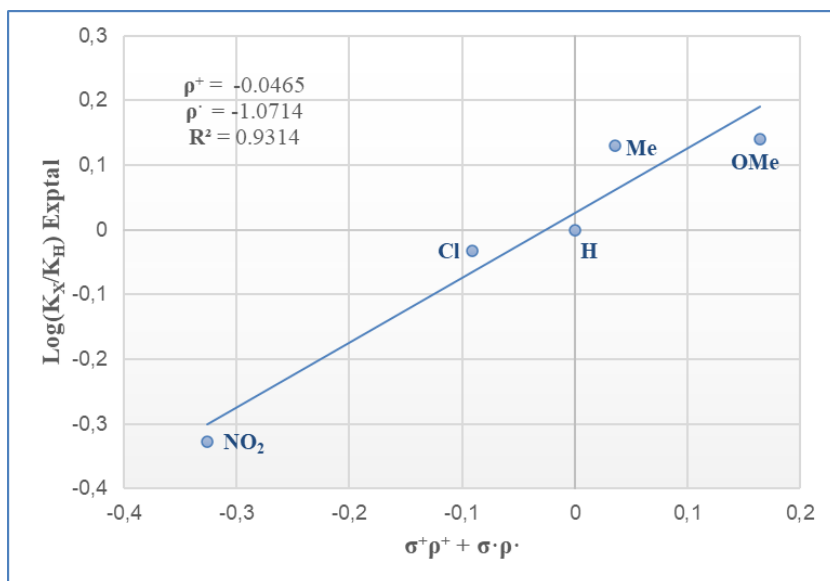
- Utilizando σ de la escala de Ji.



- Utilizando σ de la escala de Jackson.

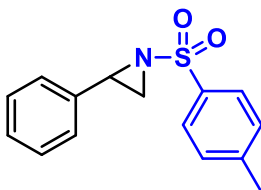


- Utilizando σ de la escala de Fisher.



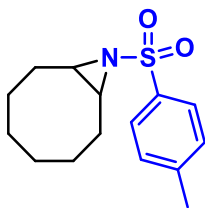
5.7 Caracterización de productos.

2-fenil-1-tosilaziridina (**1**)



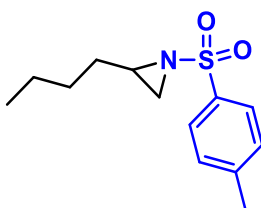
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.7, 135.1, 135.0, 129.7, 128.6, 128.3, 128.0, 126.6, 41.1, 35.9, 21.7 ppm.

9-tosil-9-azabicyclo[6.1.0]nonano (**2**)



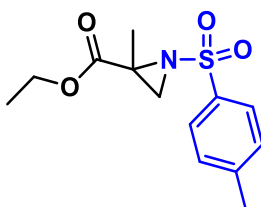
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.66-1.20 (m, 10H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.1, 135.9, 129.6, 127.6, 44.0, 26.4, 26.2, 25.2, 21.6 ppm.

2-butil-1-tosilaziridina (**3**)



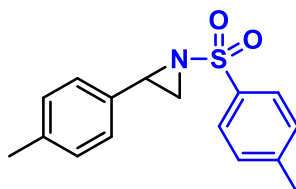
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.72 (ddt, J = 8.2, 8.1, 4.6, 1H), 2.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.4, 135.3, 129.6, 128.0, 40.4, 33.8, 31.1, 28.9, 22.1, 21.7, 13.9 ppm.

Etil 2-metil-1-tosilaziridina-2-carboxilato (**4**)



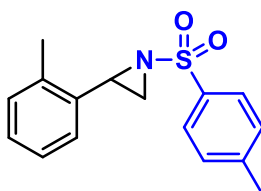
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.15-4.23 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.0, 144.2, 136.6, 129.3, 127.2, 61.8, 46.3, 38.6, 21.2, 14.9, 13.5 ppm.

2-(*p*-tolil)-1-tosilaziridina (**5**)



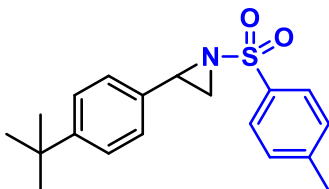
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 4H), 3.74 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.6, 138.2, 135.1, 132.0, 129.8, 129.7, 129.3, 128.0, 127.9, 126.5, 126.4, 41.2, 35.9, 21.8, 21.3 ppm.

2-(*o*-tolil)-1-tosilaziridina (**6**)



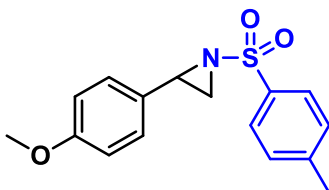
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 4H), 3.87 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.7, 136.8, 135.0, 133.3, 130.0, 129.8, 129.7, 128.1, 128.0, 126.1, 125.9, 39.5, 35.1, 21.7, 19.2 ppm.

2-(4-(*tert*-butil)fenil)-1-tosilaziridina (**7**)



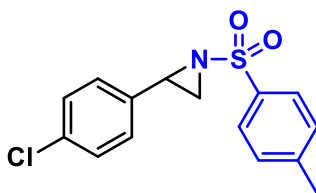
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm. **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.5, 144.6, 135.1, 132.0, 129.8, 129.7, 128.0, 126.3, 125.5, 41.0, 35.8, 34.6, 21.3, 21.7 ppm.

2-(4-metoxifenil)-1-tosilaziridina (**8**)



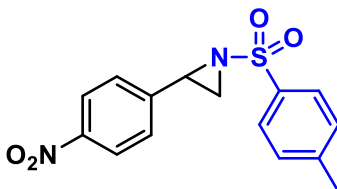
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H) ppm. **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 413.5, 136.9, 130.8, 129.9, 129.8, 127.8, 127.3, 127.2, 114.2, 64.2, 55.3, 49.5, 21.6 ppm.

2-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina (**9**)

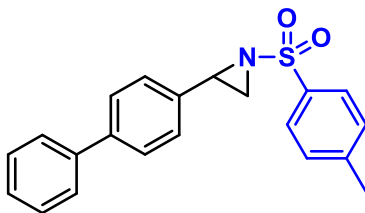


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 4.5, 7.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H) ppm.
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.8, 134.7, 134.1, 133.6, 129.8, 128.7, 127.9, 40.2, 36.0, 21.6 ppm.

2-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina (**10**)

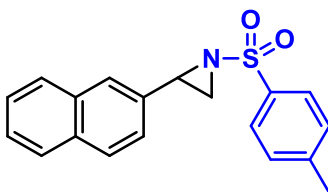


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H) ppm.
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 147.9, 145.2, 142.5, 130.0, 129.9, 129.8, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 123.9, 123.8, 39.7, 36.5, 21.7 ppm.

2-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-tosilaziridina (**11**)

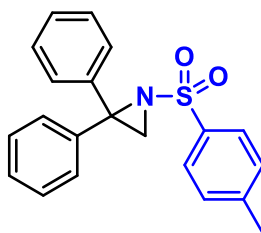
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.38 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 144.7, 144.6, 141.4, 141.3, 140.5, 135.0, 134.1, 129.8, 129.7, 128.8, 128.7, 128.0, 127.9, 127.5, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 40.9, 36.0, 21.7 ppm.

2-(naftalen-2-il)-1-tosilaziridina (**12**)

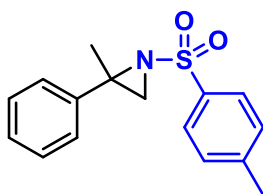
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 3.92 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.7, 135.1, 133.2, 133.0, 132.5, 129.8, 129.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.5, 126.3, 126.2, 123.7, 41.3, 36.0, 21.7 ppm.

2,2-difenil-1-tosilaziridina (**13**)



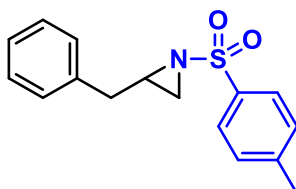
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 12H), 3.01 (s, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.4, 129.7, 129.4, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 40.8, 21.6 ppm.

2-metil-2-fenil-1-tosilaziridina (**14**)



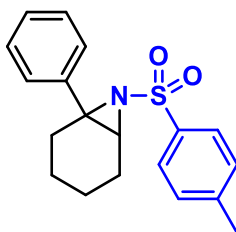
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.6, 142.1, 139.7, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 127.1, 127.0, 126.9, 126.1, 126.0, 52.1, 42.2, 21.9, 21.5 ppm.

2-bencil-1-tosilaziridina (**15**)

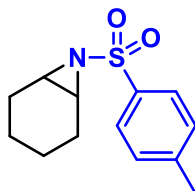


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01-7.22 (m, 7H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.1, 136.8, 134.5, 129.4, 128.5, 128.2, 127.6, 126.2, 41.0, 37.2, 32.5, 21.4 ppm.

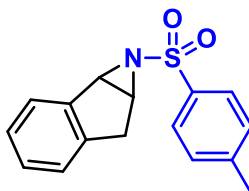
1-fenil-7-tosil-7-azabicclo[4.1.0]heptano (**16**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.64-1.33 (m, 4H), 1.28-0.72 (m, 3H) ppm.

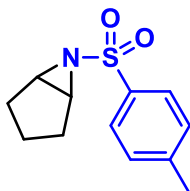
7-tosil-7-azabicyclo[4.1.0]heptano (**17**)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.43 (dddd, J = 7.3, 6.4, 5.3 Hz, 2H), 1.24 (dddd, J = 7.3, 6.4, 5.3 Hz, 2H) ppm. **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ = 144.0, 135.9, 129.6, 127.6, 39.8, 22.8, 21.6, 19.4 ppm.

1-tosil-1,1a,6,6a-tetrahidroindeno[1,2b]aziridina (**18**)

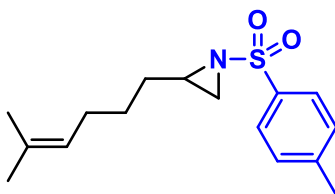
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (m, 4H), 6.92 (m, 4H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm. **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl_3): δ = 144.4, 143.5, 138.2, 135.5, 129.7, 128.7, 127.7, 126.7, 125.6, 125.1, 50.1, 44.9, 34.6, 21.6 ppm.

6-tosil-6-azabicyclo[3.1.0]hexano (**19**)

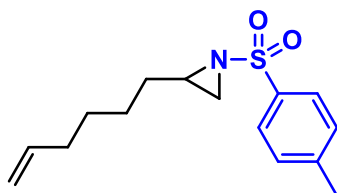


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.6 (m, 2H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.0, 135.9, 129.6, 127.6, 39.8, 22.8, 21.6, 19.4 ppm.

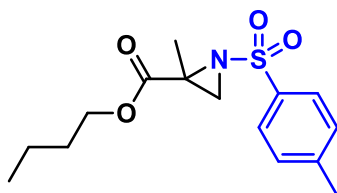
2-(5-metilhex-4-en-1-il)-1-tosilaziridina (**20**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 7.42, 5.51 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.5, 137.4, 136.9, 128.7, 128.3, 126.4, 125.5, 113.8, 51.6, 50.9, 32.0, 26.2, 25.4, 20.5, 20.2 ppm.

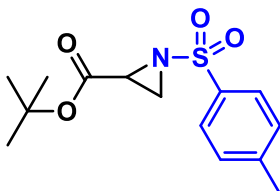
2-(hex-5-en-1-il)-1-tosilaziridina (**21**)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.72 (ddt, *J* = 16.94, 10.15, 6.68 Hz, 1H), 5.01-4.82 (m, 2H), 2.71 (tt, *J* = 7.26, 4.75 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 6.95 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 6H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.5, 137.4, 136.9, 128.7, 126.4, 125.5, 113.8, 40.4, 33.8, 33.5, 31.1, 28.3, 26.2, 21.5 ppm.

Butil 2-metil-1-tosilaziridina-2-carboxilato (**22**)

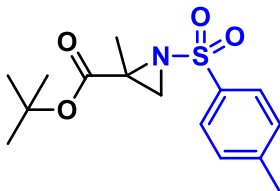
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, *J* = 8.34 MHz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.88 MHz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.72-1.3 (m, 9H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.5, 143.6, 139.1, 138.5, 135.2, 130.0, 129.7, 114.6, 40.4, 33.7, 33.5, 31.2, 28.2, 26.2, 21.6 ppm.

tert-butil 1-tosilaziridina-2-carboxilato (**23**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.2, 4.2, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.8, 1H), 2.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.9, 144.2, 138.6, 130.0, 128.2, 114.9, 40.2, 32.0, 28.8, 27.1, 26.0, 21.2 ppm.

tert-butil 2-metil-1-tosilaziridina-2-carboxilato (**24**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.2, 1H), 2.61 (d, *J* = 4.1, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) ppm. **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.2, 138.6, 136.5, 129.2, 128.3, 126.4, 125.5, 82.0, 35.8, 30.9, 27.0, 26.8, 20.5 ppm.

Bibliografía

- (1) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. Stable carbenes. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-92.
- (2) Herrmann, W. A. N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.
- (3) Öfele, K. 1, 3-Dimethyl-4-imidazolinylyden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer Übergangsmetall-carben-komplex. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42-43.
- (4) Wanzlick, H. W.; Schönherr, H. J. Direkt-synthese eines quecksilbersalz-carben-komplexes. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 154-154.
- (5) Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- (6) Arduengo III, A. J.; Kline, M.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. Synthesis of a reverse ylide from a nucleophilic carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9704-9705.
- (7) *Principles and applications of organotransition metal chemistry*; Collman, J. P., Eds.; University Science Books: Mill Valley, **1987**.
- (8) Heusler, K.; Kalvoda, J. Intramolecular Free-Radical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 525-538.
- (9) Schrock, R. R. Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular. alpha.-hydrogen abstraction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.
- (10) Cardin, D.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. Transition metal-carbene complexes. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545-574.
- (11) Wang, H. M.; Lin, I. J. Facile synthesis of silver (I)- carbene complexes. Useful carbene transfer agents. *Organometallics* **1998**, *17*, 972-975.
- (12) *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*; Nolan, S. P., Eds.; John Wiley & Sons, Germany, **2006**.
- (13) *Cu-, Ag-, and Au-NHC Complexes in Catalysis*; Pérez, P. J.; Díaz-Requejo, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- (14) Kwart, H.; Kahn, A. Copper-catalyzed decomposition of benzenesulfonyl azide in hydroxylic media. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950-1951.
- (15) Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. Nitrene chemistry in organic synthesis: still in its infancy? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395.

- (16) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. Transition-metal-catalyzed aminations and aziridinations of C-H and C=C bonds with iminoiodinanes. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331-357.
- (17) *Alkane CH activation by single-site metal catalysis*; Pérez, P. J., Eds.; Springer Science & Business Media: Berlin, **2012**.
- (18) *Metal-catalyzed oxidations of C-H to C-N bonds*; Zalatan, D. N.; Bois, J. D., Eds.; C-H Activation: Berlin, **2010**.
- (19) Sweeney, J. B. Aziridines: epoxides' ugly cousins? *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.
- (20) Tanner, D. Chiral aziridines—their synthesis and use in stereoselective transformations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619.
- (21) Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. Recent advances in the stereoselective synthesis of aziridines. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881-7929.
- (22) Groves, J. T.; Nemo, T. E. Aliphatic hydroxylation catalyzed by iron porphyrin complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6243-6248.
- (23) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. Iron- and manganese-porphyrin catalysed aziridination of alkenes by tosyl- and acyl-iminoiodobenzene. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- (24) Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. Cobalt-catalyzed efficient aziridination of alkenes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.
- (25) Riart-Ferrer, X.; Sang, P.; Tao, J.; Xu, H.; Jin, L.-M.; Lu, H.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. Metalloradical activation of carbonyl azides for enantioselective radical aziridination. *Chem* **2021**, *7*, 1120-1134.
- (26) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. Bis (oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the enantioselective aziridination of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- (27) Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K.-Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. Copper (I)-catalyzed asymmetric alkene aziridination mediated by PhI (OAc) 2: a facile one-pot procedure. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3965-3968.
- (28) Xu, J.; Ma, L.; Jiao, P. Asymmetric aziridination of chalcones catalyzed by a novel backbone 1, 8-bisoxazolinylanthracene (AnBOX)-copper complex. *Chem. Commun.* **2004**, 1616-1617.

- (29) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. Asymmetric alkene aziridination with readily available chiral diimine-based catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- (30) Amisial, L. D.; Dai, X.; Kinney, R. A.; Krishnaswamy, A.; Warren, T. H. Cu (I) β -Diketiminates for Alkene Aziridination: Reversible Cu Arene Binding and Catalytic Nitrene Transfer from PhI NTs. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6537-6539.
- (31) Gillespie, K. M.; Sanders, C. J.; O'Shaughnessy, P.; Westmoreland, I.; Thickitt, C. P.; Scott, P. Enantioselective aziridination using copper complexes of biaryl Schiff bases. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3450-3458.
- (32) Li, Z.; Ding, X.; He, C. Nitrene transfer reactions catalyzed by gold complexes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880.
- (33) Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. A copper (I) catalyst for carbene and nitrene transfer to form cyclopropanes, cyclopropenes, and aziridines. *Organometallics* **1993**, *12*, 261-262.
- (34) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. Substituent effects on the reaction rates of copper-catalyzed cyclopropanation and aziridination of para-substituted styrenes. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402.
- (35) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Perez, P. J. Copper-homoscorpionate complexes as very active catalysts for the olefin aziridination reaction. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256.
- (36) Llaveria, J.; Beltran, A.; Sameera, W.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castillon, S.; Maseras, F.; Perez, P. J. Chemo-, regio-, and stereoselective silver-catalyzed aziridination of dienes: scope, mechanistic studies, and ring-opening reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5342-5350.
- (37) Rodríguez, M. R.; Beltrán, Á.; Mudarra, Á. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Catalytic nitrene transfer to alkynes: a novel and versatile route for the synthesis of sulfinamides and isothiazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842-12847.
- (38) Llaveria, J.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castillón, S.; Pérez, P. J. Efficient Silver-Catalyzed Regio- and Stereospecific Aziridination of Dienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092-7095.

- (39) Liang, S.; Jensen, M. P. Half-Sandwich Scorpionates as Nitrene Transfer Catalysts. *Organometallics* **2012**, *31*, 8055-8058.
- (40) Pérez, J.; Morales, D.; García-Escudero, L. A.; Martínez-García, H.; Miguel, D.; Bernad, P. Synthesis of new copper (I) complexes with tris (2-pyridyl) ligands. Applications to carbene and nitrene transfer reactions. *Dalton Trans.* **2009**, 375-382.
- (41) Halfen, J. A.; Hallman, J. K.; Schultz, J. A.; Emerson, J. P. Remarkably efficient olefin aziridination mediated by a new copper (II) complex. *Organometallics* **1999**, *18*, 5435-5437.
- (42) Halfen, J. A.; Fox, D. C.; Mehn, M. P.; Que, L. Enhanced reactivity of copper catalysts for olefin aziridination by manipulation of ligand denticity. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5060-5061.
- (43) Vedernikov, A. N.; Caulton, K. G. Angular ligand constraint yields an improved olefin aziridination catalyst. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2591-2594.
- (44) Cui, Y.; He, C. Efficient aziridination of olefins catalyzed by a unique disilver (I) compound. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202-16203.
- (45) Liu, P.; Wong, E. L.-M.; Yuen, A. W.-H.; Che, C.-M. Highly efficient alkene epoxidation and aziridination catalyzed by iron (II) salt+ 4, 4', 4''-Trichloro-2, 2': 6', 2''-terpyridine/4, 4''-dichloro-4'-O-PEG-OCH₃-2, 2': 6', 2''-terpyridine. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3275-3278.
- (46) Nakanishi, M.; Salit, A. F.; Bolm, C. Iron-catalyzed aziridination reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1835-1840.
- (47) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Complete Control of the Chemoselectivity in Catalytic Carbene Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate: An N-Heterocyclic Carbene- Cu System That Suppresses Diazo Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846-10847.
- (48) Fructos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Alkane carbon- hydrogen bond functionalization with (NHC) MCl precatalysts (M = Cu, Au; NHC = N-Heterocyclic Carbene). *Organometallics* **2006**, *25*, 2237-2241.

- (49) Gawley, R. E.; Narayan, S. Stannyl cyclopropanes by diastereoselective cyclopropanations with (tributylstannyl)-diazooacetate esters catalyzed by Cu (I) N-heterocyclic carbene. *Chem. Commun.* **2005**, 5109-5111.
- (50) Frutos, M. R.; Besora, M.; Braga, A. A. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. Mechanistic studies on gold-catalyzed direct arene C–H bond functionalization by carbene insertion: the coinage-metal effect. *Organometallics* **2017**, *36*, 172-179.
- (51) Trost, B. M.; Dong, G. New class of nucleophiles for palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. Total synthesis of agelastatin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055.
- (52) D'Ambrosio, M. G. A. Debitus C. Ribes O. Pusset J. Leroy S. Pietra FJ *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1305.
- (53) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Pietra, F.; Ripamonti, M.; Debitus, C.; Waikiedre, J. The active centres of agelastatin A, a strongly cytotoxic alkaloid of the Coral Sea axinellid sponge *Agelas dendromorpha*, as determined by comparative bioassays with semisynthetic derivatives. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 727-735.
- (54) Meijer, L.; Thunnissen, A.-M.; White, A.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L.; Walter, J.; Cleverley, K.; Salinas, P.; Wu, Y. Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 β and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51-63.
- (55) Xu, Q.; Appella, D. H. Aziridination of aliphatic alkenes catalyzed by N-heterocyclic carbene copper complexes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497-1500.
- (56) *Synthesis of Copper (I) Complexes of N-Heterocyclic Carbene–Phenoxyimine/amine Ligands: Structures of Mononuclear Copper (II), Mixed-Valence Copper (I)/(II), and Copper (II) Cluster Complexes*; Simonovic, S.; Whitwood, A. C.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Hursthouse, M. B.; Male, L.; Douthwaite, R. E., Eds.; Wiley Online Library: Berlin, **2009**.
- (57) Cramer, S. A.; Jenkins, D. M. Synthesis of aziridines from alkenes and aryl azides with a reusable macrocyclic tetracarbene iron catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19342-19345.

- (58) Isbill, S. B.; Chandrachud, P. P.; Kern, J. L.; Jenkins, D. M.; Roy, S. Elucidation of the reaction mechanism of C₂+ N₁ aziridination from tetracarbene iron catalysts. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6223-6233.
- (59) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. A Gold Catalyst for Carbene-Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *33*, 5284-5288.
- (60) Maestre, L.; Sameera, W.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. A general mechanism for the copper-and silver-catalyzed olefin aziridination reactions: concomitant involvement of the singlet and triplet pathways. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.
- (61) Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L.; Wang, Q.; Choudhury, A.; Mathieson, J. S.; Cronin, L.; Pardue, D. B.; Cundari, T. R. A versatile tripodal Cu (I) reagent for C–N bond construction via nitrene-transfer chemistry: catalytic perspectives and mechanistic insights on C–H aminations/amidinations and olefin aziridinations. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362-11381.
- (62) Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. A general synthetic route to [Cu (X)(NHC)](NHC= N-heterocyclic carbene, X= Cl, Br, I) complexes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483-10485.
- (63) Gomez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. Easy alkane catalytic functionalization. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.
- (64) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Effects of the substituents in the TpxCu activation of dioxygen: an experimental study. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428-7435.
- (65) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. Highly Regioselective Functionalization of Aliphatic Carbon– Hydrogen Bonds with a Perbromohomoscorpionate Copper (I) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446-1447.
- (66) Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe Jr, A. [(3, 5-(CF₃) 2C₆H₃) 4B]-[H (OEt₂) 2]⁺: a convenient reagent for generation and stabilization of cationic, highly electrophilic organometallic complexes. *Organometallics* **1992**, *11*, 3920-3922.

CAPÍTULO 3. BIBLIOGRAFÍA

(67) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. Synthesis and Reaction of New type I-N ylide, n-Tosyliminoiodinane. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361-362.

Conclusiones

Conclusiones

- Se ha desarrollado el primer sistema catalítico para la aziridinación de olefinas fluoradas utilizando la estrategia de transferencia catalítica de grupos nitreno mediada por complejos del tipo Tp^*M ($M = Cu, Ag$). Numerosas α - y β - olefinas fluoradas y alquil-fluoradas han sido convertidas en aziridinas no descritas en la bibliografía con anterioridad, de manera estereoespecífica y mediante una adición concertada de la olefina a los intermedios metalonitrénicos.
- Se ha desarrollado un nuevo sistema catalítico para la incorporación de grupos nitreno en polibutadienos, empleando catalizadores basados en Cu y Ag. Se describe una funcionalización eficiente y controlada en polímeros que cuentan con enlaces C=C internos y terminales. Este proceso opera a temperatura ambiente y no conduce a rotura de la cadena o entrecruzamiento apreciable.
- Se han explorado las capacidades catalíticas de los complejos del tipo $(NHC)MCl$ ($M = Cu, Ag, Au$) para la reacción de aziridinación de olefinas utilizando $PhI=NTs$ como fuente de nitrenos. A diferencia de lo que ocurre con sus homólogos Ag, y Au, la actividad catalítica que presenta el complejo basado en Cu es excelente. La reacción se ha extendido a gran variedad de sustratos olefínicos, y se han realizado una serie de experimentos con el fin de proponer una ruta mecanística para esta transformación, apuntando a una ruta concertada (aunque los cálculos teóricos apuntan a un mecanismo de capa abierta similar al observado para sistemas con ligandos nitrogenados).

Conclusions

Conclusions

- The first catalytic system for the aziridination of fluorinated olefins has been developed using the catalytic nitrene group transfer strategy mediated by Tp^*M complexes ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$). Numerous α - and β -fluorinated and alkyl-fluorinated olefins have been converted into aziridines not previously reported in the literature, in a stereospecific manner and through a concerted addition of the olefin to the metal-nitrene intermediates.
- A new catalytic system has been developed for the incorporation of nitrene groups into polybutadienes, employing Cu- and Ag-based catalysts. An efficient and controlled functionalization of polymers bearing internal and terminal C=C bonds is described. This process operates at room temperature and does not lead to chain scission or appreciable cross-linking.
- The catalytic capabilities of $(\text{NHC})\text{MCl}$ complexes ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$) have been explored for the aziridination of olefins using $\text{PhI}=\text{NTs}$ as a nitrene source. In contrast to their Ag and Au counterparts, the Cu-based complex exhibits excellent catalytic activity. The reaction scope has been extended to a wide variety of olefinic substrates, and a series of experiments have been carried out to propose a mechanistic pathway for this transformation, pointing to a concerted route (although theoretical calculations suggest an open-shell mechanism similar to that observed for nitrogen-ligated systems).

Publicaciones

Publicaciones

Artículos científicos derivados de esta *Tesis Doctoral*:

[1] Pérez-Ruíz, J.; Rosales, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Introducing the Aziridination of Fluorinated Olefins by Metal-Catalyzed Nitrene Transfer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202419188. DOI: 10.1002/anie.202419188

[2] Pérez-Ruíz, J.; Pérez, P. J.; Díaz-Requejo, M. M. (NHC)M Cores as Catalysts for the Olefin Aziridination Reaction (M = Cu, Ag, Au): Evidencing a Concerted Mechanism for the Nitrene Transfer Process *Organometallics* **2022**, *41*, 3349-3355. DOI: 10.1021/acs.organomet.2c00310

Otros artículos científicos publicados durante el período doctoral:

[3] Rodríguez, A. M.; Pérez-Ruíz, J.; Molina, F.; Poveda, A.; Pérez-Soto, R.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Introducing the Catalytic Amination of Silanes via Nitrene Insertion *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10608-10614. DOI: 10.1021/jacs.2c03739

[4] Salvadó, O.; Pérez-Ruíz, J.; MesaS, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Fernández, E. Rare Gold-Catalyzed 4-*exo-dig* Cyclization for Ring Expansion of Propargylic Aziridines toward Stereoselective (Z)-Alkylidene Azetidines, via Diborylalkyl Homopropargyl Amines *Org. Lett.* **2024**, *26*, 7535-7540. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c02415

