

Universidad de Huelva

Departamento de Química y Ciencia de los Materiales



Reacciones de transferencia de nitrenos catalizada por complejos de cobre y plata : aplicaciones sintéticas y estudios mecanísticos

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Lourdes Maestre Cera

Fecha de lectura: 28 de octubre de 2014

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro J. Pérez Romero
María del Mar Díaz Requejo

Huelva, 2014





***REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE
NITRENOS CATALIZADA POR
COMPLEJOS DE COBRE Y PLATA.
APLICACIONES SINTÉTICAS Y ESTUDIOS
MECANÍSTICOS***

Programa de Doctorado: Ciencia y Tecnología Química

Lourdes Maestre Cera

Tesis Doctoral 2014

***REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE NITRENOS
CATALIZADA POR COMPLEJOS DE COBRE Y PLATA.
APLICACIONES SINTÉTICAS Y ESTUDIOS
MECANÍSTICOS***

por

Lourdes Maestre Cera

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctora en Ciencias Químicas

Huelva, Octubre 2014

Fdo: Lourdes Maestre Cera

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo: Dra. M. Mar Díaz Requejo

INDICE

» <i>Abreviaturas</i>	1
» <i>Resumen</i>	5
» <i>Summary</i>	15
I. Introducción	23
1- Aspectos generales.....	25
2- Reacciones de transferencia de grupos carbeno o nitreno desde un centro metálico.....	26
3- Aziridinas.....	27
3.1- Síntesis de aziridinas mediante transferencia de nitrenos.....	29
4- Fuentes del grupo nitreno.....	36
5- Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de transferencia de nitrenos.....	38
6- Estudios previos sobre el mecanismo de la reacción de transferencia de nitrenos catalizada por $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$	43
7- Dihidropiridinas.....	46
7.1- Síntesis de dihidropiridinas.....	48
8- Compuestos con enlaces nitrógeno-nitrógeno: las aminimidas..	57
8.1- Síntesis de aminimidas N^+-N^-	58
<i>Objetivos</i>	63

CAPITULO I

Estudios mecanísticos de la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu, Ag$).

II. Resultados y Discusión.....	67
9- Consideraciones previas.....	69
10- Estudios experimentales.....	70
10.1- Experimentos de competición de aziridinación de estirenos <i>p</i> -sustituidos.....	70
10.2- Estudio de la estereoespecificidad de la reacción de aziridinación.....	82
10.3- Uso de relojes e inhibidores radicalarios.....	86
10.4- Resumen de las evidencias experimentales.....	89
11- Estudios teóricos.....	90
11.1- Formación del intermedio nitreno metálico.....	90
11.2- Aziridinación de <i>E</i> -2-hexeno.....	92
11.3- Propuesta mecanística.....	96
 <i>Valoración de este Capítulo.....</i>	 99
 III. Métodos Experimentales.....	 101
12- Métodos experimentales.....	103
12.1- Materiales e instrumentación.....	103
12.2- Reacción catalítica general de aziridinación de olefinas.....	104
12.3- Experimentos de competición de aziridinación de estirenos <i>p</i> -sustituidos.....	104
12.3.1- Caracterización de las aziridinas derivadas de los estirenos <i>p</i> -sustituidos.....	105

12.3.2- Reacciones de competición entre estireno y estireno <i>p</i> -sustituído.....	108
12.4- Ajuste de los datos experimentales de las pruebas de competición.....	111
12.5- Caracterización de las aziridinas derivadas de olefinas con una geometría determinada.....	121
12.6- Experimentos catalíticos de aziridinación adicionando un inhibidor radicalario.....	122
12.7- Síntesis de 1,1-diciclopropiletieno como reloj radicalario.....	124
12.8- Reacción entre el reloj radicalario y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia del complejo metálico.....	125

CAPITULO II

Síntesis de 1,2-dihidropiridinas y 1,2,3,4-tetrahidropiridinas.

IV. Resultados y Discusión.....	131
13- Estudio de diferentes precursores catalíticos basados en cobre para la reacción entre 2-metilfurano y $\text{PhI}=\text{NTs}$	133
14- Síntesis de 1,2-dihidropiridinas a partir de dos furanos distintos y $\text{PhI}=\text{NTs}$	135
15- Extensión a otros furanos.....	139
16- Detección de los intermedios bicíclicos previos a la formación de las 1,2-dihidropiridinas.....	142
17- Hacia la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidropiridinas.....	144
<i>Valoración de este Capítulo.....</i>	147

V. Métodos Experimentales	149
18- Métodos experimentales	151
18.1- Materiales e instrumentación.....	151
18.2- Reacción modelo de 2-metilfurano y PhI=NTs catalizada por diversas fuentes de cobre.....	151
18.3- Experimentos catalíticos para la síntesis de las 1,2- dihidropiridinas 1-7	152
18.3.1- Caracterización de las 1,2-dihidropiridinas 1-7	152
18.4- Detección de los compuestos bicíclicos 8-10	167
18.4.1- Caracterización de los compuestos bicíclicos 8- 10	167
18.5- Síntesis de 1-(2-etoxi-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4- il)etanona (11).....	170
18.5.1- Caracterización de 1-(2-etoxi-1-tosil-1,2,3,4 tetrahidropiridin-4-il)etanona (11).....	170

CAPITULO III

Síntesis de nuevos compuestos con enlaces nitrógeno-nitrógeno.

VI. Resultados y Discusión	175
19- Antecedentes	177
20- Reacción de alil-aminas con PhI=NTs en presencia de catalizadores de plata y cobre: formación de aminiminas	178
21- Reacción intramolecular de formación de enlaces N-N: aminimidias cíclicas	186
22- Formación de hidracinas a partir de alilaminas y PhI=NTs	188
 <i>Valoración de este Capítulo</i>	191

VII. Métodos Experimentales	193
23- Métodos experimentales	195
23.1- Materiales e instrumentación.....	195
23.2- Reacción de alil-aminas con PhI=NTs en presencia de Tp ^x M (M = Cu, Ag) como catalizador.....	195
23.3- Reacción de alil-aminas con PhI=NTs en ausencia de catalizador.....	219
23.4- Reacción intramolecular de formación de enlaces N-N: aminimidaz cíclicas.....	222
23.5- Formación de hidracinas a partir de alil-aminas y PhI=NTs.....	225
 » Conclusiones	229
 » Publicaciones	233

Lista de abreviaturas empleadas

acac	Acetilacetato
BHC	<i>t</i> -butil hipoclorito
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonil
Boc ₂ O	Di- <i>t</i> -butil dicarbonato
bipy	2,2'-Bipiridina
<i>d</i>	Doblete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-quinona
<i>ddt</i>	Doble doblete de tripletes
<i>dt</i>	Doblete de tripletes
ec	Ecuación
EDA	Diazoacetato de etilo
ee	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalentes
Et	Grupo etilo, CH ₃ CH ₂
ESI	Ionización por electrospray
GS	Grupo saliente
h	Horas
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (Hz)
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
L _n M	Complejo metálico
<i>m</i>	Multiplete
Me	Grupo metilo
MECP	Punto de cruce de mínima energía
MHz	Megahercios
min	Minutos
mL	Mililitro

mmol	Milimoles
Ms	Grupo mesitilo
MS	Espectrometría de masas
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido de hidrógeno
NCMe	Acetonitrilo
Nu / Nuc ⁻	Nucleófilo
OTf	Grupo triflato
Ph	Grupo fenilo
PhINTs	[N-(<i>p</i> -Tolilsulfonil)]-feniliodinano
por	Porfirina
ppm	Partes por millon
<i>q</i>	Cuartete
<i>quint</i>	Quintete
R	Radical de tipo orgánico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Room temperature
<i>s</i>	Singlete
<i>s.a.</i>	Singlete ancho
Ses	Trimetilsililetanosulfonil
<i>t</i>	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
^t Bu	Grupo <i>t</i> -butilo
^t Bu ₃ ^t py	4,4',4' '-tri- <i>t</i> -butil-2,2':6',2' '- <i>terc</i> -piridina
THF	Tetrahidrofurano (C ₄ H ₈ O)
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
Tp ^{Br3}	Hidrotris-(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{Me2}	Hidrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{*,Br}	Hidrotris-(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	Hidrotris-(3-mesitil-pirazolil)borato

Tp^{Ph}	Hidrotris-(3-fenil-pirazolil)borato
Tp^{x}	Ligandos hidrotrispirazolilborato, $\text{HB}(\text{pz})_3$
TPP	Ligandos tetrafenilporfirina
Ts	Grupo tosilo (<i>p</i> -Toluensulfonilo)
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia de vibración de IR

Resumen

RESUMEN

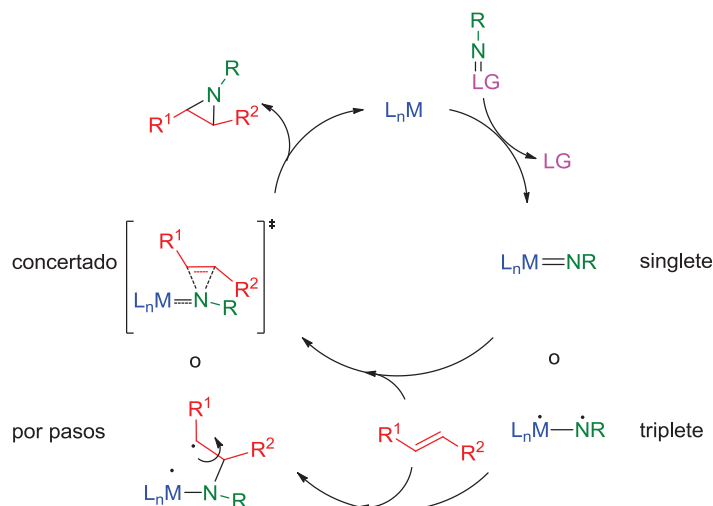
Esta Tesis Doctoral tiene como denominador común la reacción de transferencia de un ligando nitreno desde un complejo metálico de cobre o plata a distintos sustratos orgánicos. La agrupación metal-nitreno se genera *in situ* mediante el empleo de $\text{PhI}=\text{NTs}$ ([N-(*p*-tolilsulfonil)]-feniliodinano) como fuente de dicho grupo. Además de una Introducción general, la Tesis consta de tres Capítulos dedicados a estudios mecanísticos de la reacción de aziridinación de olefinas (Capítulo I) y a la aplicación de la metodología de transferencia de nitrenos a la síntesis de hidropiridinas (Capítulo II) y de aminimidas (Capítulo III).

Capítulo I: Estudios mecanísticos de la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 1338

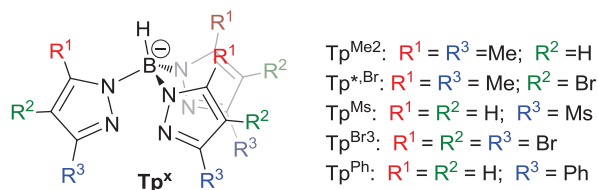
El Capítulo I está dedicado al estudio del mecanismo de la reacción de transferencia de nitrenos a olefinas en la reacción de aziridinación. Durante décadas se han propuesto dos posibles rutas para dicha transferencia, que hasta el momento resultaban excluyentes una de otra. Por un lado, la ruta singlete, denominada así por la naturaleza electrónica del metalonitreno, y que implicaría una transferencia concertada a la olefina. De manera alternativa, la especie triplete, con electrones desapareados, supondría una transferencia por pasos. Durante años se han propuesto una u otra vía sobre la base de los datos experimentales obtenidos a partir de experimentos de competición con estirenos *para*-sustituidos, de reacciones llevadas a cabo con olefinas con una geometría determinada y el estudio de la estereoespecificidad de la reacción, del empleo de relojes radicalarios o del efecto de la adición de inhibidores radicalarios. Muchas de estas propuestas se realizaban sobre la base de un

reducido número de experimentos y, en aquellos sistemas en los que se proporcionaban varios de ellos, se podían encontrar resultados contradictorios.



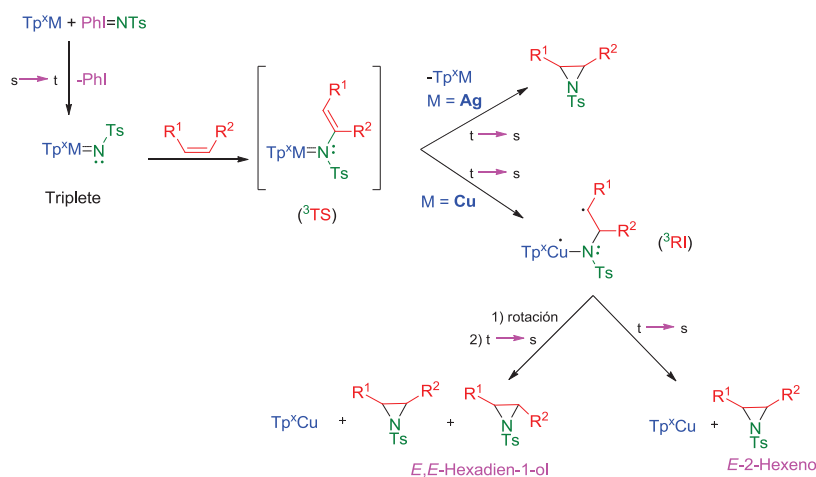
Rutas mecanísticas excluyentes para la transferencia de un grupo nitreno a una olefina.

En este Capítulo se presenta un amplio estudio experimental empleando los cuatro tipos de experimentos arriba indicados con catalizadores de cobre y de plata del tipo Tp^xM ($M = Cu, Ag$). Los datos obtenidos no permitieron, en una primera aproximación, realizar una propuesta única sobre el tipo de mecanismo, ya que se observaron algunos conflictos. Así, por ejemplo, los experimentos de competición con estirenos apuntaron hacia la existencia de especies radicalarias en el camino de reacción, mientras que los estudios de estereoespecificidad mostraron el mantenimiento de la geometría inicial de la olefina, hecho que siempre se ha asociado a un proceso concertado a través de la ruta singlete.



Complejos metálicos Tp^xM (Cu, Ag) empleados en este Capítulo.

Para proporcionar información adicional que permitiera explicar *la totalidad* de los datos experimentales, se ha llevado a cabo un estudio computacional, complementario al estudio experimental, y que se ha realizado por el grupo de investigación del Prof. Feliu Maseras, del Instituto Catalán de Investigaciones Químicas de Tarragona. Los resultados obtenidos han permitido explicar el comportamiento de este sistema catalítico, erradicando la percepción de datos experimentales contradictorios. La principal conclusión de todo este estudio es la siguiente: en el mecanismo de aziridinación de olefinas participan ambas rutas singlete y triplete, que ya no pueden considerarse excluyentes, sino complementarias. El mecanismo general propuesto se muestra en el Esquema siguiente:



Mecanismo general de la reacción de aziridinación de olefinas.

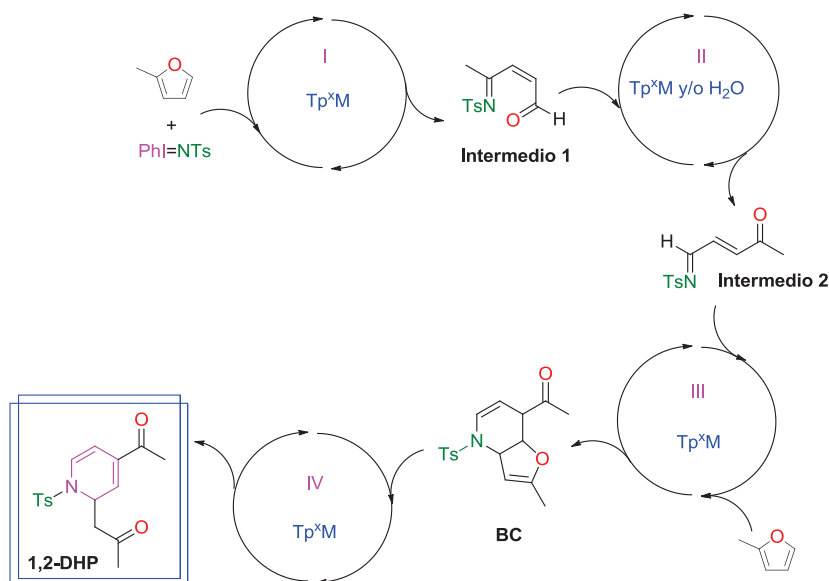
El primer paso consiste en la formación de un metalonitreno intermedio de naturaleza triplete. La interacción con la olefina tiene lugar a través de un estado de transición desde el que, en el caso de la plata, se forma la aziridina de manera directa, al existir un punto de cruce de energía mínima (MECP por sus siglas en inglés) entre las rutas triplete y singlete que hace que el sistema continúe a través de esta última. En el caso del cobre se forma el intermedio ^3RI , del que pueden emerger dos rutas. En la primera tiene lugar la rotación alrededor del enlace C-C antes de cruzarse en otro MECP que conduce al cierre del anillo y la liberación del catalizador. La vía alternativa supone que dicho MECP aparece antes que la rotación del enlace C-C. Las energías relativas de una u otra ruta dependen, para un mismo catalizador, de la naturaleza de la olefina, y explican los datos experimentales sobre la estereoespecificidad de la reacción.

En resumen, este es el primer ejemplo de una propuesta mecanística que engloba la presencia de las rutas singlete y triplete en una misma transformación, y que explica las aparentes contradicciones de los datos experimentales.

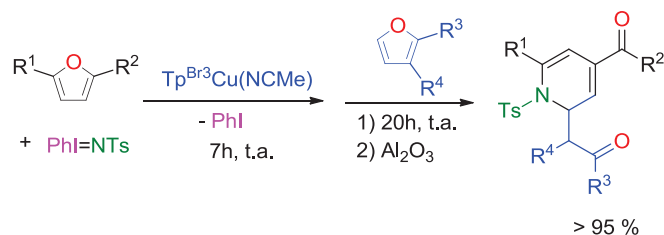
Capítulo II: Síntesis de 1,2-dihidropiridinas y 1,2,3,4-tetrahidropiridinas.

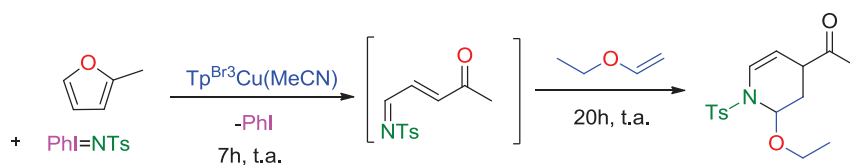
Organometallics **2012**, *31*, 7839

El Capítulo II está dedicado a la síntesis de 1,2-dihidropiridinas (1,2-DHP) y 1,2,3,4-tetrahidropiridinas a partir de furanos y $\text{PhI}=\text{NTs}$. En un trabajo anterior de nuestro grupo de investigación se describió el potencial de diversos complejos del tipo Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) para la síntesis de 1,2-DHP, en un proceso catalítico en el que coexisten cuatro ciclos catalíticos consecutivos:



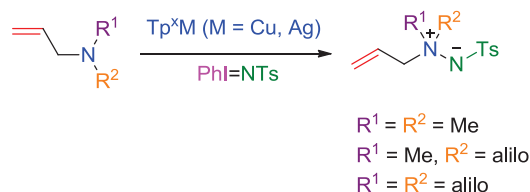
En el tercer ciclo el **Intermedio 2** reacciona con una segunda molécula de furano (que se usa en exceso) para generar el bicyclo **BC**, que posteriormente se convierte en la 1,2-dihidropiridina. Este Capítulo presenta una modificación de este sistema en la que (a) se emplean mezclas equimolares del primer furano y el PhI=NTs y (b) se añade un segundo furano distinto para obtener nuevas dihidropiridinas. Asimismo, el empleo de un dienófilo como etil-vinil-éter ha permitido obtener la 1,2,3,4-tetrahidropiridina correspondiente. En algunos casos se ha podido detectar el compuesto bicíclico intermedio **BC**.





Capítulo III: Síntesis de nuevos compuestos con enlaces nitrógeno-nitrógeno.

En este Capítulo se ha demostrado la capacidad catalítica de los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) para la formación de nuevas aminimidas a partir de aminas alílicas y $\text{PhI}=\text{NTs}$ como precursor nitrénico:



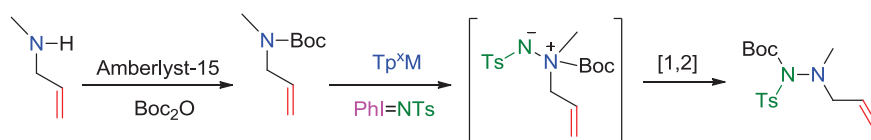
Esta transformación es novedosa en el área de transferencia de nitrenos con catalizadores metálicos, ya que de manera preferente suele tener lugar la aziridinación del doble enlace, que en este caso permanece inalterado.

Tras este descubrimiento, se ha llevado a cabo una reacción de ciclación intramolecular con formación de un enlace N-N, mediante generación del grupo nitreno *in situ*.



Finalmente, también se ha desarrollado el sistema catalítico para inducir la formación de especies sin separación de cargas. Para ello se ha empleado una amina con un grupo Boc, que sufre reacciones

de transposición en condiciones suaves. La reacción de dicha amina con PhI=NTs en presencia del catalizador de cobre ha permitido el aislamiento de una nueva hidrazina sustituida formada a partir de una aminimida intermedia que sufre de manera espontánea una transposición de tipo [1,2] del grupo Boc:



Summary

SUMMARY

The catalytic nitrene transfer reaction from copper- or silver-metal centers constitutes the main goal of this Ph. D. Thesis, the metalonitrene species being *in situ* generated using PhI=NTs ([N-(*p*-tolylsulfonyl)]-phenyliodinane) as the nitrene source. After a general Introduction, the Thesis consists of three Chapters devoted to mechanistic studies on the olefin aziridination reaction (Chapter I) as well as to the use of this methodology to the synthesis of 1,2-dihydropyridines (Chapter II) and aminimides (Chapter III).

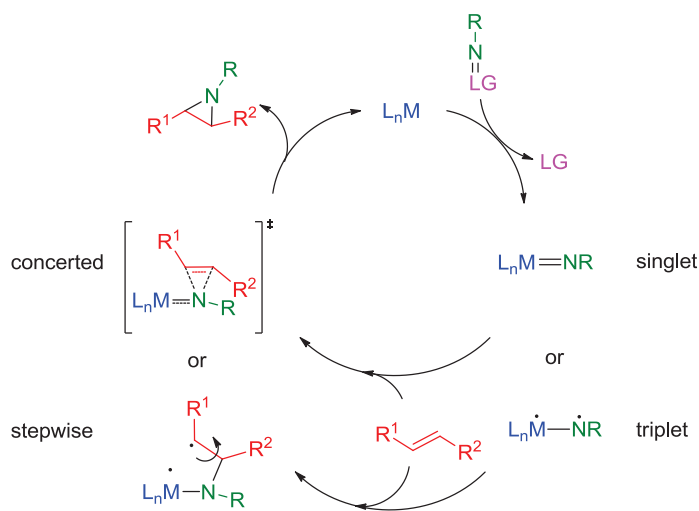
Chapter I: Mechanistic studies on the olefin aziridination reaction catalyzed by complexes Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 1338

Chapter I contains a complete mechanistic study on the olefin aziridination reaction. For decades it has been proposed the existence of two separate routes for this transformation. On one side, the singlet pathway, where the metalonitrene species has all electrons paired, and that would suppose the concerted transfer of the nitrene group to the olefin. On the other, the triplet pathway, with two unpaired electrons, that has been correlated with a stepwise mechanism. Interestingly, all the previous work in the literature is based on the idea of these two pathways as being opposite; the reaction should occur either in the singlet or in the triplet pathway.

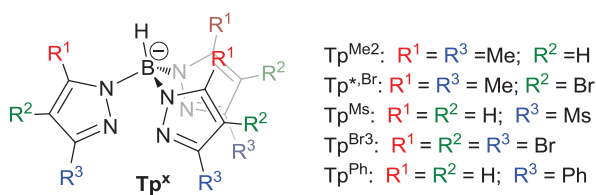
Experimental work reported in support of the above routes have been based on the following: competition experiments with substituted styrenes and fitting into Hammett's equation, studies on the stereospecificity of the reaction, use of radical clocks and effect of radical inhibitors. Interestingly, in many cases the proposal of one pathway or the other was

done on the basis of a single experiment. Moreover, in other cases the results of different experiments resulted in contradictions.



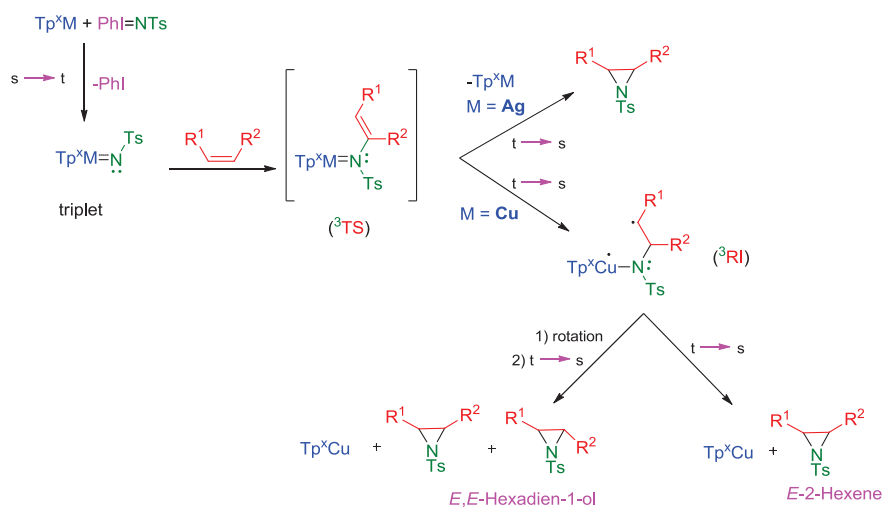
Reaction pathways for the nitrene transfer to an olefin.

A complete experimental study containing the above four types of mechanistic tests with a series of copper and silver catalysts of type Tp^xM ($M = Cu, Ag$) is presented in this Chapter. All data obtained showed some conflicts, since some favored the singlet pathway (stereospecificity), some others the triplet counterpart (competition experiments with styrenes). Therefore, the straightforward proposal of a unique mechanism could not be done.



Metal complexes Tp^xM (Cu, Ag) employed in this Chapter.

Since we were interested in finding a *global explanation for all the experimental results*, theoretical calculations were performed to obtain additional information. This work has been done by the group of Prof. Feliu Maseras at the Institute for Chemical Research of Catalonia (ICIQ). Fortunately, the results have led to an overall explanation for all data, as targeted. The main conclusion consists of *the participation in this transformation of both singlet and triplet routes*, that instead of being excluding one each other, now are complementary. The general mechanism is the following:



General mechanism for the olefin aziridination reaction.

The first step consists of the formation of the metalonitrene, the triplet state being more stable. Further interaction with the olefin occurs through a transition state from which, in the case of the silver catalysts, aziridine is formed due to the existence of a Minimum Energy Crossing Point (MECP) between the triplet and the singlet pathways. In contrast, for copper catalysts the ${}^3\text{RI}$ is formed, from which two routes might occur. In the first one the barrier for C-C rotation is lower than that of a MECP

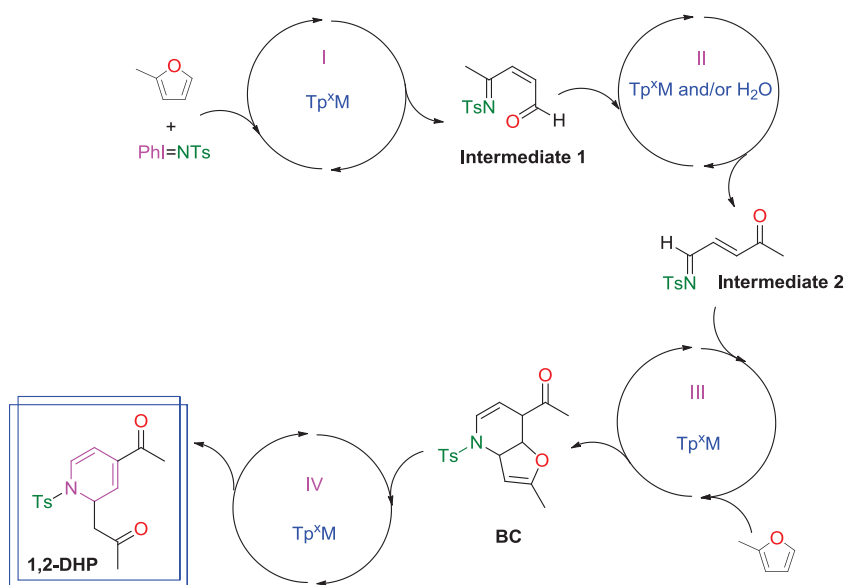
crossing the triplet and the singlet pathways. The second one has the inverse order, that is, the MECP is reached before the rotation barrier. The relative energies of both cases depend of the catalysts as well as of the nature of the olefin.

Overall, this is the first mechanistic proposal in which both routes, singlet and triplet, coexist, explaining all the experimental data that, apparently, provided some conflicts with the traditional view of singlet Or triplet pathways.

Chapter II: Synthesis of 1,2-dihydropyridines and 1,2,3,4-tetrahydropyridines.

Organometallics **2012**, *31*, 7839

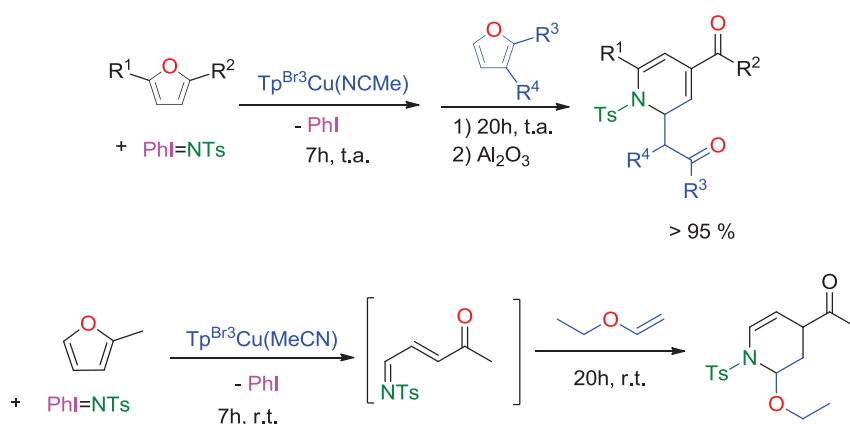
The synthesis of 1,2-dihydropyridines (1,2-DHP) and 1,2,3,4-tetrahydropyridines from furanes and $\text{PhI}=\text{NTs}$ using copper-based catalysts is described in this Chapter. The catalytic capabilities of



complexes of type Tp^*M ($\text{M} = \text{Cu, Ag}$) for the synthesis of 1,2-DHP was

described in a previous work from our laboratory, in a catalytic process that comprises four consecutive catalytic cycles.

Intermediate 2 reacts with a second molecule of furan (in excess) to give BC that further converts into 1,2-DHP. In this Chapter a modification of this strategy is presented in which (a) a 1:1 initial mixture of furan and $\text{PhI}=\text{NTs}$ is employed and (b) a second, distinct furan (or dienophile) is subsequently added to generate novel dihydropyridines. In addition, the use of ethyl-vinyl-ether as dienophile has allowed the synthesis of a 1,2,3,4-tetrahydropyridine. In some cases, the intermediates **BC** have been detected.



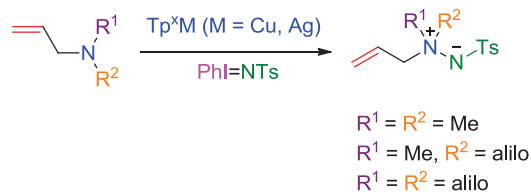
Chapter III: Synthesis of novel compounds with nitrogen-nitrogen bonds.

The catalytic activity of complexes Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) toward the formation of aminimides from allylic amines and $\text{PhI}=\text{NTs}$ is described in this Chapter.

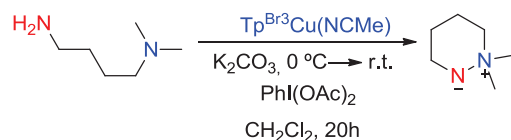
This is a novel transformation in the area of nitrene transfer with metal-based catalysts, since the common reaction is the aziridination of

Summary

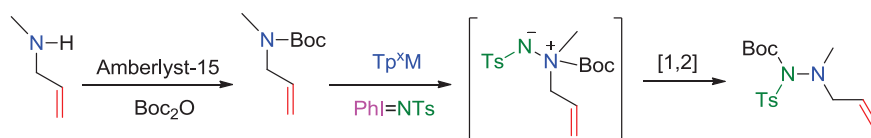
the olefin moiety in compounds bearing double bonds, that in this case remains unreacted.



After that discovery, the intramolecular version has also been developed, leading to the formation of a cyclic molecule with a N-N bond, upon in situ generation of the nitrene precursor:



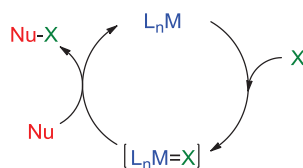
Finally, the formation of N-N bonds without charge separation has also been performed. To do so, a Boc-containing amine has been prepared and reacted with $\text{PhI}=\text{NTs}$ in the presence of the copper catalyst. The final product derived from the aminimide formation and spontaneous [1,2] transposition of the Boc group:



I. Introducción

1- Aspectos generales.

Una de las estrategias empleadas para la transformación de sustratos orgánicos mediante el concurso de compuestos de los metales de transición consiste en la transferencia de uno de los ligandos unidos al centro metálico mediante un enlace insaturado.^{1,2,3,4,5,6} De manera general, el Esquema 1 muestra uno de los posibles ciclos catalíticos basados en esta estrategia. El complejo metálico L_nM actúa como catalizador e interacciona con un reactivo adecuado que induce la formación del enlace insaturado $M=X$, generalmente de naturaleza electrofílica. Ello favorece la interacción de este intermedio con un nucleófilo (Nu) de tal forma que tenga lugar la transferencia de X desde el metal al sustrato, originando el producto funcionalizado (Nu-X) y liberando el catalizador para que reinicie el ciclo catalítico. Es destacable la ausencia de interacción entre el nucleófilo y el centro metálico al menos en lo que concierne a la reacción catalítica neta.



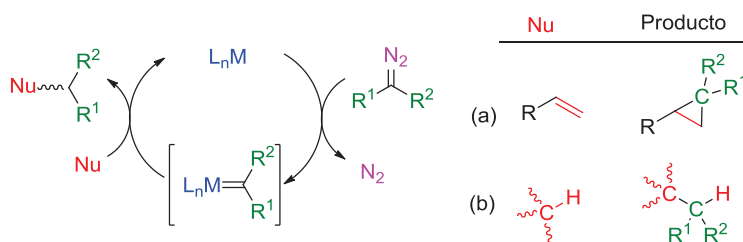
Esquema 1: Ciclo catalítico general para la funcionalización de sustratos orgánicos mediante transferencia de ligandos desde centros metálicos.

- 1- Hartwig, J. F. En *Metal-ligand multiple bonds, Organotransition Metal Complexes*. University Science Books, Sausalito, California, 2010.
- 2- Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. En *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1998.
- 3- (a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
- 4- (a) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559.
- 5- Davies, H. M. L.; Dark, A. K. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 303.
- 6- (a) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331. (b) Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657.

Esta estrategia se ha aplicado para distintos tipos de reacciones de funcionalización, con precursores de diferente naturaleza química y con una gran variedad de nucleófilos. Por la relación con los trabajos que se presentan en esta Memoria, a continuación se presenta la información más relevante concerniente a dos ejemplos representativos en los que el grupo X es un ligando carbeno o nitreno.

2- Reacciones de transferencia de grupos carbeno o nitreno desde un centro metálico.

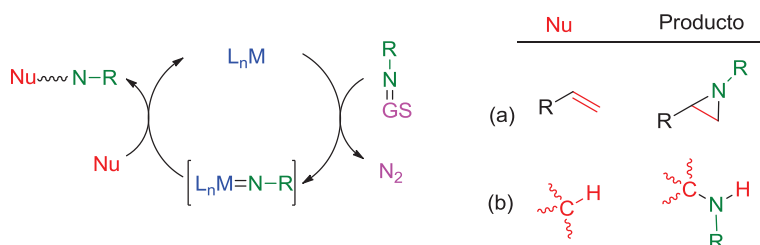
La estrategia más frecuente empleada para la transferencia de ligandos carbeno desde un centro metálico se basa en el empleo de diazo compuestos como precursores de dicho ligando, y en la capacidad de los complejos de metales de transición de los grupos del 8 al 11 para formar carbenos metálicos a partir de diazo compuestos.^{2,4} Estos intermedios metalocarbénicos, que en su mayoría presentan un marcado carácter electrófilo, suelen ser muy reactivos hacia los nucleófilos existentes en el medio de reacción. Por ello, esta estrategia ha sido empleada con éxito en reacciones de funcionalización de hidrocarburos saturados e insaturados. En el Esquema 2 se muestra la aplicación de la misma a dos reacciones específicas: (a) la ciclopropanación de olefinas (adición del ligando carbeno) y (b) la funcionalización de enlaces C-H (inserción del ligando



Esquema 2: Ciclo catalítico para la transferencia de grupos carbeno desde diazo compuestos a olefinas y a enlaces C-H.

carbeno).

Un segundo ejemplo de este tipo de transformaciones se refiere a la transferencia de ligandos de tipo nitreno desde el centro metálico. Dicho ligando suele generarse a partir de un compuesto hipervalente de yodo (III), de fórmula general $GS=NR$, como $PhI=NTs$ ⁷ o Cloramina-T, o de azidas. Con independencia de la fuente, es el fragmento RN el que se une al centro metálico, originando un intermedio de tipo metalonitreno, mientras que el grupo saliente GS aparece como subproducto de la reacción. En el Esquema 3 se muestran dos de las reacciones de transferencia de nitrenos más estudiadas: (a) aziridinación de olefinas (adición del ligando nitreno) y (b) aminación de enlaces C-H (inserción del ligando nitreno).



Esquema 3: Ciclo catalítico para la transferencia de grupos nitreno a olefinas y enlaces C-H.

3- Aziridinas.

Las aziridinas son heterociclos saturados de tres miembros que contienen un átomo de nitrógeno en su estructura y forman parte de moléculas con una cierta actividad biológica. Éstas existen en el esqueleto de productos naturales y también sirven como precursores

7- Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361.

farmacológicos.^{8,9} Las primeras aziridinas aisladas fueron las mitomicinas, procedentes del extracto de suelo de *Streptomyces verticillatus*. Estos compuestos presenta actividad tanto antitumoral (contra el cáncer de mama, entre otros) como antibiótica (Figura 1).¹⁰

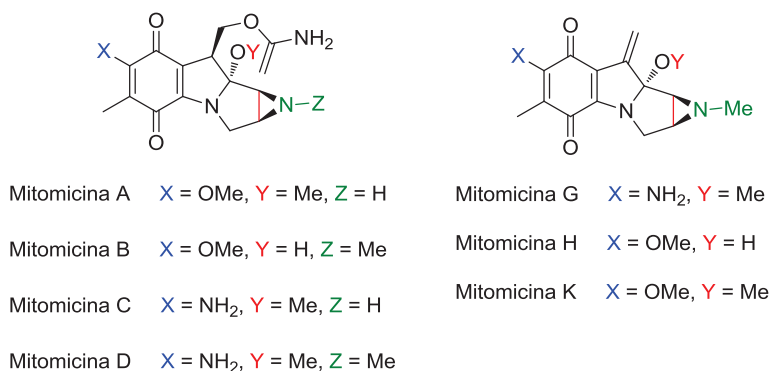


Figura 1: Composición de diferentes mitomicinas.

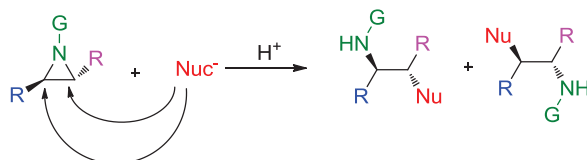
El principal uso de las aziridinas en síntesis orgánica deriva de su reacción de apertura, que suele estar favorecida debido a la tensión que sufre el anillo de tres miembros de la aziridina (Esquema 4).¹¹ Generalmente estas aperturas se producen mediante un ataque nucleófilico, a través de una reacción de tipo S_N2, donde se pueden originar dos productos distintos.

8- Iyengar, B. S.; Dorr, R. T.; Alberts, D. S.; Hersh, E. M.; Salmon, S. E.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 510.

9- Schirmeister, T. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 560.

10- (a) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 10, 778 (b) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, Wiley-Interscience **1979**, 1, 242 (c) Remers, W. A., Dorr, R. T. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, ed. S. W. Pelletier, Wiley, New York, **1988**, 6, 1.

11- (a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247. (b) Gribble, G. W.; Gilchrist, T. L. Elsevier Science: Oxford, U. K. 2000, 12, 57. (c) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Padwa, A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K. **1996**, 1A, 1. (d) Rai, K. M. L.; Hassner, A. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Padwa, A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K. 1996, 1A, 61. (e) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599. (f) Hu, E. X. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.



Esquema 4: Apertura de aziridinas mediante un mecanismo de tipo S_N2 .

Las aziridinas sustituidas con un grupo sulfonilo SO_2R en el átomo de nitrógeno son las más empleadas (Figura 2), ya que el grupo sulfonamido $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}'$ proporciona una estabilidad adicional al anillo. Además, la ulterior desprotección hacia la amina correspondiente ha sido suficientemente estudiada, lo que permite realizar la secuencia sintética con altos rendimientos.

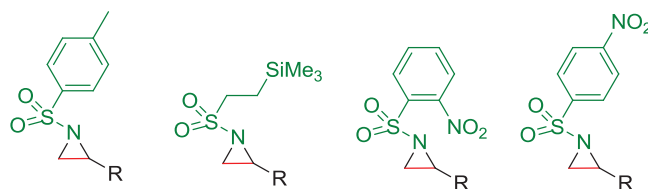


Figura 2: Aziridinas con grupos sulfonilos.

3.1- Síntesis de aziridinas mediante transferencia de nitrenos.

La primera síntesis de una aziridina fue descrita por Gabriel en 1888,¹² y se corresponde con el caso más simple de la serie de aziridinas, en el que todos los sustituyentes de carbonos y nitrógeno son hidrógenos (Figura 3).

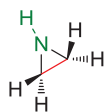
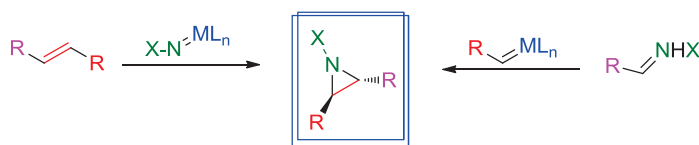


Figura 3: Primera aziridina sintetizada.

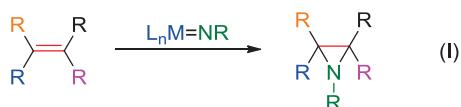
12- Gabriel, S. *Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1049.

Existen diversos protocolos sintéticos para la preparación de aziridinas.^{11e,13} Dos de ellos hacen uso de las reacciones de transferencia mencionadas con anterioridad: la adición de un fragmento nitreno a un doble enlace carbono-carbono (Esquema 5, izquierda) y la adición de un fragmento carbénico (procedente de un diazo compuesto) a un enlace doble carbono-nitrógeno (Esquema 5, derecha).



Esquema 5: Síntesis de aziridinas por adición de carbeno o nitreno a sustratos insaturados.

Debido a su relación con el desarrollo de esta Tesis Doctoral, a continuación se describe de manera somera el desarrollo del método de síntesis de aziridinas mediante la adición de nitrenos a dobles enlaces C=C, catalizadas por complejos metálicos (ec. I).^{5,6b}



Se conocen bastantes catalizadores activos basados en complejos de metales de transición para esta transformación: más de la mitad de los metales de los grupos 7 a 11 han sido descritos como catalizadores para la misma (Figura 4).

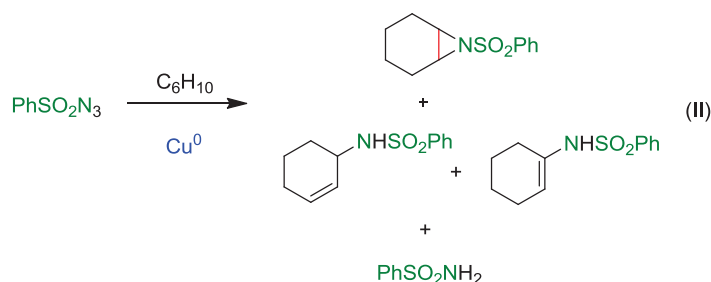
M:

Mn	Fe	Co	Ni	Cu
Tc	Ru	Rh	Pd	Ag
Re	Os	Ir	Pt	Au

Figura 4: Metales descritos como catalizadores para la reacción de aziridinación de olefinas.

13 - Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, 8, 1693.

A finales de los años 60 del pasado siglo, Kwart y Khan¹⁴ describieron el primer ejemplo de una reacción de transferencia de un grupo nitreno catalizada por un metal. De hecho, era cobre metálico, sin ligando alguno, el catalizador empleado en este trabajo, que además usaba una azida (PhSO_2N_3) como fuente del nitreno. Empleando ciclohexeno como disolvente de la reacción, a la vez que como sustrato, al final de la misma se obtenía una mezcla de productos derivados de la transferencia del grupo NPh, entre ellos la aziridina correspondiente, si bien con bajos rendimientos (ec. II).



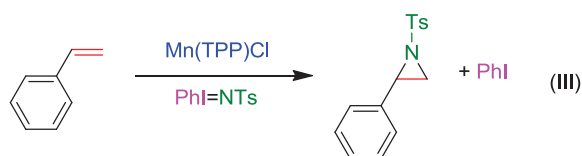
Años más tarde, Groves describió¹⁵ una transferencia del ligando nitreno a una olefina desde un complejo de manganeso (V) con ligandos de tipo porfirina. Este complejo ya tenía al ligando nitreno incorporado, y la transformación era de carácter estequiométrico, no catalítico. Este trabajo sirvió de base a Mansuy y colaboradores, que descubrieron¹⁶ el potencial de algunos complejos de Mn(III) y Fe(III), también con ligandos porfirínicos, para la aziridinación de olefinas, ahora ya de manera catalítica. La fuente de nitreno empleada fue el iminoiodonano $\text{PhI}=\text{NTs}$,⁷

14- (a) Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1950. (b) Kwart, H.; Kahn, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.

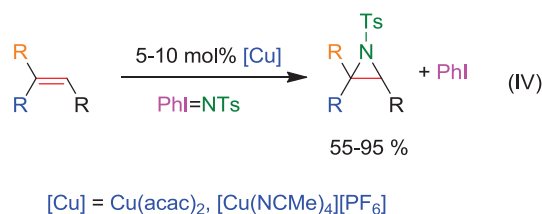
15 - Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073.

16- (a) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161. (b) Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1927. (c) Mahy, J.-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1988**, 1517.

un derivado hipervalente de yodo (N-tosil-iminofenil-iodinano; Ts = *p*-toluensulfonil). La reacción modelo con estireno y el catalizador Mn(TPP)Cl (TPP = tetrafenilporfirina) permitió alcanzar el 80% de rendimiento en la aziridina (ec. III). En el caso de olefinas alquílicas, además de la aziridina se observó la formación del producto derivado de la inserción alílica.



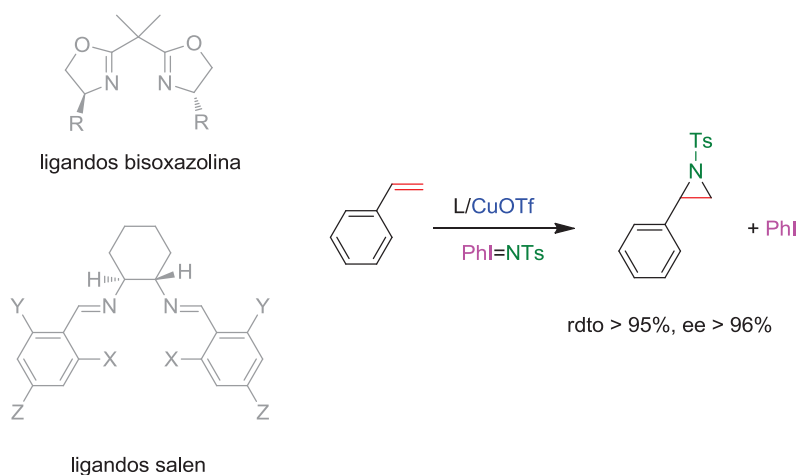
No fue hasta comienzo de los años 90 cuando se produjo un avance sustancial en el desarrollo de catalizadores para esta transformación, debido al descubrimiento por Evans y colaboradores del potencial de algunos complejos y sales de cobre para inducir la misma. El empleo de complejos como Cu(acac)₂ (acac = acetilacetato) o [Cu(NCMe)₄][PF₆] como catalizadores permitió la conversión de diversas olefinas con sustituyentes alquílicos o arílicos con rendimientos de moderados a altos.¹⁷



Aún más relevante fue el descubrimiento posterior de la variante quiral de esta reacción, empleando complejos de cobre con ligandos del tipo

17- (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744. (b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742.

bisoxazolina (Esquema 6) para la versión asimétrica de esta reacción,¹⁸ alcanzando excelentes excesos enantioméricos. Este trabajo fue simultáneo al del grupo de Jacobsen, que describió¹⁹ la extraordinaria capacidad de una serie de complejos de cobre con ligandos diimina del tipo denominado como “salen” para la aziridinación asimétrica de olefinas (Esquema 6).



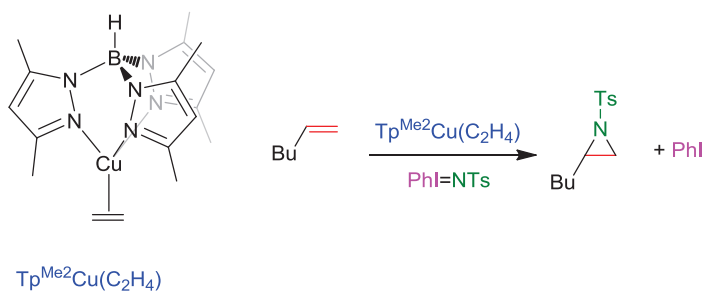
Esquema 6: Sistemas catalíticos descritos por Evans y Jacobsen para la síntesis asimétrica de aziridinas.

El empleo de catalizadores de cobre con ligandos del tipo trispirazoliborato para la aziridinación de olefinas fue descrito por vez primera por Brookhart y colaboradores,^{¡Error! Marcador no definido.a} que demostraron el potencial del complejo $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ como catalizador para reacciones de transferencia de carbenos, desde diazoacetato de etilo (EDA), a olefinas y alquinos, así como de nitrenos desde $\text{PhI}=\text{NTs}$ a olefinas para dar aziridinas. Este sistema era efectivo no sólo para estireno (rendimientos cuantitativos) sino también para 1-hexeno, proporcionando

18- Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.

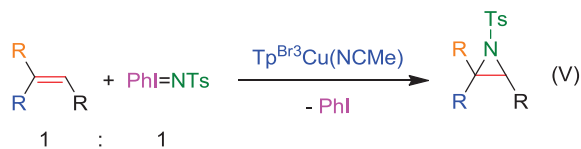
19- Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.

conversiones del 60% (Esquema 7). Con posterioridad, nuestro grupo de investigación continuó esos estudios,^{¡Error! Marcador no definido.b} proponiendo la existencia de caminos de reacción distintos para ambos procesos de transferencia de carbenos y nitrenos empleando $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ como catalizador.



Esquema 7: Aziridinación de 1-hexeno catalizada por $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$.

La extensión de dichos estudios permitió demostrar que una serie de complejos del tipo Tp^xCu presentaban una actividad catalítica apreciable en reacciones de aziridinación de olefinas. Así, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ conduce a rendimientos muy altos en aziridinas empleando mezclas equimolares de $\text{PhI}=\text{NTs}$ y de olefina, con una carga de catalizador de tan sólo el 1% (ec. V).²⁰



Además de los sistemas basados en cobre, se conocen otros sistemas catalíticos que hacen uso de otros metales. Por ejemplo, Che y

20- Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderráin, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, 23, 253.

colaboradores²¹ han desarrollado complejos de rutenio (IV) que contienen dos ligandos NTs y uno de tipo porfirina de composición [Ru(por)(NTs)₂] (por = TPP, TTP, 4-Cl-TPP, 4-MeO-TPP, OEP), que son efectivos tanto para la aziridinación de olefinas como para la aminación de enlaces C-H (Figura 5, izquierda). Asimismo, el grupo de Zhang,²² ha descrito el empleo de complejos de cobalto (II) con ligandos porfirinas para la aziridinación de olefinas con azidas como precursores del grupo nitreno (Figura 5, derecha).

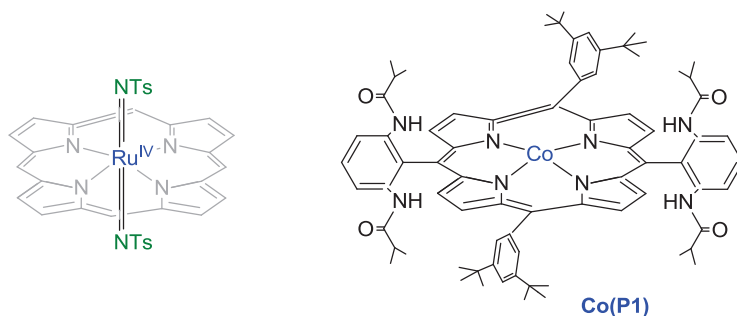


Figura 5: Complejos de Ru(IV) y Co(II) descritos como catalizadores para la aziridinación de olefinas.

Para finalizar este apartado, conviene realizar una breve mención a los resultados obtenidos por Müller²³ empleando [Rh₂(OAc)₄] como catalizador y PhI=NNs como fuente del grupo nitreno así como a los de He,²⁴ que ha desarrollado un sistema basado en el compuesto dinuclear de plata [Ag₂(^tBu₃py)₃(NO₃)](NO₃), efectivo para la aziridinación de olefinas. Con posterioridad este mismo grupo ha publicado las

21- Sze-Man, A.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120.

22- Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Huff, C. A.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995.

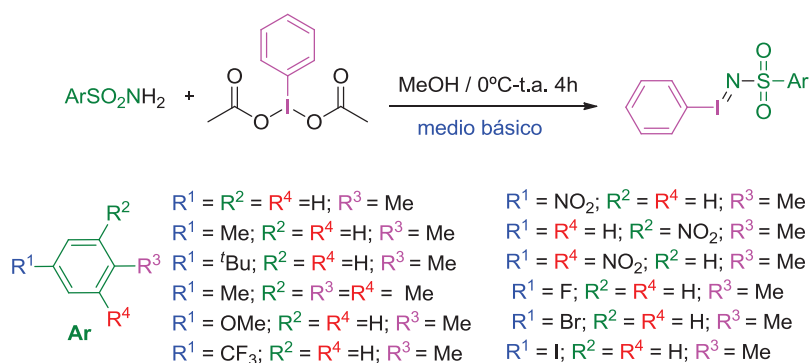
23- Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543.

24- Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202.

propiedades catalíticas del complejo de Au(I) $[\text{Au}(\text{tBu}_3\text{py})(\text{OTf})]^{25}$ para esta transformación.

4- Fuentes del grupo nitreno.

Son varios los sustratos que pueden actuar como precursores nitrénicos para la transferencia de nitrenos. El primer ejemplo de esta reacción fue descrito con azidas.¹⁴ Sin embargo, su uso suele requerir el calentamiento de la mezcla de reacción, lo que en numerosas ocasiones conlleva una pérdida de selectividad de la reacción. Una fuente alternativa que suele operar a temperatura ambiente es el iminoiodonano $\text{PhI}=\text{NTs}$, que se prepara en el laboratorio a partir de TsNH_2 y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en medio básico.⁷ El mayor problema que presenta este sustrato es su baja solubilidad en disolventes orgánicos. Se ha descrito una serie de derivados de este compuestos de fórmula general $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{Ar}$, donde el grupo Ar contiene sustituyentes de diversa naturaleza (Esquema 8).²⁶

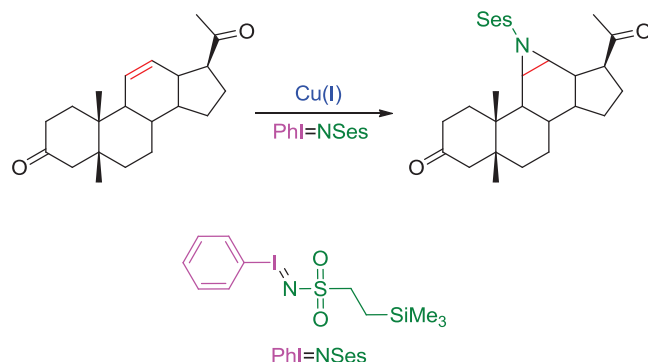


Esquema 8: Compuestos del tipo $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{Ar}$, precursores del grupo nitreno NSO_2Ar .

25- Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876.

26- Sordergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897.

Un reactivo de este tipo más elaborado como el PhI=NSes , que contiene al grupo trimetilsililetanosulfonil (Ses), permite acceder a la síntesis de anillos de aziridina en macromoléculas asociadas a neuroesteroides (Esquema 9).²⁷



Esquema 9: Síntesis de un anillo de aziridina en una macromolécula.

El empleo de estos iminoiodonanos como fuente de nitreno supone la generación de un equivalente de yodobenceno por cada molécula de aziridina generada. Como alternativa que evite tal subproducto se han utilizado otros reactivos como la cloramina-T y la bromamina-T (Figura 6). Ambas son sales sódicas de composición NaXNTs ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), que generan como subproductos NaCl o NaBr , respectivamente. Estas sales han sido empleadas en reacciones de aziridinación de olefinas con resultados de moderados a altos.²⁸

27- Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5304.

28- (a) Jain, S.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 575. (b) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 30. (c) Gullick, J.; Taylor, S.; McMorn, P.; Bethell, D.; Bulman-Page, P. C.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 180, 85. (d) Simkhovich, L.; Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8089. (e) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 9569. (f) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4715. (g) Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309. (h) Cenini, S.; Penoni, A.; Tollari, S. *J. Mol. Catal. A* **1997**, 124, 109. (i) Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Taylor, P. C.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7453.

Finalmente, hay que mencionar una última estrategia empleada en este tipo de trabajos, y que se basan en la generación de la fuente de nitreno *in*

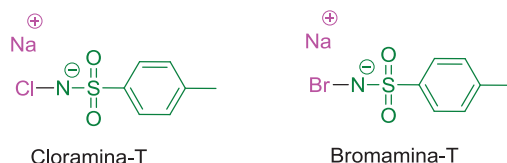


Figura 6: Cloramina-T y bromamina-T.

situ. Así, en lugar de aislar el iminoiodonano, éste se genera en el medio de reacción a partir de una amina RNH_2 y una fuente de I(III) como PhI(OAc)_2 o (PhIO) .²⁹ Como ejemplos de esta estrategia pueden mencionarse, entre otros, los realizados por Che y colaboradores con catalizadores de cobre,³⁰ así como los descritos por el grupo de Du Bois con catalizadores de rodio,³¹ estos últimos en su mayoría de carácter intramolecular.

5- Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de transferencia de nitrenos.

El mecanismo general que se ha mostrado en el Esquema 1 de esta Memoria presenta intermedios insaturados con enlaces $\text{M}=\text{X}$, que para el caso de la reacción de formación de aziridinas se corresponde con una especie metalonitrénica de naturaleza electrofílica. Esta especie metalonitrénica ha sido aislada o detectada por medios espectroscópicos para algunos sistemas catalíticos. Ya se ha comentado el uso por parte de

29- Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571.

30- Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K. Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3965.

31- (a) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935. (b) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598. (c) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12950. (d) Wehn, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4823.

Che y colaboradores de un complejo de rutenio con dos ligandos nitreno (Figura 7a).²¹ Posteriormente, el grupo de Warren³² aisló un compuesto dinuclear de cobre con un ligando nitreno puente, empleando azidas como fuente de nitreno (Figura 7b). Por otro lado, Zhang, de Bruin y colaboradores han descrito la detección de metalonitrenos paramagnéticos. En este caso, el catalizador es un complejo de cobalto tanto para la reacción de aziridinación de olefinas como para la amidación de enlaces C-H (Figura 7c).³³ Asimismo, el grupo de Betley aisló un imido complejo de Fe(II) activo para la reacción de transferencia de nitrenos (Figura 7d).³⁴ Más recientemente, Ray y colaboradores han atrapado un nitreno intermedio de cobre con triflato de escandio (III) (Figura 7e).³⁵

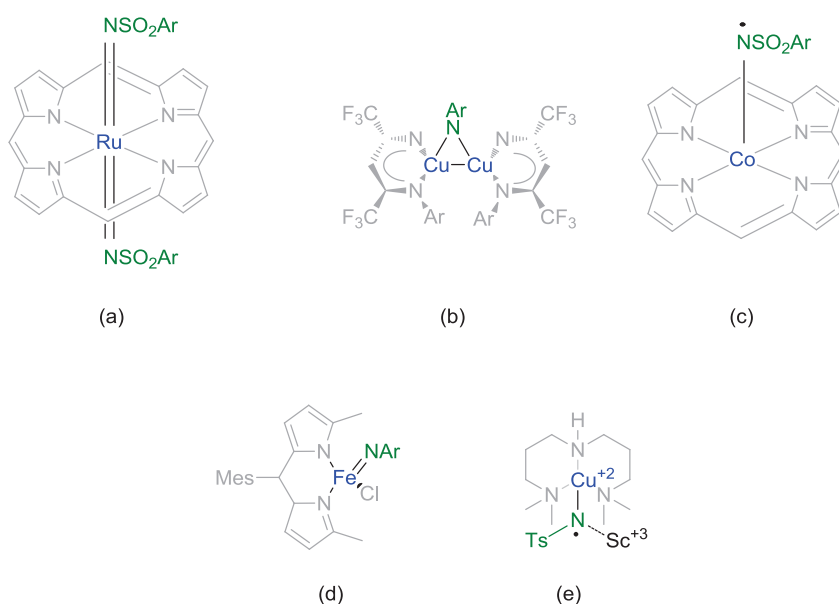
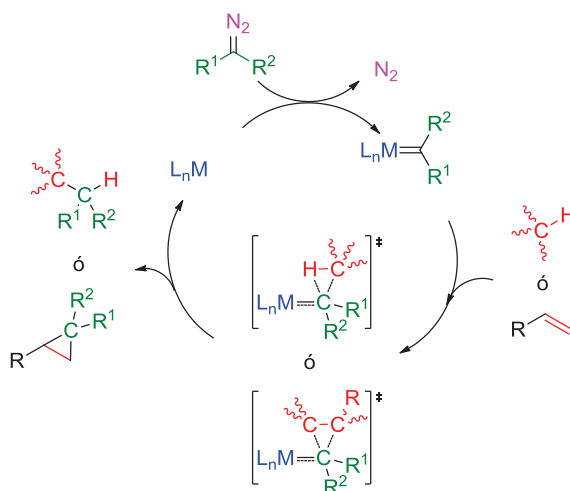


Figura 7: Metalonitrenos aislados o detectados relevantes en aziridinación de olefinas.

- 32- Baidei, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961.
- 33- Lyaskovskyy, V.; Olivos-Suarez, A. I.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264.
- 34- Ling, E. R.; Hennesy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917.
- 35- Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710.

A partir de estos y otros datos experimentales, la implicación de intermedios con enlaces $M=NR$ para la transferencia de nitrenos en reacciones catalíticas de funcionalización de olefinas ha quedado suficientemente demostrada y es aceptada por la comunidad científica.

La presencia de metalonitrenos en estos ciclos catalíticos se asemeja a la de especies metalocarbénicas en las de transferencia de carbenos desde diazocompuestos.^{36,37} Sin embargo, la interacción entre ambos intermedios y el nucleófilo entrante (olefina o enlace C-H) sigue siendo objeto de estudio. Para la reacción de transferencia de carbenos se ha propuesto la existencia de un proceso concertado en el que el carbono carbénico interacciona con el nucleófilo,³⁸ ya sea el doble enlace $C=C$ o el enlace simple C-H, originando los nuevos enlaces de los productos en un sólo paso (Esquema 10).



Esquema 10: Mecanismo concertado para la transferencia de carbenos desde diazo compuestos.

36- Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1288.

37- Dai, X.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10085.

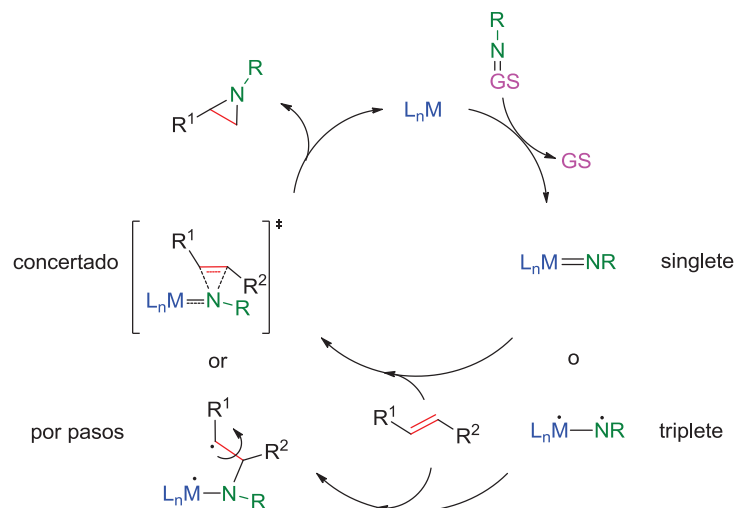
38- Fraile, J. M; García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7616.

En lo que concierne al mecanismo de transferencia de nitrenos, debe en primer lugar considerarse la naturaleza de los intermedios metalonitrénicos. Dos son los posibles estados electrónicos para la unidad “M-NR”, denominados singlete y triplete (Figura 8).



Figura 8: Estados singlete y triplete del metalonitreno intermedio

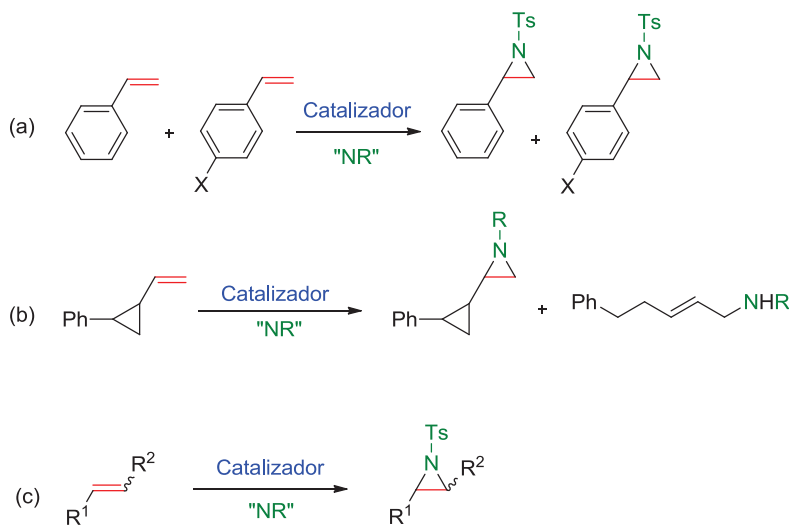
El estado singlete sería similar, desde el punto de vista electrónico, al metalocarbeno intermedio propuesto en el Esquema 10, lo que llevaría a un proceso de transferencia concertado. Sin embargo, si el intermedio estuviera en estado triplete, el mecanismo de transferencia sería por pasos, como se muestra en el Esquema 11. La dicotomía singlete-concertado y triplete-por pasos ha sido exhaustivamente propuesta a lo largo de los



Esquema 11: Posibles mecanismos para la transferencia de nitrenos.

años por numerosos investigadores. Tales propuestas parten de la

información obtenida en experimentos como los que aparecen en el Esquema 12. Así, los experimentos de competición con estirenos *p*-sustituidos aportan información sobre el desarrollo de cargas parciales en el mecanismo de reacción: el ajuste de los datos experimentales a la ecuación de Hammett y los valores obtenidos han sido empleados por varios grupos de investigación en ese sentido (véase el siguiente apartado). El uso de inhibidores radicalarios o de los denominados “radical-clocks” o relojes radicalarios también se han presentado como



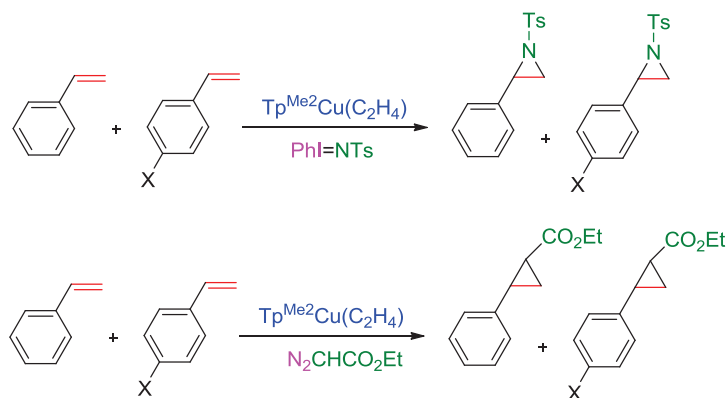
Esquema 12: Experimentos comunes en los estudios mecanísticos de transferencia de nitrenos.

evidencias de la ausencia o aparición de intermedios de naturaleza radicalaria. Pero quizás los experimentos más comúnmente descritos hacen referencia a estudios de la estereoespecificidad de la reacción. En ellos, una olefina de geometría definida (*Z* o *E*) se convierte en su derivado de aziridina. La retención de la geometría (*cis* o *trans* a partir de *Z* o *E*, respectivamente) se ha asociado a un proceso concertado, típico del estado singlete, mientras que la observación de una inversión, total o

parcial, de la geometría se ha achacado a la predominancia de una ruta mecanística por pasos (radicalaria).

6- Estudios previos sobre el mecanismo de la reacción de transferencia de nitrenos catalizada por $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$.

La transferencia catalítica de grupos nitrenos a diferentes sustratos ha sido objeto de estudios previos en nuestro grupo de investigación. En 1997 se publicó un artículo sobre un estudio comparativo de las reacciones de ciclopropanación y de aziridinación de olefinas con el complejo $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ (Tp^{Me_2} = hidrotris(3,5-dimetilpirazolil)borato) como catalizador para reacciones de competición con estirenos *para*-sustituídos^{Error! Marcador no definido.b} (Esquema 13). De dicho estudio se concluyó la existencia de rutas mecanísticas distintas para ambos procesos. En el caso de la ciclopropanación de olefinas, los datos experimentales estaban de acuerdo con la existencia de un mecanismo de transferencia concertado. Sin embargo, para la reacción de aziridinación las evidencias obtenidas apuntaron hacia la implicación de especies de naturaleza radicalaria para dicha transformación.



Esquema 13: Reacciones de competición para la ciclopropanación y aziridinación de estirenos *p*-sustituídos catalizadas por $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$.

A partir de los resultados de estos experimentos de competición puede obtenerse la relación de los productos (k_X/k_H) y emplear la misma en la ecuación de Hammett:³⁹

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma \quad (VI)$$

- k_X/k_H es la relación de productos de la aziridina del estireno *p*-sustituido / aziridina del estireno.
- ρ es una constante para una reacción determinada.
- σ es una constante característica del grupo sustituyente X.

En el trabajo mencionado^{Error! Marcador no definido.b} se observaron diferencias apreciables al representar las series de valores $\log (k_X/k_H)$ frente a σ para las dos reacciones de ciclopropanación y aziridinación de olefinas (Figura 9). En el caso de la reacción de ciclopropanación, los valores experimentales verificaban la ecuación de Hammett, originando un valor de $\rho = -0.85$. Los grupos donadores de electrones unidos al anillo aromático favorecen la formación del ciclopropano *p*-sustituido, mientras que aquellos grupos electrón-atrayentes desfavorecen esta transformación. Esto está de acuerdo con la formación durante este proceso de un intermedio metalocarbénico metálico de naturaleza electrofílica. El valor de ρ es relativamente bajo si se compara con el de $\rho = -2.2$ descrito por Brookhart y colaboradores⁴⁰ para el complejo $\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Fe}=\text{CHCH}_3^+$. Este comportamiento puede explicarse por la aparición de cierta distribución de carga positiva en el carbono bencílico en un estado de transición temprano.

Por el contrario, los datos correspondientes a la reacción de aziridinación no se ajustaron a la ecuación de Hammett. Como se observa

39- Jaffé, H. H. *Chem. Rev.* **1953**, 53, 191.

40- Brookhart, M.; Studebaker, W. D. *Chem Rev.* **1987**, 87, 411.

en la Figura 9, en todos los casos, con independencia del grupo localizado en la posición *para* (OMe, Me, Ph, Cl, CF₃, NO₂), la aziridina *p*-sustituida siempre se formó en mayor cantidad que la del estireno. Afortunadamente,

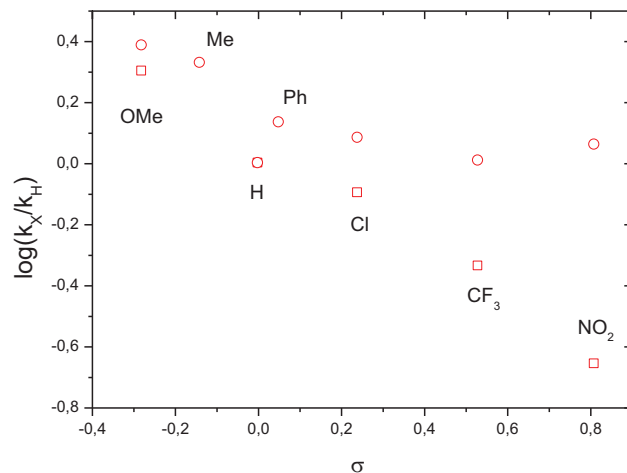


Figura 9: Representación gráfica de $\log(k_X/k_H)$ frente a σ para las reacciones de ciclopropanación ($\square$) y aziridinación ($\circ$) de estirenos *p*-sustituidos catalizadas por $Tp^{Me_2}Cu(C_2H_4)$.

los datos experimentales se ajustaron mediante el empleo de una ecuación de Hammett de doble parámetro, en la que además de la componente polar aparece una contribución radicalaria:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet \quad (VII)$$

Para la componente radicalaria, existen varias escalas de $\sigma^\bullet$, siendo las descritas por Ji,⁴¹ Jackson⁴² y Fisher⁴³ las más completas. La aplicación de las tres escalas a la ecuación anterior reveló que la de Jackson

41- Jiang, X. K.; Ji, G. Z. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6051.

42- Dincütürk, S.; Jackson, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1981**, 1127.

43- Fischer, T. H.; Meierhoefer, A. W. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 224.

proporcionaba un mejor ajuste, con valores de $\rho^+ = -0.25 \pm 0.02$ y $\rho^\bullet = 0.26 \pm 0.04$. Estos resultados se interpretaron como evidencias de la existencia de especies radicalarias en el mecanismo de aziridinación de olefinas.

7- Dihidropiridinas.

Las dihidropiridinas son heterociclos de seis miembros nitrogenados de gran importancia biológica y farmacéutica. Son intermedios hacia la síntesis de piridinas, pues se convierten en éstas por oxidación. Existen varios isómeros de dihidropiridinas, aunque las más comunes son la 1,2 y la 1,4-dihidropiridina (Figura 10). En 2002, Lavilla realizó una revisión sobre las dihidropiridinas en lo que se refiere a su reactividad, síntesis orgánica y su incidencia en la química medicinal.⁴⁴ Más recientemente Wan y Liu revisaron los recientes avances en la síntesis multicomponentes de 1,4-dihidropiridinas.⁴⁵

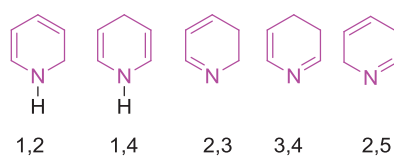


Figura 10: Isómeros de dihidropiridinas.

Las dihidropiridinas actúan como bloqueantes del canal de calcio, y su uso farmacológico se centra en el tratamiento de hipertensión, trastornos cardiovasculares, así como en quimioterapia contra el cáncer y como agentes anticonvulsivos. La Figura 11 contiene la estructura de algunos

44- Lavilla, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **2002**, 1141.

45- Wan, J.-P.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2012**, 2, 9763.

fármacos que contienen unidades de dihidropiridinas.⁴⁶ Cabe asimismo destacar que estas moléculas son de suma importancia en los sistemas biológicos, ya que forman parte del NADH (nicotinamida adenina dinucleótido, Figura 12), implicado en reacciones de oxidación-reducción biológica.

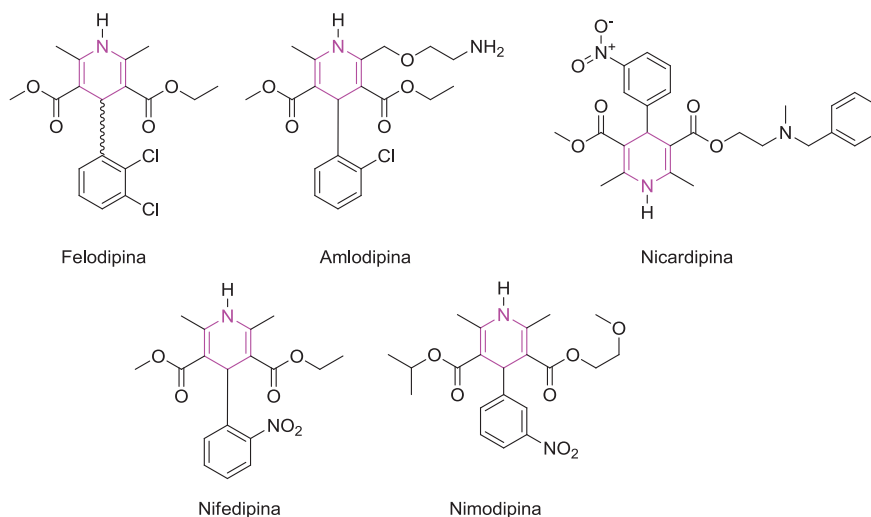


Figura 11: Fármacos derivados de dihidropiridinas.

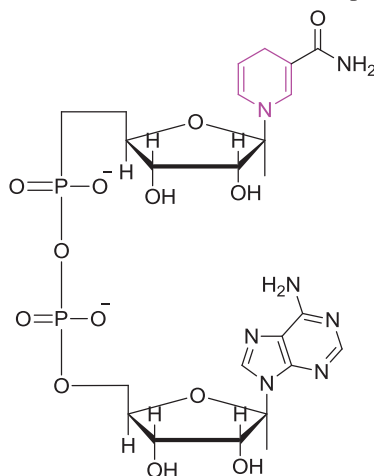
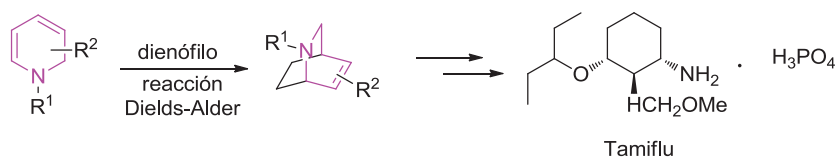


Figura 12: Estructura del NADH.

46- Edraki, N.; Mehdiour, A. R.; Khoshneviszadeh, M.; Miri, R. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1058.

La química de las dihidropiridinas se remonta hasta 1882, cuando Hantzsch publicó su síntesis. De hecho, uno de los procedimientos de síntesis de estas moléculas lleva su nombre.⁴⁷ Diversos estudios realizados sobre reacciones de transferencia de hidrógeno⁴⁸ o de equilibrio⁴⁹ han demostrado que las 1,4-dihidropiridinas son termodinámicamente más estables que sus análogas de tipo 1,2. Estas últimas tienen una gran importancia para la preparación de 2-azabicyclo[2.2.2]octano (isoquinolinas).⁵⁰ Asimismo han sido usadas como intermediarios sintéticos para la síntesis de oseltamivir fosfato (Tamiflu), un potente inhibidor de la neuraminidasa, un enzima presente en la envoltura de la cápsula del virus de la gripe, junto con la hemaglutinina (Esquema 14).



Esquema 14: Síntesis del tamiflu.

Las limitaciones disponibles de métodos sintéticos para la preparación de 1,2-dihidropiridinas y la reciente retirada del mercado del Tamiflu han provocado considerables esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas y eficientes metodologías para la síntesis de 1,2-dihidropiridinas.

7.1- Síntesis de dihidropiridinas.

Se conoce un número apreciable de métodos para la preparación de 1,4-dihidropiridinas, siendo más escasos los ejemplos descritos para la síntesis de sus análogas de tipo 1,2.

47- Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

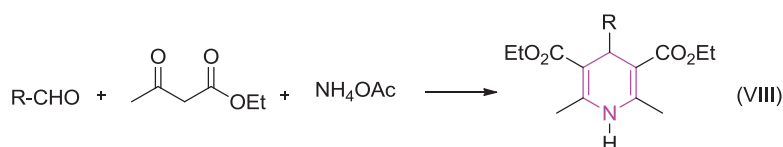
48- Lansbury, P. T.; Peterson, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2236.

49- Lyle, R. E.; Gauthier, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 51, 4615.

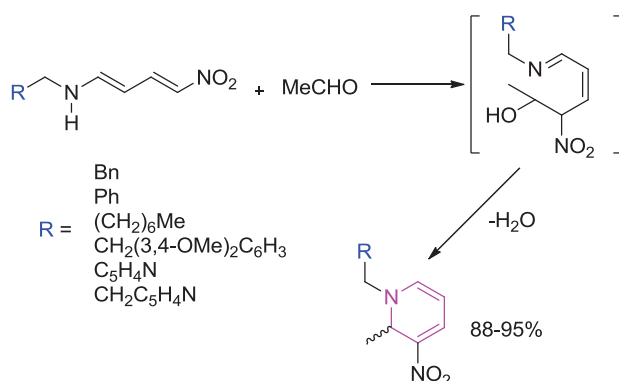
50- Faruk Khan, M. O.; Levi, M. S.; Clark, C. R.; Ablordepey, S. Y.; Law, S.-L.; Wilson, N. H.; Borne, R. F. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2008**, 34, 753.

a) Reacción de condensación.

La síntesis de Hantzsch ha sido la más desarrollada. Esta síntesis ofrece una preparación eficiente de 1,4-dihidropiridinas (ec. VIII) a través de una reacción de condensación de un aldehído, etil acetoacetato (compuesto 1,3-dicarbonílico) y acetato de amonio a 80 °C sin disolvente. Este método ha sido empleado para la preparación de dihidropiridinas donde el grupo R es alifático,⁵¹ aromático⁵² o se trata de un heterociclo.⁵³



En 1999 el grupo de Koile sintetizó la 2-metil-3-nitro-1,2-dihidropiridina mediante la reacción entre la nitrodiamina secundaria y el acetaldehído en THF a temperatura ambiente con excelentes rendimientos

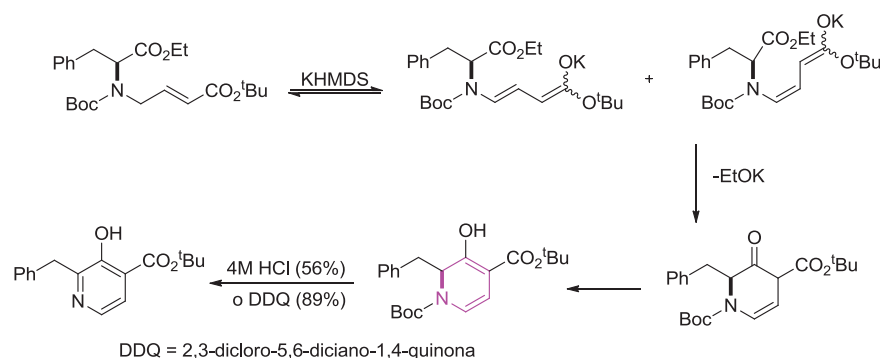


Esquema 15: Síntesis de 2-metil-3-nitro-1,2-dihidropiridina.

- 51- (a) Huntress, E. H.; Shaw, E. N. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 674. (b) Baliah, V.; Gopalakrishnan, V.; Govindarajan, T. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1954**, *31*, 832.
 52- Phillips, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4003.
 53- Grischkewich-Trochowski, E.; Mazurewitsch, I. *Chem. Zentr.* **1912**, *11*, 1561.

(88-95%) (Esquema 15).⁵⁴ Esta reacción fue desarrollada por el mismo grupo, usando diferentes aldehídos.⁵⁵

La síntesis de 1,2-dihidropiridinas quirales procedentes de α -aminoácidos fue realizada por Kawabata y colaboradores, obteniéndose con un 80% de *ee* (Esquema 16).⁵⁶



Esquema 16: Síntesis de una 1,2-dihidropiridina quiral procedente de un α -aminoácido.

Cao y colaboradores han usado recientemente esta metodología para la síntesis de 2-arilpiridinas usando benzaldehído, etil acetoacetato y acetato de amonio como reactivos representativos (Esquema 17).⁵⁷ La baja temperatura y el uso de disolvente fueron favorables hacia la formación de la 1,2-dihidropiridina **C**. Sin embargo, una vez que este intermedio **C** se formó, el producto de oxidación 2-fenilpiridina **D** fue generado fácilmente *in situ* por la exposición prolongada (72h) al aire a 20 ° C. Cuando la

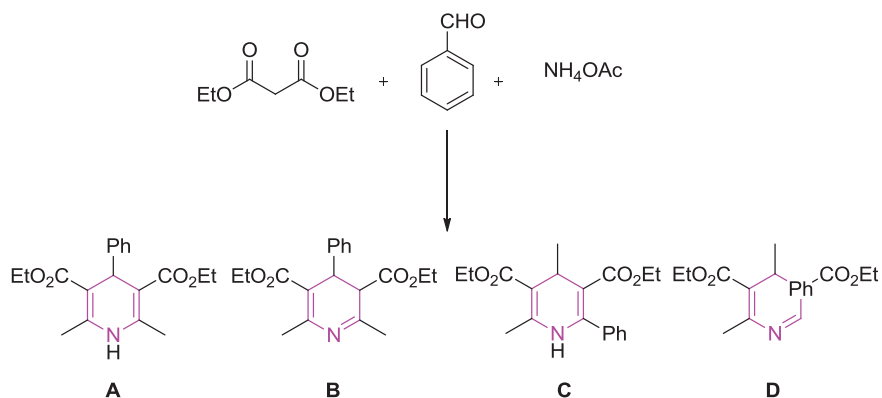
54- Koike, T.; Shinohara, Y.; Tanabe, M.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1246.

55- Koike, T.; Shinohara, Y.; Ishibashi, N.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 436.

56- Monguchi, D.; Majumdar, S.; Kawabata, T. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2571.

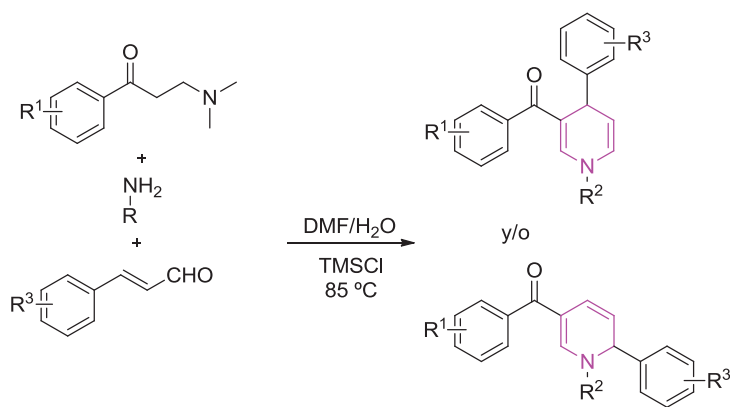
57- Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1414.

reacción se realiza bajo atmósfera de argón, una mezcla de 1,4- y 1,2-dihidropiridinas en proporciones 32:68, respectivamente.



Esquema 17: Reactividad de benzaldehído con etil acetoacetato y acetato de amonio conducente a dihidropiridinas.

En 2009 Pan y colaboradores describieron la síntesis de nuevas 1,2-dihidropiridinas mediante una reacción en cascada de tres componentes (Esquema 18).⁵⁸

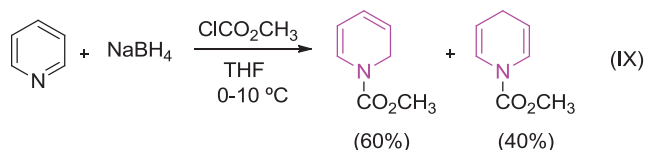


Esquema 18: Síntesis de 1,2-dihidropiridinas por reacción en cascada de tres componentes.

58- Wan, J. P.; Gan, S. F.; Sun, G. L.; Pan, Y. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2862.

b) Reducción de piridinas y sales de piridinio.

La formación de 1,2-dihidropiridinas también puede efectuarse por adición de hidruro a sales de N-acilpiridinas. El pionero en el desarrollo de este método fue el grupo de Fowler,⁵⁹ quien llevó a cabo la reducción de iones N-carbalcoxipiridina con borohidruro sódico, formando el éster correspondiente (ec. IX). Los sustituyentes carbometóxidos estabilizan las dihidropiridinas, haciendo que estos compuestos sean más resistentes al aire.



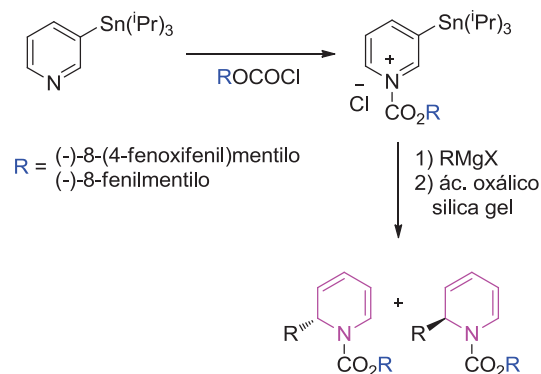
c) Adición nucleofílica a piridina y sales de piridinio.

La adición de una amplia variedad de nucleófilos a sales de piridinio ha sido el método elegido por numerosos investigadores para preparar dihidropiridinas funcionalizadas. Recientemente, el grupo de Charette ha publicado un método de síntesis de piridinas y dihidropiridinas por adición regio y estereoselectiva a piridinas N-activadas.⁶⁰ Por otro lado, Comins y colaboradores han publicado una síntesis asimétrica de 1-acil-1,2-dihidropiridina (Esquema 19).⁶¹

59- Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1321.

60- Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2642.

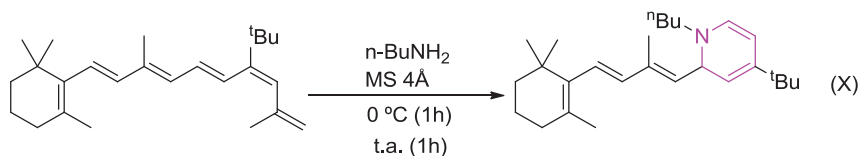
61- Al-awar, R. S.; Joseph, S. P.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7732.



Esquema 19: Síntesis asimétrica de 1-acil-2-alkil-1,2-dihidropiridinas.

d) Reacción pericíclica.

Otro de los métodos de síntesis de 1,2-dihidropiridinas consiste en la 6π -electrociclación de 1-azatrienos, que se obtienen por reacción entre una amina primaria con un 2,4-dien-1-al. Okamura y su grupo de investigación han descrito la síntesis de una nueva 1,2-dihidropiridina obtenida por la reacción de 13-*terc*-butil-13-*cis*-retinal con *n*-butilamina (ec. X).⁶²



e) Rutas catalizadas por complejos metálicos.

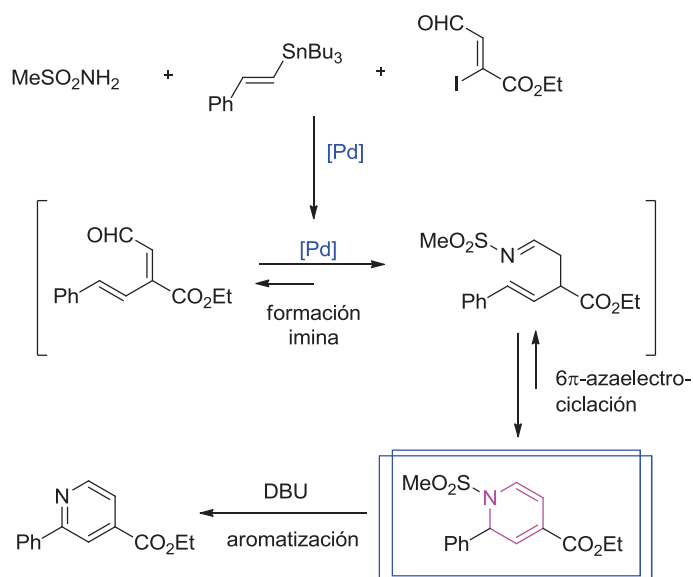
El grupo de Katsumura ha sintetizado 2-arilpiridinas con rendimientos de moderados a altos (Esquema 20),⁶³ mediante un acoplamiento de Stille

62- (a) Delera, A. R.; Reischl, W.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.

(b) Maynard, D. F.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763.

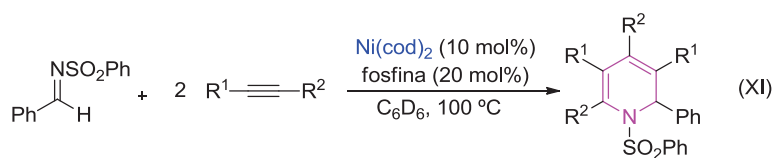
63- Kobayashi, T.; Hatano, S.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4349.

catalizado por paladio seguido de reacción con la metanosulfonamida.



Esquema 20: Síntesis de 1,2-dihidropiridinas que requieren catalizadores metálicos.

El grupo de Ogoshi sintetizó derivados de 1,2-dihidropiridinas de una reacción catalizada por un complejo de níquel (ec. XI).⁶⁴

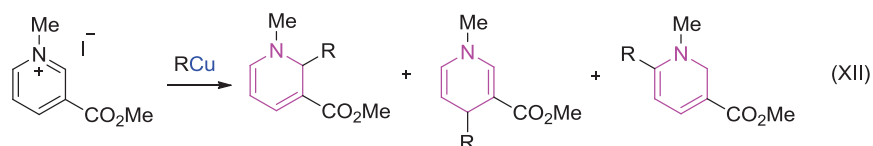


Por otra parte, la adición de organocupratos a sales de N -alquil y N -acilpiridinio constituye una de las estrategias más estudiadas para la síntesis de dihidropiridinas. El grupo de Bosch⁶⁵ estudió diferentes

64- Ogoshi, S.; Ikeda, H.; Kurosawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4930.

65- (a) Bennasar, M. L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 585. (b) Bennasar, M.-L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9275.

organocupratos no aromáticos con sales del tipo 3-acil-N-alkilpiridinio. El uso de este tipo de nucleófilo permite la preparación de diversas 1,2- y 1,4-dihidropiridinas con grupos aceptores de electrones en las posiciones 3 y 5 (ec. XII)

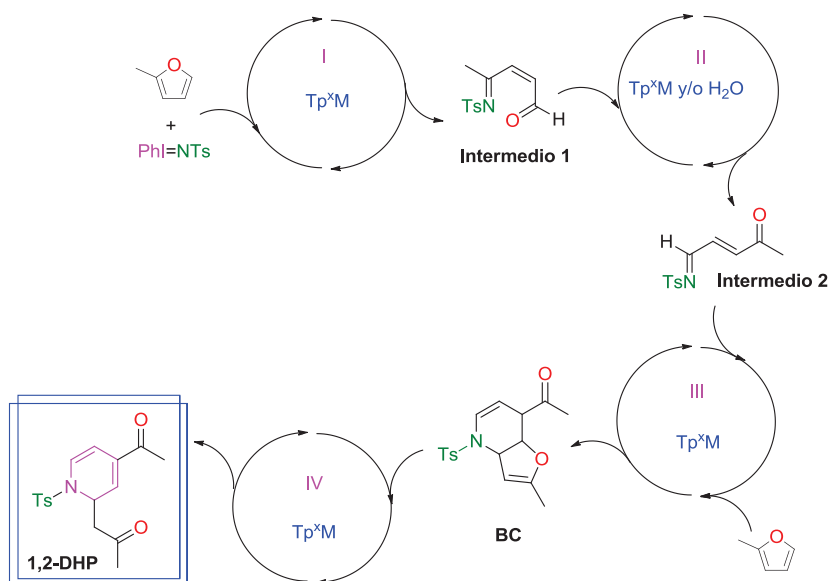


Recientemente nuestro grupo de investigación ha descrito un método de síntesis selectivo hacia 1,2-dihidropiridinas N-sustituidas a partir de furanos, catalizado por complejos de tipo Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$), siendo el más efectivo el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Esta reacción está compuesta por cuatro ciclos catalíticos consecutivos que se muestran en el Esquema 21.⁶⁶ El primero consiste en la aziridinación del furano, con posterior apertura de la aziridina, originando un imino-aldehído **Intermedio 1**. En el segundo ciclo se produce la isomerización del imino-aldehído para la obtención de la imino-cetona **Intermedio 2**. En el tercer ciclo la imino-cetona reacciona con la segunda molécula de furano, mediante una reacción de aza-Diels Alder con demanda electrónica inversa, generando un compuesto bicíclico, del que a través de un proceso de eliminación/adición de hidrógeno se produce finalmente la 1,2-dihidropiridina. Este último paso está catalizado por centros ácidos.

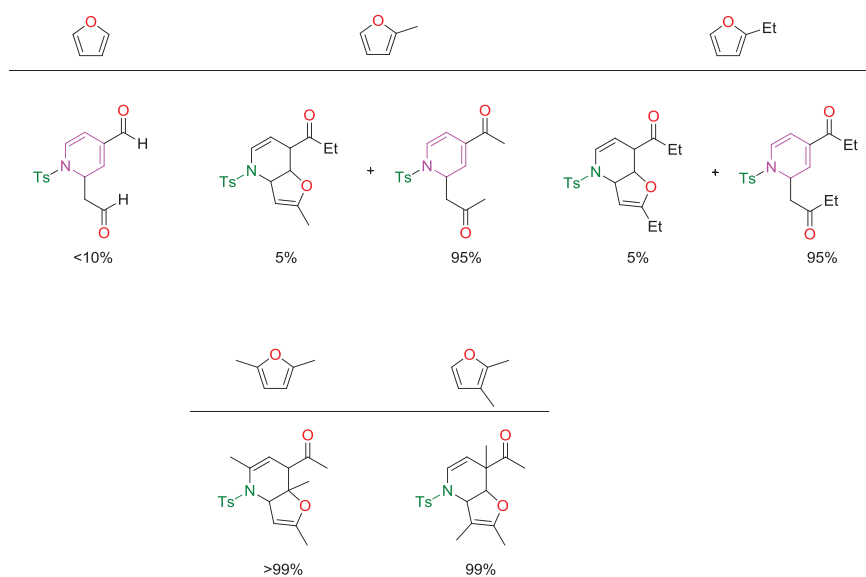
El Esquema 22 muestra los compuestos originados a partir de distintos furanos. En algunos casos la reacción se detiene en el biciclo intermedio (**BC**), mientras que en otros se observa mezclas de dicho intermedio y la

66- Fructos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600.

1,2-dihidropiridina (**1,2-DHP**). No obstante, el tratamiento con alúmina



Esquema 21: Síntesis de 1,2-dihidropiridinas a partir de furanos catalizada por complejos de cobre y plata.



Esquema 22: Reactividad de diferentes furanos con $PhI=NTs$ en presencia de $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ como catalizador.

induce dicha transformación de **BC** en **1,2-DHP** de manera rápida y cuantitativa.

8- Compuestos con enlaces nitrógeno-nitrógeno: las aminimidas.

El enlace nitrógeno-nitrógeno es uno de los más frecuentes en química de heterocíclicos. Asimismo, son numerosos los productos naturales que en su esqueleto tienen algún enlace nitrógeno-nitrógeno, identificándose más de 200 hasta el año 2013.⁶⁷ Debido a su implicación con la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, a continuación se presenta una breve descripción de un tipo de compuesto que contiene uno de estos enlaces nitrógeno-nitrógeno, con la particularidad de la existencia de una separación formal de cargas: las aminimidas.

Las aminimidas son iones dipolares de fórmula general $R_3N^+-N^-R$. La primera aminimida fue preparada en 1930 por Curtius mediante la reacción de sulfonil azidas con piridina, aunque fueron formuladas de manera incorrecta como derivadas de 2-, 3-, y 4-aminopiridina.⁶⁸ No fue hasta 1947 cuando se demostró la verdadera naturaleza de las aminimidas.⁶⁹ Algunos años después se describió la síntesis de aminimidas diseñadas a partir de 1,1-dimetilhidrazina. Este método evitaba el empleo de azidas y provocó un auge en el estudio de estos compuestos.⁶⁹ Existen varios tipos de aminimidas dependiendo de la procedencia del fragmento aniónico: carboxiamida ($-\text{CON}^-\text{N}^+$), sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{N}^-\text{N}^+$), cianamida ($\text{N}=\text{CN}^-\text{N}^+$) y nitroamida ($\text{NO}_2\text{N}^-\text{N}^+$).

67- Blair, L. M.; Sperry, J. J. *Nat. Prod.* **2013**, 76, 794.

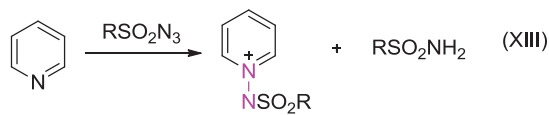
68- (a) Curtius, T. J. *Prakt. Chem.* **1930**, 125, 303. (b) Curtius, T.; Rissom, J. J. *Prakt. Chem.* **1930**, 125, 311. (c) Curtius, T.; Kraemer, G. J. *Prakt. Chem.* **1930**, 125, 323. (d) Curtius, T.; Vorbach, K. J. *Prakt. Chem.* **1930**, 125, 340. (e) Curtius, T.; Bottler, H.; Raudenbusch, W. J. *Prakt. Chem.* **1930**, 125, 380.

69- McKillip, W. J.; Sedor, E. A.; Culbertson, B. M.; Wawzonek, S. *Chem. Rev.* **1973**, 3, 255.

8.1. Síntesis de Aminimidaz.

Reacción de azidas ácidas con aminas.

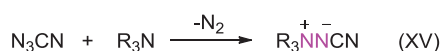
Derivadas de sulfonilos: Las sulfonil azidas reaccionan con derivados de la piridina para formar piridina-1-sulfonimidaz (ec. XIII).⁶⁹



Acil y ciano derivados: La preparación de aminimidaz procedente de acil azidas y aminas fue descrita en 1964 por el grupo de Moritz (ec. XIV).⁷⁰



La cianoazida reacciona con diferentes alquil-aminas para dar las correspondientes trialquil-aminas cianoimidaz. (ec. XV).⁷¹



Preparación a partir de hidrazidas.

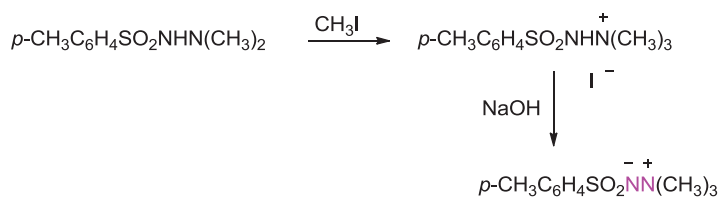
Sulfonil derivadas: Las aminimidaz con grupos sulfonilos generalmente se sintetizan a partir de sulfonilhidrazidas (Esquema 23).⁷²

Acil y ciano derivados: Un número apreciable de acilaminimidaz se han preparado a partir de acilhidrazidas mediante una reacción similar a la

70- Hafner, K.; Zinser, D.; Moritz, K-L. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1733.

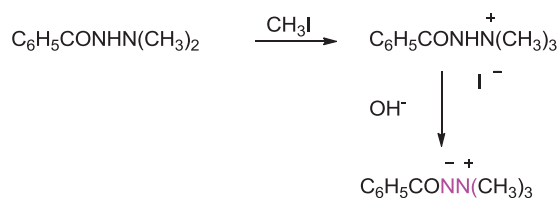
71- Marsh, F. D.; U. S. Patent 3,624,256. *Chem. Abst.* **1972**, 76, 45621.

72- (a) Wawzonek, S.; Meyer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2918. (b) Berry, R. W. H.; Brocklehurst, P. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2264.



Esquema 23: Síntesis de sulfonil-aminimidas a partir de hidrazidas.

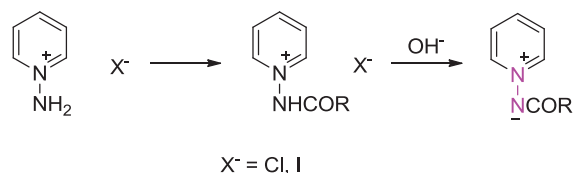
descrita con anterioridad.⁷³ Las dialquilhidrazinas necesarias para esta preparación se obtienen a partir de la reacción que tiene lugar entre un anhídrido⁷⁴ o cloruro de ácido⁷⁵ con una hidrazina 1,1-disustituída (Esquema 24).



Esquema 24: Síntesis de acil-aminimidas a partir de hidrazidas.

Preparación a partir de de sales de hidrazinio.

Los haluros 1-aminopiridinio se transforman en el correspondiente



Esquema 25: Síntesis de acilaminimidas a partir de haluros de hidrazinio.

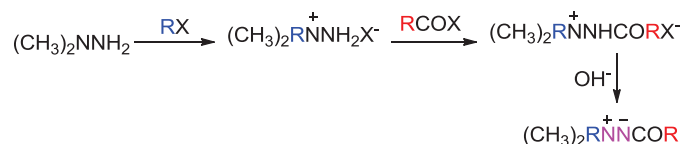
73- Hinman, R. L.; Flores, M. C. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 660.

74- Wawzonek, Yeakey, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5718.

75- Sedor, E. A.; Freis, R. E.; Richards, H. J. *Org. Prep. Proc.* **1970**, 2, 275.

derivado acilamino y generar la aminimida cuando se tratan con acético anhídrido o clorobenceno en medio alcalino.

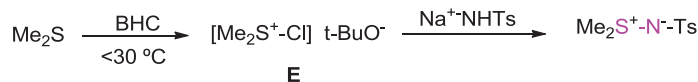
Las trialquilamina-acilamidas han sido sintetizadas de manera similar, a partir de haluros de 1-alkil-1,1-dimetilhidrazinio.^{76,77}



Esquema 26: Síntesis de trialquilamina-acilimidas a partir de haluros de hidrazinio.

A partir de un nitreno libre.

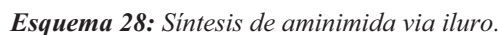
En 1972, Swernm, Ikeda y Whitfield⁷⁸ propusieron una síntesis general de iluros. Las sulfiliminas se sintetizaron a partir de tioéteres con *t*-butil hipoclorito (BHC) a baja temperatura, generando un par iónico (Esquema 27, E). El tratamiento de éste con sulfonamidas sódicas condujo a la correspondiente sulfilimina.



Esquema 27: Síntesis de sulfilimina.

Mediante una ruta similar puede obtenerse el producto análogo de aminimida:

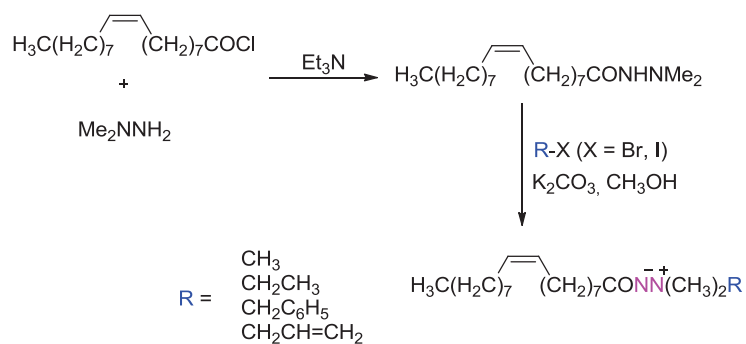
-
- 76- (a) Kameyara, E.; Minnegishi, Y.; Kuwamura, T. *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1968**, 71, 1671. (b) Kameyara, E.; Minnegishi, Y.; Kuwamura, T. *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 46787k.
 77- Kameyara, E.; Minnegishi, Y.; Kuwamura, T. *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 45292z.
 78- Swern, D; Ikeda, I.; Whitfield, G. F. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 26, 2635.



CC(=O)OC(=O)C(O)C + R-NH2 + R-epoxide $\xrightarrow[\text{R-OH}]{\begin{matrix} 20\text{ }^{\circ}\text{C}, 2\text{h} \\ 40\text{ }^{\circ}\text{C}, 48\text{h} \end{matrix}}$ CC(=O)OC(=O)C(O)C-P(=O)(R)(R)-N(R)-R

En 2006 Hart y colaboradores describieron la obtención de aminimidas a partir del ácido oleico.⁸⁰ El tratamiento del cloruro oleico con la N,N-dimetilhidrazina junto con un haluro de alquilo da lugar a la formación de la correspondiente aminimida.

80- Oba, G.; Coleman, B. E.; Hart, D. J.; Zakin, J.; Zhang, Y.; Kawaguchi, Y.; Talmon Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10193.



Esquema 30: Síntesis de aminimidas derivadas del ácido oleico

Objetivos generales.

Sobre la base de los precedentes bibliográficos expuestos en esta Introducción, los objetivos planteados para su estudio en esta Tesis Doctoral son los siguientes

- ♣ Estudios mecanísticos para la reacción de transferencia de nitrenos catalizada por complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).
- ♣ Síntesis de nuevas 1,2-dihidropiridinas mediante el uso de dos furanos distintos siguiendo la estrategia de adición de grupos NTs con catalizadores del tipo Tp^xCu .
- ♣ Estudio de la adición de grupos nitreno a aminas catalizada por complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

Capítulo I

*Estudios mecanísticos de aziridinación de
olefinas*

II. Resultados y Discusión

9- Consideraciones previas.

Como se ha indicado en la Introducción de esta Memoria, el mecanismo de formación de aziridinas a través de procesos catalíticos basados en la transferencia de un grupo nitreno desde un centro metálico se encuentra aún sujeto a controversia. De manera general, el estado del arte de esta reacción desde el punto de vista mecanístico puede resumirse como sigue. Diversos autores han propuesto la implicación de intermedios de tipo metalonitreno con una configuración electrónica de tipo singlete a los que se ha asociado un proceso de transferencia concertado. Otro grupo de autores se han decantado por un mecanismo por pasos asociado a la intervención de metalonitrenos con una configuración electrónica de tipo triplete. Estas propuestas se han basado en la existencia de datos experimentales que, en la mayoría de los casos, se corresponden con los mostrados en el Esquema 12 de la Introducción, si bien no es frecuente encontrar suficientes evidencias en un mismo estudio. La variabilidad de las pruebas mecanísticas descritas hasta ahora es tan diversa que es habitual encontrar en la bibliografía la aseveración de que el mecanismo de la reacción de aziridinación de olefinas mediante esta metodología es extraordinariamente dependiente de la naturaleza del catalizador y de la olefina empleada, no siendo posible tener una interpretación general.

A la vista de lo anterior, se planteó en esta primera fase de esta Tesis Doctoral llevar a cabo un estudio exhaustivo con diversos catalizadores basados en cobre y plata, que contienen ligandos del tipo trispirazoliborato (Tp^x , Figura 13), en una serie de reacciones como las que se comentaron en el Esquema 12 de la Introducción. Asimismo, conviene recordar que estos complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) ya han sido descritos previamente por nuestro grupo de investigación como catalizadores para reacciones de aziridinación de olefinas y de funcionalización de enlaces C-H mediante transferencia de nitrenos.^{!Error!}

Marcador no definido.⁸¹ En este Capítulo se presentan los resultados obtenidos de este estudio, que se complementan con cálculos computacionales llevados a cabo en el grupo del Prof. Feliu Maseras en el Instituto Catalán de Investigaciones Químicas de Tarragona.

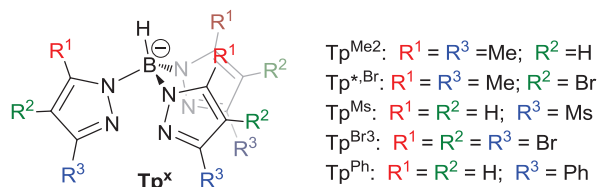


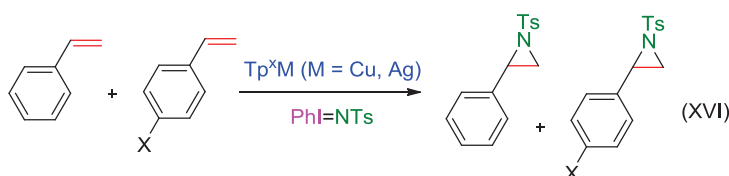
Figura 13: Complejos metálicos Tp^xM (Cu, Ag) empleados en este Capítulo.

10- Estudios experimentales.

10.1- Experimentos de competición de aziridinación de estirenos *p*-sustituídos.

En uno de los primeros trabajos de nuestro grupo de investigación se llevó a cabo un estudio de reacciones aziridinación de mezclas de estireno y estirenos *p*-sustituídos en presencia del complejo $Tp^{Me_2}Cu(C_2H_4)$.^{Error!}

Marcador no definido.^b Como continuación del mismo, se ha llevado a cabo un estudio completo (ec. XVI) con seis complejos de fórmula general Tp^xM ($M = Cu, Ag$), siendo los ligandos Tp^x los que aparecen en la Figura 13. Si



bien esos complejos se han aislado como aductos de 18 electrones de

81- Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, 27, 4126.

fórmula Tp^xML (L = acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona), en la discusión de resultados se hará referencia, por claridad, a la unidad Tp^xM como el catalizador empleado, dado que el ligando L se disocia antes de comenzar el ciclo catalítico.⁸²

De manera general, la reacción de aziridinación se llevó a cabo con una cantidad catalítica del complejo metálico, $\text{PhI}=\text{NTs}$ como el precursor nitrénico y una mezcla de estireno y el correspondiente estireno *p*-sustituido, en una proporción respectiva de 1:20:50:50. Se emplearon estirenos con sustituyentes electrón-donadores tales como -Me, -OMe, -Ph y otros con sustituyentes desactivantes como -NO₂, -F y -Cl. Tras finalizar la reacción, tras toda una noche de agitación a temperatura ambiente, se evaporaron los volátiles y el residuo se investigó mediante Resonancia

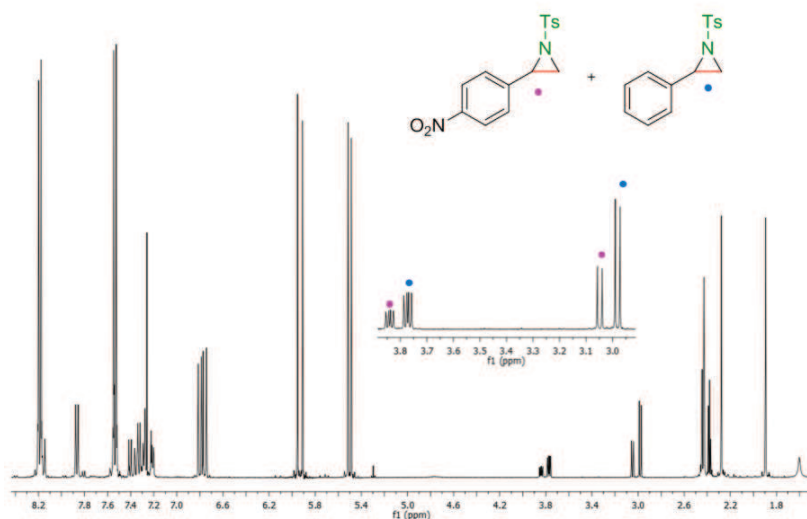


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción que contiene aziridinas del estireno y del 4-nitroestireno

Magnética Nuclear de protón. La Figura 14 muestra el espectro

82- Muñoz-Molina, J. M.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Belderráin, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2458.

correspondiente a una reacción de competición entre estireno y 4-nitroestireno, en presencia del catalizador $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$. La relación respectiva de integrales proporciona de manera directa la reactividad relativa de las dos olefinas.

Siguiendo el procedimiento anterior, se llevó a cabo una serie de 36 experimentos distintos a partir de los cuales se obtuvo la reactividad relativa entre este grupo de siete estirenos usando seis catalizadores. La Tabla 1 recoge los valores encontrados de dicha reactividad relativa, de los que pueden extraerse algunas tendencias. En primer lugar, y como era esperable, todos los estirenos con grupos donadores de densidad electrónica favorecen la reacción de aziridinación. Por el contrario, la presencia de grupos formalmente atractores de densidad electrónica originó diversos resultados: en algunos casos se observó una reactividad inferior a la del estireno no sustituido mientras que en otros la reactividad era similar o incluso superior a la de aquel.

Tabla 1: Valores de reactividad relativa (k_X/k_H) de estirenos *p*-sustituídos en reacciones de competición de aziridinación.

Catalizador	OMe	Me	Cl	Ph	F	NO ₂	H
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$	2.10	1.44	1.11	1.38	1.03	1.00	1.00
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$	2.31	1.46	1.06	1.41	0.89	0.90	1.00
$\text{Tp}^{\text{Me}_5}\text{Cu}$	1.78	1.57	1.06	1.33	1.08	0.96	1.00
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$	2.18	1.38	0.87	1.25	1.00	0.82	1.00
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$	3.06	1.57	1.00	1.42	0.75	0.60	1.00
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ag}$	3.20	1.48	0.90	1.73	0.84	0.75	1.00

Condiciones de reacción: 0.01 mmoles de Tp^xM ; 0.2 mmol de PhI=NTs ; 0.5 mmoles de estireno; 0.5 mmoles de estireno *para*-sustituido; 10 mL de CH_2Cl_2 como disolvente; temperatura ambiente; toda una noche de agitación.

Como se puede observar, los valores de k_X/k_H son superiores a la unidad cuando el estireno *para*-sustituido posee grupos donadores de densidad electrónica tales como OMe o Me. Esta tendencia se observa

tanto con catalizadores de cobre como con los de plata. En el caso del grupo NO_2 , que retira densidad electrónica, se aprecia, de manera general, mayor cantidad de la aziridina que proviene del estireno sin sustituir.

En una primera aproximación se procedió al ajuste de los datos experimentales obtenidos con la ecuación de Hammett:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho^+ \sigma^+$$

Sin embargo, el ajuste con la escala de σ^{+39} fue bastante pobre en todos los casos, observándose una mayor dispersión, en relación al esperado ajuste lineal, de los valores correspondientes a los estirenos con grupos aceptores de densidad electrónica. A modo de ejemplo, la Figura 15 muestra la representación gráfica de dicho ajuste con el catalizador $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$, que proporciona un parámetro de regresión R^2 de tan solo 0.788.

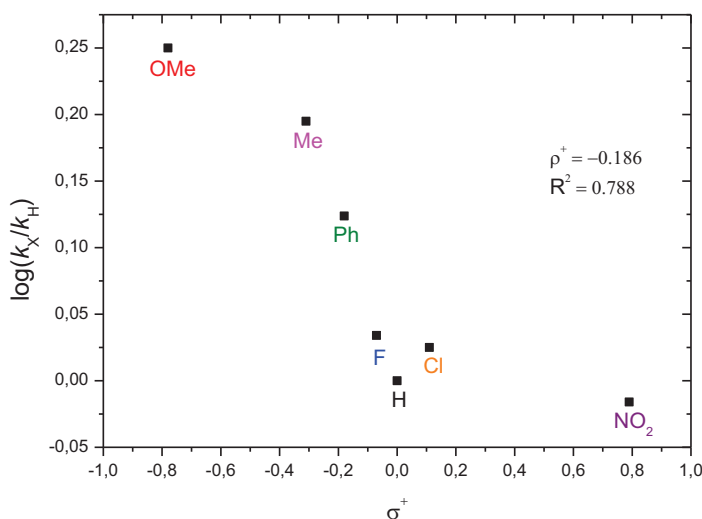


Figura 15. Representación gráfica de $\log(k_X/k_H)$ vs σ^+ con $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ como catalizador.

En la sección de Métodos Experimentales se incluyen todos estos ajustes

para los seis catalizadores empleados, a partir de los cuales pueden extraerse los valores de ρ^+ así como los coeficientes de regresión que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Valores de ρ^+ y R^2 obtenidos por ajuste de los datos de la Tabla 1 a la ecuación de Hammett.

Catalizador	ρ^+	R^2
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$	-0.236	0.788
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$	-0.259	0.686
$\text{Tp}^{\text{Me}}\text{Cu}$	-0.186	0.788
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$	-0.274	0.797
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$	-0.444	0.818
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ag}$	-0.391	0.736

Una vez descartada la ecuación de Hammett anterior, se procedió al ajuste de los datos experimentales mediante una versión de la misma que incluye dos componentes, que se corresponden con una contribución polar y otra radicalaria, conocida como ecuación de Hammett de doble parámetro:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$$

En el trabajo previo de nuestro grupo anteriormente mencionado^{Error!} se observó que la reactividad relativa de los estirenos empleados podía ajustarse a este tipo de ecuación. Con posterioridad, Che y colaboradores emplearon la misma ecuación a los resultados obtenidos en reacciones de transferencia de grupos nitreno desde centros de rutenio, si bien en condiciones estequiométricas.²¹ Para dicho ajuste se necesita, además de la escala de σ^+ ya mencionada, una de $\sigma^\bullet$. Las tres escalas más completas de esta última son las de Ji,⁴¹ Jackson⁴² y Fisher,⁴³ que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Escalas de $\sigma^\bullet$ empleadas en este trabajo.

X	$\sigma^\bullet_{\text{Ji}}$	$\sigma^\bullet_{\text{Jackson}}$	$\sigma^\bullet_{\text{Fisher}}$
OMe	0.23	0.42	-0.12
Me	0.15	0.39	-0.02
Ph	0.47	0.42	0.12
F	-0.02	0.12	-0.25
H	0.00	0.00	0.00
Cl	0.22	0.18	0.08
NO₂	0.36	0.76	0.27

El ajuste de los datos experimentales de la Tabla 1 a la ecuación de doble parámetro se realizó mediante regresión múltiple empleando el programa Origin 6.0, y empleando las tres escalas mencionadas de $\sigma^\bullet$. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 4, y señalan sin ninguna duda un mejor ajuste cuando se emplea la escala de Jackson, con valores de R^2 en el rango 0.918-0.966. Una vez obtenidos los valores de ρ^+ y $\rho^\bullet$ es posible obtener una representación gráfica en la que se enfrenten los valores de $\log(k_X/k_H)$ procedentes de los experimentos de competición frente a aquellos que se calculen a partir de la ecuación de doble parámetro empleando las escalas de σ^+ y $\sigma^\bullet$ (siendo esta última la de Jackson) así como los valores de ρ^+ y $\rho^\bullet$ proporcionados en la regresión múltiple. A modo de ejemplo, la Figura 16 muestra dicha representación gráfica para el caso en el que el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ actúa como catalizador. Como puede observarse, la correlación es aceptable, con los grupos donadores de densidad electrónica en la parte derecha de la gráfica. El valor asociado al experimento que hace uso de la olefina con un grupo nitro aparece a la izquierda, mientras que los que tienen un halógeno (F, Cl) están cercanos al del estireno sin sustituir, pero por encima de éste.

Tabla 4: Ajuste de los datos experimentales de la Tabla 1 a la ecuación de Hammett de Doble Parámetro.

	$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Me}_3}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$	$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ag}$	
ρ^+	-0.22±0.04	-0.28±0.05	-0.20±0.04	-0.28±0.05	-0.47±0.07	-0.42±0.06	Escala
$\rho^\bullet$	0.29±0.12	0.37±0.14	0.20±0.11	0.20±0.15	0.41±0.19	0.53±0.16	
R^2	0.869	0.874	0.840	0.860	0.910	0.927	
ρ^+	-0.25±0.02	-0.31±0.04	-0.22±0.02	-0.31±0.03	-0.49±0.07	-0.47±0.06	Escala
$\rho^\bullet$	0.27±0.04	0.31±0.08	0.21±0.04	0.24±0.05	0.30±0.14	0.41±0.12	
R^2	0.966	0.931	0.966	0.965	0.918	0.931	
ρ^+	-0.29±0.07	-0.39±0.06	-0.24±0.06	-0.33±0.08	-0.61±0.06	-0.56±0.09	Escala
$\rho^\bullet$	0.36±0.19	0.54±0.19	0.25±0.17	0.26±0.22	0.71±0.18	0.73±0,25	
R^2	0.827	0.910	0.821	0.850	0.962	0.913	

La correlación que aparece en la Figura 16 es similar a la observada con la serie de seis catalizadores, y cuyas gráficas se recogen en la sección de Métodos Experimentales de este Capítulo. En cualquier caso, cualquiera de las tres escalas proporciona una misma información en lo que a los valores de ρ^+ y $\rho^\bullet$ se refiere: la contribución polar es siempre negativa mientras que la radicalaria lo es en signo positivo. La primera oscila entre -0.22 y -0.31 para los cuatro catalizadores de cobre, y aumenta, en valor absoluto, hasta 0.47-0.49 para los dos de plata. En lo que a la contribución radicalaria se refiere, los valores de $\rho^\bullet$ obtenidos son

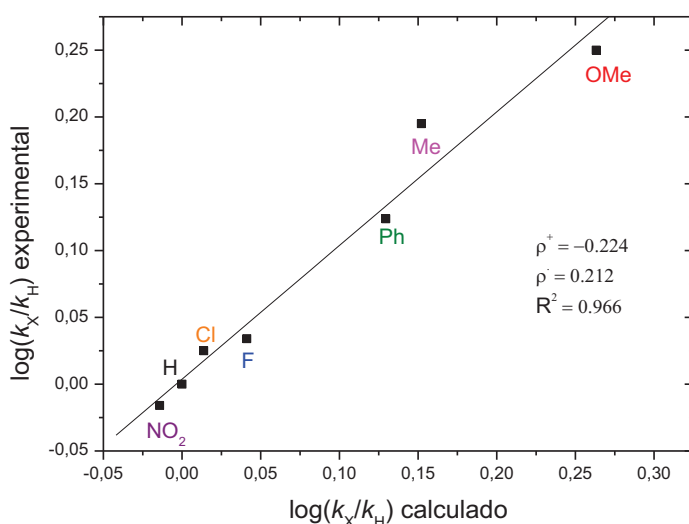


Figura 16. Representación gráfica de $\log(k_X/k_H)_{\text{experimental}}$ vs $\log(k_X/k_H)_{\text{calculado}}$ (escala de Jackson) con $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ como catalizador.

siempre positivos, y todos ellos se encuentran en el rango 0.21-0.41, tanto para los de cobre como para los de plata. Este valor es muy similar al obtenido por Yasui y Majima⁸³ para la reacción de oxidación radicalaria de triarilfosfinas ($\rho^\bullet = 0.33$) en un proceso en el que se ha propuesto la

83- Yasui, S.; Tojo, S.; Majima, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1276.

existencia de una especie radical que soporta al electrón en el átomo anexo al anillo aromático. Los datos experimentales apuntan, por tanto, a la aparición de una cierta distribución de carga positiva en el carbono bencílico, así como de una especie radicalaria ubicada en el mismo carbono. Ello explicaría la secuencia de reactividades relativas observadas en este sistema catalítico. Así, los sustituyentes donadores de densidad electrónicas estabilizarían el carbocatión bencílico, a la vez que desfavorecerían el radical en la misma posición. Los grupos que retiran densidad electrónica originarían un efecto contrario, siendo la reactividad observada una consecuencia de la combinación de ambos efectos.

La Tabla 5 presenta, además de los valores ya mencionados de ρ^+ y $\rho^\bullet$, el denominado parámetro relativo $\rho^+/\rho^\bullet$, propuesto por Jiang y Ji,⁴⁰ y que se corresponde con el cociente de ambos, en valor absoluto. A la serie de complejos de cobre y plata con ligandos Tp^x se le ha añadido el CuI a efectos de comparación, como ejemplo de las sales simples de cobre empleadas por Evans en los trabajos de referencia de este tipo de transformaciones.¹⁷

Tabla 5: Valores de ρ^+ , $\rho^\bullet$ (escala Jackson) y $\rho^+/\rho^\bullet$ obtenidos usando la ecuación de Hammett de doble parámetro.

Catalizador	ρ^+	$\rho^\bullet$	$\rho^+/\rho^\bullet$
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$	-0.250±0.024	0.272±0.045	0.919
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$	-0.314±0.043	0.309±0.082	1.016
$\text{Tp}^{\text{Me}}\text{Cu}$	-0.224±0.021	0.212±0.040	1.056
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$	-0.318±0.030	0.248±0.057	1.282
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ag}$	-0.475±0.065	0.416±0.122	1.141
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$	-0.499±0.074	0.307±0.140	1.625
CuI	-0.283±0.014	0.172±0.019	1.647

Es bien sabido que una forma de evaluar de manera cuantitativa la densidad electrónica en un centro metálico hace uso de la frecuencia de vibración de ligando carbonilo unidos al mismo. Como quiera que dichos valores han sido descritos para una serie de complejos $Tp^xM(CO)$ ($M = Cu, Ag$),⁸⁴ se ha comparado dicha frecuencia con los valores del parámetro relativo.

La Figura 17 muestra la representación gráfica de $\rho^+/ \rho^\bullet$ frente a $\nu(CO)$, que proporciona una correlación lineal con un ajuste bastante bueno. Asimismo, se ha procedido a la comparación de dicho parámetro con los valores de $E^0_{1/2}$ del par $Cu(I)/Cu(II)$ que fueron determinados en nuestro grupo de investigación en un trabajo anterior (Figura 17).⁸⁴ La

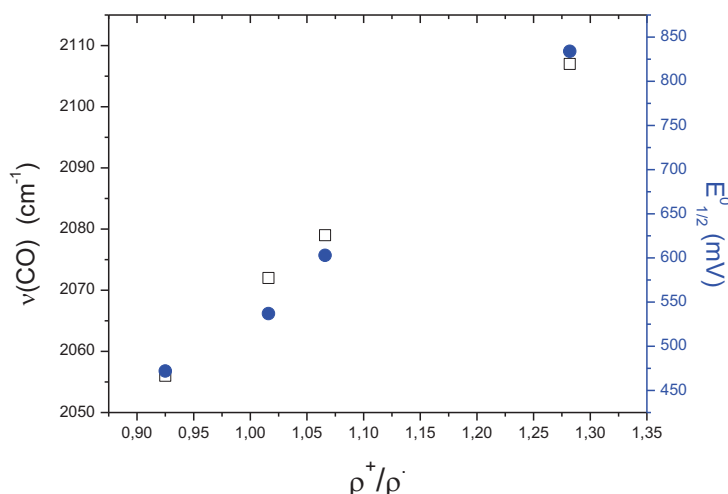


Figura 17. Representación de $\rho^+/\rho^\bullet$ vs $\nu(CO)$ y $E^0_{1/2}$ para la serie de catalizadores Tp^xCu .

interpretación que se da a ambas dependencias es la siguiente: la contribución polar es mayor en los centros pobres en electrones (mayor $\nu(CO)$), pues en ese sentido aumenta la dificultad para oxidar el mismo de

84- Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428.

Cu(I) a Cu(II). Ello es equivalente a proponer que la contribución radicalaria aumenta cuando disminuye el potencial redox y es más fácil alcanzar el estado de oxidación +2.

A efectos comparativos, se decidió estudiar la reacción de competición para la ciclopropanación de estirenos *para*-sustituídos (ec. XVII) catalizada por varios complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$, siendo los ligandos elegidos Tp^{Me_2} , $\text{Tp}^{*,\text{Br}}$ y Tp^{Br_3} , que inducen un efecto estérico similar en el hueco catalítico pero una densidad electrónica sensiblemente diferente en el centro metálico. La Tabla 6 muestra los valores de reactividad relativa obtenidos mediante un procedimiento similar al ya comentado para la reacción de aziridinación (véase la sección de Material y Métodos Experimentales).

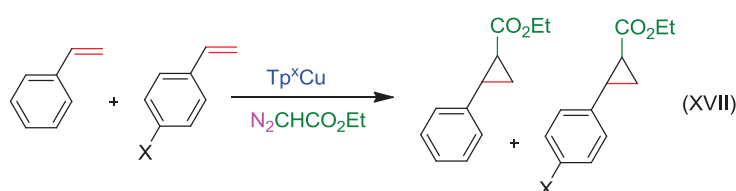


Tabla 6: Valores de reactividad relativa (k_X/k_H) de estirenos *para*-sustituídos en la reacción de ciclopropanación con diazoacetato de etilo en presencia de complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ como catalizador.

X	$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$	$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$
OMe	1.55	1.60	1.60
Me	1.60	1.50	1.50
Cl	0.85	0.76	0.76
F	1.00	0.84	0.84
NO ₂	0.51	0.39	0.39
H	1.00	1.00	1.00

Condiciones de reacción: 0.01 mmoles de $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$; 0.2 mmol de EDA; 0.5 mmoles de estireno; 0.5 mmoles de estireno *para*-sustituído; 10 mL de CH_2Cl_2 como disolvente; temperatura ambiente; toda una noche de agitación.

En este caso el ajuste de los valores experimentales a la ecuación de Hammett clásica usando la escala de σ^+ proporciona ya de por sí una buena correlación. No obstante, a efectos comparativos, se ha llevado a cabo el ajuste con la ecuación de doble parámetro. La Tabla 7 contiene los valores obtenidos a partir de ambos ajustes, de donde puede deducirse que esta reacción apenas cuenta con componente radicalaria, pues los valores apenas sufren modificación empleando una u otra escala. No obstante, si se desea dar alguna explicación a tan pequeña contribución, habría que recurrir a la existencia de un paso asincrónico en la interacción metalocarbena-olefina que, aun siendo concertada, encuentra una pequeña diferencia entre la formación del primer enlace carbono-carbono y el segundo, como ha propuesto recientemente el grupo de Echavarren.⁸⁵

Tabla 7: Ajuste de los valores de la Tabla 6 a las ecuaciones de Hammett clásica y de doble parámetro.

Catalizador	$\log(k_K/k_H) = \rho^+ \sigma^+$		$\log(k_K/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$			
	ρ^+	R^2	ρ^+	$\rho^\bullet$	R^2	$ \rho^+/\rho^\bullet $
Tp^{Me2}Cu	-0.334	0.898	-0.333	0.007	0.898	47.5
Tp^{*,Br}Cu	-0.618	0.988	-0.623	0.022	0.989	28.3
Tp^{Br3}Cu	-0.415	0.916	-0.406	-0.048	0.918	8.45

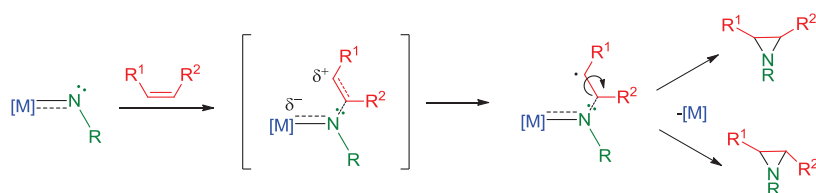
Por lo tanto, como resumen de esta sección, puede concluirse que los experimentos de competición con estirenos *para*-sustituidos apuntan hacia la intervención de especies radicalarias en la ruta mecanística de formación de aziridinas mediante la transferencia de grupos nitreno desde centros metálicos de cobre y plata.

85- Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Hog, D. T.; Martín, N. J. A.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 141.

10.2- Estudio de la estereoespecificidad de la reacción de aziridinación.

Un segundo tipo de experimentos frecuentemente empleado para proporcionar información sobre el mecanismo de esta transformación se basa en el uso de olefinas con geometría definida (*Z* o *E*), con distintos sustituyentes. Como se ha mencionado en la Introducción, los trabajos existentes en la bibliografía suelen asociar la observación del mantenimiento de la geometría inicial de la olefina en la aziridina final (*Z* a *cis* o *E* a *trans*) con un proceso concertado (Esquema 12). Alternativamente, se han propuesto rutas mecanísticas en las que la transferencia del grupo nitreno desde el metal a la olefina tiene lugar en varios pasos cuando en los estudios de estereoespecificidad se ha observado un cambio de geometría, de manera parcial o total, desde la olefina a la aziridina.^{17b,86}

La observación de inversión, en mayor o menor grado, de la geometría suele asociarse a procesos radicalarios, en los que en primer lugar se forma un enlace C-N y antes de que se forme el segundo enlace tiene lugar la rotación a lo largo del enlace carbono-carbono (Esquema 31). En general, en los sistemas con este tipo de mecanismo, las olefinas con geometría *trans* sufren una inversión parcial o total de la configuración, originando las *cis*-aziridinas, que son las más favorables desde el punto de

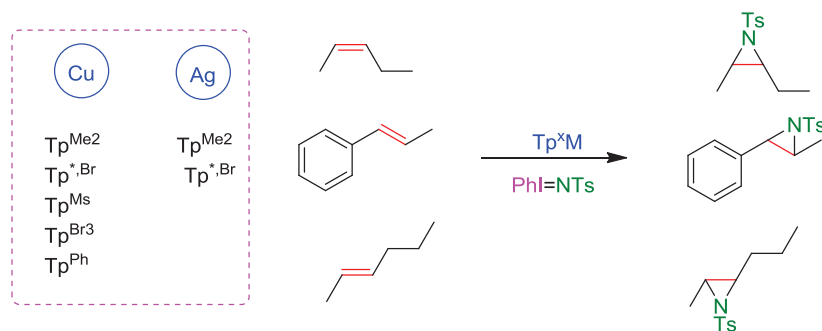


Esquema 31. Formación de aziridinas con pérdida de la estereoespecificidad: mecanismo por pasos.

86- Zhang, W.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 425.

vista termodinámico.⁸⁷ Sin embargo, los ejemplos descritos en la bibliografía suelen realizar este tipo de propuestas sobre la base de un número reducido de ejemplos (en algunos casos, de un único experimento).

Con el objetivo de adquirir una cantidad suficiente de datos experimentales para proponer un mecanismo fiable, se ha llevado a cabo un estudio sobre la estereoespecificidad de la reacción de aziridinación con las olefinas *Z*-2-penteno, *E*- β -metilestireno y *E*-2-hexeno, catalizada por una serie de complejos metálicos del tipo Tp^xM ($M = Cu, Ag$, Esquema 32). De manera significativa, en todos los casos se observó el mantenimiento de la geometría inicial, es decir, la reacción de aziridinación de estos sustratos puede considerarse estereoespecífica.



Esquema 32: Aziridinación de *Z*-2-penteno, *E*- β -metilestireno y *E*-2-hexeno catalizada por los complejos Tp^xM ($M = Cu, Ag$) que se muestran.

La asignación de la geometría de la aziridina se ha realizado mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón, siendo el valor de la constante de acoplamiento entre los dos núcleos de hidrógeno del anillo de la aziridina la herramienta fundamental para tal asignación, que en algunos casos ha requerido del uso de experimentos de irradiación selectiva. En el

87- (a) Ibuka, Y.; Mimura, N.; Ohno, H.; Nakai, K.; Akaji, M.; Habashita, H.; Tamamura, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2982. (b) Ibuka, T.; Mimura, N.; Aoyama, H.; Akaji, M.; Ohno, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 999.

caso del *E*-2-hexeno se irradió el grupo metilo unido al anillo de aziridina, lo que origina que el H unido al mismo carbono que soporta el metilo aparezca como un doblete con $^3J = 4.3$ Hz correspondiente al acoplamiento de los dos hidrógenos de la aziridina. Este valor está de acuerdo con una geometría *trans*, ya que para una de tipo *cis* dicho valor sería aproximadamente de 7-8 Hz. El mismo procedimiento aplicado a la reacción con *E*- β -metilestireno condujo a un resultado similar, con un valor de $^3J = 4.3$ Hz. Por el contrario, la constante de acoplamiento entre los dos hidrógenos del anillo de aziridina procedente del *Z*-2-penteno es de 7.5 Hz, que se corresponde con una geometría *cis*.

La Figura 18 muestra el espectro de RMN de protón del crudo de reacción de la reacción de aziridinación del *Z*-2-penteno, donde se puede observar claramente las señales de los protones de la aziridina y la existencia de un único isómero.

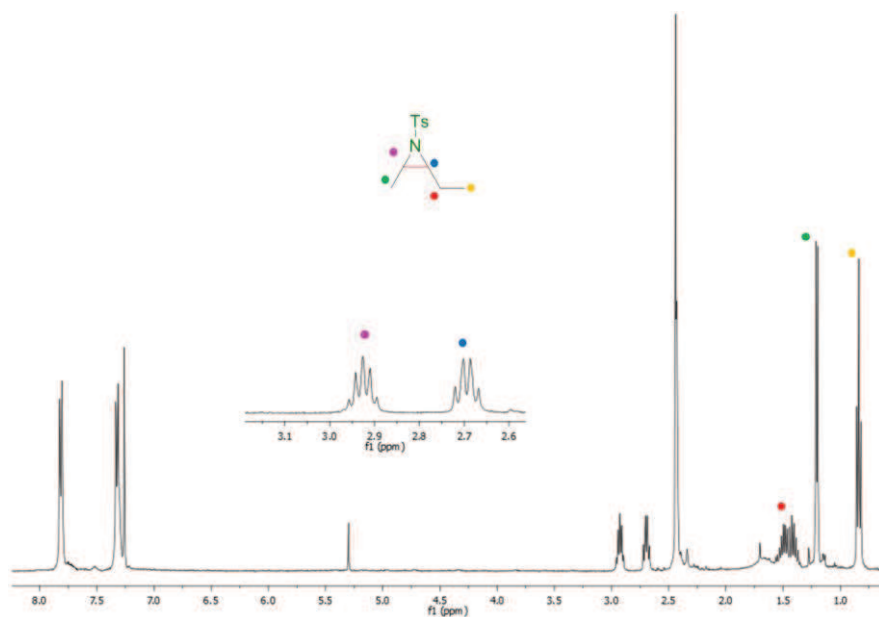
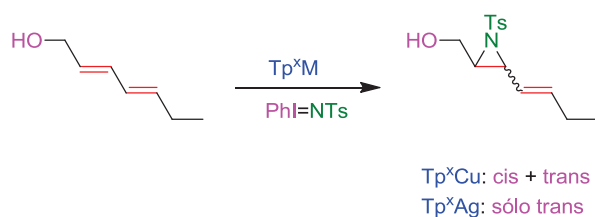


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de *Z*-2-penteno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ usando $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$ como catalizador.

En el trabajo de referencia para el desarrollo de catalizadores de aziridinación de olefinas, Evans y colaboradores^{17b} observaron que en las reacciones de aziridinación con sales simples de cobre podía observarse tanto estereoretención como estereoinversión, dependiendo de que las olefinas fueran alquil- o aril-sustituídas. En el estudio que aquí se presenta no se ha observado ningún efecto del sustituyente en el desarrollo de la especificidad de la reacción con las olefinas mencionadas. Conviene destacar, no obstante, que en trabajos recientes de nuestro grupo de investigación⁸⁸ se ha observado que en el caso del uso de dienoles como sustratos, los catalizadores Tp^xCu inducen la aziridinación preferente del doble enlace cercano al grupo hidroxilo, con una cierta pérdida de estereoespecificidad (Esquema 33) mientras que los de plata siguen manteniendo la misma configuración. Este ha sido el único ejemplo en el que con este tipo de catalizadores se ha observado un cambio en la geometría de la olefina inicial al convertirse en la aziridina. Más adelante se hará referencia al mismo, para explicar el origen de dicha excepción.



Esquema 33: Aziridinación del *E,E*-hexadien-1-ol catalizada por Tp^xM ($M=\text{Cu}$, Ag).

Por lo tanto, los datos experimentales obtenidos apuntan hacia un mecanismo que sea estereoespecífico (excepción hecha del caso del

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

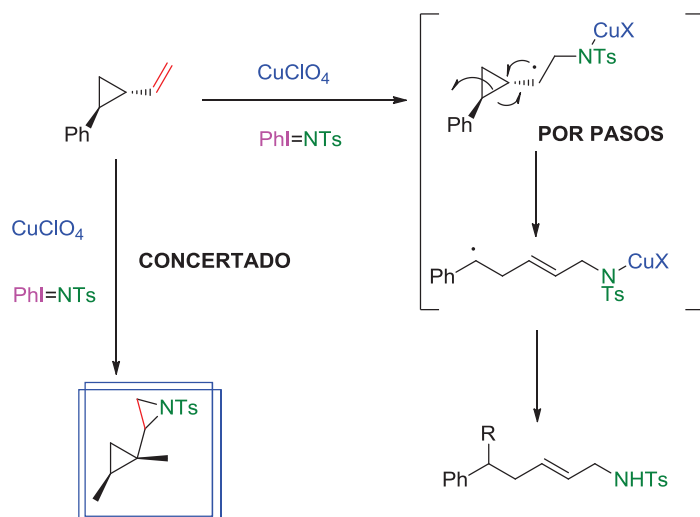
hexadienol). La visión tradicional llevaría a proponer un mecanismo concertado que ya entraría en conflicto con la conclusión de la presencia de especies radicalarias a la que se ha llegado tras los estudios de competición presentados en la sección anterior. Esta aparente contradicción, que apenas cuenta con precedentes en la bibliografía ya que muchas propuestas se han realizado sobre la base de un solo tipo de experimentos, tendrá que ser explicada en el mecanismo general que surja a partir de este estudio.

10.3- Uso de relojes e inhibidores radicalario.

El uso de sustratos denominados relojes radicalarios (del inglés *radical clocks*) para la aziridinación de olefinas ha sido descrito por algunos autores para proporcionar información adicional sobre el mecanismo de esta reacción. Evans y colaboradores^{17b} emplearon esta estrategia en la que usando un sustrato olefínico ((2-vinilciclopropil)benceno) que cuenta con un anillo de ciclopropano unido al doble enlace carbono-carbono. Si durante el proceso catalítico se formara un intermedio radicalario, dicho anillo podría verse desestabilizado debido a una apertura favorecida por aquel (Esquema 34). No obstante, dicho experimento resultó negativo en el caso de perclorato de cobre (I) como catalizador, obteniéndose únicamente la aziridina sin que se observara ningún producto derivado de la apertura del ciclopropano. A partir de esta observación se propuso un mecanismo de tipo concertado para este sustrato.

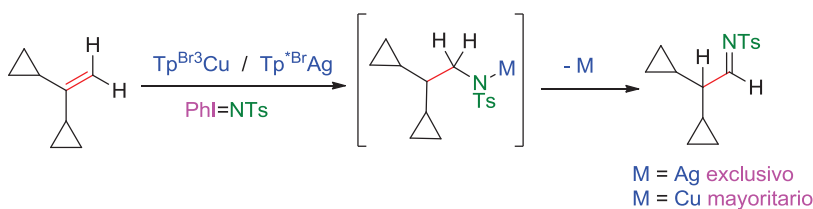
Para evaluar este aspecto en el sistema catalítico basado en Tp^xCu , se ha empleado otro reloj radicalario, 1,1-diciclopropietileno, que ha sido descrito como tal con anterioridad para radicales centrados en carbono.⁸⁹ Como catalizadores se han usado los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ que

89- Gozdz, A. S.; Maslak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2179.



Esquema 34: Reacción entre (2-vinilciclopropil)benzeno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de CuClO_4 descrita por Evans y colaboradores.

son los más activos en esta reacción de aziridinación de olefinas. El producto mayoritario obtenido ha sido caracterizado como N-(2,2-diciclopropiletiliden)-4-metilbencen-sulfonamida (Esquema 35), que es el único producto detectado cuando se emplea el catalizador de plata. En el caso del catalizador de cobre, dicho producto es el principal, aunque se han detectado unas señales de baja intensidad (<5%) en la región de C-H olefínico que pudieran asignarse a algún producto derivado de la apertura del anillo de ciclopropano.



Esquema 35: Reacción entre 1,1-diciclopropietileno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$.

La caracterización del nuevo producto se ha realizado mediante estudios espectroscópicos. La Figura 19 muestra el espectro de RMN de protón del crudo de reacción usando el catalizador de plata. Puede observarse que es una transformación bastante limpia. La asignación se ha realizado mediante experimentos de 2D (véase la sección de Métodos Experimentales).

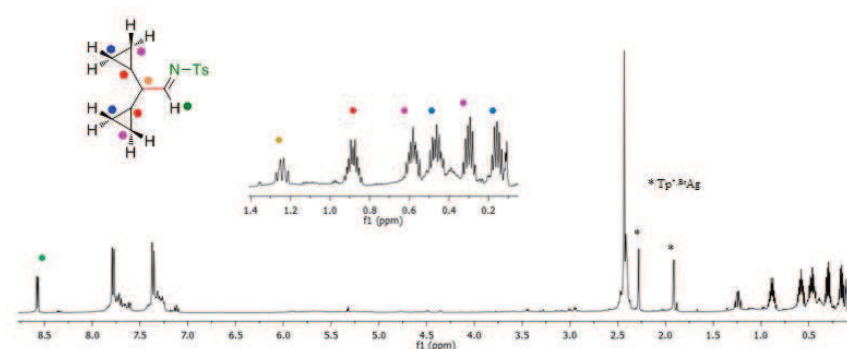


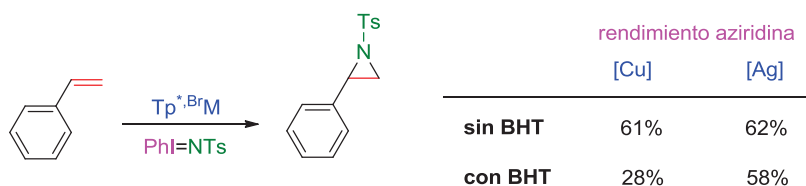
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 400 MHz) del crudo de reacción de 1,1-diciclopropiletileno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$.

La formación de la imina puede explicarse como resultado de una reacción por pasos en la que se produce la interacción del metalonitreno con la olefina a través del carbono no sustituido, seguida de un salto 1,2 de hidrógeno. Es probable que el impedimento estérico originado por los dos sustituyentes ciclopropilo inhiba el paso de cierre del anillo de aziridina, favoreciendo esta transformación alternativa.

Un segundo tipo de experimentos descritos para evidenciar la presencia de especies radicalarias consiste en añadir a la mezcla de reacción un inhibidor radicalario. Este compuesto suele reaccionar de manera rápida con especies radicalarias que aparezcan durante la transformación catalítica, de forma que inhibe, en mayor o menor grado,

la misma. En este caso se ha optado por el uso de 2,6-di(*t*-butil)-4-hidroxitolueno).

Se han llevado a cabo dos experimentos gemelos que únicamente difieren en la presencia o ausencia de BHT. En un matraz de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético, se disolvieron 0.01 mmoles de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{M}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) en 10 mL de diclorometano seco y desoxigenado. A continuación se añadieron 1 mmol de estireno y 0.05 mmoles de BHT (si procediera). Finalmente se adicionaron 0.2 mmoles de $\text{PhI}=\text{NTs}$ antes de dejar la mezcla agitando a temperatura ambiente toda la noche. En el Esquema 36 se muestran los resultados obtenidos para la reacción de estireno con $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por los complejos $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ con y sin BHT. La diferencia entre ambos catalizadores no deja lugar a duda alguna: el uso del catalizador de plata no parece estar influenciado por la presencia de BHT mientras que en el caso del catalizador de cobre se observa un descenso sustancial del rendimiento.



Esquema 36: Efecto de la presencia de inhibidor radicalario (2,6-di(*t*-butil)-4-hidroxitolueno) en la reacción de aziridinación de estireno con $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$ o $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$.

10.4- Resumen de las evidencias experimentales.

La Tabla 8 muestra un resumen de las distintas evidencias encontradas y descritas a lo largo de este Capítulo. Los estudios de competición con estirenos *para*-sustituídos sugieren la presencia de especies radicalarias tanto para los catalizadores de cobre como para los de plata. En lo que se refiere a los estudios de estereoespecificidad, las tres olefinas empleadas

se convirtieron en las correspondientes aziridinas de manera completamente estereoespecífica. Tan solo en el caso del hexadienol (estudiado en otra Tesis Doctoral de este grupo de investigación)⁹⁰ se observó cierta pérdida de la estereoespecificidad con el catalizador de cobre. Finalmente, los estudios llevados a cabo con un reloj radicalario o con un inhibidor radicalario apuntaron a la presencia de radicales en el sistema catalizado por cobre y su ausencia en el sistema basado en plata.

Sobre la base de los resultados anteriores, parece complicado proponer una ruta mecanística que pueda ser compatible con todos ellos. Para aportar información adicional sobre los mismos, se ha llevado a cabo un estudio computacional por parte del grupo del Prof. Feliu Maseras, que se presenta a continuación de manera muy resumida.

Tabla 8: Resumen de los experimentos realizados en este Capítulo.

Catalizador	Estudios de Competición	Estereoespecificidad	Reloj radicalario ^b	Inhibidor Radicalario
Tp ^x Cu	Contribución polar y radical	Retención ^a	Afecta	Afecta
Tp ^x Ag	Contribución polar y radical	Retención	No afecta	No afecta

^a Con la excepción de *E,E*-hexadien-1-ol. ^b No se forma aziridina, sino una imina.

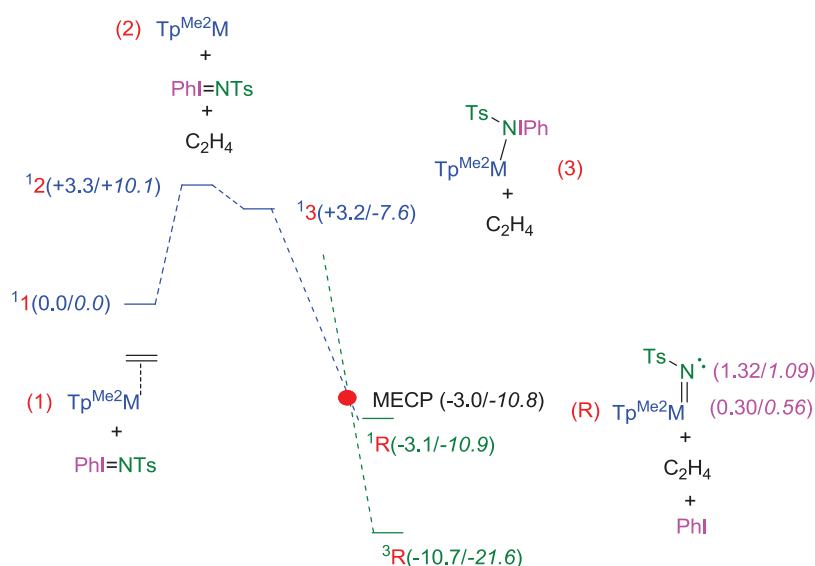
11.- Estudios teóricos.

11.1- Formación del intermedio nitreno metálico.

En primer lugar se calculó el perfil de la reacción (energía libre) para la formación del intermedio activo (Tp^{Me2}M-NTs, M = Cu, Ag), cuyos resultados se muestran en el Esquema 37. Dada la presencia de un exceso

90- Tesis Doctoral del Dr. Álvaro Beltrán Martín *Funcionalización catalítica de alcanos, olefinas y poliolefinas saturadas e insaturadas mediante reacciones de transferencia de nitrenos y carbenos*, Huelva, 2013.

de olefina en este tipo de reacciones, se ha incluido en el cálculo el aducto de etileno que se considera el nivel cero de energía. Este tipo de complejos es bastante estable, como se ha demostrado en trabajos previos de nuestro grupo de investigación. Asimismo, la existencia de un equilibrio de asociación-disociación de la olefina en este tipo de sistemas es bien conocida.⁸² Tras la descoordinación de la olefina, el complejo de 16 electrones $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{M}$ se coordina al $\text{PhI}=\text{NTs}$, y desde el aducto resultante se disocia PhI para dar el metalonitreno. Sin embargo, los caminos de reacción singlete y triplete se cortan en un punto de cruce de mínima energía (MECP por sus siglas en inglés), de tal suerte que es el metalonitreno en estado triplete el más estable en energía, tanto en el caso de cobre como en el de plata. Los cálculos indican que la estructura electrónica del nitreno de cobre se asemeja a $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}^{\text{II}}\text{N}^{\bullet}\text{Ts}$, mientras que en el de plata, los dos electrones desapareados se mantienen



Esquema 37: Perfil de energía libre para la formación de los intermedios metalonitreno, $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{M-NTs}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) en kcal mol^{-1} . Los valores para Ag están en texto normal y los de Cu en itálica. Los superíndices indican si se trata de estado de spin singlete o triplete. Las densidades de spin están en color rosa.

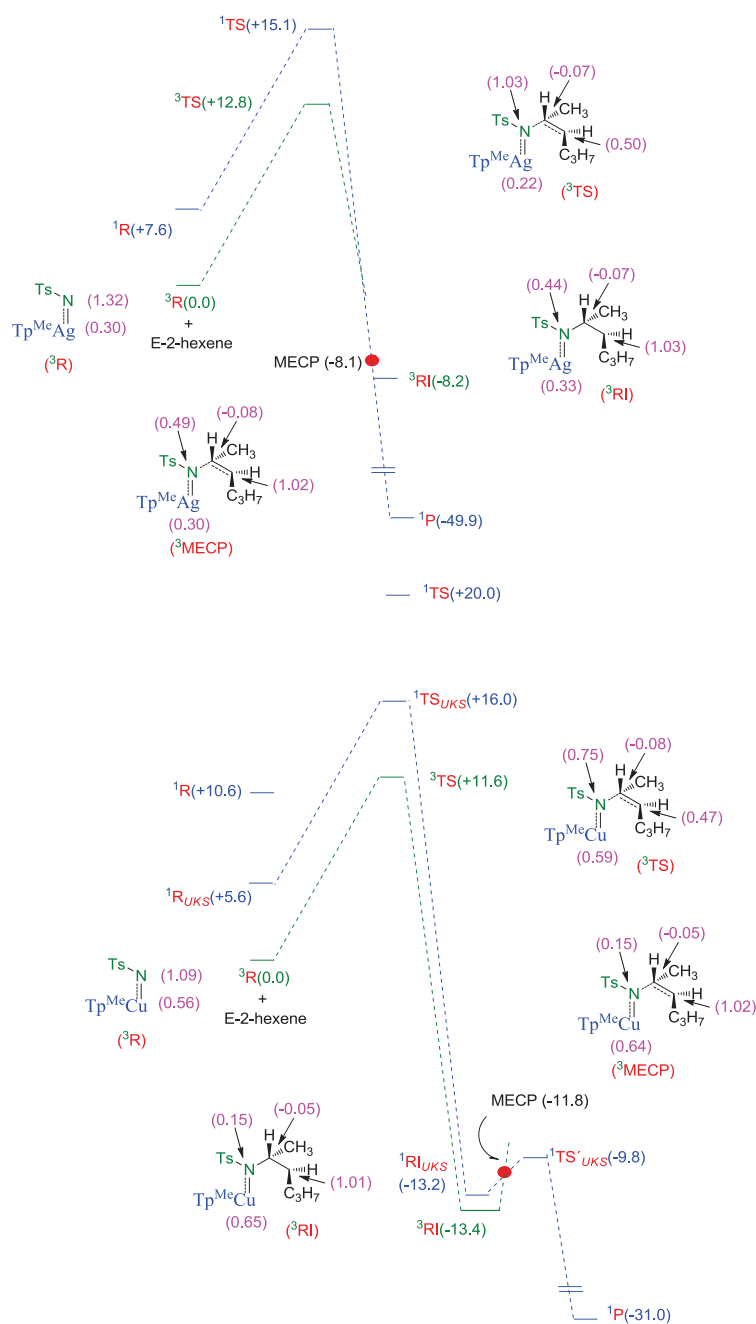
principalmente localizados en el átomo de nitrógeno. Este dato resulta crucial para la propuesta ulterior de un mecanismo de reacción, que debe suponer que *ambos catalizadores operan a partir de un intermedio metalonitreno en estado triplete, es decir, de naturaleza radicalaria*.

11.2- Aziridinación de *E*-2-hexeno.

Una vez establecidas las características electrónicas y la estabilidad energética de los intermedios metalonitrénicos, se procedió al estudio de la interacción de los mismos con la olefina. En este paso se encontraron diferencias significativas entre los catalizadores de cobre y plata (Esquema 38).

Se han calculado las dos rutas basadas en los estados triplete y singlete de dicha interacción, usando la olefina *E*-2-hexeno. Como se ha comentado en la sección anterior, el intermedio metalonitrénico en estado triplete es más estable que el correspondiente en estado singlete. En el caso del catalizador de plata, dicha diferencia de energía es de 7.6 kcal/mol. Ambos interaccionan con la olefina a través de dos estados de transición que sólo difieren en 2.3 kcal/mol, favoreciendo de nuevo al estado triplete. Sin embargo, las dos rutas intersectan en un nuevo MECP a partir del cual la reacción transcurre por la ruta de singlete, conduciendo a la formación de la aziridina y liberando el catalizador. Como quiera que debido a dicho MECP el intermedio ^3RI no llega a formarse, no cabe la posibilidad de rotación alguna a través del enlace carbono-carbono y, por ende, la estereoespecificidad de la reacción es completa. Ello está en perfecto acuerdo con los resultados experimentales que, para el catalizador basado en plata, no muestran cambios desde la geometría inicial de la olefina hasta la de la aziridina derivada de aquella.

En el caso del catalizador de cobre el patrón inicial es similar: un intermedio metalonitrénico más estable en su configuración triplete (5



Esquema 38: Perfil de energía libre para la aziridinación de E-2-hexeno a partir de $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{MNTs}$ (en kcal mol^{-1}): (a) $M = \text{Ag}$, arriba; (b) $M = \text{Cu}$, abajo. Las densidades de spin están en color rosa. UKS se refiere al camino de reacción de singlete de capa abierta.

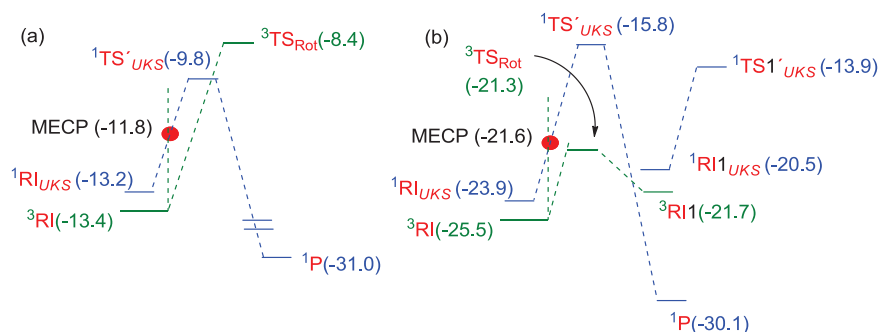
kcal/mol). La interacción con la olefina también es similar. Ésta tiene lugar a través de estados de transición que mantienen una diferencia de energía de aproximadamente 5 kcal/mol. En este caso el estado singlete es el denominado de capa-abierta (Figura 20). Este sistema tiene a los dos electrones en dos orbitales distintos pero con spines antiparalelos. El estado singlete de capa cerrada, con los dos electrones en el mismo orbital, está otras 4 kcal/mol por encima.



Figura 20: Configuración electrónica de singlete de capa abierta comparada con las de triplete y singlete de capa cerrada.

La principal diferencia entre el perfil del catalizador basado en cobre y el de plata es que en el caso del primero no existe ningún MECP en el camino de formación del intermedio ^3RI , que en este caso tiene existencia real. Ese intermedio ya cuenta con un enlace nitrógeno-carbono, en ruta hacia la formación del segundo. Por lo tanto para este catalizador la rotación del enlace carbono-carbono que pudiera afectar a la estereoespecificidad puede ser viable. Sin embargo, ninguna de las tres olefinas empleadas verificaron dicha variación al convertirse en aziridinas. La explicación a tal hecho viene dada por la existencia de otro MECP en el que se cruza la ruta triplete con la ruta singlete (de capa abierta). Dicho cruce tiene lugar antes de que la rotación pueda tener lugar. En efecto, tal como se muestra en el Esquema 39a, la barrera de rotación del enlace C-C está por encima de dicho MECP para el caso del *E*-2-hexeno, impidiendo cualquier posibilidad de cambio en la estereoespecificidad. La comprobación de la importancia de esta diferencia de energía entre el MECP y la barrera de rotación se ha confirmado cuando se ha extendido el estudio al *E,E*-

hexadien-1-ol, para el que experimentalmente se obtuvieron mezclas de isómeros *cis* y *trans* de las aziridinas derivadas con una cierta pérdida de estereoespecificidad al emplear el catalizador de cobre (con el de plata la reacción era completamente estereoespecífica). En este caso (Esquema 39b), dicha diferencia es de tan solo 0.3 kcal/mol, lo que explica que ambas vías sean viables, en buen acuerdo con la observación experimental de mezclas de productos.

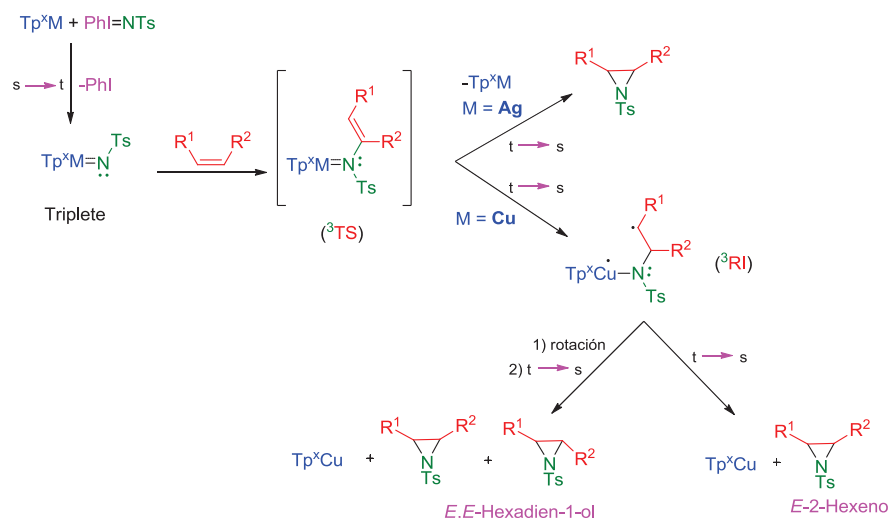


Esquema 39: Perfil de energías libres para la transferencia del segundo electrón en un mecanismo radicalario con *E*-2-hexeno (izquierda) y *E,E*-hexandien-1-ol catalizada por $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{CuNTs}$.

Los estudios teóricos realizados explican la práctica totalidad de los resultados experimentales. Más allá de ello, la principal conclusión de los mismos supone un avance sustancial en el conocimiento del mecanismo de la reacción de aziridinación de olefinas: las especies insaturadas con enlace metal-nitreno implicadas en la transferencia de este último se encuentran en estado triplete, es decir, son de naturaleza radicalaria. A pesar de ello, la reacción es estereoespecífica en todos los casos, lo que rompe la hasta ahora tradicional propuesta de que especies radicalarias implican pérdida de la estereoespecificidad y viceversa: la conservación de la estereoespecificidad no supone de manera obligatoria un mecanismo concertado.

11.3- Propuesta mecanística.

Sobre la base de los estudios experimentales y teóricos descritos en las secciones anteriores se ha construido una propuesta mecanística general coherente con todos ellos, a pesar de las ya comentadas aparentes contradicciones que, aplicando la visión tradicional de esta reacción, presentaban los estudios experimentales entre sí. El Esquema 40 muestra dicha propuesta, que comienza con la interacción entre la especie Tp^xM y el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$. La especie metalonitrénica de cobre puede considerarse como $\text{Tp}^x\text{Cu}^{\text{II}}\text{N}^\bullet\text{Ts}$, mientras que la de plata tiene un carácter bidarical sobre el átomo de nitrógeno. Ello explicaría cómo para los dos catalizadores se observa una contribución radicalaria en los experimentos de competición con estirenos *para*-sustituídos. Ambos presentan el estado triplete como el más estable, e interaccionan con la olefina a través de un estado de transición en el que comienza a desarrollarse el primer enlace nitrógeno-carbono.



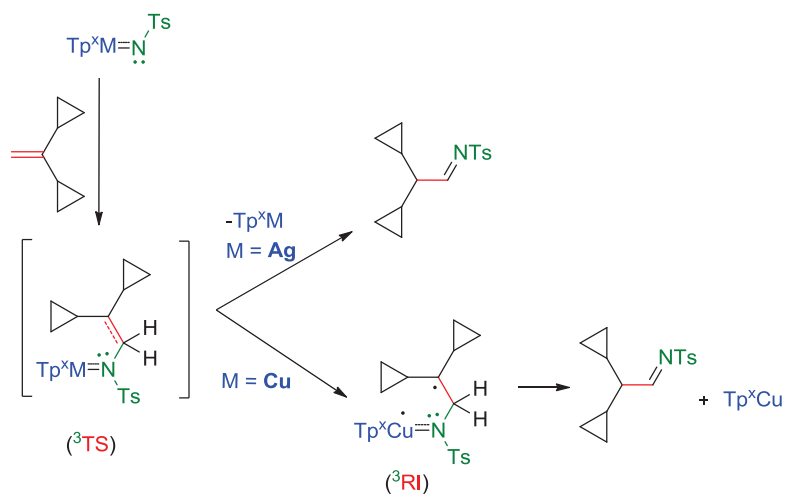
Esquema 40: Mecanismo propuesto a partir de los datos experimentales y cálculos teóricos.

Desde aquí la interpretación mecanística se bifurca dependiendo de la naturaleza del centro metálico. Si el mismo es de plata, entonces los caminos de reacción triplete y singlete se cruzan en un MECP de tal suerte que la reacción evoluciona de manera directa por esta última, originando el producto y liberando Tp^xAg . En ningún momento se alcanza el intermedio ^3RI en esta ruta, explicándose así la total y completa estereoespecificidad de la reacción con este catalizador. Ello explica la falta de respuesta a los experimentos encaminados a detectar radicales centrados en carbono (BHT y reloj radicalario).

Para los catalizadores basados en cobre el sistema evoluciona desde el estado de transición que se muestra hasta la formación del intermedio ^3RI . En este caso este hecho está de acuerdo con la respuesta positiva dada frente al experimento con BHT o al reloj radicalario, si bien de intensidad baja. La observación o no de estereoespecificidad dependerá de las energías relativas entre las barreras de rotación del enlace carbono-carbono o la del cierre del anillo, que evidentemente van a ser típicas de cada olefina.

Si bien la propuesta mecanística del Esquema 40 explica todos los datos experimentales presentados con anterioridad, conviene dedicar un espacio adicional al caso del 1,1-diciclopropiletileno, que conduce a la formación de un derivado de imina. Aplicando aquella propuesta, la interacción de esta olefina con el metalonitreno intermedio pasa por un estado de transición que, en el caso de la plata, lleva directamente hacia el producto (Esquema 41). El impedimento estérico de los dos grupos ciclopropilo probablemente impide la formación del segundo enlace nitrógeno-carbono, favoreciendo un salto [1,2] de hidrógeno que lleva la reacción hasta la formación de la imina. En el caso del catalizador de cobre se formaría el intermedio ^3RI , de donde un salto similar llevaría al mismo final. No obstante, ese intermedio radicalario, en menor medida, sufre una reacción colateral de apertura del anillo de ciclopropano,

evidenciando la presencia de un radical centrado en carbono.



Esquema 41: Transferencia de nitreno a 1,1-diciclopropiletileno catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu, Ag$).

Valoración de este Capítulo

Sobre la base de los datos obtenidos, tanto experimentales como teóricos, se ha realizado una propuesta mecanística para la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por los complejos de tipo Tp^xM ($\text{M} = \text{Ag}, \text{Cu}$; $\text{Tp}^x =$ ligando hidrotspirazolilborato).

Dicha propuesta supone la coexistencia en el mismo mecanismo de las rutas singlete y triplete, que hasta el momento nunca se habían descrito de manera conjunta en un mismo sistema catalítico de aziridinación de olefinas.

Las relaciones biunívocas *ruta singlete-transferencia concertada* y *ruta triplete-transferencia por pasos* han sido refutadas en este trabajo. El mecanismo global contiene ambas rutas, y los datos obtenidos indican que no deben realizarse este tipo de asignaciones de manera única.

III. Métodos Experimentales

12- Métodos experimentales.

12.1- Materiales e instrumentación.

Todas las preparaciones y operaciones se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte MBRAUN UNILAB, con el fin de eliminar la presencia de agua y oxígeno en el medio de reacción. Los disolventes utilizados se secaron mediante destilación bajo atmósfera inerte o de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada tipo de disolvente.

Los complejos de cobre y plata $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$,⁹¹ $\text{Tp}^{\text{Me}^2}\text{Cu}(\text{NCMe})$,⁹² $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}(\text{NCMe})$,⁸⁴ $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$,⁹³ $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$ ⁹⁴ y $[\text{Tp}^{\text{Me}^2}\text{Ag}]_2$ ⁹⁵ $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$,^{81a} se han sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. La fuente de nitreno empleada en todos los experimentos ha sido el $\text{PhI}=\text{NTs}$ (fenil-N-tosiliminoiodinano).⁷ Todos los reactivos se han adquirido de varias casas comerciales (Sigma Aldrich, Across y TCI) y se han empleado sin purificación previa, exceptuando la síntesis del reloj radicalario que se ha sintetizado según la bibliografía.⁹⁶

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se han realizado en espectrómetros Varian Mercury 400 y Varian Premium Shielded 500 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y ^{13}C se referenciaron con respecto a la señal del disolvente deuterado.

91- Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446.

92- Li, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711.

93- Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914.

94- Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G., Jr.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408.

95- Bruce, M. I.; Walsh, J. D. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2753.

96- Wittig, G.; Schoellkopf, U. *Org. Synth.* **1960**, *40*, 66.

12.2- Reacción catalítica general de aziridinación de olefinas.

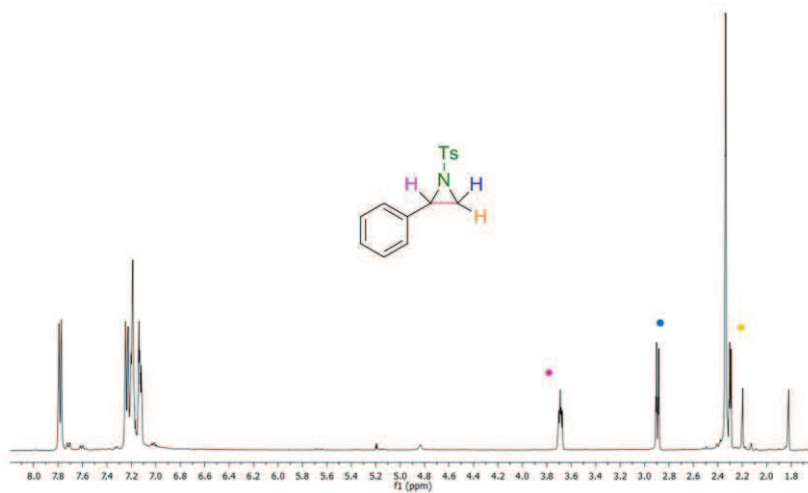
En un matraz de Schlenk equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N_2 se introdujo el complejo de plata o de cobre (0.01 mmoles) seguido de 10 mL de CH_2Cl_2 seco y desoxigenado. Si el complejo es de plata, el matraz se recubrió con papel de aluminio para así evitar la descomposición fotoquímica del mismo. A continuación se añadió la olefina (1 mmol) y se agitó durante 5 min. Pasado ese tiempo se añadió el $PhI=NTs$ (0.2 mmol) en una sola porción y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se eliminaron los volátiles (disolvente, olefina y yodobenceno) bajo presión reducida y el crudo resultante se analizó por RMN.

12.3- Experimentos de competición de aziridinación de estirenos *p*-sustituídos.

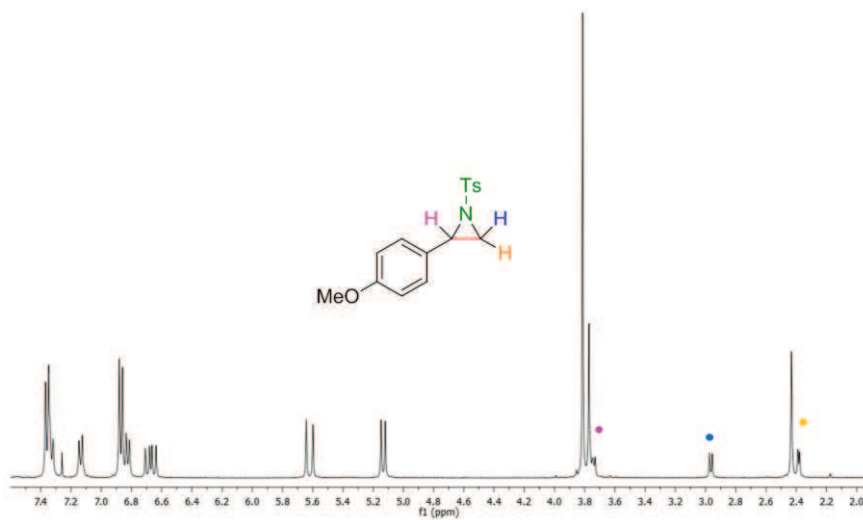
Estos experimentos se llevaron a cabo mediante el procedimiento anterior, pero usando una mezcla equimolar de estireno y del correspondiente estireno *p*-sustituído (0.5 mmoles de cada uno). Antes de realizar los experimentos de competición fue necesario identificar la aziridina de cada *p*-estireno, que ya ha sido descrita con anterioridad.

12.3.1- Caracterización de las aziridinas derivadas de los estirenos *p*-sustituídos. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):

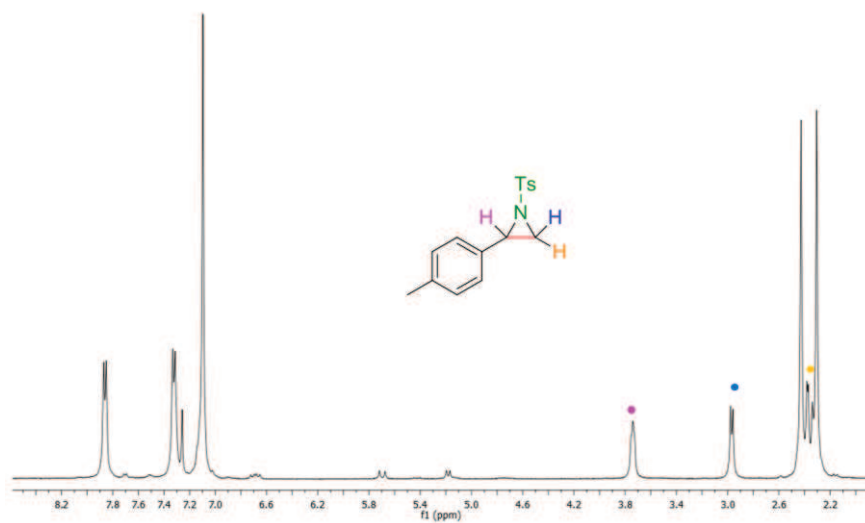
2-fenil-1-tosilaziridina.



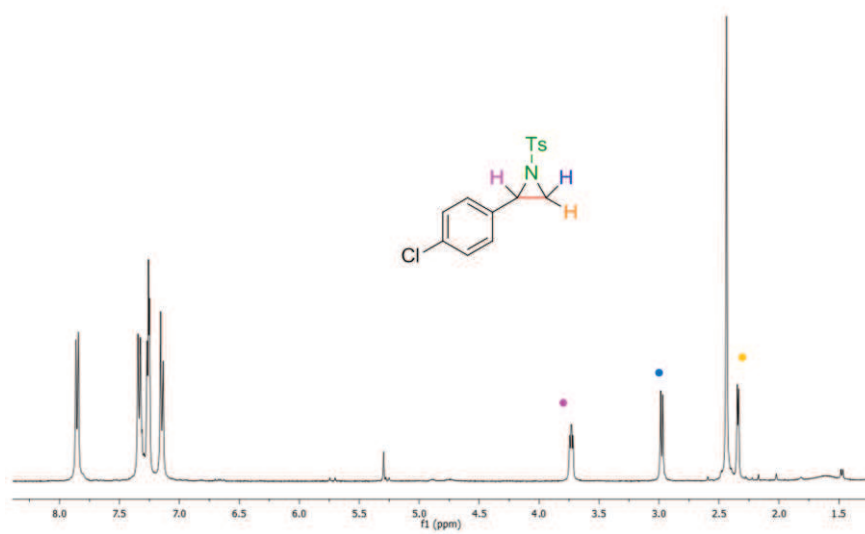
2-(4-metoxifenil)-1-tosilaziridina.

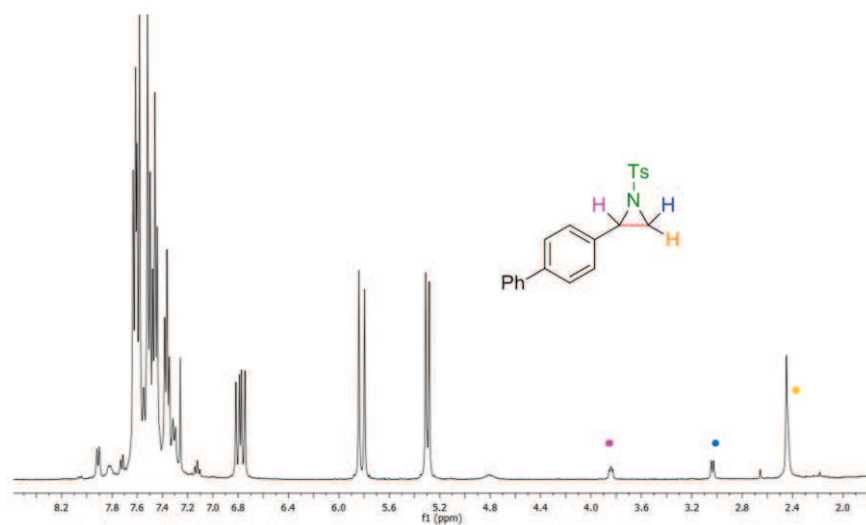
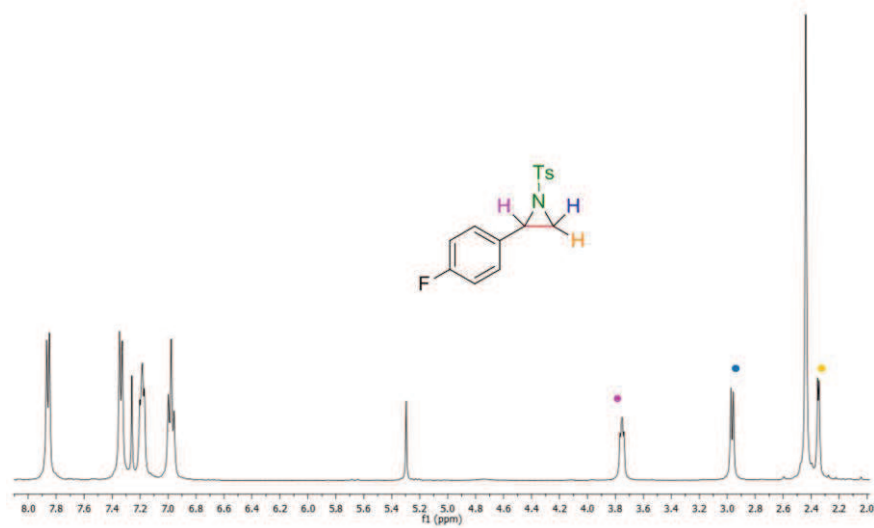


2-(*p*-tolil)-1-tosilaziridina.

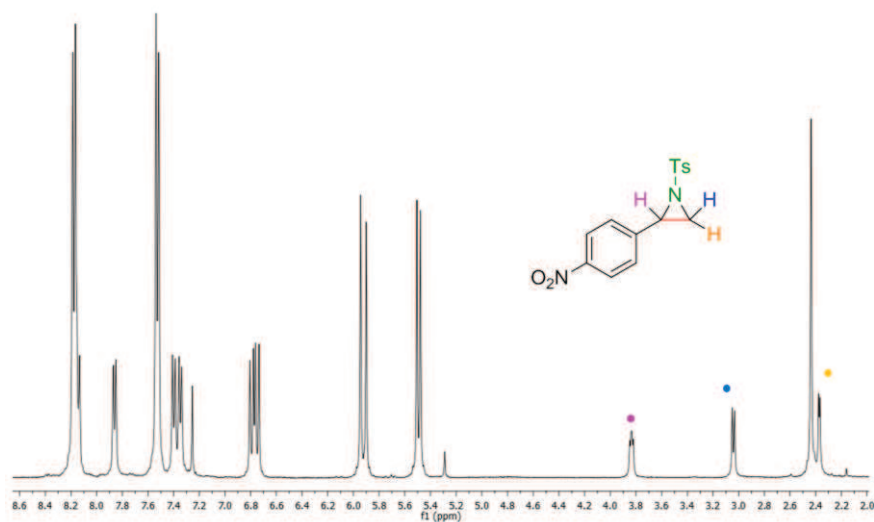


2-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina



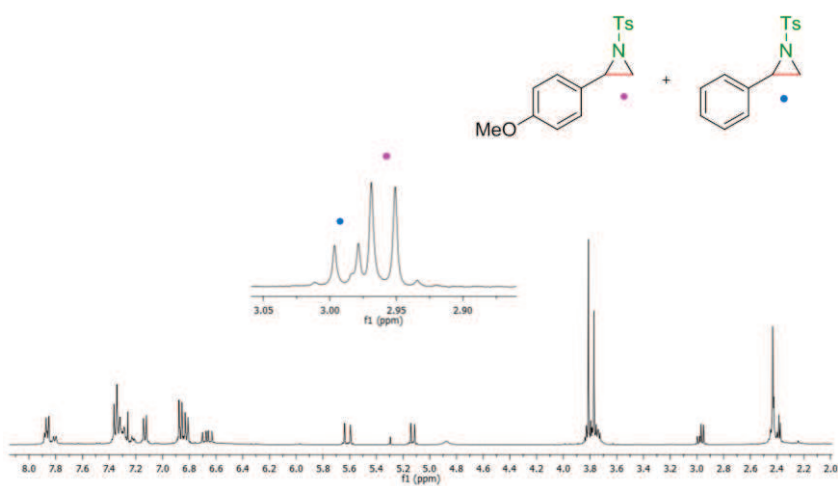
2-(1,1'-difenil)-4-il)-1-tosilaziridina.**2-(4-fluorofenil)-1-tosilaziridina.**

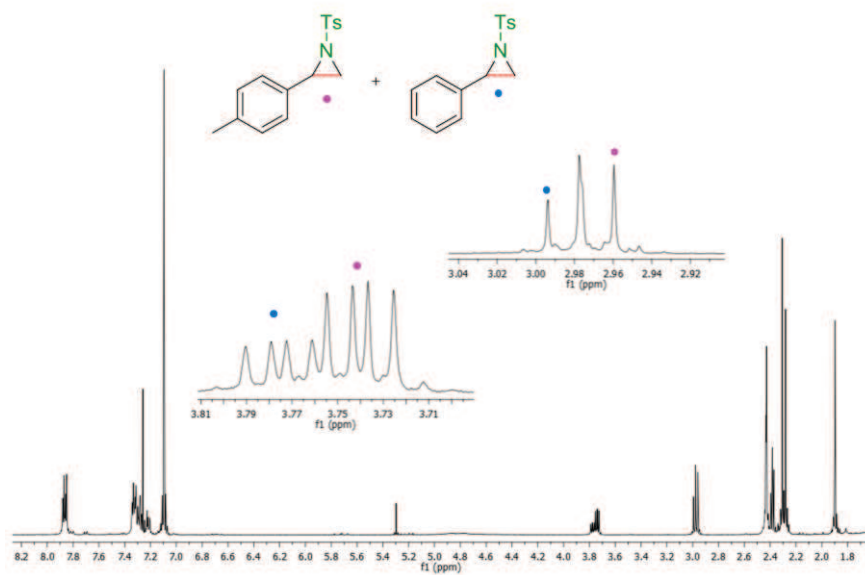
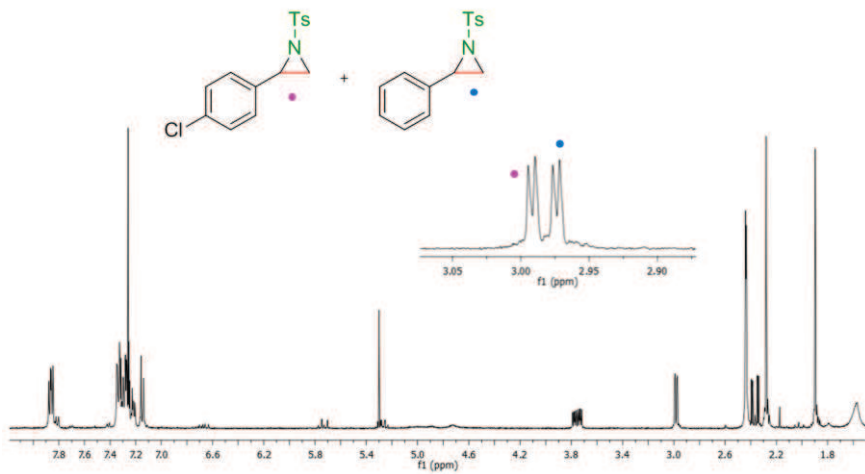
2-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina.



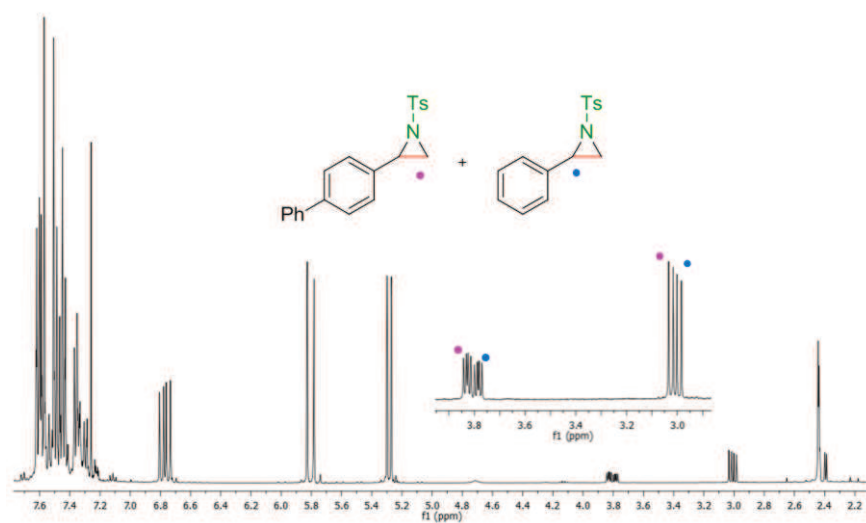
12.3.2-Reacciones de competición entre estireno y estirenos *p*-sustituídos.

2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(4-metoxifenil)-1-tosilaziridina.

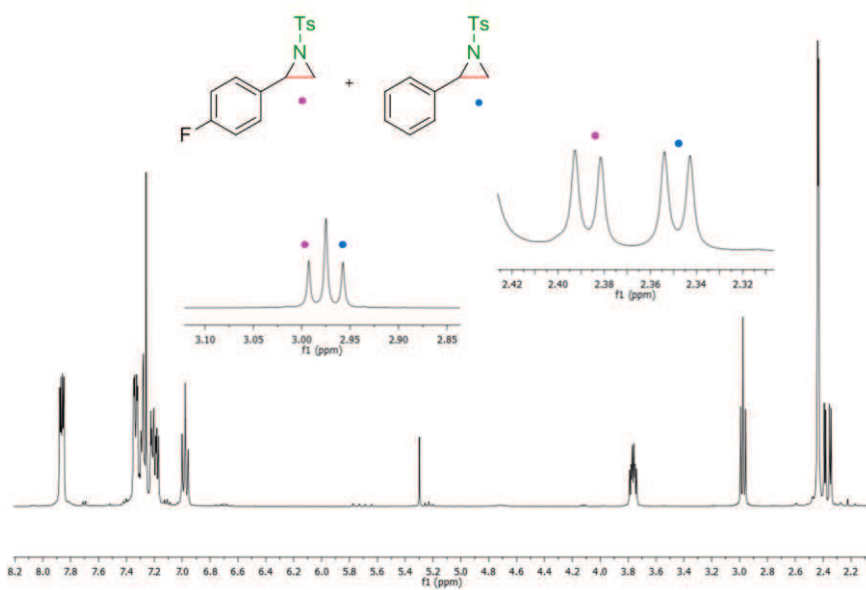


2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(*p*-tolil)-1-tosilaziridina.**2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(4-clorofenil)-1-tosilaziridina**

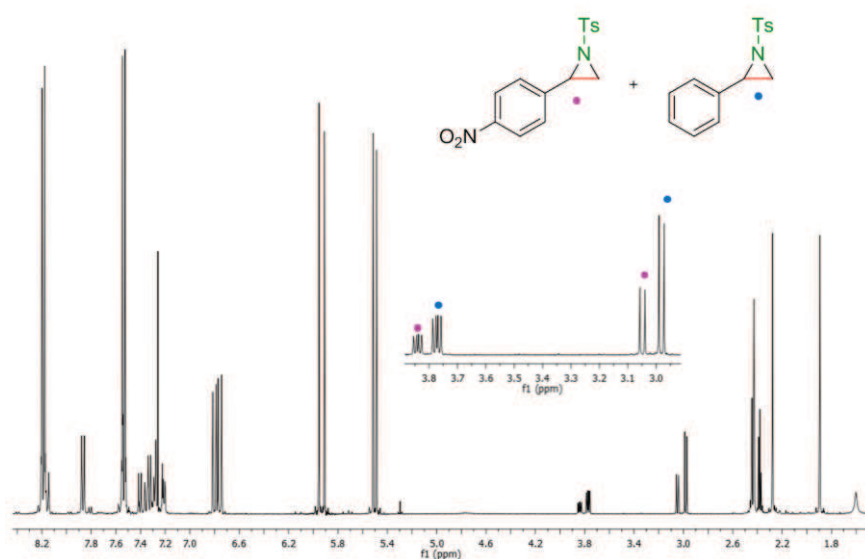
2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(1,1'-difenil)-4-il)-1-tosilaziridina.



2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(4-fluorofenil)-1-tosilaziridina.



2-fenil-1-tosilaziridina y 2-(4-nitrofenil)-1-tosilaziridina.



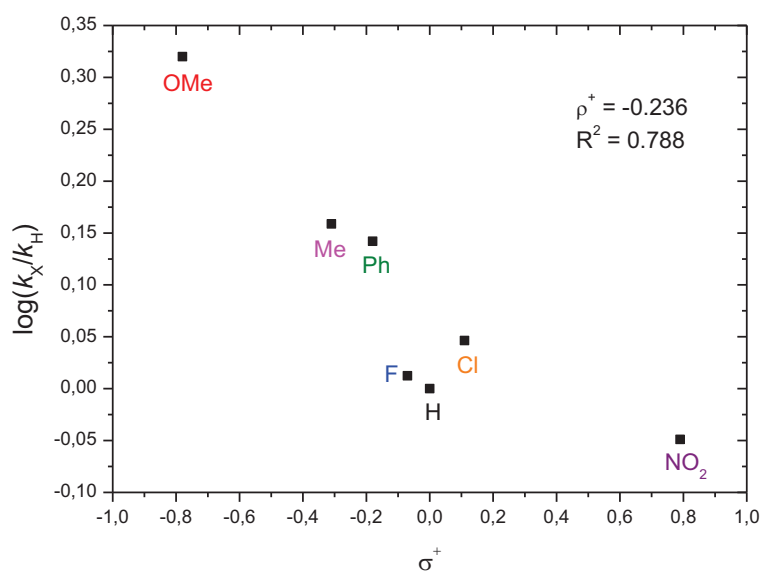
12.4- Ajuste de los datos experimentales de los experimentos de competición.

A continuación, para cada serie de resultados, obtenidos con un mismo catalizador, se presenta lo siguiente: una tabla con los datos experimentales y con los valores de σ^+ y $\sigma^\bullet$, una representación gráfica de σ^+ vs $\log(k_X/k_H)$ (atendiendo a la ec. de Hammett) y finalmente una representación de $\sigma^+\rho^+ + \sigma^\bullet\rho^\bullet$ vs $\log(k_X/k_H)$, con los valores de ρ^+ y $\rho^\bullet$ (correspondientes a la ec. de Hammett de doble parámetro) obtenidos por regresión múltiple de los valores experimentales mediante el programa Origin 6.0.

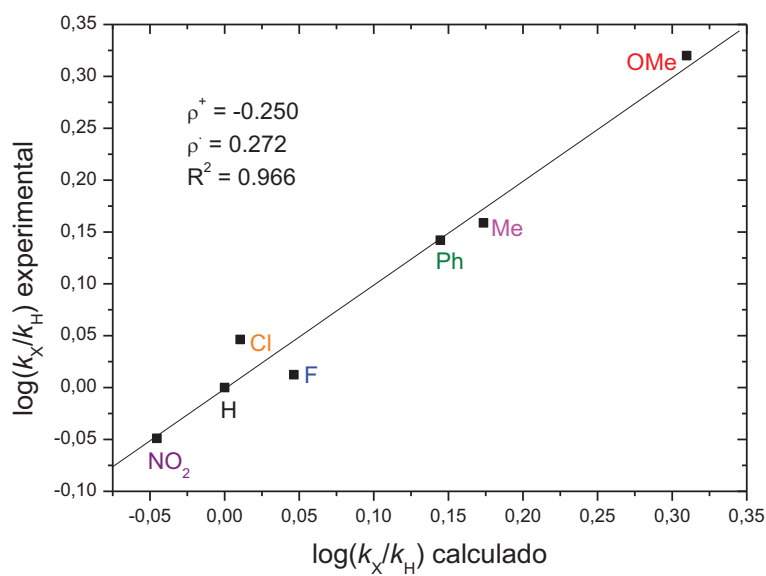
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Cu}$ como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	σ^+
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.32	2.10	-0.78	0.42
Me	0.16	1.44	-0.31	0.39
Cl	0.04	1.11	0.11	0.18
Ph	0.14	1.39	-0.18	0.42
F	0.01	1.03	-0.07	0.12
NO_2	-0.05	0.89	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.



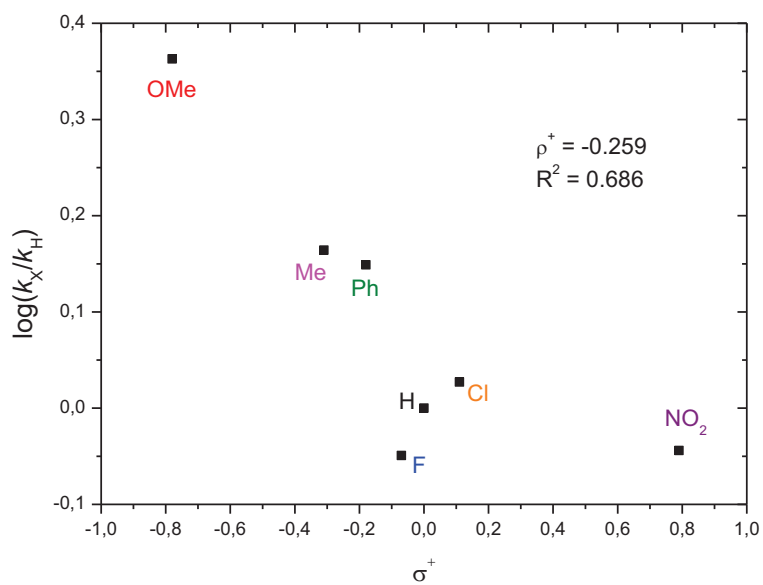
Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.



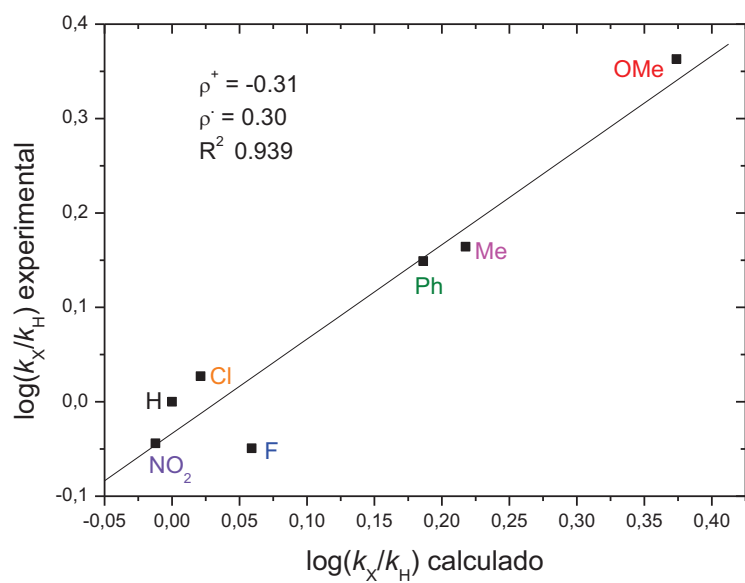
$\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Cu}$ como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	$\sigma^\bullet$
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.36	2.31	-0.78	0.42
Me	0.16	1.46	-0.31	0.39
Cl	0.03	1.06	0.11	0.18
Ph	0.15	1.41	-0.18	0.42
F	-0.05	0.89	-0.07	0.12
NO_2	-0.04	0.90	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.



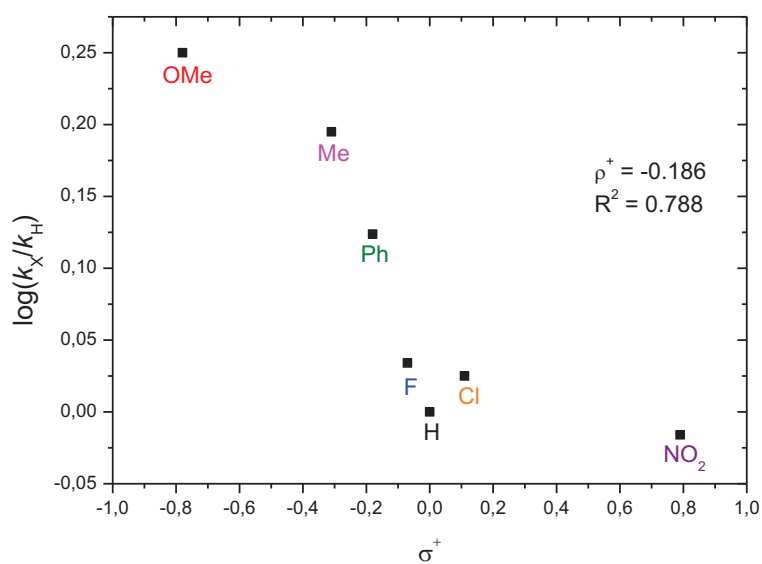
Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.



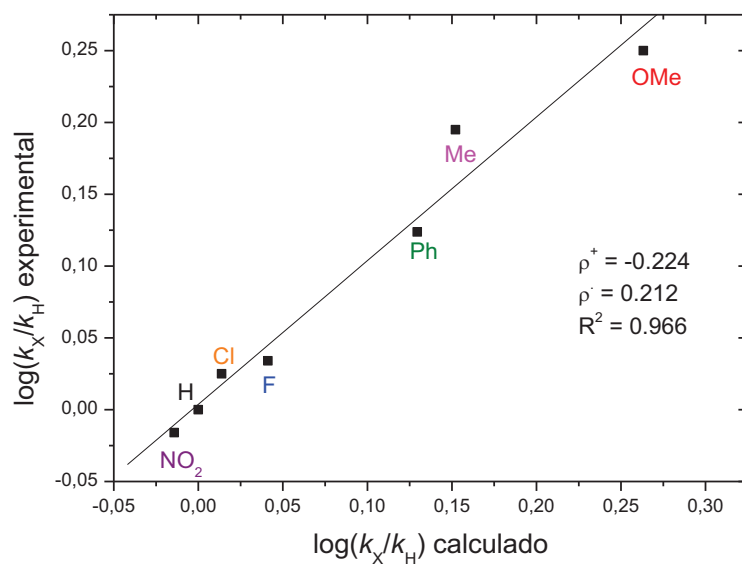
Tp^{Ms}Cu como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	$\sigma^\cdot$
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.25	1.78	-0.78	0.42
Me	0.19	1.57	-0.31	0.39
Cl	0.02	1.06	0.11	0.18
Ph	0.12	1.33	-0.18	0.42
F	0.01	1.08	-0.07	0.12
NO ₂	-0.01	0.96	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.



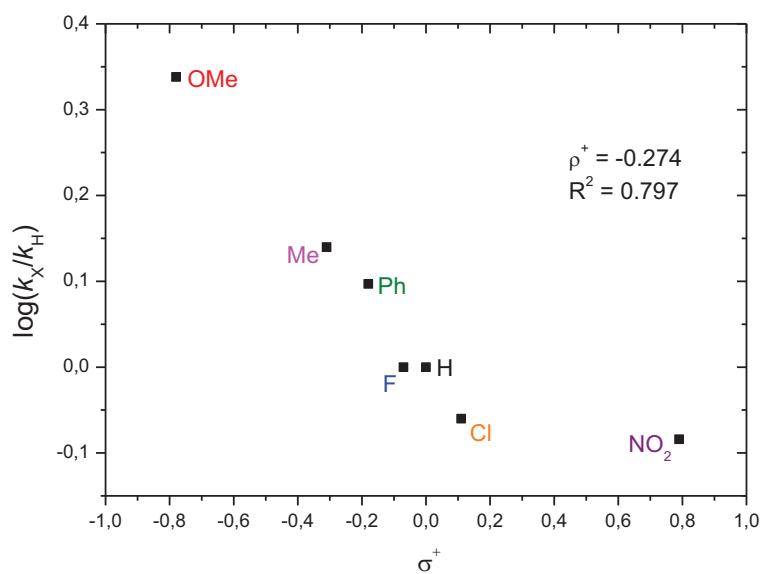
Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.



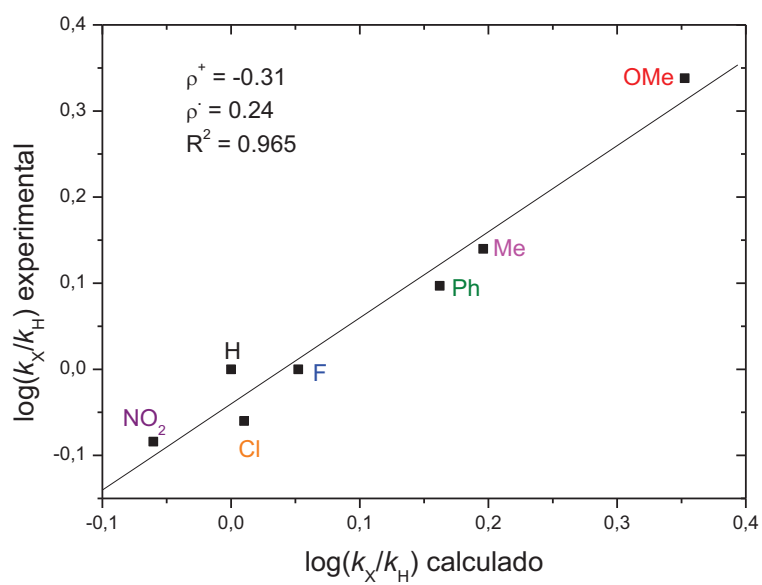
Tp^{Br3}Cu como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	$\sigma^\bullet$
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.34	2.18	-0.78	0.42
Me	0.14	1.38	-0.31	0.39
Cl	-0.06	0.87	0.11	0.18
Ph	0.09	1.25	-0.18	0.42
F	0.00	1.00	-0.07	0.12
NO ₂	-0,08	0.82	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.



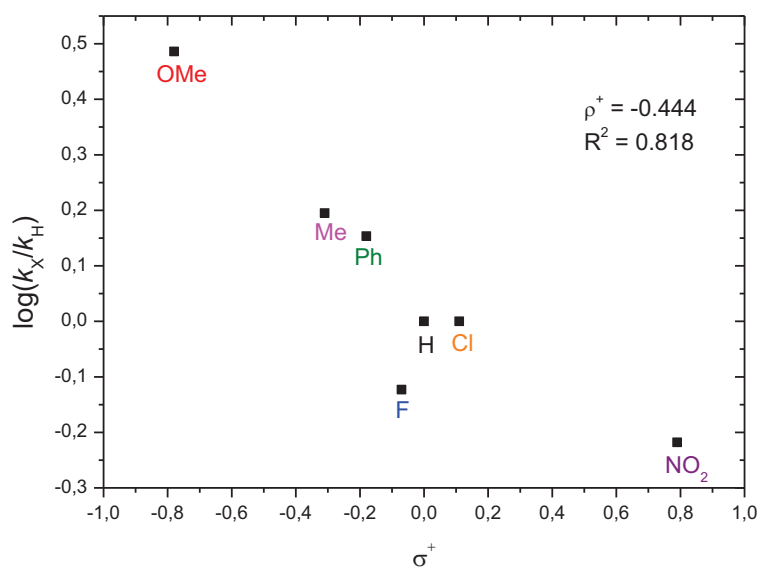
Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.



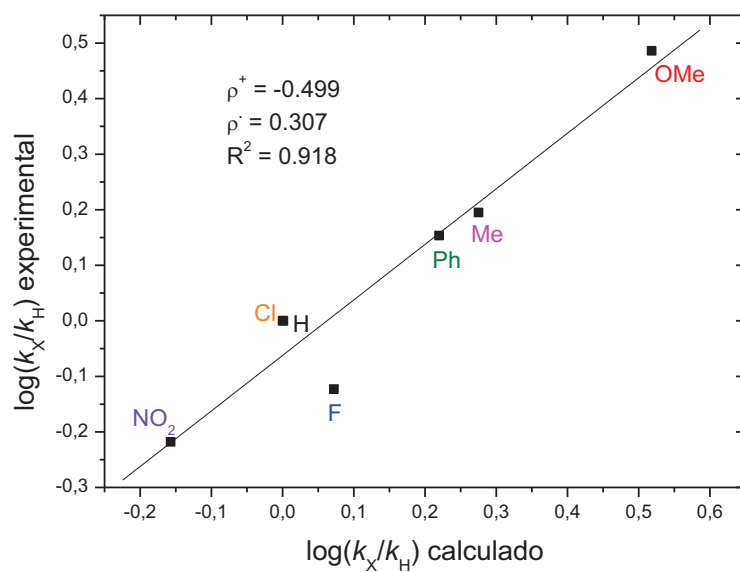
Tp^{*,Br}Ag como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	$\sigma^\cdot$
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.48	3.06	-0.78	0.42
Me	0.19	1.57	-0.31	0.39
Cl	0.00	1.00	0.11	0.18
Ph	0.15	1.42	-0.18	0.42
F	-0.12	0.75	-0.07	0.12
NO ₂	-0.22	0.60	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.



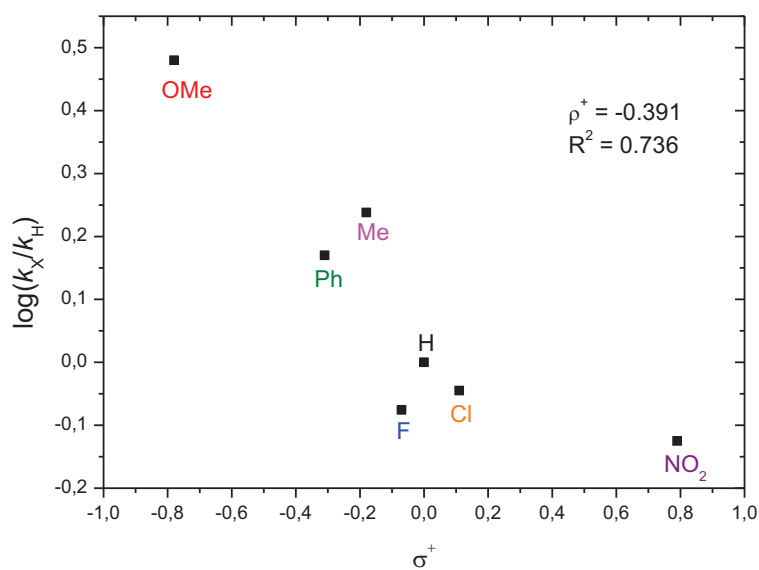
Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.



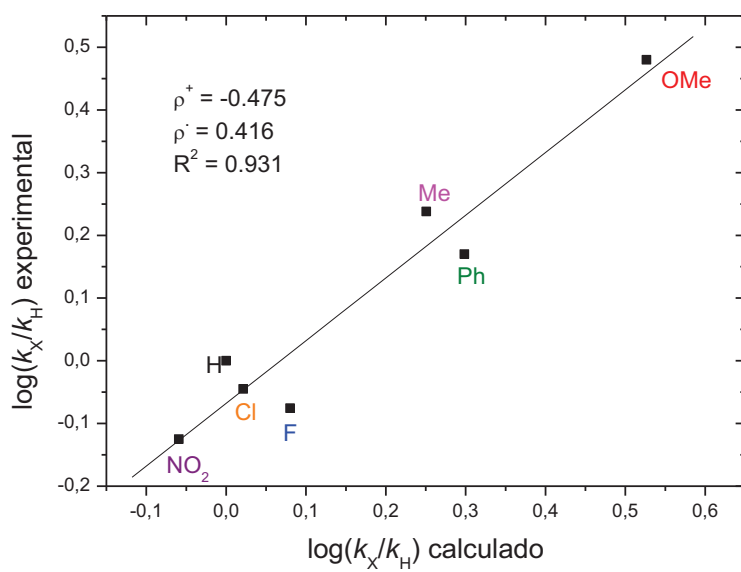
$\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ag}$ como catalizador.

X	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	σ^+	$\sigma^\bullet$
H	0.00	1.00	0.00	0.00
OMe	0.48	3.20	-0.78	0.42
Me	0.17	1.48	-0.31	0.39
Cl	-0.04	0.90	0.11	0.18
Ph	0.24	1.73	-0.18	0.42
F	-0.07	0.84	-0.07	0.12
NO_2	-0.12	0.75	0.79	0.76

Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+$.

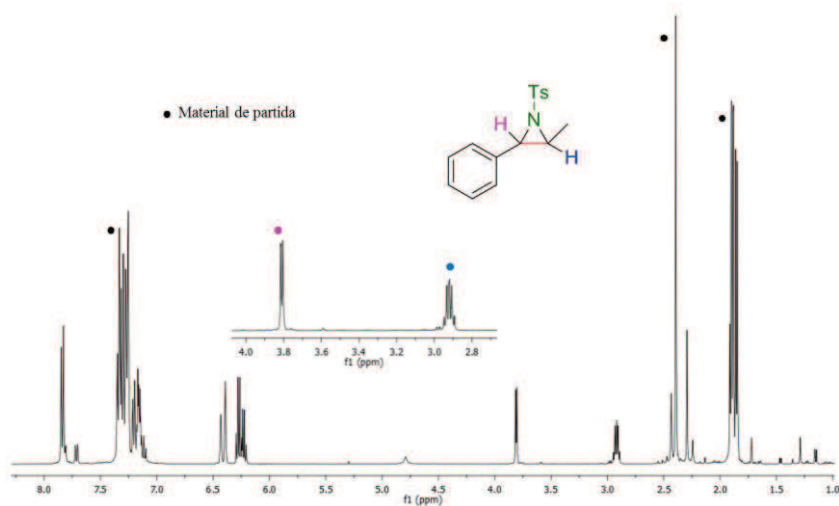


Representación gráfica: $\log(k_X/k_H) = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet$.

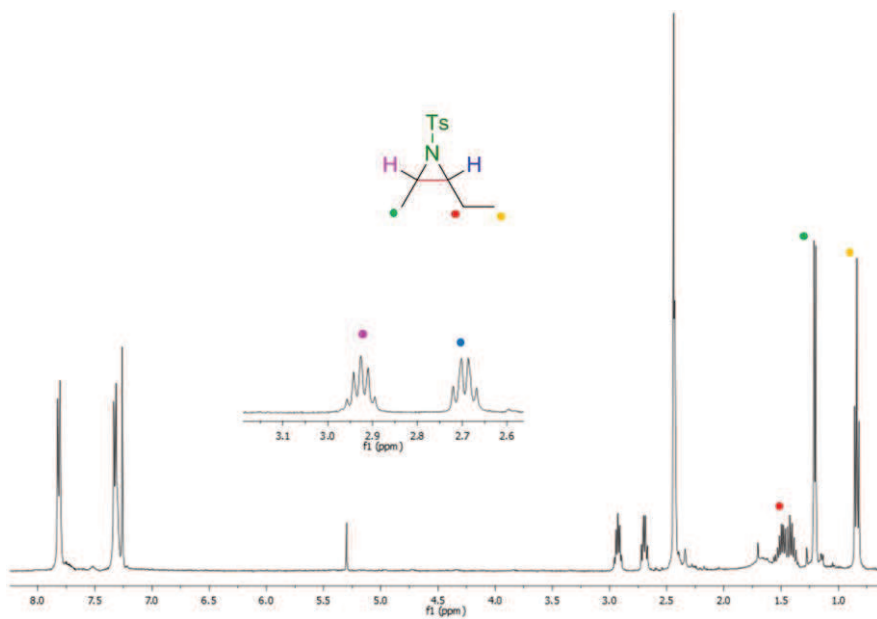


12.5- Caracterización de las aziridinas derivadas de olefinas con una geometría determinada.

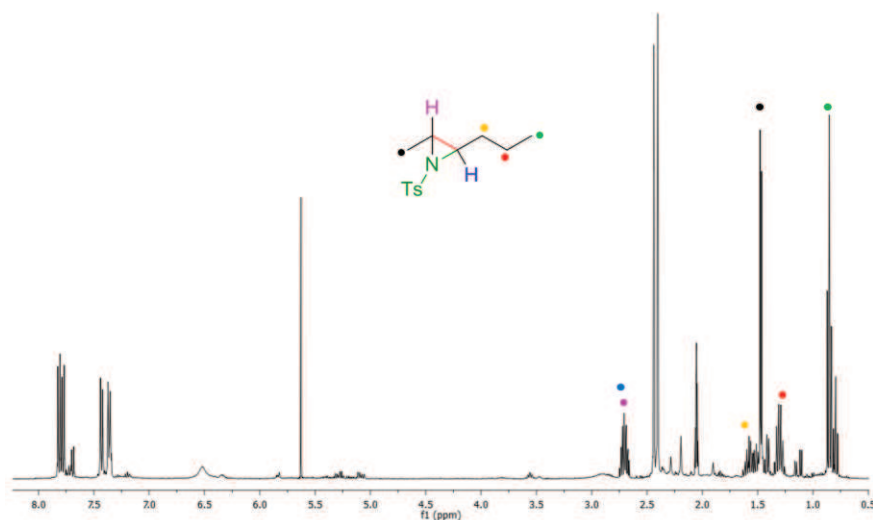
Aziridina del *E*- β -Metilestireno: *trans*-2-metil-3-fenil-1-tosilaziridina.



Aziridina del *Z*-2-penteno: *cis*-2-etil-3-metil-1-tosilaziridina.



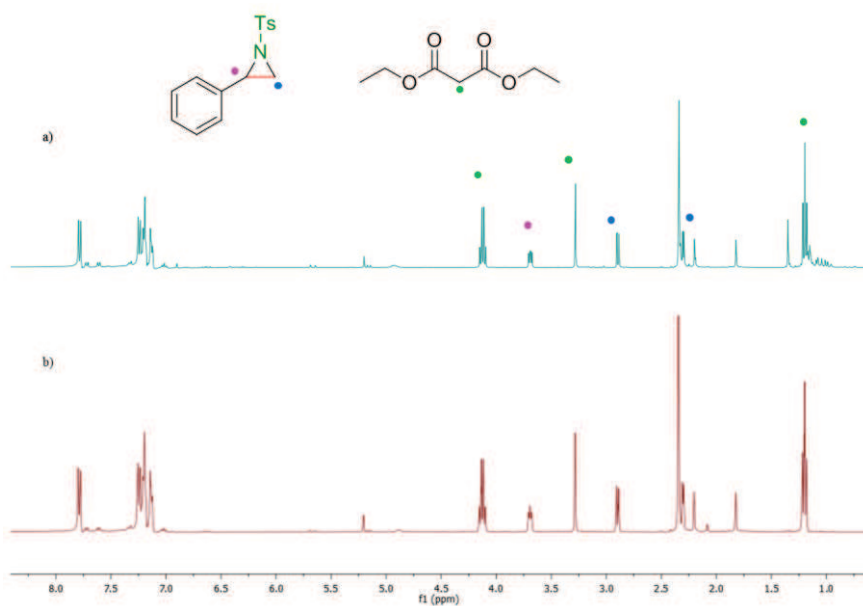
Aziridina del *E*-2-hexeno: *trans*-2-metil-3-propil-1-tosilaziridina.



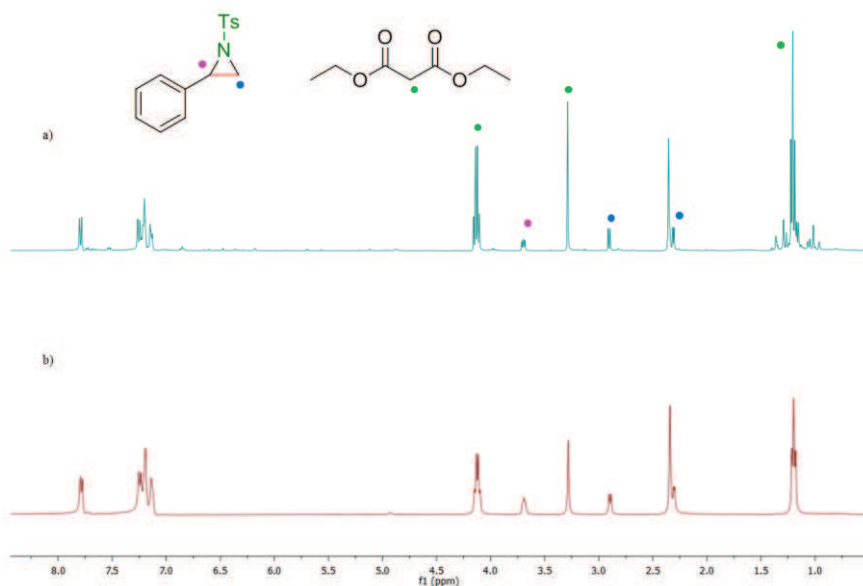
Las resonancias sobre 5-5.5 ppm corresponden a una pequeña cantidad de producto derivado de la inserción del grupo NTs a la posición alílica

12.6- Experimentos catalíticos de aziridinación adicionando un inhibidor radicalario.

Este experimento se ha realizado de manera análoga al ya descrito con una única modificación: antes de añadir el $\text{PhI}=\text{NTs}$ se añadieron 5 equiv (con respecto al catalizador) de 2,6-di(*t*-butil)-4-hidroxitolueno (BHT). A continuación se muestra la comparación de los espectros RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la aziridina del estireno catalizada por $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Cu}$, empleando el dietil malonato como patrón interno. Se obtiene un 30% menos de producto cuando la reacción está catalizada por cobre, mientras que si la reacción está catalizada por plata, el rendimiento es prácticamente idéntico dentro del error experimental.



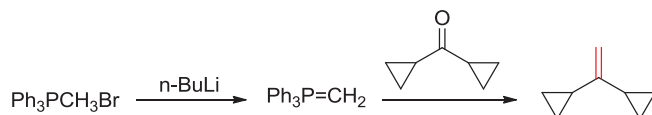
a) Espectro de RMN de ^1H del de la reacción de estireno, $\text{PhI}=\text{NTs}$ y BHT catalizada por $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$. b) Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de estireno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$.



a) Espectro de RMN de ^1H del de la reacción de estireno, PhINTs y BHT catalizada por $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Cu}$ como catalizador. b) Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de estireno y PhINTs catalizada por $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Cu}$.

12.7- Síntesis de 1,1-diciclopropiletileno como reloj radicalario.

El 1,1-diciclopropiletileno se preparó a través de una reacción de Wittig entre la 1,1-diciclopropilcetona y $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$.⁹⁶ En un matraz de tres bocas se añadieron 7.14 g (20 mmoles) de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+\text{Br}^-$, y tras desoxigenarlo se incorporaron 100 mL de Et_2O (seco y desoxigenado). El matraz se introdujo en un baño con hielo hasta que la disolución alcanzó 0 °C. Una vez llegado a ese punto se añadieron 8.5 mL de $^n\text{BuLi}$ (21 mmoles) en varias porciones, lo que condujo a una disolución con una tonalidad amarilla intensa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se ajustó al sistema un embudo de adición compensada por el que se añadieron 2.3 mL (20 mmoles) de 1,1-diciclopropilcetona disueltos en 5 mL de Et_2O .

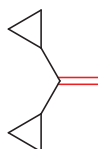


La adición de la cetona se realizó lentamente, gota a gota. A medida que se avanzó en la adición, la disolución se decoloró de manera gradual, a la vez que se observó la aparición de un precipitado blanco (óxido de trifenilfosfina). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h y después se dejó agitar 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo se filtró y se eliminó el disolvente por destilación haciendo uso de una columna de rectificación.



Sistema empleado en la síntesis del reloj radicalario.

La purificación final tuvo lugar mediante el concurso de un sistema de microdestilación para separar la cetona de partida y el producto, que se caracterizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .

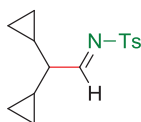


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.58 (s, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 4H), 0.55-0.51 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 151.8 (Cq), 104.4 (olefínico CH_2), 15.2 (CH_2), 5.6 (CH_2).

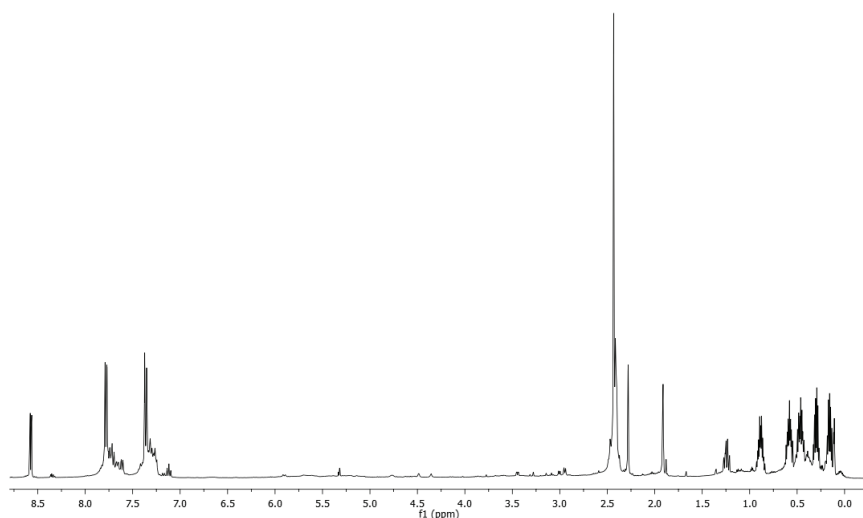
12.8- Reacción entre el reloj radicalario y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia del complejo metálico.

La reacción entre 1,1-diciclopropiletileno (0.5 mmoles) y el precursor nitrénico (0.5 mmoles) en presencia del complejo metálico $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ (0.025 mmoles) en 10 mL de diclorometano se ha llevado a cabo siguiendo el protocolo general ya comentado. La disolución se agitó

durante toda la noche y al día siguiente los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. En ambos casos, el producto mayoritario fue la N-(2,2-diciclopropiletilideno)-4-metilbenzenosulfonamida.

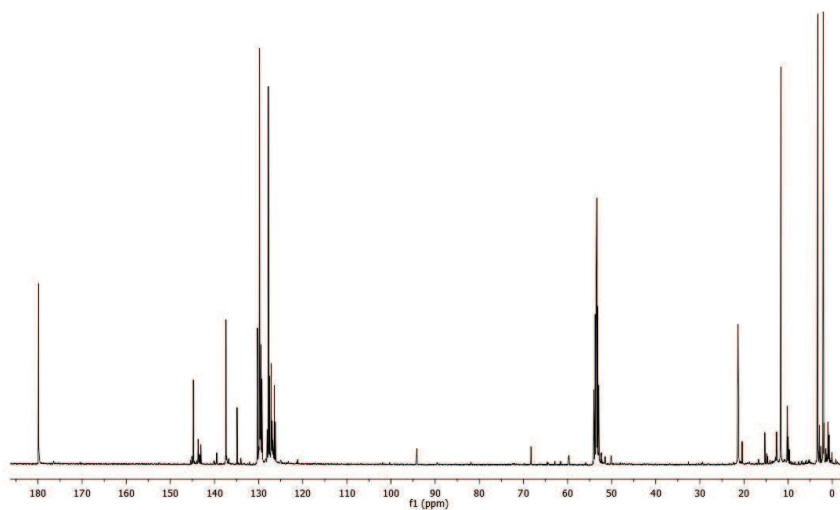


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2):



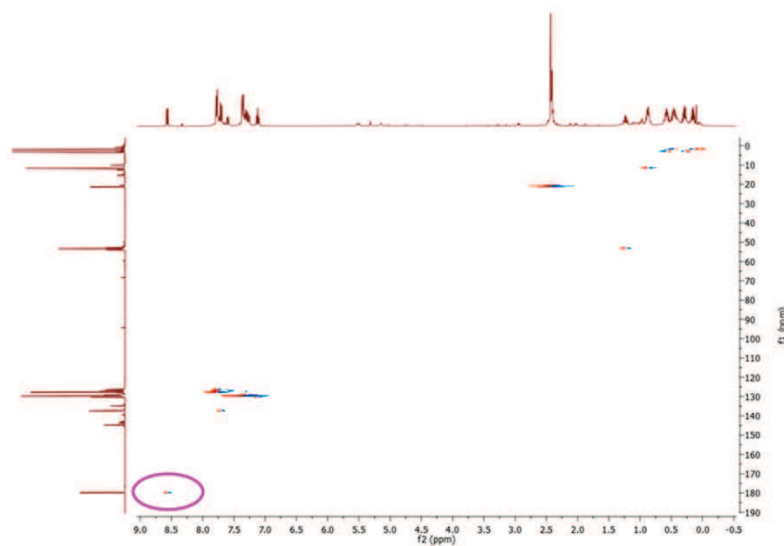
δ 8.57 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.24 (dt, 1H, $J = 6.2, 8.5$ Hz), 0.88 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.28 (m, 2H), 0.16 (m, 2H).

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



δ 179.8 (imina C-H), 129.8 (aromático C-H), 127.8 (aromático C-H), 53.5 (CH_3), 21.4 (C-H), 11.6 (C-H), 3.3 (CH_2), 2.0 (CH_2).

A continuación se muestra el espectro g-HSQC donde se observa el acoplamiento del protón imínico (8.57 ppm) a su carbono (179.8 ppm).



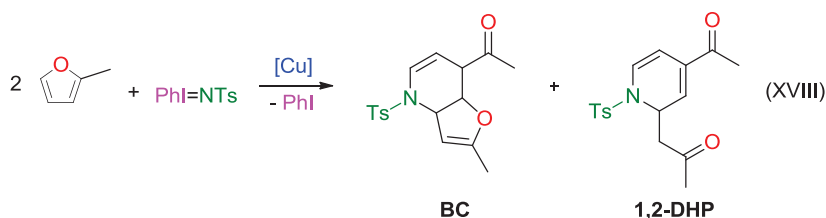
Capítulo II

*Síntesis de 1,2-dihidropiridinas y 1,2,3,4-
tetrahidropiridinas*

IV. Resultados y Discusión

13- Estudio de diferentes precursores catalíticos basados en cobre para la reacción entre 2-metilfurano y $\text{PhI}=\text{NTs}$.

En un trabajo reciente de nuestro grupo de investigación se descubrió la capacidad catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ para inducir la transformación de furanos en 1,2-dihidropiridinas mediante reacción con $\text{PhI}=\text{NTs}$.⁶⁶ Esta reacción tiene lugar mediante un sistema catalítico en cascada formado por cuatro ciclos catalíticos, como ya se ha explicado en la Introducción de esta Memoria (véase Esquema 21 de la misma). En un primer ciclo se origina una aziridina del furano, que se abre espontáneamente para dar una imina, la cual sufre a continuación una reacción de adición [4+2] del tipo aza-Diels Alder con demanda electrónica inversa con un segundo anillo del furano para dar un compuesto bicíclico (**BC**). Dependiendo de los sustituyentes del furano, estos biciclos pueden ser estables o verificar un proceso de apertura (catalizado por ácido) para dar la 1,2-dihidropiridina final (**1,2-DHP**). Como continuación de estos estudios, se decidió desarrollar el sistema catalítico de tal suerte que se pudieran emplear dos furanos distintos y así obtener una mayor diversidad en la sustitución del producto final.



En primer lugar, se llevó a cabo un estudio con diversas fuentes de cobre para estudiar el potencial de las mismas como precursor catalítico de esta transformación. Se empleó 2-metilfurano como sustrato (ec. XVIII), y una mezcla 1:20:100 $\equiv [\text{Cu}]:\text{PhI}=\text{NTs}:\text{2-metilfurano}$. La Tabla 9 muestra los distintos precatalizadores empleados. Al cabo de 20 horas de

agitación a la temperatura ambiente, el análisis del extracto crudo de la reacción demostró la presencia, en la mayoría de los casos, de una mezcla de los dos productos **BC** y **1,2-DHP**, en proporción variable.

Tabla 9: Estudio de la reacción de 2-metilfurano y PhI=NTs con diferentes precursores catalíticos de cobre.

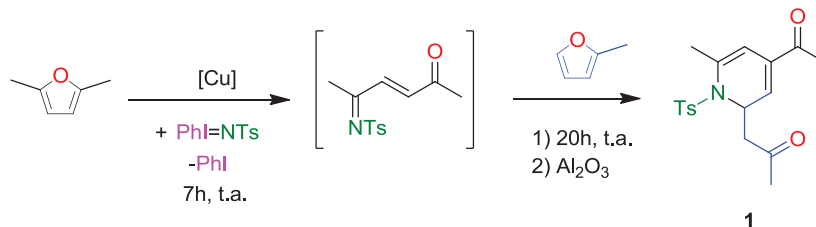
Entrada	Catalizador	Rdto de BC ^b	Rdto de 1,2-DHP ^b
1	CuI	25%	75%
2	CuCl	50%	50%
3	CuI + PPh_3	0%	>99%
4	CuI + bipy	20%	80%
5	$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$	50%	50%
6	$[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$	50%	50%
7	$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$	5%	95%

Condiciones de reacción: 0.025 mmoles de catalizador; 0.5 mmoles de PhI=NTs ; 2.5 mmoles de 2-metilfurano; 5 mL de CH_2Cl_2 como disolvente; temperatura ambiente; 20 h de agitación. ^b Basado en PhI=NTs inicial, no detectándose TsNH_2 después del consumo completo de PhI=NTs .

El uso de haluros de cobre (I) (Tabla 9, entradas 1-2) condujo a una mezcla de productos **BC:1,2-DHP** en proporciones 1:3 y 1:1, para los derivados de yoduro y cloruro, respectivamente. Sin embargo, cuando al yoduro de cobre se le adicionaron ligandos como PPh_3 o bipy, la proporción de **1,2-DHP** aumentó considerablemente, pudiendo llegar a ser el único producto detectado al final de la reacción, e incluso con rendimientos cuantitativos (entradas 3-4). Por el contrario, los derivados de triflato o el complejo catiónico con acetonitrilo proporcionaron mezclas equimolares de ambos productos (entradas 5-6). Finalmente, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ indujo la formación de la 1,2-dihidropiridina con un 95% de rendimiento, correspondiendo el 5% restante al producto bicíclico. Conviene recordar que cuando este último se trata con alúmina, se induce su apertura hacia la 1,2-DHP, que se obtiene entonces de manera cuantitativa.

14- Síntesis de 1,2-dihidropiridinas a partir de dos furanos distintos y $\text{PhI}=\text{NTs}$.

Los resultados descritos en la sección anterior se obtuvieron empleando una cantidad cinco veces superior del furano respecto al precursor nitrénico, $\text{PhI}=\text{NTs}$. Sin embargo, para la formación de 1,2-dihidropiridinas procedentes de dos furanos distintos la metodología debe cambiarse en lo que respecta a la proporción de reactivos. Ya se ha comentado la secuencia de ciclos catalíticos que conforman esta transformación. En una primera fase, el furano reacciona con el metalonitreno para dar una aziridina que se abre y tras una reorganización se convierte en una imina, que es suficientemente estable para ser detectada cuando no existe un dienófilo accesible. Para poder contar con dos furanos distintos en la molécula final de 1,2-dihidropiridina, se diseñó el experimento de la siguiente forma: el catalizador (5 mol%) se añadió a una mezcla *equimolar* de 2,5-dimetilfurano y $\text{PhI}=\text{NTs}$ para generar la imina que, posteriormente y en el mismo matraz, se hizo reaccionar con 2-metilfurano (Esquema 42).



Esquema 42: Ruta de síntesis de 1,2-dihidropiridinas procedentes de dos furanos diferentes.

Si bien los resultados ya comentados respecto a la actividad de una serie de precursores catalíticos de cobre mostraron que los dos más activos eran $\text{CuI} + \text{PPh}_3$ y $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, se ha probado de nuevo la serie completa en esta reacción que hace uso de dos furanos distintos.

Como se muestra en la Tabla 10, en este caso el único sistema que origina rendimientos muy altos es el basado en $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. La explicación a este hecho se basa en la capacidad del mismo para aziridinar olefinas empleando cantidades equimoleculares de olefinas y $\text{PhI}=\text{NTs}$ ²⁰. Es bien conocida, en la mayoría de los catalizadores descritos para dicha transformación, la necesidad del uso de un exceso de olefina respecto del precursor nitrénico. Como quiera que en la reacción que se muestra en el Esquema 42 el primer paso requiere de tal proporción 1:1, tan sólo el complejo con el ligando $\text{Tp}^{\text{Br}_3}(\text{NCMe})$ lleva a rendimientos elevados. Por ello, será éste y no otro el catalizador que se empleará en el desarrollo de este sistema con otros sustratos.

Tabla 10: Efecto del precursor catalítico en la reacción de 2,5-dimetilfurano y $\text{PhI}=\text{NTs}$ con posterior adición de 2-metilfurano.

Catalizador	Rdto de 1,2-DHP ^b
CuI	65%
CuCl	30%
CuI + PPh_3	50%
CuI + bipy	5%
$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$	<5%
$[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$	65%
$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$	94%

Condiciones de reacción: 0.025 mmoles de catalizador; 0.5 mmoles de $\text{PhI}=\text{NTs}$; 0.5 mmoles de 2,5-dimetilfurano; 2.5 mmoles de 2-metilfurano; 5 mL de CH_2Cl_2 como disolvente; temperatura ambiente; tiempo de reacción total 27 h.^b El resto de $\text{PhI}=\text{NTs}$ inicial se convirtió en TsNH_2 .

Tras 7 h de agitación a temperatura ambiente, y una vez que todo el $\text{PhI}=\text{NTs}$ sólido había pasado a disolución, se añadieron 5 equiv de 2-metilfurano, para inducir la reacción consecutiva del tipo aza-Diels-Alder con demanda electrónica inversa. Efectivamente, después de 20 h de agitación a temperatura ambiente y evaporación de volátiles, el crudo de

la reacción se disolvió en diclorometano y se trató con alúmina neutra. De esta manera se obtuvo un único producto cuyo espectro de RMN de ^1H se muestra en la Figura 21 (junto al de correlación 2D *g-HSQC*), y que se ha identificado como la 1,2-dihidropiridina **1**. Sobre la base del conocimiento previo de este tipo de compuestos, la asignación de su estructura puede hacer de manera directa a partir de los datos espectroscópicos. El espectro de RMN de protón muestra cuatro singletes para los cuatro grupos metilo de la molécula de **1**. Asimismo, dos son las resonancias correspondientes a protones olefínicos: una de ellas aparece como singlete (δ 6.09 ppm, ●) mientras que la segunda lo hace como doblete (δ 6.17, ●) debido al acoplamiento con el protón unido al centro estereogénico (●). El protón de éste aparece como un doblete de tripletes, ya que al acoplamiento anterior se le une el de los dos protones diastereotópicos (●) del grupo metileno directamente unido al carbonilo. Este grupo de cuatro protones conforman un sistema de spin ABMX ($\delta_A = 2.61$, $\delta_B = 3.09$, $\delta_M = 5.21$, $\delta_X = 6.17$, $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{AM} = 4$ Hz, $J_{BM} = 8$ Hz, $J_{MX} = 6$ Hz).

La correspondencia ^1H - ^{13}C avala la propuesta anterior (Figura 21b). Además de las resonancias típicas de los carbonos olefínicos, destaca la observación de una única resonancia en carbono (δ 46.0 ppm) que se corresponde con el grupo metileno que soporta a los dos protones diastereotópicos generados por la vecindad del centro estereogénico. Conviene señalar que en la región típica de carbonilo aparecen dos resonancias centradas a 204.2 y 194.2 ppm debidas a los dos grupos acilo existentes en las moléculas de **1**.

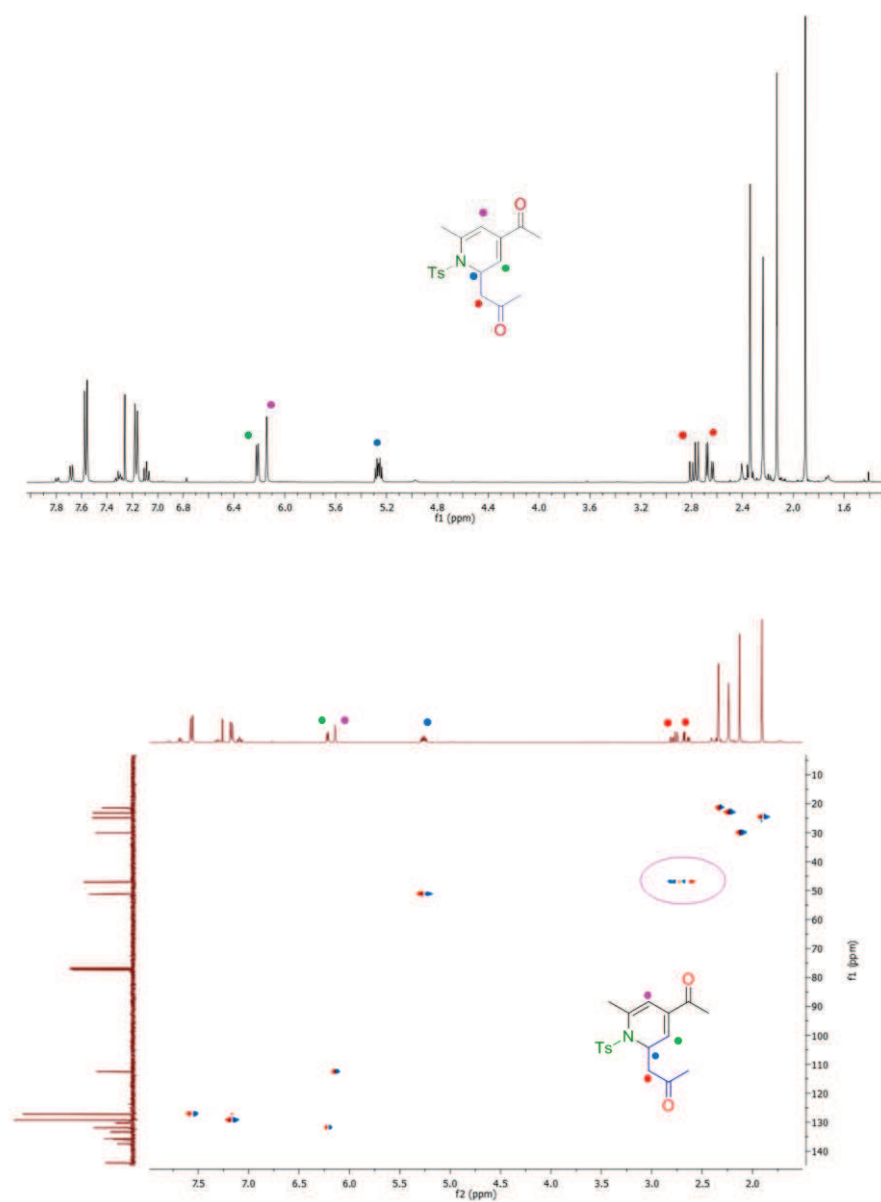
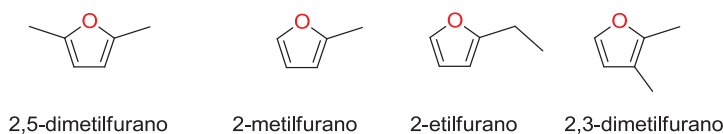


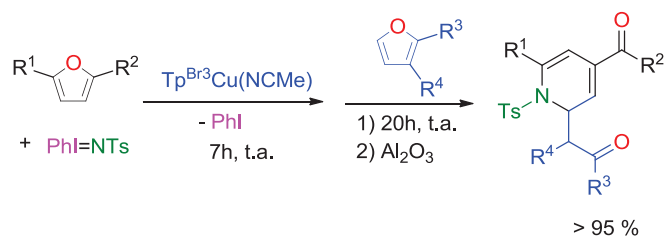
Figura 21: (a) Espectro de RMN de ^1H del producto 1. (b) Correlación g-HSQC. Espectros realizados en CDCl_3 (equipo de 400 MHz). Se observa una pequeña cantidad de yodobenceno.

15- Extensión a otros furanos.

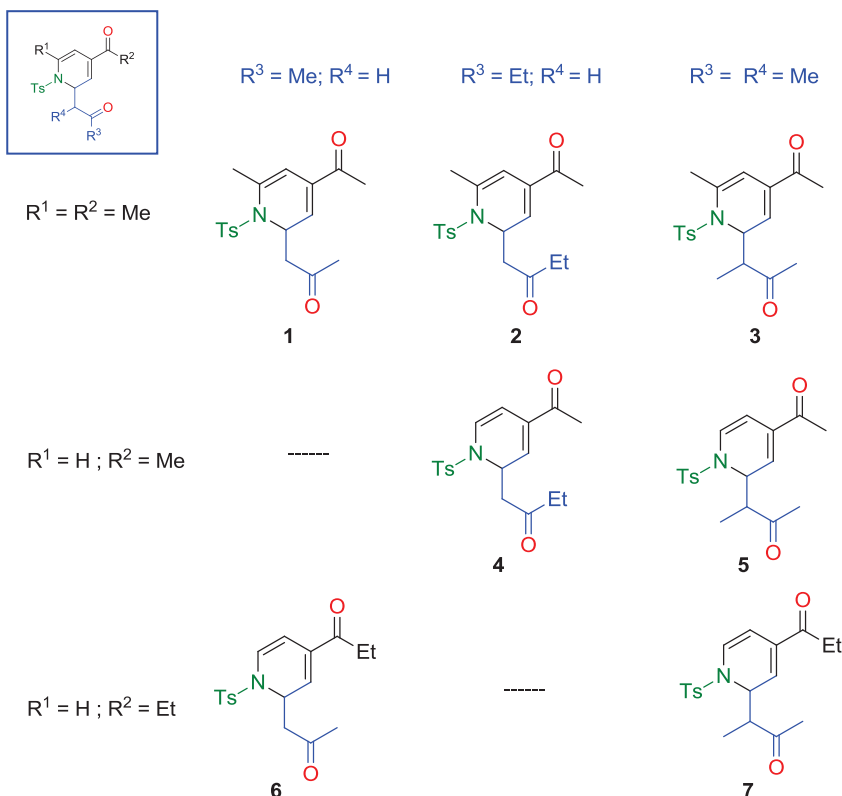
Una vez establecida la viabilidad de este sistema catalítico para generar 1,2-dihidropiridinas mediante la secuencia anteriormente descrita (formación de imina a partir de un furano y $\text{PhI}=\text{NTs}$ seguida de la adición de un segundo furano), se ha realizado un estudio con cuatro furanos distintos que ha conducido al aislamiento y caracterización de una serie de 1,2-dihidropiridinas. Los cuatro furanos empleados han sido los que se muestran a continuación:



El procedimiento experimental empleado se corresponde con el descrito en la sección anterior (Esquema 43). Se hizo reaccionar una mezcla equimolecular del primer furano con $\text{PhI}=\text{NTs}$, en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (5 mol%), agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Pasado ese tiempo, se adicionó el segundo furano (5 equivalentes respecto del primero), y se agitó durante otras 20 h. Finalmente, la mezcla de reacción se trató con alúmina, generando la 1,2-dihidropiridina correspondiente en rendimientos muy elevados (Esquema 44).



Esquema 43: Esquema general para la síntesis de 1,2-dihidropiridinas.



Esquema 44: 1,2-dihidropiridinas sintetizadas mediante esta estrategia

Esta metodología permite unir dos anillos de furano y un fragmento “NTs” para dar una molécula con una mayor complejidad estructural que la de los materiales de partida. Conviene recordar (véase la Introducción de esta Memoria, apartado 7) que existen muy pocas rutas sintéticas hacia 1,2-dihidropiridinas, siendo los isómeros 1,4 los más estudiados. Además, la completa selectividad de esta ruta (no hay ningún otro isómero además del 1,2) la hace, junto a su rendimiento, única para este tipo de transformaciones.

Una característica de esta estrategia de síntesis es la facilidad con la que puede controlarse la disposición de los sustituyentes. Así, por ejemplo, dos son los posibles productos derivados de la reacción con 2-

metilfurano y 2-etilfurano (**4** y **6**, Esquema 44), dependiendo del orden con el que se lleve a cabo el experimento.

Los compuestos derivados del 2,3-dimetilfurano **3**, **5** y **7** presentan una particularidad: la presencia de dos centros estereogénicos y, por ende, la existencia de dos diastereoisómeros (las 1,2-dihidropiridinas sintetizadas a partir de un único furano contenían un único centro estereogénico). A modo de ejemplo, la Figura 22 muestra el espectro de RMN de ^1H de la 1,2-dihidropiridina **5**, donde se han asignado las resonancias de ambos diastereoisómeros. La proporción de los mismos es 55:45, lo que señala un bajo efecto de inducción de selección de este sistema catalítico. No obstante, estos resultados suponen un punto de partida para el desarrollo de sistemas catalíticos quirales que conduzcan a excesos diastereoméricos en los productos finales.

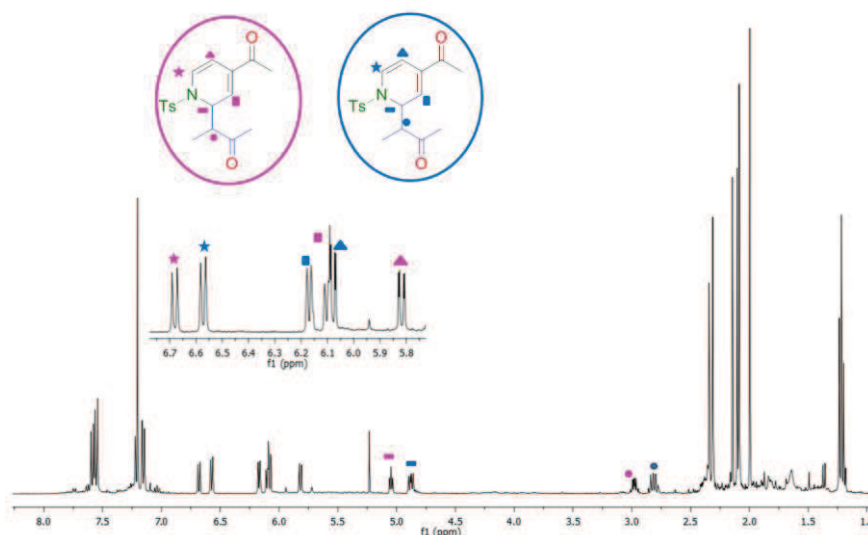


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del producto **5**.

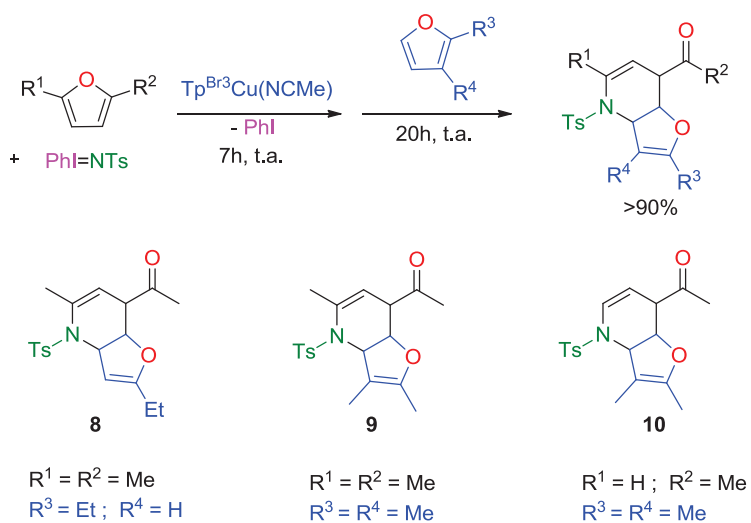
16- Detección de los intermedios bicíclicos previos a la formación de las 1,2-dihidropiridinas.

En la Introducción de esta Memoria se ha descrito el mecanismo propuesto para la formación de 1,2-dihidropiridinas mediante esta estrategia. La entrada del segundo furano tiene lugar mediante una reacción [4+2] del tipo aza-Diels-Alder con demanda electrónica inversa, entre la imina (procedente del primer furano y del PhI=NTs) y el mencionado segundo furano. Esta reacción conduce a la formación de un compuesto bicíclico del que, mediante una reacción de apertura, se forma la 1,2-dihidropiridina final (véase Esquema 21 de la Introducción). Este último paso es posible acelerarlo mediante tratamiento con alúmina.

Con objeto de completar este estudio, se decidió estudiar la mezcla de reacción en la que se emplean dos furanos distintos antes del tratamiento con alúmina para detectar y caracterizar mediante RMN de ^1H dichos intermedios bicíclicos. La caracterización por $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no ha sido posible, ya que durante el tiempo de adquisición, la disolución va avanzando hacia la 1,2-dihidropiridina, observándose mezclas del biciclo y del producto final en el espectro. Se han tomado tres ejemplos representativos, que se muestran en el Esquema 45, usando 2,5-dimetilfurano, 2-etilfurano y 2-metilfurano. El procedimiento experimental es idéntico al ya comentado, excepción hecha del tratamiento final con alúmina neutra.

A modo de ejemplo, la Figura 23 muestra el espectro de RMN de ^1H y el de doble dimensión g-COSY del compuesto **9**, así como las asignaciones correspondientes derivadas de estudios de 1D, 2D e irradiaciones selectivas. Debido a la conformación de la molécula, el protón unido al carbono que soporta el grupo acilo (●) sólo se acopla al protón olefínico. Por otro lado, los otros dos protones unidos a los dos carbonos compartidos entre los dos anillos sólo se acoplan entre ellos. En

el espectro aparecen también las señales características de PhI, dado que se trata de la mezcla de reacción sin tratamiento adicional alguno.



Esquema 45: Generación de los intermedios bicíclicos **8-10**.

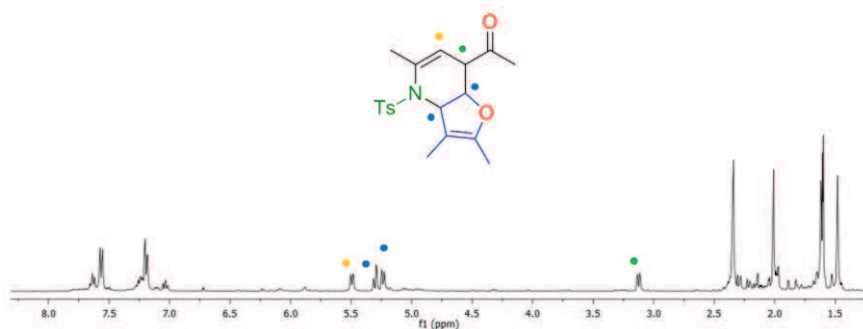


Figura 23a: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del producto **9**.

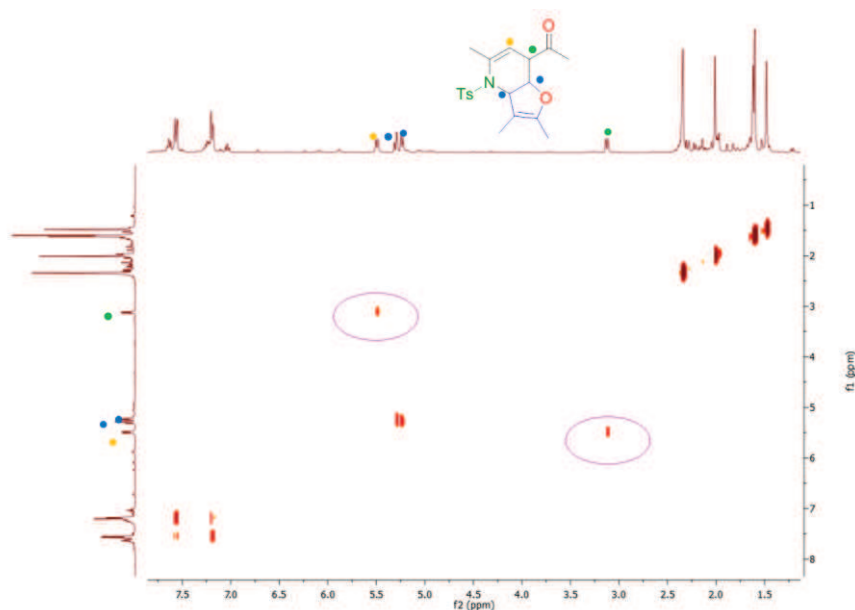
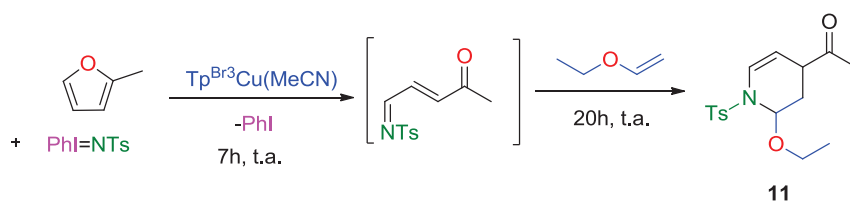


Figura 23b: Espectro de RMN de 2D g-COSY (CDCl_3 , 400 MHz) del producto **9**.

17- Hacia la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidropiridinas.

Tras verificar la generalidad de la reacción secuencial en la que se añade un segundo furano a la imina generada desde el primer furano y el PhI=NTs , se decidió emplear como dienófilo una olefina activada de cadena abierta en lugar de un segundo furano. Para ello se repitió el procedimiento ya detallado, empleando 2-metilfurano como furano inicial pero añadiendo etil-vinil-éter en el segundo paso del proceso. En este caso se obtuvo de manera directa, sin necesidad de tratamiento ulterior con alúmina, la 1,2,3,4-tetrahidropiridina **11** con un rendimiento $>90\%$ (Esquema 46).

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **11** se muestra en la Figura 24. Hay que señalar que se trata del crudo de reacción, lo que supone que la transformación es bastante limpia. La asignación de resonancias se ha realizado sobre la base de un extenso estudio de RMN de 1D y 2D.



Esquema 46: Síntesis de la 1,2,3,4-tetrahidropiridina **11**.

Merece la pena destacar la presencia de dos resonancias para cada uno de los dos grupos metilenos de esta molécula (unidos al átomo de oxígeno ● y dentro del anillo ●) debidos a la existencia del centro estereogénico (●). Finalmente, hay que considerar la presencia de unas señales de muy baja intensidad que no han podido ser identificadas. Estas podrían corresponder al otro isómero de la tetrahidropiridina en la que el grupo OEt está unido al otro carbono del ciclo de seis miembros. Si bien en este

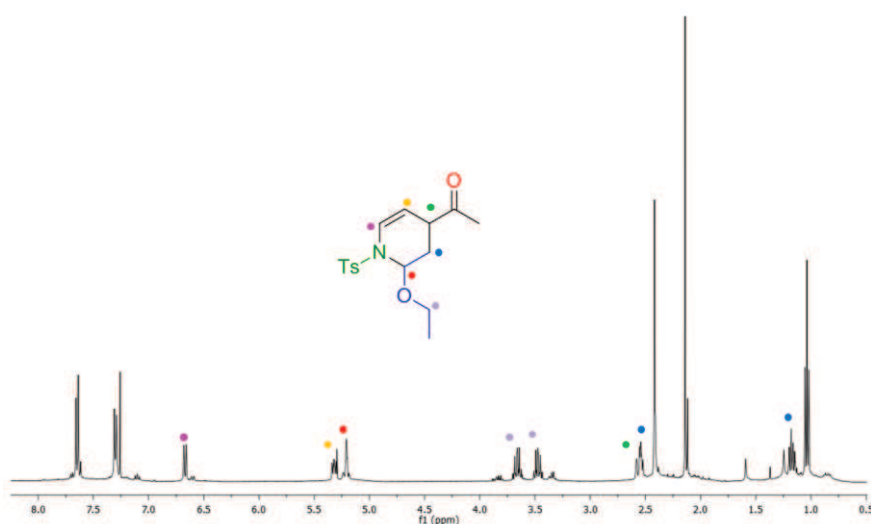


Figura 24 Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del producto **11**.

sistema catalítico se ha observado un marcado efecto estérico en el paso correspondiente a la adición [4+2], no es descartable que en este caso de

un dienófilo no cíclico pudiera formarse el otro isómero aunque en baja proporción.

Desafortunadamente, el empleo de otras olefinas y alquinos menos activados no condujo al aislamiento de las tetrahidropiridinas deseadas.

Valoración de este Capítulo

Se ha demostrado la eficiencia catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ para la síntesis de nuevas 1,2-dihidropiridinas a partir de dos furanos distintos y $\text{PhI}=\text{NTs}$ como precursor nitrénico, así como la síntesis de una 1,2,3,4-tetrahidropiridina a partir del 2-metilfurano, $\text{PhI}=\text{NTs}$ y etil vinil éter.

V. Métodos Experimentales

18- Métodos experimentales

18.1- Materiales e instrumentación.

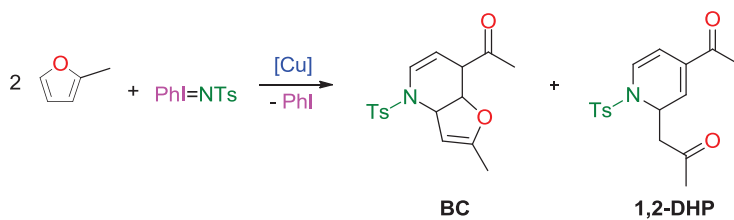
Todas las preparaciones y manipulaciones se han realizado bajo atmósfera inerte, en ausencia de oxígeno, bien usando las técnicas de Schlenk o bien mediante el empleo de una caja seca MBRAUN UNILAB. Las sales de cobre, furanos y demás reactivos se han adquirido a Aldrich, secándose, si procede, antes de su uso. Los disolventes se secaron y desgasificaron a través de un sistema MBRAUN SPS. El $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})^{91}$ y el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}^7$ se prepararon según procedimientos ya descritos en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado (CDCl_3) como referencia interna. Los espectros de RMN de dos dimensiones (g-COSY y g-HSQC) se procesaron usando el programa VNMR de Varian. Los análisis ESI-MS se han llevado a cabo en el CITIUS de la Universidad de Sevilla.

18.2- Reacción modelo de 2-metilfurano y PhINTs catalizada por diversas fuentes de cobre.

El catalizador (0.025 mmoles) se introdujo en un matraz de Schlenk equipado con un agitador magnético. A continuación se añadieron en 5 mL de CH_2Cl_2 seco y desoxigenado y 2.5 mmoles de 2-metilfurano, agitándose durante 5 min. Entonces se adicionó $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.5 mmoles), observándose el cambio de color de la mezcla de reacción de incoloro a naranja pasando por verdosa. Tras 20 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida, obteniéndose una mezcla de productos (**BC** y **1,2-DHP**) que ha sido identificada

mediante RMN de ^1H en CDCl_3 de acuerdo con los datos ya descritos en la bibliografía.⁶⁶ Los resultados son los que aparecen en la Tabla 9.

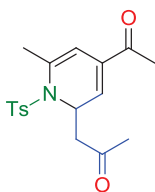


18.3- Experimentos catalíticos para la síntesis de las 1,2-dihidropiridinas **1-7**.

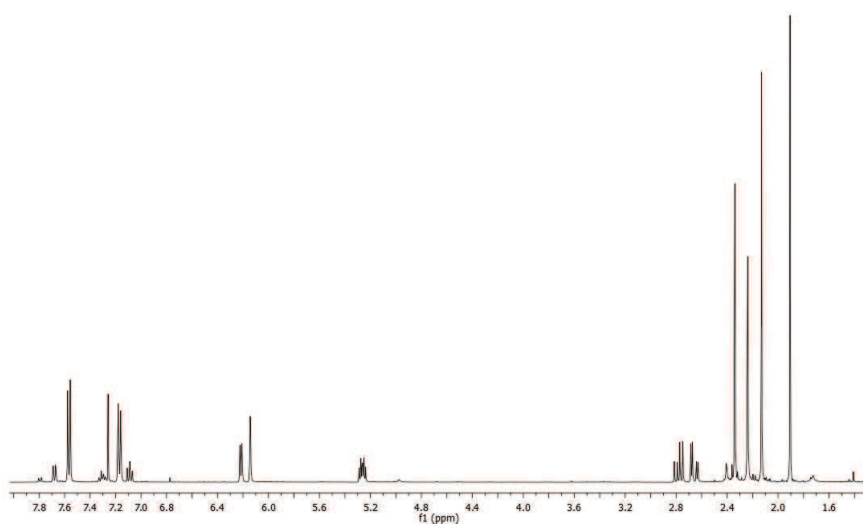
En un matraz de Schlenk, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N_2 , se disolvieron 0.025 mmoles de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en 5 mL de CH_2Cl_2 seco y desoxigenado. Seguidamente se adicionaron 0.5 mmoles del primer furano y 0.5 mmoles de PhI=NTs , adquiriendo la disolución una tonalidad verdosa, que con el paso de las horas se convirtió en anaranjada. Tras 7 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió el segundo furano (2.5 mmoles), agitándose durante 20 h más. Transcurrido ese tiempo se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 2 mL de CH_2Cl_2 y se pasó por una columna pequeña rellena con alúmina neutra. Finalmente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar los productos **1-7** con un rendimiento mayor al 95% en todos los casos.

18.3.1. Caracterización de las 1,2-dihidropiridinas **1-7**.

Los compuestos **1-7** se han caracterizado mediante estudios de RMN de 1D y 2D. Todos los espectros se han realizado en CDCl_3 .

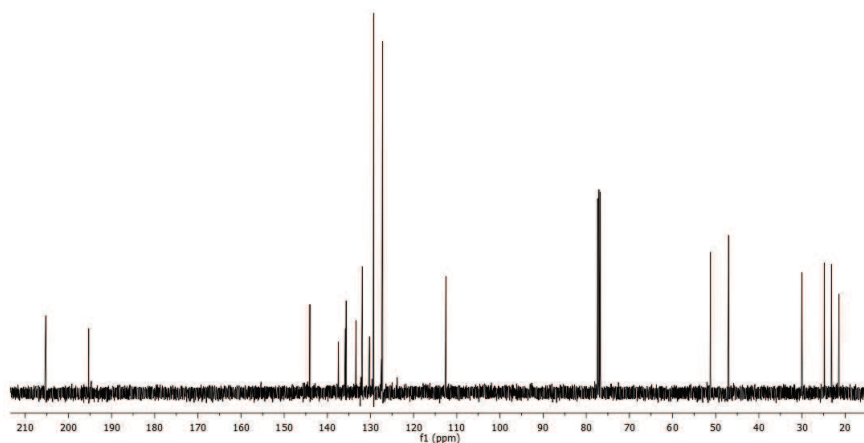
1-(4-acetil-6-metil-1-tosil-1,2-dihidropiridin-2-il)propan-2-ona (1).

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



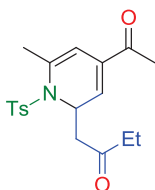
δ 7.52 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.09 (s, 1H), 6.17, 5.21, 2.73, 2.61 (sistema de spin ABMX, $\delta_A = 2.61$, $\delta_B = 3.09$, $\delta_M = 5.21$, $\delta_X = 6.17$ $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{AM} = 4$ Hz, $J_{BM} = 8$ Hz, $J_{MX} = 6$ Hz), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

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

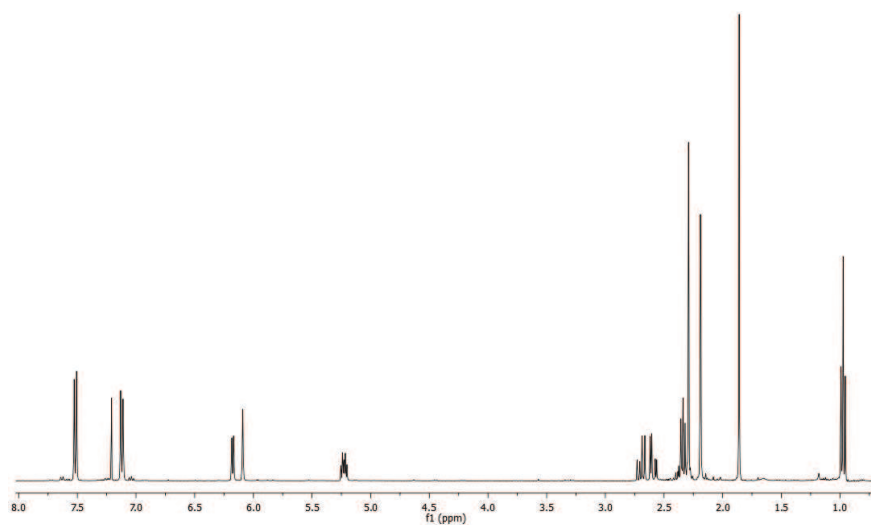


δ 204.2 (CO), 194.2 (CO), 143.0 (C_q), 134.9 (C_q), 134.7 (C_q), 132.4 (C_q), 130.8 (olefínico C-H), 128.3 (aromático C-H), 126.2 (aromático C-H), 111.5 (olefínico C-H), 50.3 (C-H), 46.0 (CH_2), 29.0 (COCH_3), 23.8 (COCH_3), 22.1 (CH_3), 20.4 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: 347.43. Encontrado: 348.12.

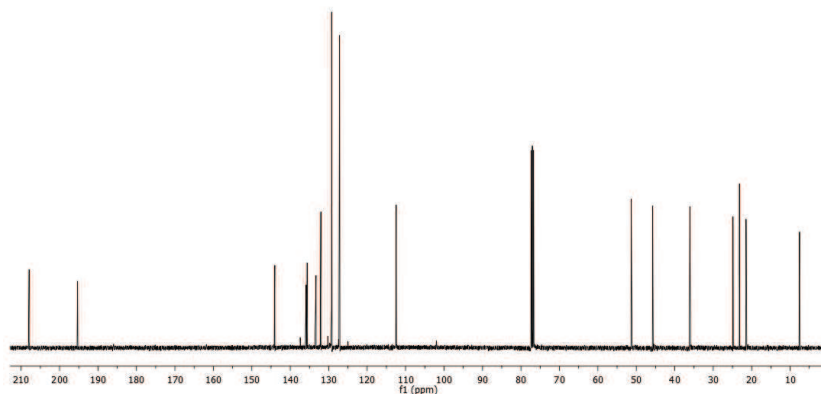
1-(4-acetil-6-metil-1-tosil-1,2-dihidropiridin-2-il)butan-2-ona (2).

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



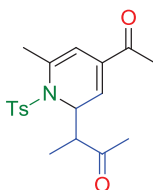
δ 7.51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.09 (s, 1H), 6.15, 5.22, 2.68, 2.58 (sistema de spin ABMX, $\delta_{\text{A}} = 2.58$, $\delta_{\text{B}} = 2.68$, $\delta_{\text{M}} = 5.22$, $\delta_{\text{X}} = 6.15$ $J_{\text{AB}} = 18$ Hz, $J_{\text{AM}} = 4$ Hz, $J_{\text{BM}} = 8$ Hz, $J_{\text{MX}} = 6$ Hz), 2.37 (2H $J = 7.5$ Hz) 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H, $J = 7.5$ Hz).

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

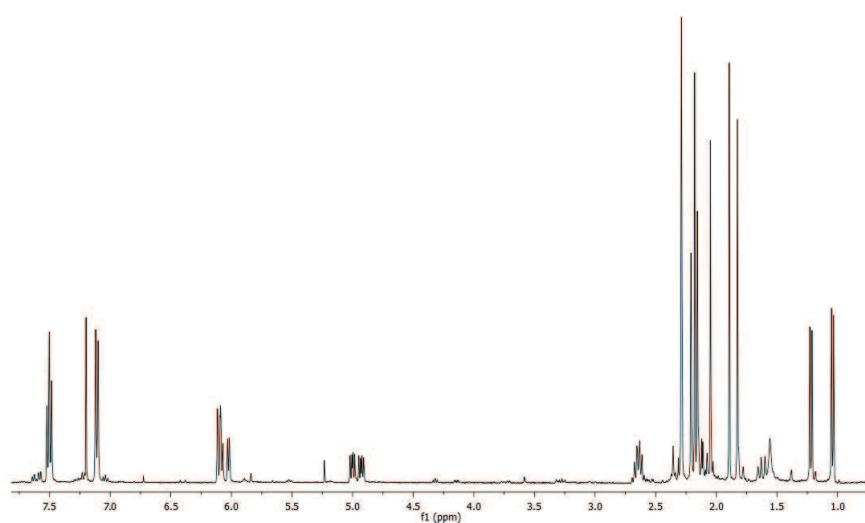


δ 207.9 (CO), 195.3 (CO), 144.0 (C_q), 135.9 (C_q), 135.6 (C_q), 132.3 (C_q), 132.0 (olefínico C-H), 129.6 (aromático C-H), 127.2 (aromático C-H), 112.4 (olefínico C-H), 51.3 (C-H), 45.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 24.8 (CH_3), 23.2 (COCH_3), 21.4 (CH_3), 7.5 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: 361.45. Encontrado: 362.14.

3-(4-acetil-6-metil-1-tosil-1,2-dihidropiridin-2-il)butan-2-ona (3).

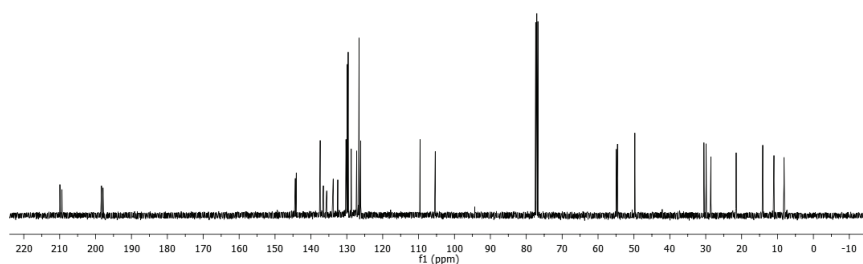
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):



Diastereoisómero A (50%): δ 7.51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.11 (s, 1H), 6.10 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4.93 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.62 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz).

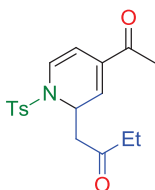
Diastereoisómero B (50%): δ 7.51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.10 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5.0 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.62 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.22 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz).

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

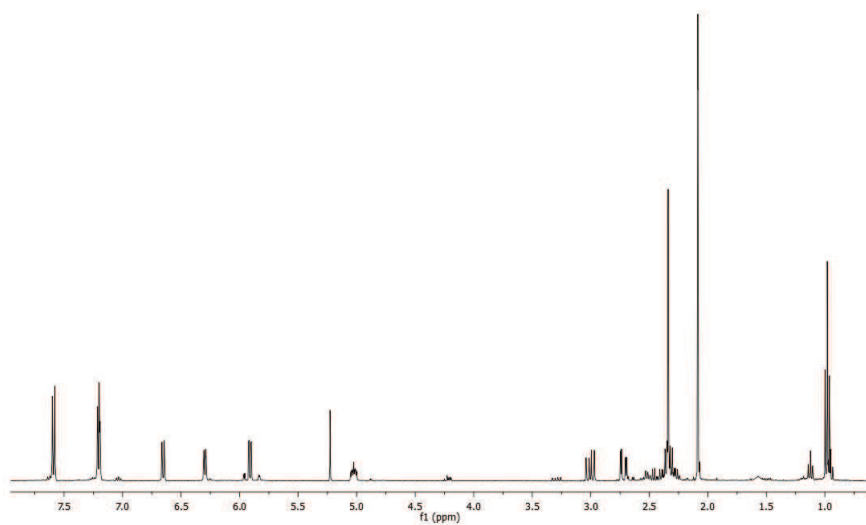


Diastereoisómero A (50%): δ 208.9 (CO), 194.8 (CO), 143.9 (C_q), 135.0 (C_q), 132.8 (C_q), 131.1 (C_q), 129.9 (olefínico C-H), 129.6 (aromático C-H), 126.6 (aromático C-H), 105.6 (olefínico C-H), 54.1 (C-H), 49.4 (C-H), 29.7 (COCH_3), 24.7 (CH_3), 23.0 (COCH_3), 21.3 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Diastereoisómero B (50%): δ 209.6 (CO), 195.4 (CO), 144.1 (C_q), 133.6 (C_q), 130.6 (olefínico C-H), 129.8 (aromático C-H), 126.7 (aromático C-H), 135.6 (C_q), 131.6 (C_q), 109.3 (olefínico C-H), 54.3 (C-H), 49.7 (C-H), 28.6 (COCH_3), 24.6 (CH_3), 24.1 (COCH_3), 21.5 (CH_3), 13.4 (CH_3).

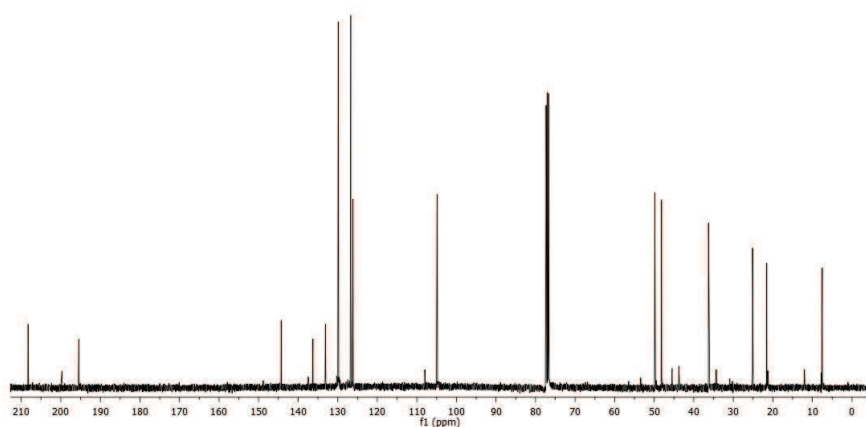
1-(4-acetil-1-tosil-1,2-dihidropiridin-2-il)butan-2-ona (4).

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



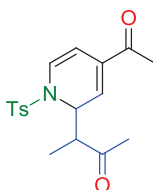
δ 7.59 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.91 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.30, 5.04, 3.01, 2.72 (sistema de spin ABMX, $\delta_A = 2.72$, $\delta_B = 3.01$, $\delta_M = 5.04$, $\delta_X = 6.30$, $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{AM} = 4$ Hz, $J_{BM} = 8$ Hz, $J_{MX} = 6$ Hz), 2.37 (q, 2H $J = 7.5$ Hz) 2.38 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

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

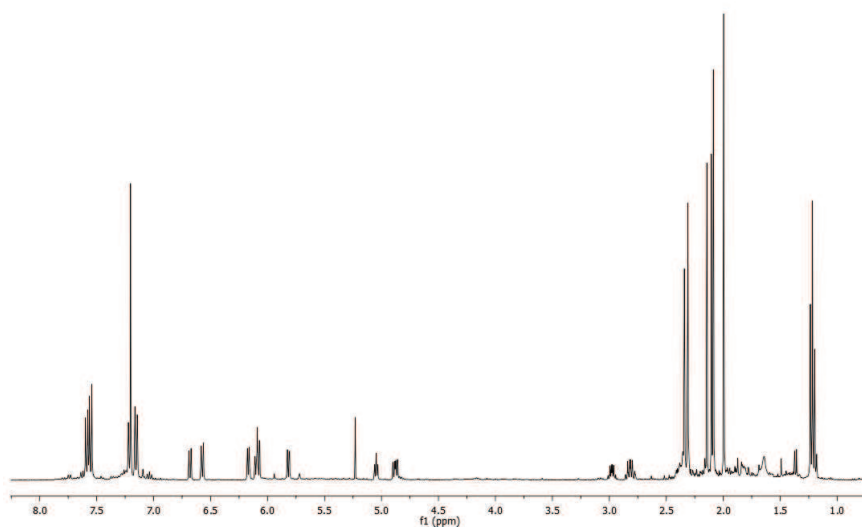


δ 208.3 (CO), 195.4 (CO), 144.3 (Cq), 136.2 (Cq), 133.1 (Cq), 129.9 (aromático C-H), 129.7 (olefínico C-H), 126.7 (aromático C-H), 126.1 (olefínico C-H), 104.8 (olefínico C-H), 49.8 (C-H), 48.2 (CH_2), 36.3 (CH_2), 25.2 (COCH_3), 21.6 (CH_3), 7.5 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: 347.43. Encontrado: 346.11.

3-(4-acetil-1-tosil-1,2-dihidropiridin-2-il)butan-2-ona (5).

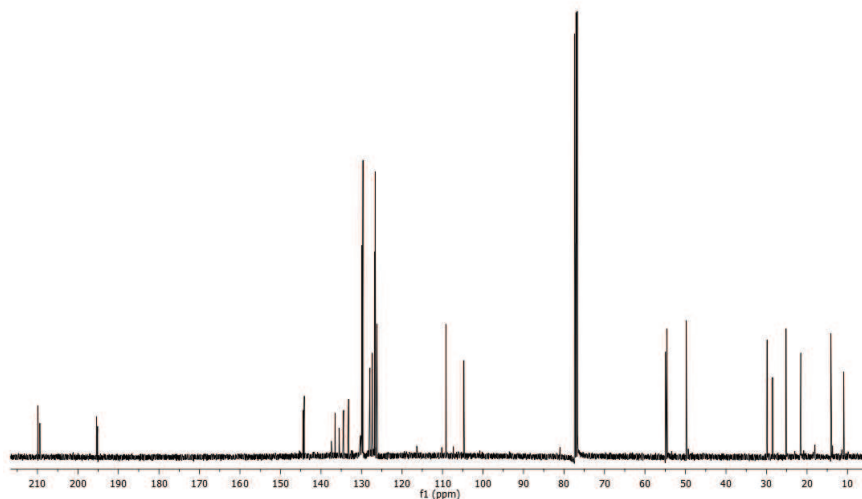
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):



Diastereoisómero A (55%): δ 7.55 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.10 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.88 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.81 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz).

Diastereoisómero B (45%): δ 7.58 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.10 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.04 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.98 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz).

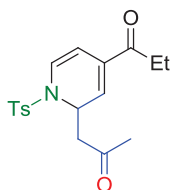
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3):



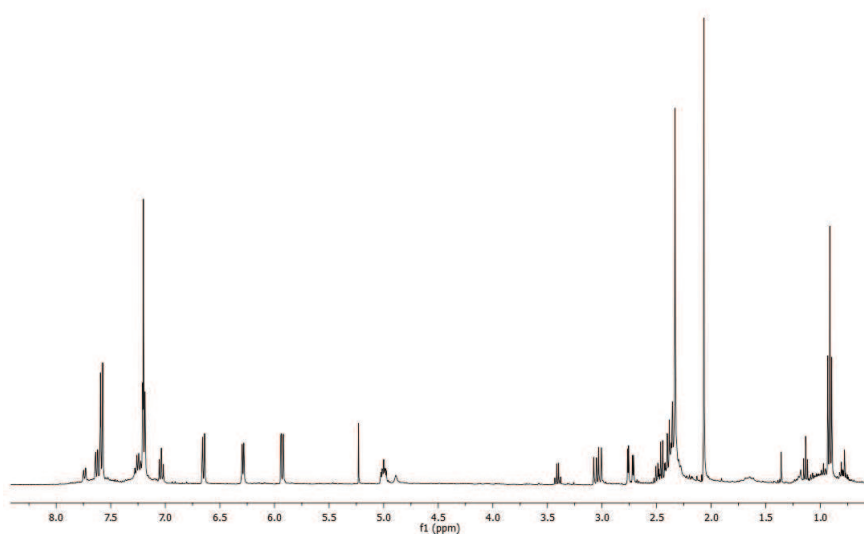
Diastereoisómero A (55%): δ 209.4 (CO), 195.1 (CO), 144.1 (C_q), 135.5 (C_q), 133.2 (C_q), 129.6 (aromático C-H), 127.9 (olefínico C-H), 126.8 (aromático C-H), 126.2 (olefínico C-H), 104.7 (olefínico C-H), 54.9 (C-H), 54.6 (C-H), 28.5 (COCH_3), 25.0 (COCH_3), 21.5 (CH_3), 10.9 (CH_3).

Diastereoisómero B (45%): δ 209.9 (CO), 195.4 (CO), 144.4 (C_q), 137.4 (C_q), 134.4 (C_q), 129.9 (olefínico C-H), 129.9 (aromático C-H), 127.3 (olefínico C-H), 126.8 (aromático C-H), 109.1 (olefínico C-H), 55.0 (C-H), 49.8 (C-H), 29.8 (COCH_3), 25.1 (COCH_3), 21.6 (CH_3), 14.1 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: 347.43. Encontrado: 346.11.

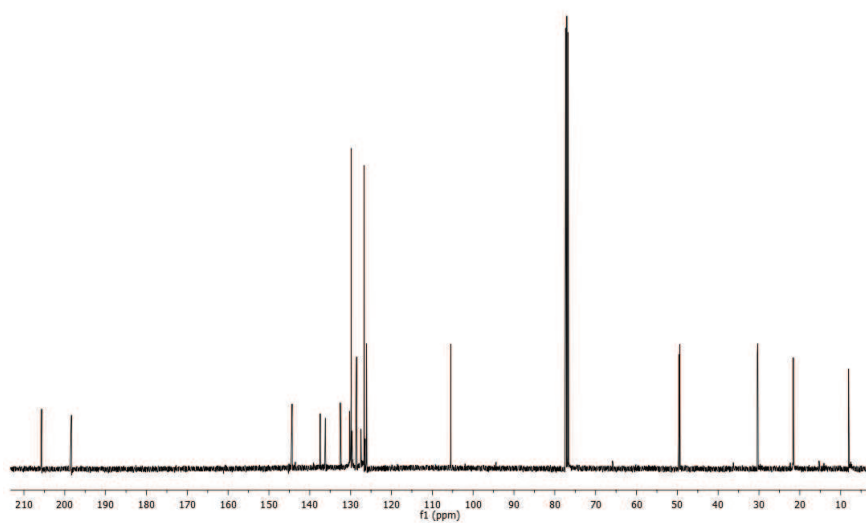
1-(2-(2-oxopropil)-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)propan-1-ona (6).

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



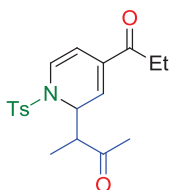
δ 7.67 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.29, 5.00, 3.04, 2.72 (sistema de spin ABMX, $\delta_A = 2.72$, $\delta_B = 3.04$, $\delta_M = 5.00$, $\delta_X = 6.29$, $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{AM} = 4$ Hz, $J_{BM} = 8$ Hz, $J_{MX} = 6$ Hz), 2.40 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 0.91 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

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

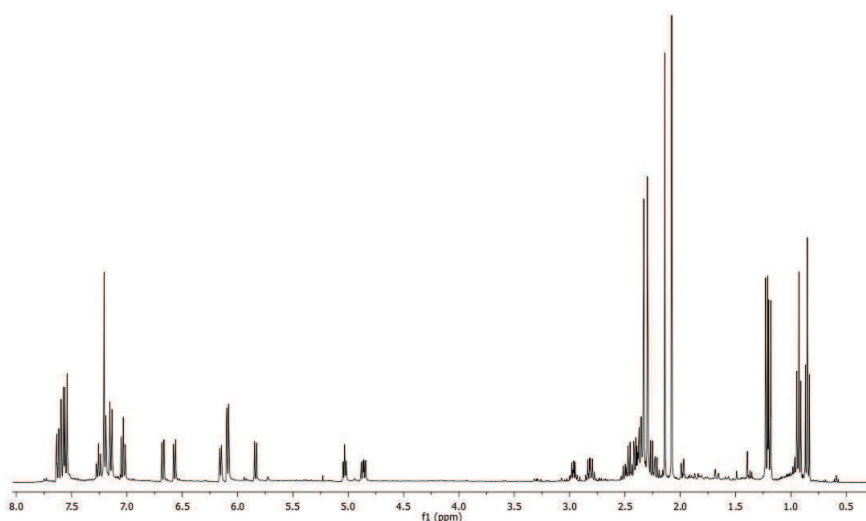


δ 205.7 (CO), 198.4 (CO), 144.3 (C_q), 136.2 (C_q), 132.5 (C_q), 129.8 (aromático C-H), 128.5 (olefínico C-H), 126.7 (aromático C-H), 126.1 (olefínico C-H), 105.4 (olefínico C-H), 49.5 (C-H), 30.4 (CH_2), 30.3 (COCH_3), 21.6 (CH_3), 8.0 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: 347.43. Encontrado: 346.11.

1-(2-(2-oxopropil)-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)propan-1-ona (7).

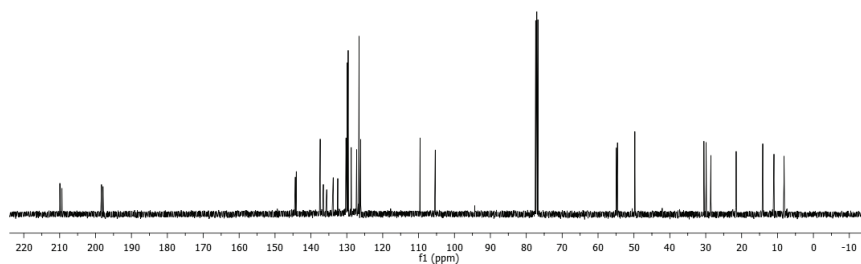
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):



Diastereoisómero A (55%): δ 7.66 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.15 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.84 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.81 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.39 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.07 (s, 3H), 1.18 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

Diastereoisómero B (45%): δ 7.67 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.09 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5.83 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.02 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 2.97 (dq, 1H, $J = 7.5, 10$ Hz), 2.40 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.15 (s, 3H), 1.20 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

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



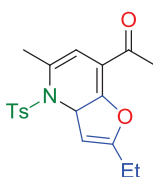
Diastereoisómero A (55%): δ 209.4 (CO), 197.9 (CO), 144.1 (C_q), 135.6 (C_q), 132.5 (C_q), 129.6 (aromático C-H), 126.6 (aromático C-H), 126.5 (olefínico C-H), 126.1 (olefínico C-H), 109.6 (olefínico C-H), 54.7 (C-H), 49.7 (C-H), 30.4 (CH_2), 29.8 (COCH_3), 21.5 (CH_3), 10.9 (CH_3), 8.1 (CH_3).

Diastereoisómero B (45%): δ 209.9 (CO), 198.3 (CO), 144.3 (C_q), 136.5 (C_q), 133.8 (C_q), 129.9 (aromático c C-H), 128.8 (olefínico C-H), 127.2 (olefínico C-H), 126.8 (aromático C-H), 105.3 (olefínico C-H), 54.9 (C-H), 54.6 (C-H), 30.4 (CH_2), 28.5 (COCH_3), 21.5 (CH_3), 14.1 (CH_3), 8.1 (CH_3).

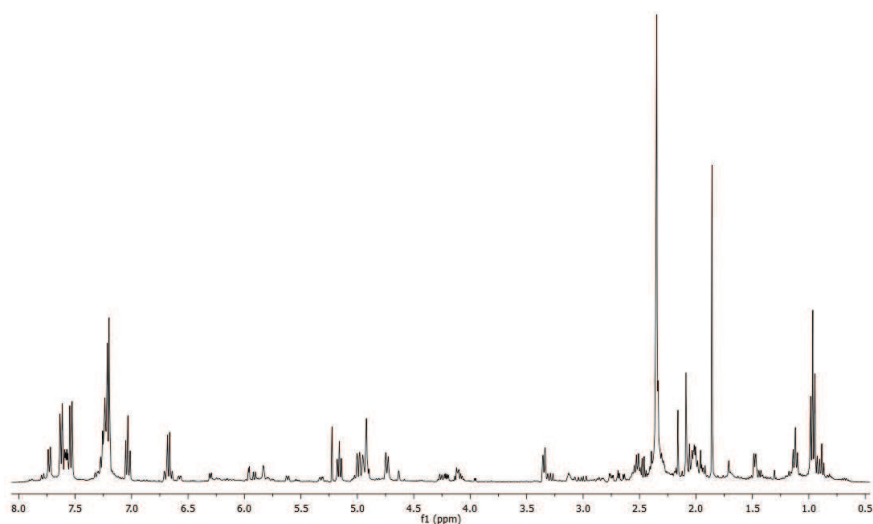
ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: 361.45. Encontrado: 360.12.

18.4- Detección de los compuestos bicíclicos **8-10**.

Los experimentos se llevaron a cabo de la misma forma que la síntesis de 1,2-dihidropiridinas, exceptuando el último paso del tratamiento de la muestra con alúmina neutra. En este caso, la muestra se trató con sílice, para eliminar el complejo de cobre, un tratamiento que no altera la estructura del compuesto bicíclico.

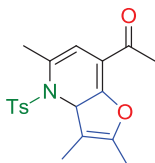
18.4.1. Caracterización de los compuestos bicíclicos **8-10**.**1-(2-etil-5-metil-4-tosil-3a,4-dihidrofura[3,2-b]piridin-7-il)etanona (8).**

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

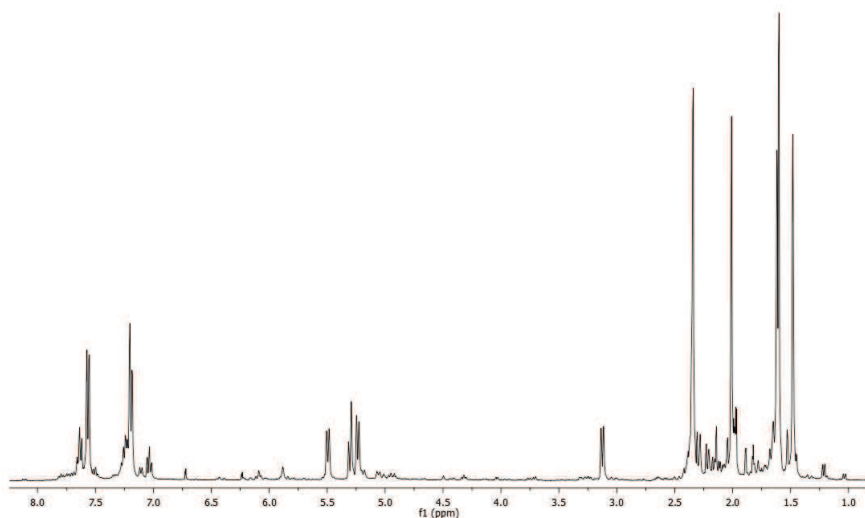


δ 7.57 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.41 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.40 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.48 (s.a, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 8, 1.2$ Hz), 2.34 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

1-(2,3,5-trimetil-4-tosyl-3a,4-dihidrofura[3,2-b]piridin-7-il)etanona (9).



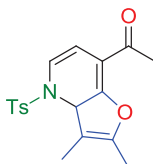
Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):



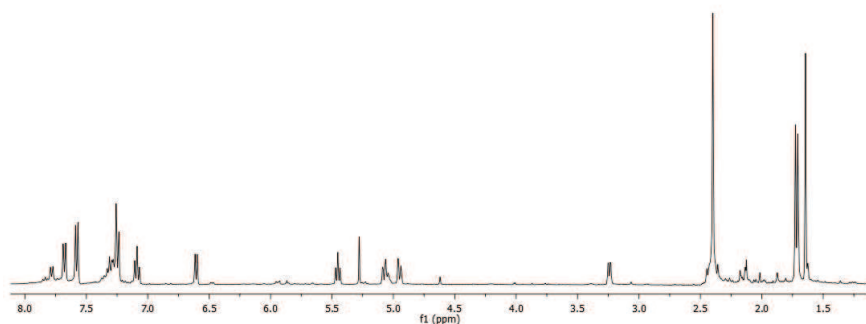
δ 7.58 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 5.32 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.5$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J =$

1.5, 8.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

1-(2,3-dimetil-4-tosil-3a,4-dihidrofura[3,2-b]piridin-7-il)etanona (10).



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

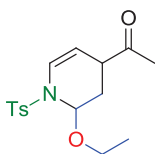


δ 7.58 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.39 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 9, 1.5$ Hz), 4.88 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 2.4 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

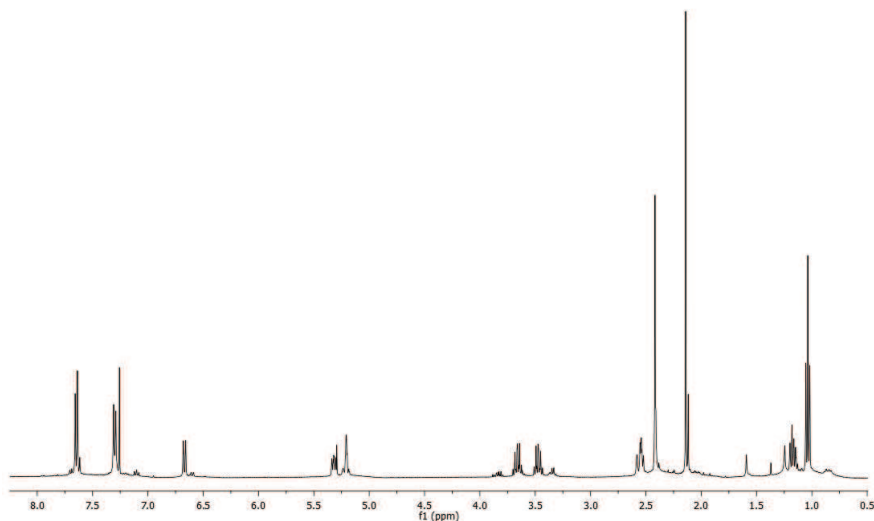
18.5- Síntesis de 1-(2-etoxi-1-tosil-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il)etanona (**11**).

Se hizo reaccionar una mezcla equimolar de 2-metilfurano y PhI=NTs , en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ según el procedimiento ya indicado, y se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Tras ese tiempo, se añadió etil vinil éter (2.5 mmoles) y se agitó durante otras 20 horas. A continuación se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. Tras adicionar diclorometano y tratar con SiO_2 se obtuvo el producto deseado **11** con un rendimiento superior al 90%.

18.5.1. Caracterización de 1-(2-etoxi-1-tosil-1,2,3,4 tetrahidropiridin-4-il)etanona (**11**).

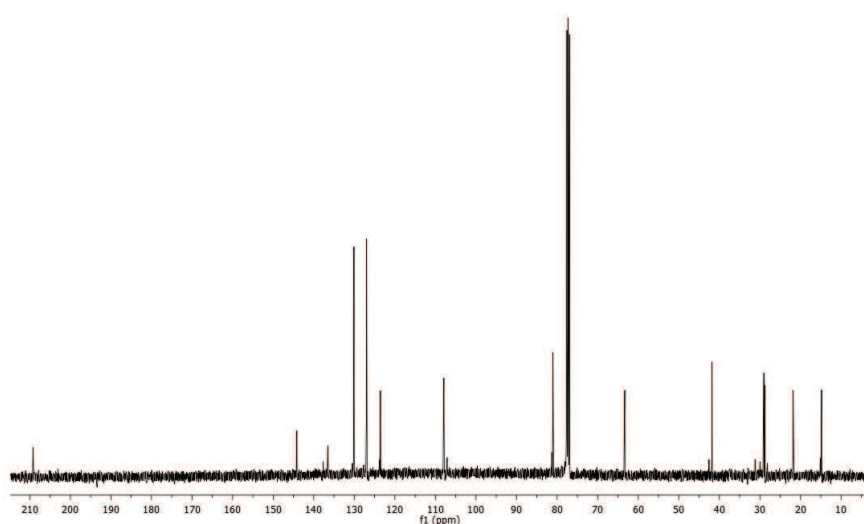


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):



δ 7.58 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5.25 (dd, 1H, $J = 8, 1.5$ Hz), 5.14 (s.a, 1H), 3.58 (dt, 1H, $J = 7, 1.5$ Hz), 3.40 (dt, 1H, $J = 7, 1.5$ Hz), 2.57 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.96 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

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



δ 209 (CO), 143.9 (C_q), 137.4 (C_q), 129.8 (aromático C-H), 126.7 (aromático C-H), 123.3 (olefínico C-H), 107.7 (olefínico C-H), 80.8 (C-H), 63.1 (CH_2), 41.6 (C-H), 28.7 (CH_2), 28.5 (COCH_3), 21.6 (CH_3), 14.6 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 321.39. Encontrado: 320.09.

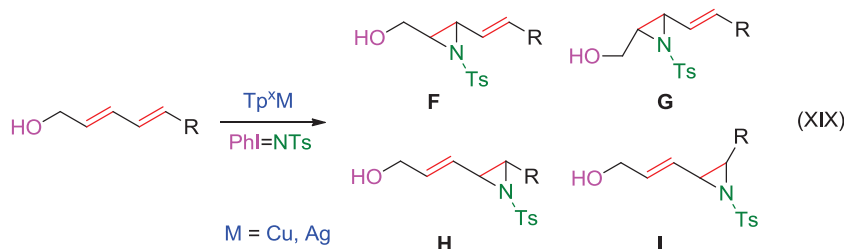
Capítulo III

*Síntesis de nuevos compuestos con enlaces
nitrógeno-nitrógeno*

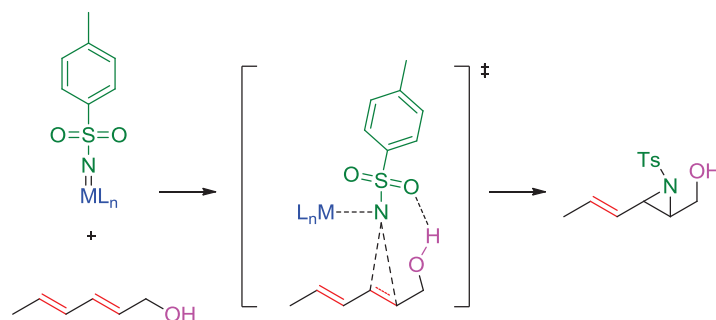
VI. Resultados y Discusión

19- Antecedentes

Ya se ha puesto de manifiesto en un apartado anterior de esta Memoria la capacidad catalítica de algunos complejos de Cu y Ag con ligandos Tp^x (Tp^x = hidrotrospirazoliborato) hacia la aziridinación de dienoles. Más concretamente, en estos trabajos previos de nuestro grupo de investigación^{88,90} se encontró que tales catalizadores favorecen la aziridinación selectiva del doble enlace cercano al grupo hidroxilo (**F** en ec. XIX). Adicionalmente, los catalizadores de plata efectúan la reacción de adición del grupo nitreno de manera estereoespecífica, de tal suerte que los dienoles de geometría *E,E* originaron aziridinas de geometría *trans*. En el caso del cobre se observaba una cierta pérdida de la estereoespecificidad, como ya se ha explicado en el Capítulo 1 de esta Tesis Doctoral.



Los estudios mecanísticos han demostrado^{88b} que la aziridinación selectiva del doble enlace ubicado en las cercanías del grupo hidroxilo se debe a la formación de un enlace de puente de hidrógeno entre dicho grupo y uno de los átomos de oxígeno del grupo sulfonilo, que favorece la aproximación de aquel doble enlace al ligando nitreno (Esquema 47).



Esquema 47: Origen de la regioselectividad de la reacción de aziridinación de dienoles.

Sobre la base de los resultados anteriores, se decidió estudiar el comportamiento catalítico de estos complejos en la reacción de aziridinación de alil-aminas, para evaluar la generalidad de este procedimiento.

20- Reacción de alil-aminas con $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de catalizadores de plata y cobre: formación de aminimidas.

Dada la facilidad con la que los complejos $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ inducen la aziridinación del alcohol alílico,^{88,90} se abordó la misma reacción empleando la alil-amina $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NH}_2$. Sin embargo, siguiendo el protocolo general desarrollado por nuestro grupo de investigación, esta reacción condujo a mezclas de productos de las que resultó imposible extraer conclusión alguna. A continuación se llevó a cabo la reacción de la N,N-dimetil-alil-amina con $\text{PhI}=\text{NTs}$, en presencia de ambos catalizadores, que condujo a la formación de una mezcla de dos productos (**12** y **13**), como se muestra en la Figura 25, según se deriva de la observación de dos señales para el grupo metileno vecino al átomo de nitrógeno alrededor de 4 ppm. En el experimento llevado a cabo bajo idénticas condiciones pero sin catalizador alguno se observa asimismo la

formación de un producto mayoritario, que coincide con el minoritario de la reacción catalítica (**13**).

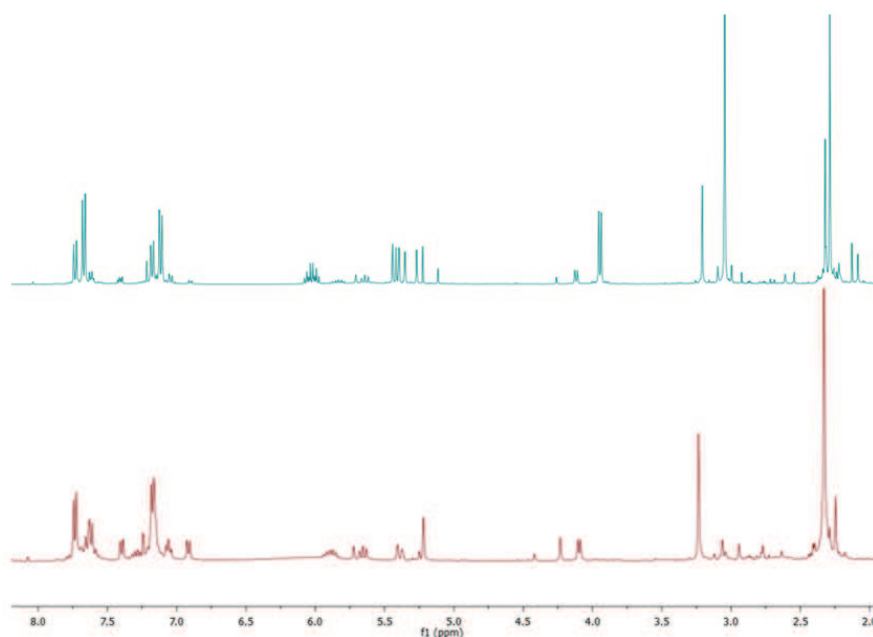


Figura 25- Arriba: Espectro de RMN de ^1H de la reacción de dimetil-alil-amina con PhINTs en presencia de $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ como catalizador. Abajo: Espectro de RMN de ^1H de la reacción de ambos sustratos en ausencia de catalizador.

La purificación del compuesto **12** procedente de la reacción catalizada se efectuó mediante cromatografía y posterior cristalización. Su caracterización se ha llevado a cabo mediante estudios de RMN. La Figura 26 presenta el espectro de RMN de ^1H de una muestra pura del mismo. Son claramente observables las resonancias del grupo tosilo (7.65 y 7.08 ppm, aromáticos y 2.26 ppm, metilo). Asimismo, los tres protones olefinicos de la amina inicial se mantienen inalterados en las moléculas de **12**, a tenor de la presencia de resonancias prácticamente idénticas tanto en el espectro del material de partida como de **12**. Son dos las resonancias características de este compuesto: la del grupo metileno, a 3.91 ppm, y la de los dos grupos metilo unidos al nitrógeno, a 3.01 ppm. Estas dos

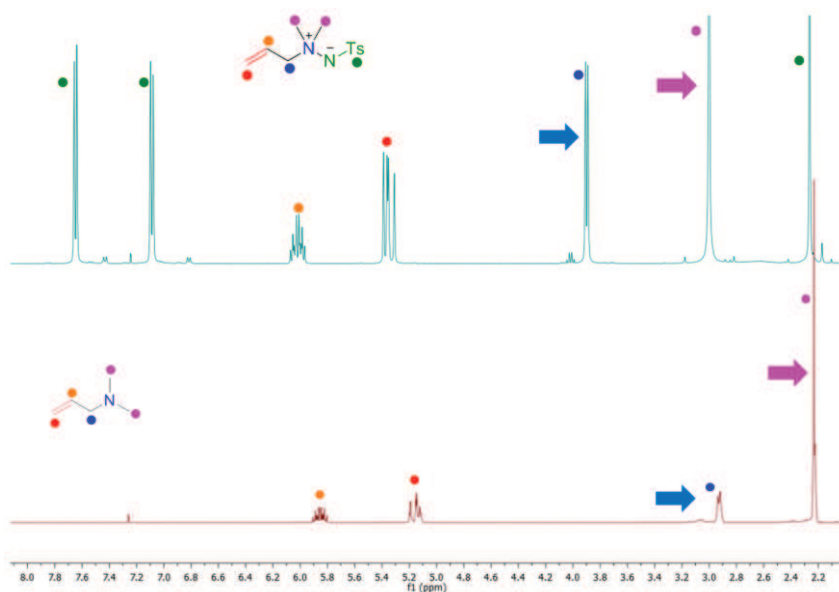
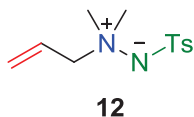


Figura 26: Arriba: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **12**. Abajo: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del sustrato de partida (N,N-dimetil-alil-amina).

señales se desplazan casi 1 ppm hacia campo más bajo respecto a los valores del material de partida (Figura 26).

Sobre la base de estos datos, así como los correspondientes a $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, resulta posible proponer la siguiente estructura para las moléculas de **12** en disolución:



Esta propuesta se ha visto refrendada por el resultado de un estudio de difracción de rayos X de monocristal, que ha proporcionado la estructura cristalina de **12**. El fragmento olefínico ha quedado intacto tras la reacción de adición del ligando nitreno al átomo de nitrógeno de la dimetil-alil-amina, con separación de cargas. La distancia de enlace N-N de 1.467(1) Å es anormalmente larga para un enlace simple N-N. No obstante, dicha

distancia se encuentra en el rango esperado para enlaces del tipo iluro dipolar N^+-N^- descritos en la bibliografía (1.45-1.50 Å).⁹⁷

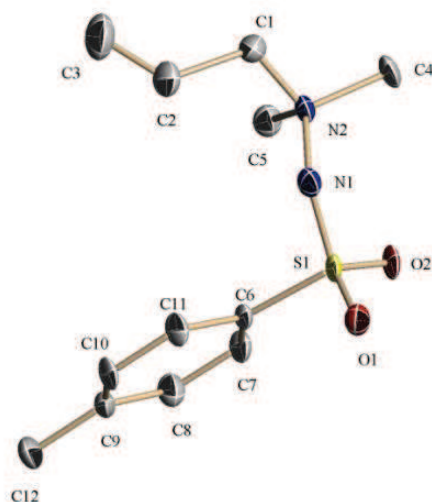


Figura 27: Diagrama ORTEP de **12**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Una vez conocida la naturaleza y composición del compuesto **12** puede evaluarse el rendimiento de esta transformación de acuerdo con la ec. XX:

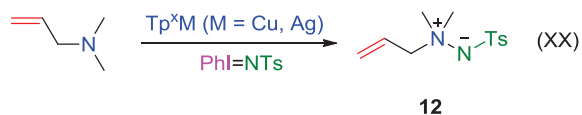
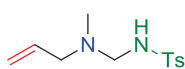


Tabla 11: Rendimiento de la reacción de la dimetil-alil-amina y $PhI=NTs$ catalizada por $Tp^{*,Br}Ag$.

Catalizador	Rendimiento aislado de 12
$Tp^{*,Br}Ag$	76%
$Tp^{Br3}Cu$	65%

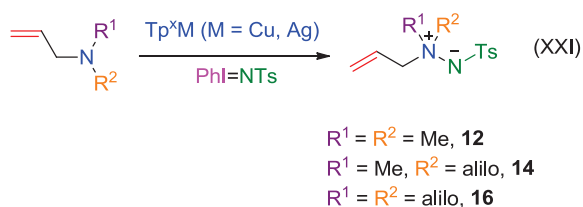
97- Morris, D. G.; Ryder, K. S.; Muir, K. W. *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 361.

La Tabla 11 presenta los rendimientos aislados del compuesto **12** dependiendo del catalizador utilizado. El complejo de plata proporcionó rendimientos ligeramente superiores al de cobre. Estos valores están basados en la cantidad inicial de PhI=NTs. El resto hasta el 100% inicial se corresponde al compuesto **13**, que se origina en la reacción no catalizada. Los estudios de RMN llevados a cabo con una muestra procedente de la reacción de N,N-dimetil-alil-amina con PhI=NTs en ausencia de catalizador permiten proponer a este compuesto la siguiente estructura, que se deriva de la inserción formal de un grupo NTs en uno de los enlaces C-H de uno de los grupos metilo de la amina de partida:



13

Tras la caracterización de la aminimida **12**, se procedió al estudio de aminas similares que contuvieran dos y tres grupos alilo, de fórmula general $\text{Me}_n\text{N}(\text{alilo})_{3-n}$ ($n = 0, 1, 2$, ec. XXI). En todos los casos se observó el mismo comportamiento: la formación de la aminimida correspondiente y la presencia de las insaturaciones inalteradas en dichos productos.



El uso de dialil-metilamina también condujo a la formación de un producto minoritario **15** similar a **13**. Sin embargo, en el caso de la trialilamina como sustrato no se observó la formación de subproducto

alguno, reafirmando el papel del grupo metilo en el origen de **13** y **15**. El Esquema 48 muestra los resultados para la reacción entre

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rendimiento ^b
1	Me	Me	12	76%
2	Alilo	Me	14	72%
3	Alilo	Alilo	16	80%

Condiciones de reacción: 0.025 mmoles de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$; 0.5 mmoles de $\text{PhI}=\text{NTs}$; 2.5 mmoles de alil-amina; 10 mL de CH_2Cl_2 como disolvente; temperatura ambiente; 20 h de agitación.^b Rendimiento aislado.

Esquema 48: Productos obtenidos en la reacción de diferentes alil-aminas y $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$.

diferentes alil-aminas con $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$, el catalizador más efectivo para este tipo de transformación.

La caracterización de los productos **14** y **15** se ha realizado mediante espectroscopía de RMN y, en el caso del primero, también mediante difracción de rayos X. La Figura 28 muestra el espectro de RMN de protón de **14**, con señales similares a las ya comentadas para **12**. La existencia de un único plano de simetría en sus moléculas hace que los dos protones de los dos grupos metileno sean diastereotópicos entre sí, dando lugar a un sistema de spin ABX, por acoplamiento entre ellos y con el protón olefínico en el carbono adyacente (Figura 28). La Figura 29

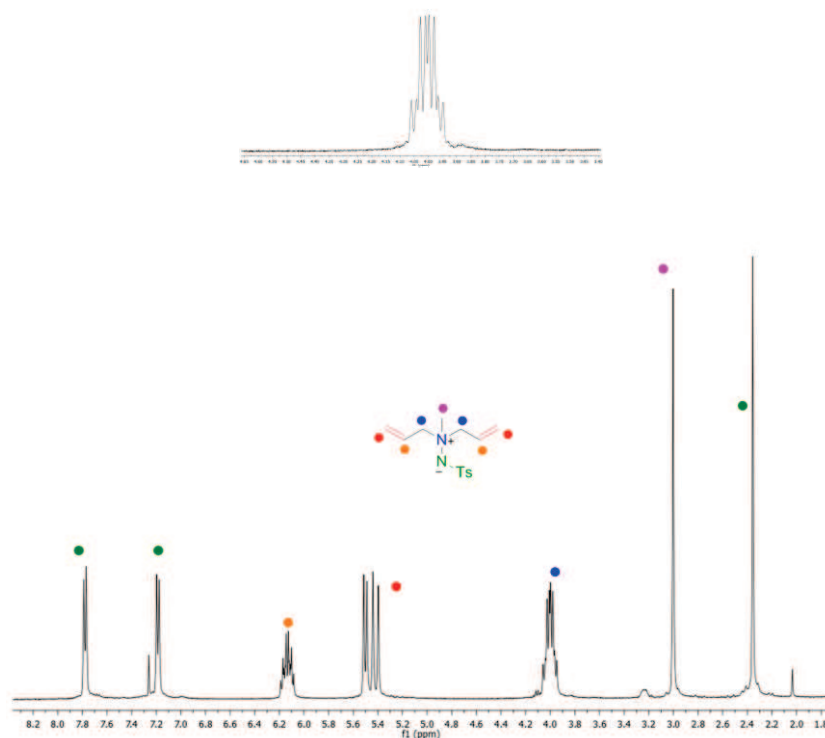


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **14**. La ampliación muestra los protones metilénicos.

muestra el diagrama ORTEP de la estructura de **14** determinada mediante estudios de rayos X.

Los datos espectroscópicos del compuesto **16** son redundantes con los comentados para **12** y **14**, y no merecen comentario adicional alguno, estando disponibles en la sección de Métodos Experimentales de este Capítulo.

Antes de finalizar este apartado conviene enfatizar la importancia de los resultados obtenidos. La reacción de transferencia de nitrenos en presencia de sustratos insaturados suele conducir a la formación de aziridinas o, con menor frecuencia, a la funcionalización de la posición alílica. La reacción que aquí se describe, en la que el ligando nitreno se

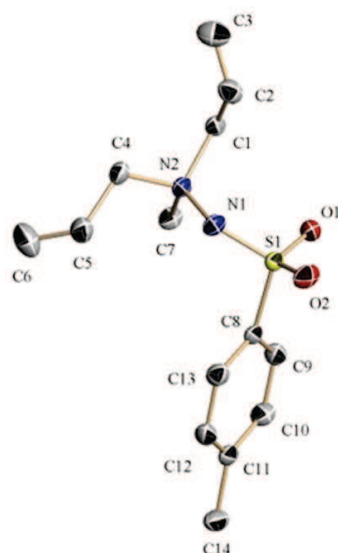


Figura 29: Diagrama ORTEP de **14**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

transfiere al átomo de nitrógeno de la amina, no tiene precedentes en este tipo de reacciones catalíticas.

21.- Reacción intramolecular de formación de enlaces N-N: aminimidas cíclicas.

Como se ha mencionado en la Introducción de esta Memoria, es conocida la generación *in situ* del precursor nitrénico a partir de una amina y un compuesto de I(III) que actúa como oxidante en presencia de una base.^{30,31} Con el objeto de inducir la formación de un enlace aminimídico de forma intramolecular, se llevó a cabo la reacción entre la N,N-dimetil-1,4-butanodiamina, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y K_2CO_3 en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Tras toda la noche de reacción se aisló un producto mayoritario **17** que ha sido caracterizado como la aminimida cíclica que aparece en la ec. XXII. Los experimentos análogos llevados a cabo con catalizadores de plata han resultado infructuosos.



La Figura 30 muestra la comparación entre los espectros de RMN de protón de la amina de partida y el producto **17**. Destaca el mayor desplazamiento hacia campo bajo de las resonancias de los grupos metilo (●) así como del grupo metileno (●) unido directamente al nitrógeno cuaternario.

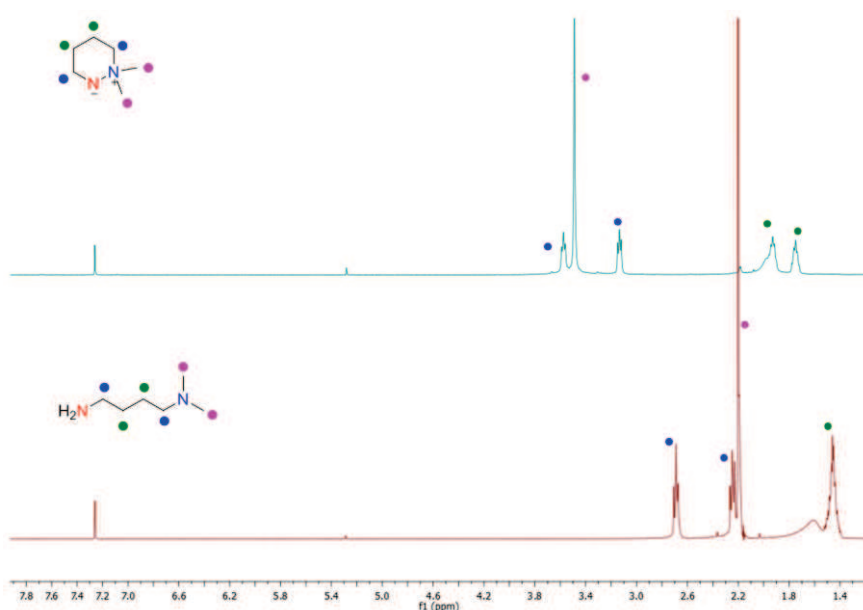


Figura 30: Arriba: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **17**. Abajo: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del sustrato de partida (*N,N*-dimetil-1,4-butanodiamina).

Se ha investigado la misma reacción en ausencia del catalizador de cobre. De la misma se obtiene el compuesto **18**, en rendimiento cuantitativo, cuyo espectro de RMN se muestra en la Figura 31, y que es muy parecido al de **17**, a excepción de la observación de un singlete a 1.90

ppm. Asimismo, en el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ aparecen resonancias muy próximas a las observadas para **17**, además de otras dos centradas a 175.5 y 23.1 ppm y que pueden asignarse a un grupo carbonilo y a otro grupo metilo, respectivamente.

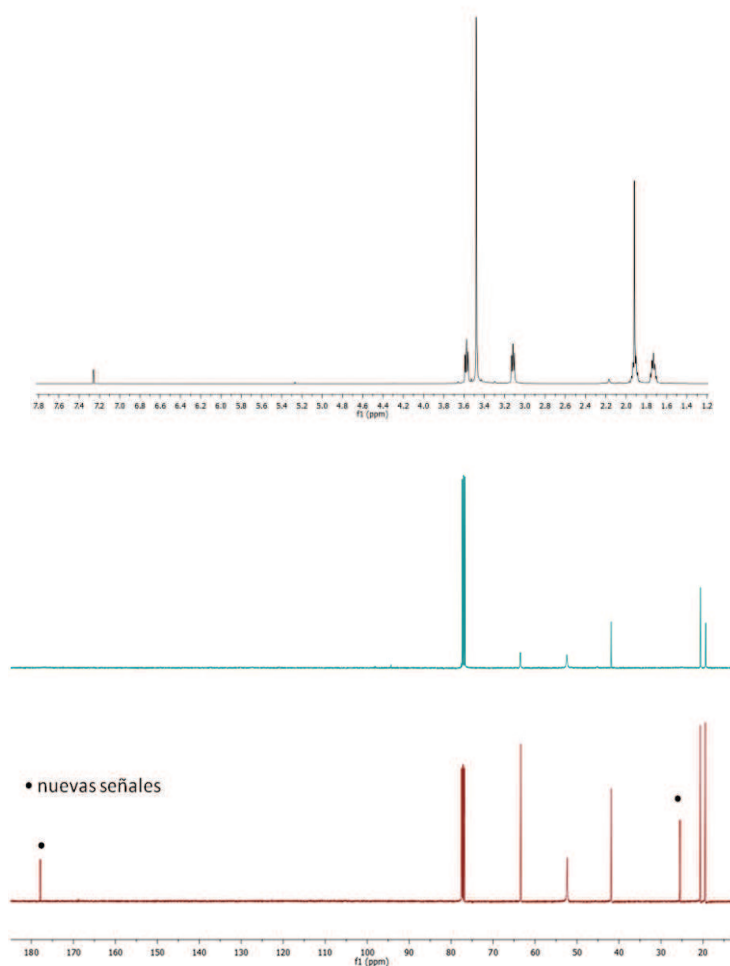
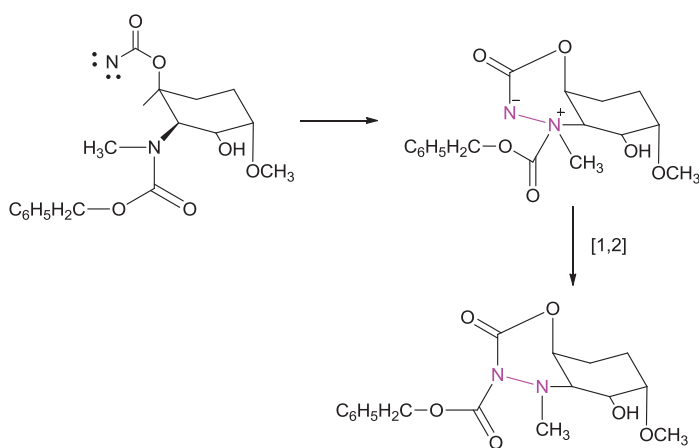


Figura 31: Arriba: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **18**. Centro: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) de **17**. Abajo: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) de **18**.

22.- Formación de hidrazinas a partir de alilaminas y PhI=NTs.

Los apartados anteriores han demostrado la capacidad de este sistema catalítico para generar aminimidas de manera directa. Desde un punto de vista práctico sería aconsejable convertir tales compuestos en los correspondientes derivados sin separación de carga. Hace algún tiempo se describió la formación de una aminimida cíclica que, de manera espontánea, sufría una transposición de un grupo dibencilcarbonato desde el nitrógeno cuaternario hasta el aniónico para dar el producto saturado (Esquema 48).⁹⁸

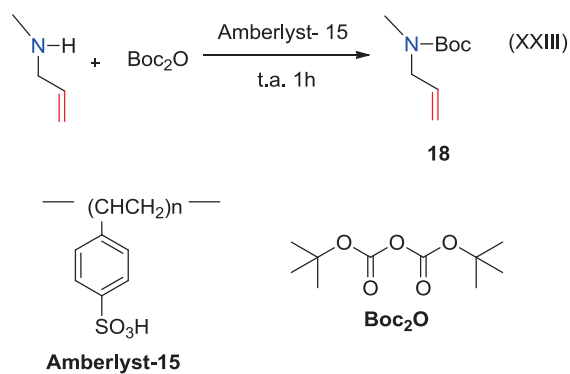


Esquema 49: Transposición de tipo [1,2] de una aminimida cíclica.

Sobre la base de estos resultados, se planteó la estrategia para inducir el mismo comportamiento en una aminimida derivada de la alilamina, siguiendo el protocolo ya descrito en el apartado anterior. Para ello se preparó en primer lugar la amina terciaria **19** que contenía grupos Boc (*t*-butiloxycarbonil), metilo y alilo, a partir de la alil-metil-amina y Boc₂O en presencia de Amberlyst-15⁹⁹ como catalizador (ec. XXIII):

98- Eric F. V. Scriven . En *Azides and nitrenes. Reactivity and utility*.

99- (a) Pal, R.; Sarkar, T.; Khasnobis, S. *Arkivoc* **2012**, 570. (b) Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6244.



La Figura 32 muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **19**, con las resonancias características de los tres sustituyentes de la amina. La reacción de este compuesto con PhI=NTs en presencia de los catalizadores $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ llevó a la detección de un producto **20** cuyo espectro de RMN se muestra, en forma comparada con el de **19**. Una característica general de las aminimidas preparadas en esta

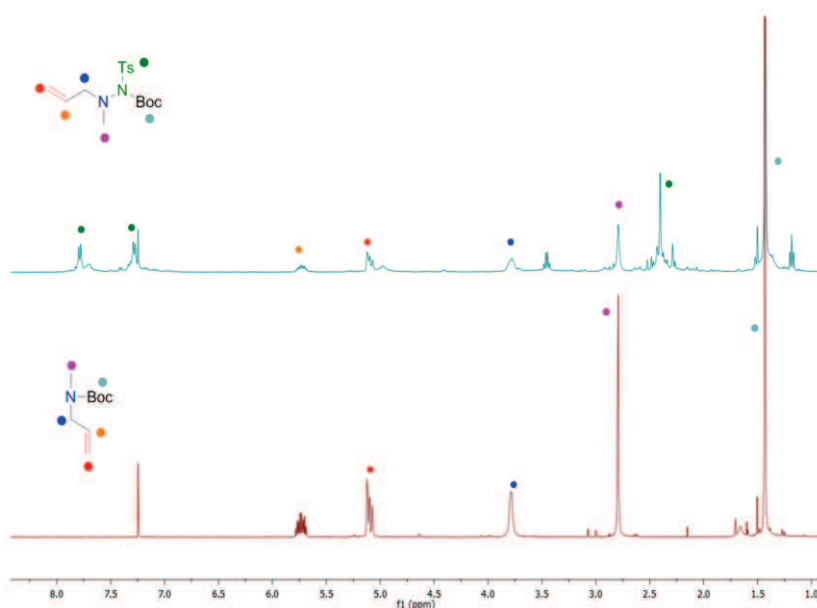
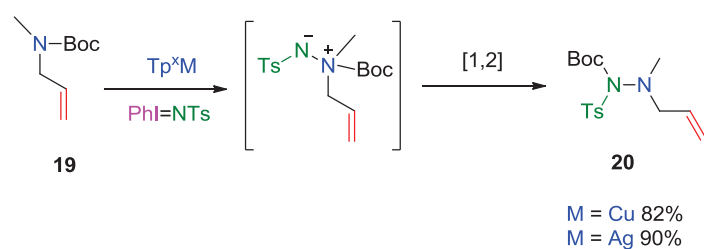


Figura 32: Arriba: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del crudo de la reacción de **19** y PhI=NTs en presencia de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ como catalizador. Abajo: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **19**.

Tesis Doctoral es el desplazamiento hacia campo bajo de la resonancia de los grupos metilo unidos al nitrógeno cuaternario, desplazamiento que suele ser de aproximadamente 1 ppm. Curiosamente, dicho grupo (●) no parece sufrir tal desplazamiento en este caso. La observación de las resonancias esperadas para el grupo tosilo así como las del grupo alilo, que tampoco se modifican sustancialmente, parecen indicar que la reacción ha transcurrido del modo esperado, según se muestra en el Esquema 50.

Así pues, resulta razonable proponer que en primer lugar se origina la aminimida intermedia que de manera espontánea sufre una transposición del grupo Boc, similar a la ya descrita con anterioridad, que conduce a la hidrazina **20**. Los intentos de purificación de este compuesto mediante cromatografía o cristalización han resultado, de momento, infructuosos. El rendimiento de esta transformación ha tenido que calcularse mediante el uso de un patrón interno, siendo de un 90% para el catalizador de plata y un 82% con el catalizador de cobre.



Esquema 50: Síntesis del producto 20.

Si bien se hacen necesarios estudios adicionales para evaluar el alcance de esta metodología, los resultados preliminares que aquí se han presentado permiten proponer a este sistema catalítico como único en lo que a la síntesis de aminimidas mediante transferencia de nitrenos se refiere, al ser compatible con la existencia de fragmentos insaturados de tipo olefinas, así como su posterior conversión, en el medio de reacción, en hidrazinas.

Valoración de este Capítulo

Los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) catalizan la reacción de diversas alil-aminas originando aminimidas en alto rendimiento, y respetando la integridad de los dobles enlaces, que permanecen inalterados.

Esta metodología es aplicable a reacciones intramoleculares en las que se forma una aminimida cíclica, empleando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante de la amina terminal.

El empleo de una alil-amina con un grupo Boc unido al nitrógeno supone, mediante el mismo sistema catalítico, la formación de una aminimida que, de manera espontánea, sufre una transposición del grupo Boc para dar la correspondiente hidrazina.

VII. Métodos Experimentales

23. Métodos Experimentales

23.1- Materiales e instrumentación.

Todas las preparaciones y manipulaciones se han efectuado bajo atmósfera inerte, en ausencia de oxígeno usando las técnicas de Schlenk. Las diferentes aminas han sido adquiridas a Sigma Aldrich y se han utilizado sin purificación previa. Tanto los complejos catalíticos $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]^{81\text{a}}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})^{91}$ como el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}^7$ fueron sintetizados siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. Los disolventes se secaron y desoxigenaron antes de su uso.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 400 (400 MHz para los espectros de ^1H y 100 MHz para los de ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado (CDCl_3) como referencia interna. Los espectros de dos dimensiones (g-COSY, g-HSQC) fueron visualizados usando el programa VNMR de Varian. Los análisis ESI-MS se han llevado a cabo en el CITIUS (Universidad de Sevilla).

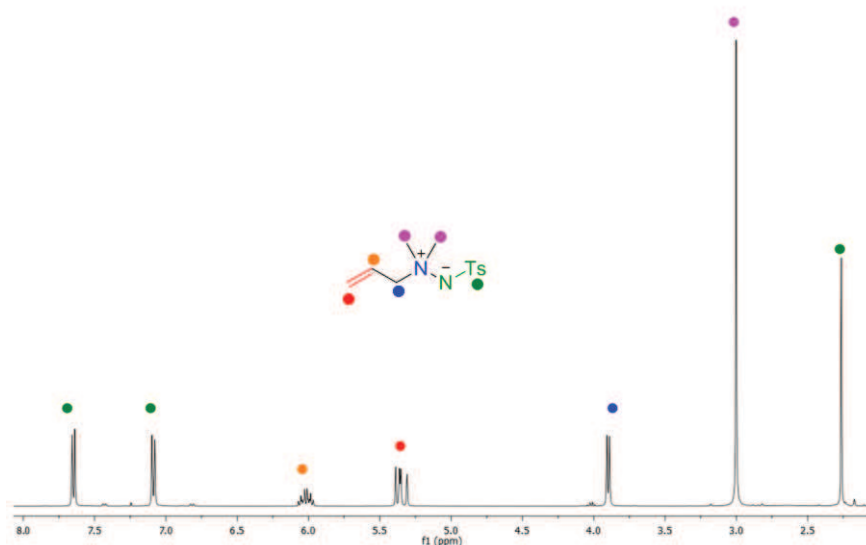
23.2- Reacción de alil-aminas con PhINTs en presencia de Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) como catalizador

En un tubo de Schlenk (envuelto en papel de aluminio) bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético, se disolvió el catalizador $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ o $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (0.025 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco y desoxigenado. A continuación se añadió la amina alílica (2.5 mmoles), se agitó 5 minutos y se añadió el precursor nitrénico, $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.5 mmoles), agitando la reacción a temperatura ambiente durante 13 horas. Finalmente los volátiles se eliminaron bajo vacío para

investigar el residuo obtenido por RMN. La purificación se realizó como se indica en el siguiente apartado.

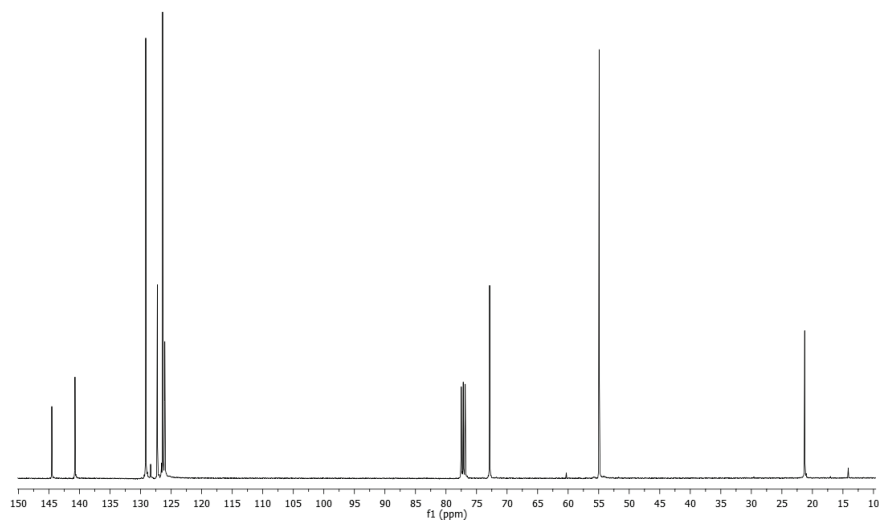
2-alil-2,2,-dimetil-1-tosilhidraz-2-in-1-ida **12**: El producto de la dimetil-alil-amina se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y acetato de etilo como primer eluyente para retirar impurezas. El producto se eluye con una mezcla 80:20 acetato de etilo:metanol, para dar un 65-76% de rendimiento mayor con el catalizador de plata que con el de cobre) como un sólido de color blanco sucio. Cristaliza a temperatura ambiente desde disoluciones de diclorometano.

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



δ 7.65 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.02 (ddt, 1H, $J = 10, 17, 7$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 3.91 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 3.01 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

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



δ 144.5 (C_q), 140.7 (C_q), 129.2 (aromático C-H), 127.3 (olefínico C-H), 126.4 (aromático C-H), 126.1 (olefínico CH_2), 72.9 (CH_2), 54.9 (CH_3), 21.3 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 254.11. Encontrado: 255.11.

Datos cristalográficos:

Datos cristalográficos

Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S
Formula weight	254.34
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 8.2085(5) Å b = 23.7502(15) Å c = 7.3680(4) Å
	α = 90°. β = 112.8630(10)°. γ = 90°.
Volume	1323.57(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.276 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.237 mm ⁻¹
F(000)	544
Crystal size	0.50 x 0.48 x 0.45 mm ³
Theta range for data collection	2.69 to 25.25°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -28 ≤ k ≤ 27, -8 ≤ l ≤ 8
Reflections collected	13249
Independent reflections	2394 [R(int) = 0.0477]
Completeness to theta = 25.25°	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9007 and 0.8905
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2394 / 0 / 157
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0779, wR2 = 0.1507
R indices (all data)	R1 = 0.0843, wR2 = 0.2083
Largest diff. peak and hole	1.101 and -0.958 e.Å ⁻³

Coordinadas atómicas (x 10 ⁴)				
	X	y	z	U(eq)
S(1)	-560(1)	1321(1)	1939(1)	20(1)
O(1)	-818(2)	1614(1)	122(2)	29(1)
O(2)	-2025(2)	986(1)	1983(2)	27(1)
N(1)	132(2)	1797(1)	3569(3)	23(1)
N(2)	49(2)	1685(1)	5490(3)	22(1)
C(1)	1349(3)	2100(1)	6862(3)	27(1)
C(2)	3200(3)	1998(1)	7053(4)	34(1)
C(3)	4544(4)	1921(1)	8757(5)	48(1)
C(4)	-1758(3)	1840(1)	5407(4)	33(1)
C(5)	528(3)	1103(1)	6302(3)	27(1)
C(6)	1172(3)	833(1)	2230(3)	20(1)
C(7)	939(3)	262(1)	2294(3)	26(1)
C(8)	2286(3)	-105(1)	2362(4)	28(1)
C(9)	3879(3)	100(1)	2359(3)	25(1)
C(10)	4102(3)	678(1)	2311(4)	29(1)
C(11)	2776(3)	1049(1)	2256(3)	26(1)
C(12)	5322(3)	-302(1)	2410(4)	35(1)

Distancias de enlaces [Å] y ángulos[°]

S(1)-O(1)	1.4497(17)
S(1)-O(2)	1.4520(16)
S(1)-N(1)	1.585(2)
S(1)-C(6)	1.781(2)
N(1)-N(2)	1.468(2)
N(2)-C(5)	1.497(3)
N(2)-C(4)	1.506(3)
N(2)-C(1)	1.515(3)
C(1)-C(2)	1.490(3)
C(1)-H(1A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9900
C(2)-C(3)	1.323(4)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-H(3A)	0.9500
C(3)-H(3B)	0.9500
C(4)-H(4A)	0.9800
C(4)-H(4B)	0.9800
C(4)-H(4C)	0.9800
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
C(6)-C(7)	1.372(4)
C(6)-C(11)	1.405(3)
C(7)-C(8)	1.395(3)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.397(3)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.387(4)
C(9)-C(12)	1.510(3)
C(10)-C(11)	1.389(3)

C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(7)-C(6)-C(11)	120.1(2)
C(7)-C(6)-S(1)	122.07(16)
C(11)-C(6)-S(1)	117.68(18)
C(6)-C(7)-C(8)	120.0(2)
C(6)-C(7)-H(7)	120.0
C(8)-C(7)-H(7)	120.0
C(7)-C(8)-C(9)	120.7(2)
C(7)-C(8)-H(8)	119.6
C(9)-C(8)-H(8)	119.6
C(10)-C(9)-C(8)	118.6(2)
C(10)-C(9)-C(12)	121.1(2)
C(8)-C(9)-C(12)	120.3(2)
O(1)-S(1)-O(2)	117.28(10)
O(1)-S(1)-N(1)	103.76(10)
O(2)-S(1)-N(1)	115.39(10)
O(1)-S(1)-C(6)	104.30(9)
O(2)-S(1)-C(6)	105.74(11)
N(1)-S(1)-C(6)	109.78(10)
N(2)-N(1)-S(1)	117.72(15)
N(1)-N(2)-C(5)	116.64(17)
N(1)-N(2)-C(4)	109.30(17)
C(5)-N(2)-C(4)	110.08(19)
N(1)-N(2)-C(1)	103.99(17)
C(5)-N(2)-C(1)	109.08(18)
C(4)-N(2)-C(1)	107.21(18)

C(2)-C(1)-N(2)	112.67(19)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.1
N(2)-C(1)-H(1A)	109.1
C(2)-C(1)-H(1B)	109.1
N(2)-C(1)-H(1B)	109.1
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8
C(3)-C(2)-C(1)	123.7(3)
C(3)-C(2)-H(2)	118.1
C(1)-C(2)-H(2)	118.1
C(2)-C(3)-H(3A)	120.0
C(2)-C(3)-H(3B)	120.0
H(3A)-C(3)-H(3B)	120.0
N(2)-C(4)-H(4A)	109.5
N(2)-C(4)-H(4B)	109.5
H(4A)-C(4)-H(4B)	109.5
N(2)-C(4)-H(4C)	109.5
H(4A)-C(4)-H(4C)	109.5
H(4B)-C(4)-H(4C)	109.5
N(2)-C(5)-H(5A)	109.5
N(2)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
N(2)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
C(9)-C(10)-C(11)	121.2(2)
C(9)-C(10)-H(10)	119.4
C(11)-C(10)-H(10)	119.4
C(10)-C(11)-C(6)	119.3(2)
C(10)-C(11)-H(11)	120.4
C(6)-C(11)-H(11)	120.4
C(9)-C(12)-H(12A)	109.5
C(9)-C(12)-H(12B)	109.5

H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(9)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	7(1)	34(1)	19(1)	1(1)	5(1)	1(1)
O(1)	19(1)	46(1)	21(1)	4(1)	7(1)	5(1)
O(2)	6(1)	45(1)	30(1)	-2(1)	7(1)	-3(1)
N(1)	16(1)	33(1)	21(1)	3(1)	9(1)	2(1)
N(2)	12(1)	34(1)	20(1)	1(1)	8(1)	4(1)
C(1)	22(1)	36(1)	23(1)	-5(1)	7(1)	2(1)
C(2)	19(1)	47(2)	36(1)	-7(1)	10(1)	-6(1)
C(3)	23(2)	64(2)	50(2)	2(2)	7(1)	-2(1)
C(4)	15(1)	60(2)	29(1)	1(1)	13(1)	11(1)
C(5)	24(1)	35(1)	24(1)	4(1)	9(1)	2(1)
C(6)	8(1)	36(1)	17(1)	-2(1)	6(1)	-1(1)
C(7)	12(1)	38(1)	28(1)	-2(1)	8(1)	-3(1)
C(8)	20(1)	33(1)	32(1)	-3(1)	9(1)	-1(1)
C(9)	13(1)	43(2)	19(1)	-3(1)	6(1)	5(1)
C(10)	9(1)	48(2)	32(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(11)	13(1)	33(1)	33(1)	-1(1)	11(1)	-4(1)
C(12)	21(1)	52(2)	30(1)	-3(1)	9(1)	14(1)

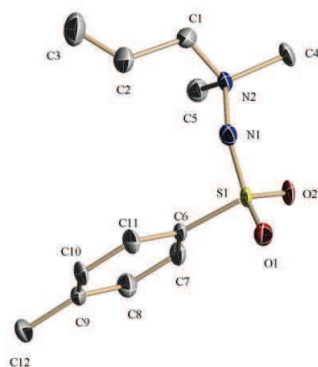
Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	996	2487	6363	33
H(1B)	1299	2074	8181	33
H(2)	3429	1988	5884	41
H(3A)	4355	1929	9950	57
H(3B)	5697	1858	8788	57
H(4A)	-2001	2236	5023	50
H(4B)	-1799	1783	6706	50
H(4C)	-2649	1602	4437	50
H(5A)	-367	836	5483	41
H(5B)	581	1091	7653	41
H(5C)	1684	1000	6300	41
H(7)	-140	118	2293	31
H(8)	2118	-500	2411	34
H(10)	5182	823	2316	34
H(11)	2950	1444	2237	31
H(12A)	6228	-96	2122	53
H(12B)	4817	-597	1420	53
H(12C)	5855	-473	3719	53

Torsión de los ángulos [°]

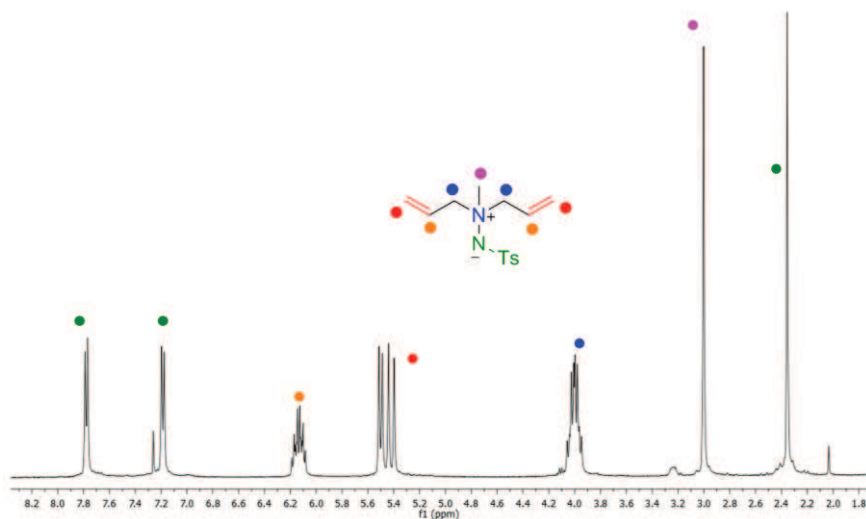
O(1)-S(1)-N(1)-N(2)	162.91(15)
O(2)-S(1)-N(1)-N(2)	33.23(18)
C(6)-S(1)-N(1)-N(2)	-86.09(16)
S(1)-N(1)-N(2)-C(5)	40.3(2)
S(1)-N(1)-N(2)-C(4)	-85.4(2)
S(1)-N(1)-N(2)-C(1)	160.42(15)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-63.4(2)
C(5)-N(2)-C(1)-C(2)	61.7(2)
C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	-179.1(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-125.0(3)
O(1)-S(1)-C(6)-C(7)	-119.39(19)
O(2)-S(1)-C(6)-C(7)	4.9(2)
N(1)-S(1)-C(6)-C(7)	129.97(18)
O(1)-S(1)-C(6)-C(11)	56.24(19)
O(2)-S(1)-C(6)-C(11)	-179.48(17)
N(1)-S(1)-C(6)-C(11)	-54.40(19)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.8(3)
S(1)-C(6)-C(7)-C(8)	174.74(16)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.2(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.8(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(12)	-179.3(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.4(3)
C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	179.7(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-0.6(4)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	1.2(3)
S(1)-C(6)-C(11)-C(10)	-174.54(17)

Diagrama ORTEP:



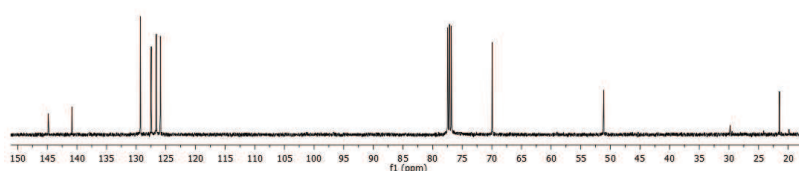
2,2-dialil-2-metil-1-tosilhidraz-2-in-1-ida **14**: El producto de la dialil-metil-amina se purificó mediante la siguiente secuencia de eluyentes: 1:2 acetato de etilo:éter de petróleo, 1:1 acetato de etilo:éter de petróleo y finalmente acetato de etilo, con el que eluye el producto puro, obteniéndose con un 65-72 % de rendimiento.

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



δ 7.78 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.13 (m, 2H), 5.46 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 5.39 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 3.97 (dd, 4H, $J = 13, 7$ Hz), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

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



$\delta = 144.8$ (C_q), 140.8 (C_q), 129.3 (aromático C-H), 127.5 (olefínico C-H), 126.6 (aromático C-H), 125.9 (olefínico CH_2), 69.9 (CH_2), 51.1 (CH_3), 21.4 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 280.12. Encontrado: 281.13.

*Datos cristalográficos:***Datos cristalográficos**

Empirical formula	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S
Formula weight	280.38
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P$\bar{1}$
Unit cell dimensions	$a = 7.3081(4) \text{ Å}$ $b = 8.1470(4) \text{ Å}$ $c = 14.0115(9) \text{ Å}$
	$\alpha = 98.749(2)^\circ$ $\beta = 96.772(1)^\circ$ $\gamma = 112.872(2)^\circ$
Volume	745.20(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.250 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.217 mm ⁻¹
F(000)	300
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.30 mm ³
Theta range for data collection	2.78 to 25.25°.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	12913
Independent reflections	2670 [R(int) = 0.0218]
Completeness to theta = 25.25°	98.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9377 and 0.8991
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2670 / 0 / 174
Goodness-of-fit on F ²	1.056
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0323, wR2 = 0.0855
R indices (all data)	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0873
Largest diff. peak and hole	0.356 and -0.347 e.Å ⁻³

Coordinadas atómicas (x 10 ⁴)				
	X	y	z	U(eq)
S(1)	2861(1)	359(1)	2305(1)	22(1)
O(1)	2665(2)	-1348(1)	1726(1)	30(1)
O(2)	1226(2)	317(2)	2805(1)	34(1)
N(1)	4829(2)	1374(2)	3142(1)	23(1)
N(2)	6667(2)	1158(2)	2949(1)	20(1)
C(1)	6582(2)	-697(2)	3078(1)	24(1)
C(2)	6044(3)	-1122(2)	4030(1)	31(1)
C(3)	7144(3)	-1559(3)	4662(1)	43(1)
C(4)	8339(2)	2636(2)	3741(1)	26(1)
C(5)	8589(3)	4506(2)	3653(1)	33(1)
C(6)	10262(3)	5752(3)	3512(2)	47(1)
C(7)	7175(2)	1425(2)	1964(1)	26(1)
C(8)	2836(2)	1762(2)	1452(1)	21(1)
C(9)	2503(2)	1097(2)	449(1)	26(1)
C(10)	2302(2)	2179(2)	-198(1)	30(1)
C(11)	2432(2)	3916(2)	142(1)	27(1)
C(12)	2797(2)	4572(2)	1153(1)	30(1)
C(13)	3014(2)	3513(2)	1806(1)	27(1)
C(14)	2171(3)	5054(3)	-569(1)	37(1)

Distancias de enlaces [Å] y ángulos[°]

S(1)-O(1)	1.4450(12)
S(1)-O(2)	1.4466(11)
S(1)-N(1)	1.5843(13)
S(1)-C(8)	1.7782(15)
N(1)-N(2)	1.4709(16)
N(2)-C(7)	1.4958(18)
N(2)-C(4)	1.5183(19)
N(2)-C(1)	1.5272(19)
C(1)-C(2)	1.487(2)
C(1)-H(1A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9900
C(2)-C(3)	1.307(3)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-H(3A)	0.9500
C(3)-H(3B)	0.9500
C(4)-C(5)	1.488(2)
C(4)-H(4A)	0.9900
C(4)-H(4B)	0.9900
C(5)-C(6)	1.311(3)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-H(6A)	0.9500
C(6)-H(6B)	0.9500
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
C(8)-C(9)	1.382(2)
C(8)-C(13)	1.387(2)
C(9)-C(10)	1.390(2)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.385(2)

C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.390(2)
C(11)-C(14)	1.504(2)
C(12)-C(13)	1.385(2)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14A)	0.9800
C(14)-H(14B)	0.9800
C(14)-H(14C)	0.9800
O(1)-S(1)-O(2)	117.18(7)
O(1)-S(1)-N(1)	115.27(6)
O(2)-S(1)-N(1)	104.08(7)
O(1)-S(1)-C(8)	105.74(7)
O(2)-S(1)-C(8)	103.94(7)
N(1)-S(1)-C(8)	110.03(7)
N(2)-N(1)-S(1)	117.07(9)
N(1)-N(2)-C(7)	115.52(11)
N(1)-N(2)-C(4)	103.63(10)
C(7)-N(2)-C(4)	108.64(11)
N(1)-N(2)-C(1)	111.68(10)
C(7)-N(2)-C(1)	108.37(11)
C(4)-N(2)-C(1)	108.70(11)
C(2)-C(1)-N(2)	112.94(12)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.0
N(2)-C(1)-H(1A)	109.0
C(2)-C(1)-H(1B)	109.0
N(2)-C(1)-H(1B)	109.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8
C(3)-C(2)-C(1)	123.60(16)
C(3)-C(2)-H(2)	118.2
C(1)-C(2)-H(2)	118.2

C(2)-C(3)-H(3A)	120.0
C(2)-C(3)-H(3B)	120.0
H(3A)-C(3)-H(3B)	120.0
C(5)-C(4)-N(2)	112.67(13)
C(5)-C(4)-H(4A)	109.1
N(2)-C(4)-H(4A)	109.1
C(5)-C(4)-H(4B)	109.1
N(2)-C(4)-H(4B)	109.1
H(4A)-C(4)-H(4B)	107.8
C(6)-C(5)-C(4)	123.82(17)
C(6)-C(5)-H(5)	118.1
C(4)-C(5)-H(5)	118.1
C(5)-C(6)-H(6A)	120.0
C(5)-C(6)-H(6B)	120.0
H(6A)-C(6)-H(6B)	120.0
N(2)-C(7)-H(7A)	109.5
N(2)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
N(2)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(9)-C(8)-C(13)	119.97(14)
C(9)-C(8)-S(1)	121.30(11)
C(13)-C(8)-S(1)	118.57(12)
C(8)-C(9)-C(10)	119.54(14)
C(8)-C(9)-H(9)	120.2
C(10)-C(9)-H(9)	120.2
C(11)-C(10)-C(9)	121.25(15)
C(11)-C(10)-H(10)	119.4
C(9)-C(10)-H(10)	119.4
C(10)-C(11)-C(12)	118.39(14)

C(10)-C(11)-C(14)	120.54(15)
C(12)-C(11)-C(14)	121.07(15)
C(13)-C(12)-C(11)	120.95(15)
C(13)-C(12)-H(12)	119.5
C(11)-C(12)-H(12)	119.5
C(12)-C(13)-C(8)	119.87(15)
C(12)-C(13)-H(13)	120.1
C(8)-C(13)-H(13)	120.1
C(11)-C(14)-H(14A)	109.5
C(11)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(11)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

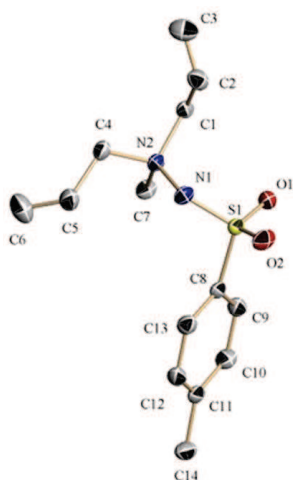
	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	15(1)	24(1)	30(1)	10(1)	5(1)	9(1)
O(1)	25(1)	21(1)	40(1)	7(1)	2(1)	8(1)
O(2)	20(1)	48(1)	44(1)	22(1)	14(1)	17(1)
N(1)	18(1)	31(1)	24(1)	5(1)	6(1)	14(1)
N(2)	16(1)	24(1)	22(1)	5(1)	4(1)	9(1)
C(1)	19(1)	23(1)	30(1)	6(1)	5(1)	11(1)
C(2)	29(1)	29(1)	39(1)	13(1)	14(1)	13(1)
C(3)	56(1)	46(1)	36(1)	15(1)	13(1)	29(1)
C(4)	20(1)	26(1)	27(1)	3(1)	0(1)	7(1)
C(5)	30(1)	27(1)	39(1)	3(1)	1(1)	10(1)
C(6)	49(1)	30(1)	57(1)	6(1)	19(1)	10(1)
C(7)	23(1)	34(1)	24(1)	9(1)	9(1)	14(1)
C(8)	14(1)	23(1)	29(1)	7(1)	4(1)	8(1)
C(9)	26(1)	23(1)	31(1)	4(1)	4(1)	11(1)
C(10)	28(1)	34(1)	27(1)	7(1)	4(1)	14(1)
C(11)	15(1)	29(1)	39(1)	14(1)	4(1)	8(1)
C(12)	26(1)	22(1)	41(1)	6(1)	3(1)	12(1)
C(13)	26(1)	27(1)	29(1)	3(1)	3(1)	14(1)
C(14)	26(1)	41(1)	49(1)	25(1)	8(1)	15(1)

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

H(1A)	5569	-1657	2531	28
H(1B)	7917	-716	3038	28
H(2)	4834	-1074	4187	37
H(3A)	8362	-1618	4524	51
H(3B)	6727	-1818	5260	51
H(4A)	8030	2448	4395	31
H(4B)	9631	2526	3697	31
H(5)	7472	4814	3702	40
H(6A)	11405	5484	3459	56
H(6B)	10331	6924	3461	56
H(7A)	6157	429	1448	38
H(7B)	8512	1431	1941	38
H(7C)	7189	2592	1859	38
H(9)	2412	-91	204	32
H(10)	2070	1718	-887	35
H(12)	2899	5763	1399	35
H(13)	3283	3986	2495	33
H(14A)	2154	6174	-206	55
H(14B)	891	4360	-1040	55
H(14C)	3297	5368	-923	55

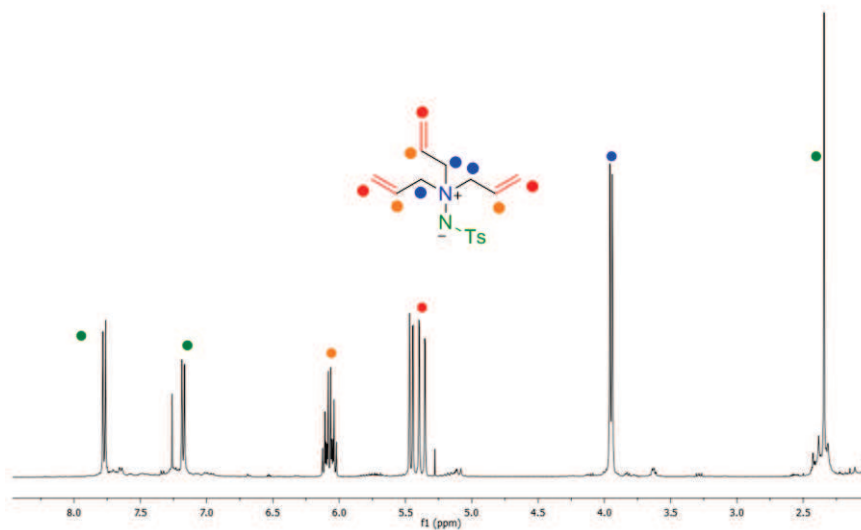
Torsión de los ángulos [°]	
O(1)-S(1)-N(1)-N(2)	32.35(12)
O(2)-S(1)-N(1)-N(2)	162.07(10)
C(8)-S(1)-N(1)-N(2)	-87.08(11)
S(1)-N(1)-N(2)-C(7)	47.26(15)
S(1)-N(1)-N(2)-C(4)	165.97(10)
S(1)-N(1)-N(2)-C(1)	-77.19(13)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-50.49(16)
C(7)-N(2)-C(1)-C(2)	-178.85(12)
C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	63.25(15)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-125.27(18)
N(1)-N(2)-C(4)-C(5)	-63.15(15)
C(7)-N(2)-C(4)-C(5)	60.19(16)
C(1)-N(2)-C(4)-C(5)	177.93(12)
N(2)-C(4)-C(5)-C(6)	-119.39(19)
O(1)-S(1)-C(8)-C(9)	4.90(14)
O(2)-S(1)-C(8)-C(9)	-119.07(13)
N(1)-S(1)-C(8)-C(9)	129.99(12)
O(1)-S(1)-C(8)-C(13)	-179.70(11)
O(2)-S(1)-C(8)-C(13)	56.32(13)
N(1)-S(1)-C(8)-C(13)	-54.62(13)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.5(2)
S(1)-C(8)-C(9)-C(10)	173.87(12)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.1(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.8(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(14)	-178.82(14)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.4(2)
C(14)-C(11)-C(12)-C(13)	179.25(14)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-1.0(2)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	1.9(2)
S(1)-C(8)-C(13)-C(12)	-173.56(12)

Diagrama ORTEP:



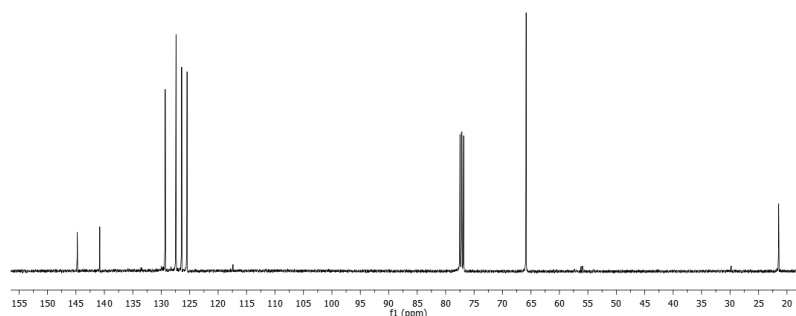
2,2,2-trialil-1-tosilhidraz-2-in-1-ida **16**: El producto de la trialil-amina se purificó de la misma forma que **14**, con un 80-85 % de rendimiento, aunque se aisló en forma de aceite y no se ha podido cristalizar.

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



δ 7.80 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.05 (ddt, 3H, $J = 10, 17, 7$ Hz), 5.48 (d, 3H, $J = 10$ Hz), 5.39 (d, 3H, $J = 17$ Hz), 3.98 (d, 6H, $J = 7$ Hz), 2.36 (s, 3H).

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



δ 144.8 (C_q), 140.8 (C_q), 129.3 (aromático C-H), 127.4 (olefínico C-H), 126.4 (aromático C-H), 125.5 (olefínico CH_2), 65.8 (CH_2), 21.4 (CH_3).

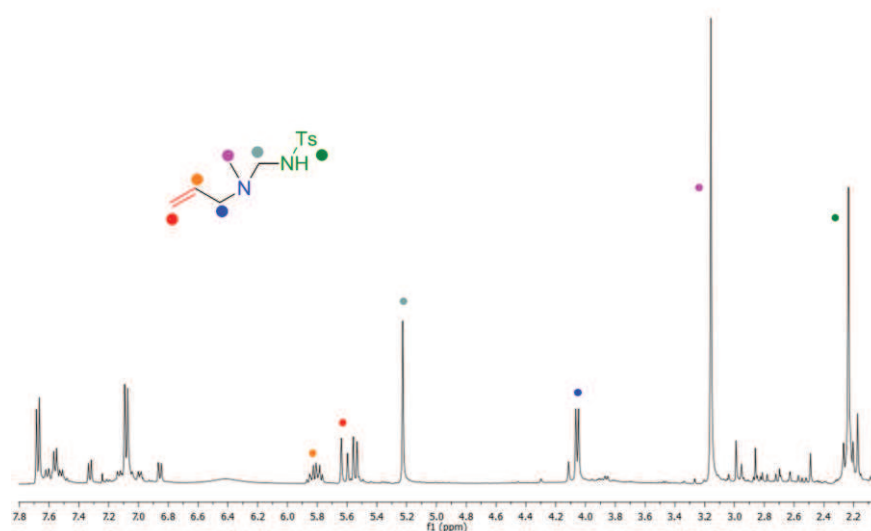
ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 306.14. Encontrado: 307.14.

23.3-Reacción de alil-aminas con PhINTs en ausencia de catalizador.

Estas reacciones se realizaron de manera idéntica a las descritas en el apartado 25.2, excepción hecha de la adición del catalizador. Tanto la dimetil-alil-amina como la metil-dialil-amina reaccionaron con el $\text{PhI}=\text{NTs}$ dando un producto mayoritario. Sin embargo, la trialilamina no proporcionó una transformación suficientemente limpia como para extraer alguna conclusión.

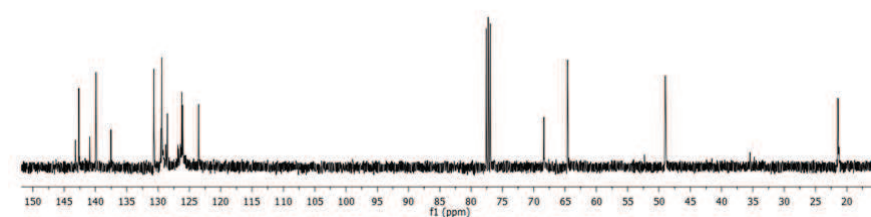
N-((alil(metil)amino)metil)-4-metilbencenosulfonamida **13a**: El producto de la dimetil-alil-amina con PhI=NTs sin catalizar no se ha podido purificar ni por cromatografía ni por cristalización, caracterizándose a partir del crudo de reacción.

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



δ 7.67 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.40 (s.a, 1H), 5.80 (ddt, 1H, $J = 10, 17, 7$ Hz), 5.64 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 5.52 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 5.20 (s, 2H), 4.05 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 3.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

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

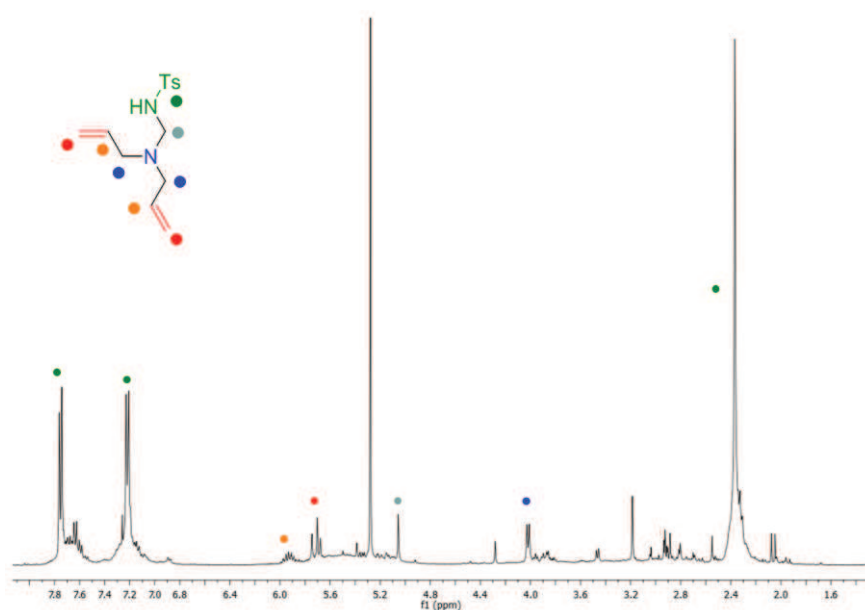


δ 142.7 (C_q), 139.9 (C_q), 130.6 (aromático C-H), 129.4 (olefínico C-H), 126.2 (aromático C-H), 123.5 (olefínico CH_2), 68.3 (CH_2), 64.6 (CH_2), 48.9 (CH_3), 21.4 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $C_{12}H_{18}N_2O_2S$: 254.11. Encontrado: 253.1016.

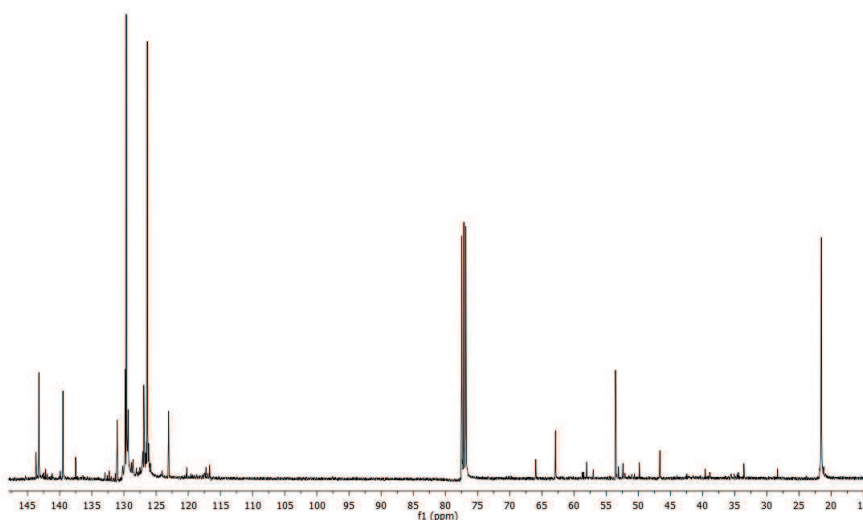
N-((alil(vinil)amino)metil)-4-metilbencenosulfonamida **15**: El producto de la dialil-metil-amina con $PhI=NTs$ sin catalizar tampoco se ha podido purificar ni por cromatografía ni por cristalización. Tan sólo se dispone de datos derivados del análisis del crudo de reacción.

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



δ 7.79 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.92 (ddt, 2H, $J = 10, 17, 7$ Hz), 5.71 (t, 2H, $J = 10$ Hz), 5.68 (t, 2H, $J = 17$ Hz), 5.05 (s, 4H), 3.95 (d, 4H, $J = 7$ Hz), 2.35 (s, 3H).

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

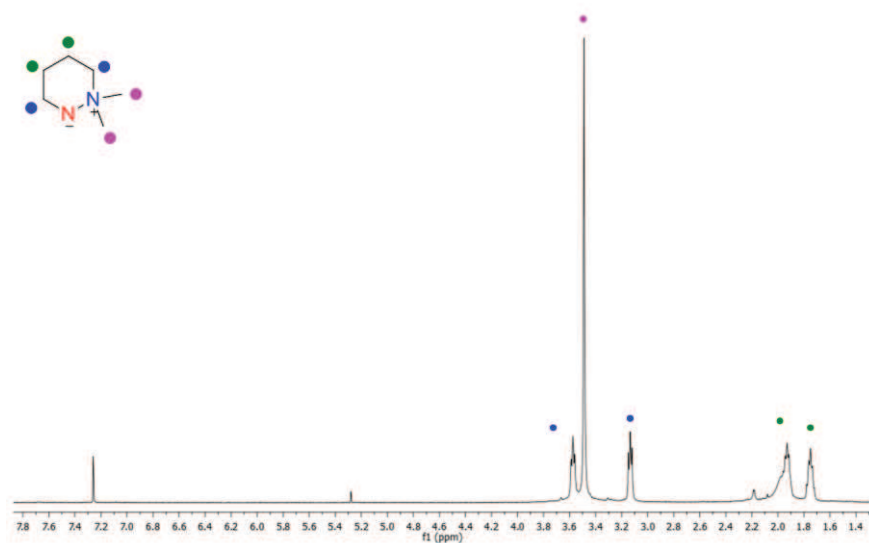


δ 143.2 (C_q), 139.5 (C_q), 131.1 (olefínico CH_2), 129.6 (aromático C-H), 126.4 (aromático C-H), 123.1 (olefínico C-H), 65.9 (CH_2), 62.9 (CH_2), 21.5 (CH_3).

23.4-Reacción intramolecular de formación de enlaces N-N: aminimidas cíclicas.

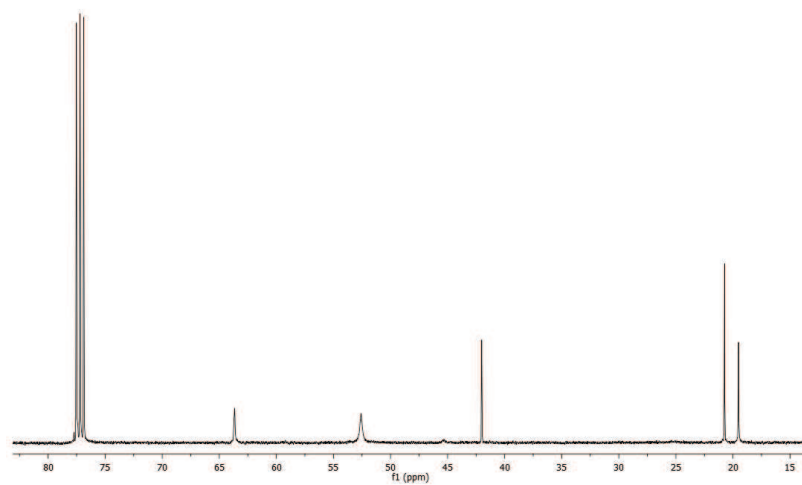
El catalizador, ya sea $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ o $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ (0.0125 mmoles) se disolvió en 5 mL de diclorometano seco y desoxigenado en un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético. A continuación se añadió la amina (0.25 mmoles) y se agitó en un baño frío hasta que la temperatura se estabilizó a 0 °C. Una vez alcanzada esa temperatura se añadió K_2CO_3 (0.5 mmoles) y a continuación el oxidante $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.30 mmoles), dejando que la temperatura alcanzara la ambiente y agitando durante una noche. Al día siguiente, la mezcla se decantó y el sobrenadante se llevó a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose un residuo aceitoso.

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



δ 3.57 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.49 (s, 6H), 3.13 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 1.93 (quint, 2H, $J = 6$ Hz), 1.75 (quint, 2H, $J = 6$ Hz).

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

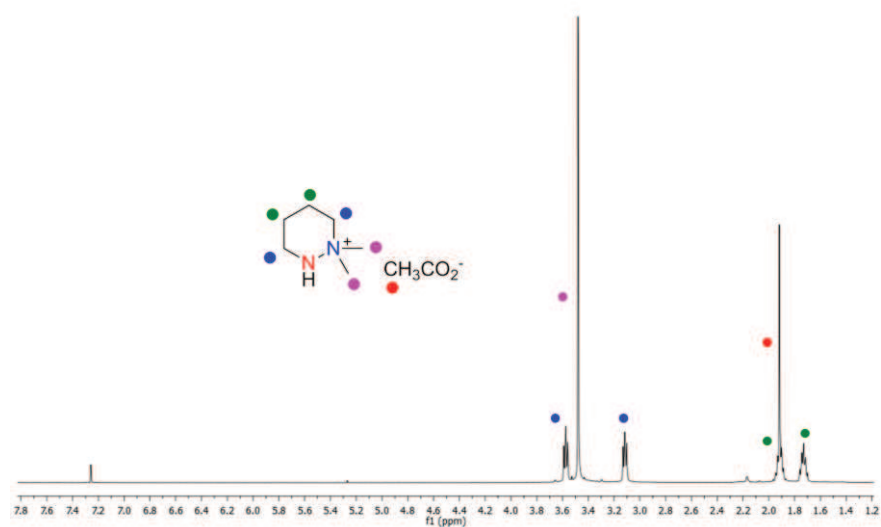


$\delta = 63.7$ (CH_2), 52.7 (CH_3), 42.0 (CH_2), 20.7 (CH_2), 19.5 (CH_2).

ESI-MS: Calculado para $C_6H_{14}N_2$: 114.12. Encontrado: 115.12.

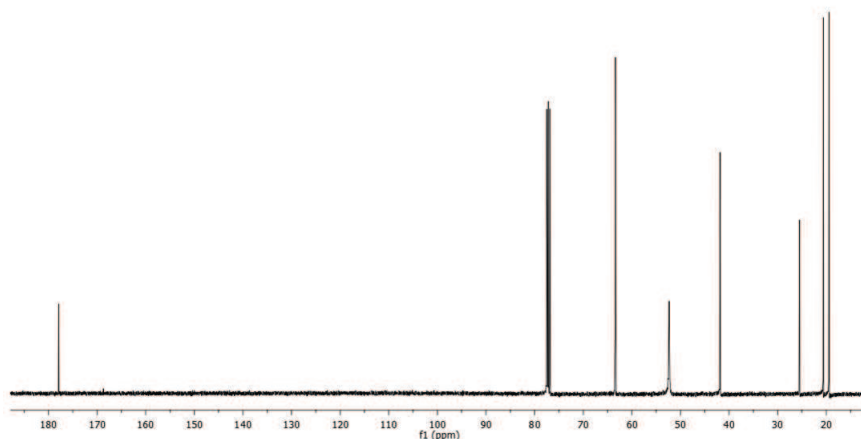
Al mismo tiempo, se montó una reacción gemela a la anterior, pero en ausencia del complejo catalítico. El tratamiento de la misma fue idéntico al descrito con anterioridad, siendo el sustrato propuesto el que se muestra a continuación, una molécula iónica, con un anión acetato.

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



δ 3.56 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.45 (s, 6H), 3.08 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 1.88 (s, 3H), 1.88 (quint, 2H, $J = 6$ Hz), 1.70 (quint, 2H, $J = 6$ Hz).

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

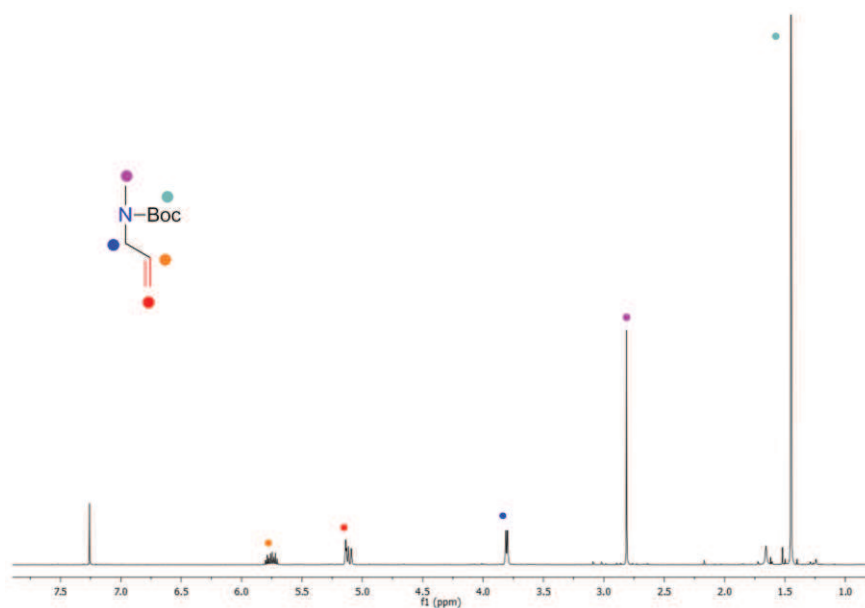


$\delta = 177.9$ (CO), 63.2 (CH_2), 52.3 (CH_3), 41.9 (CH_2), 25.4 (CH_3), 20.6 (CH_2), 19.3 (CH_2).

23.5- Formación de hidrazinas a partir de alil-aminas y $\text{PhI}=\text{NTs}$.

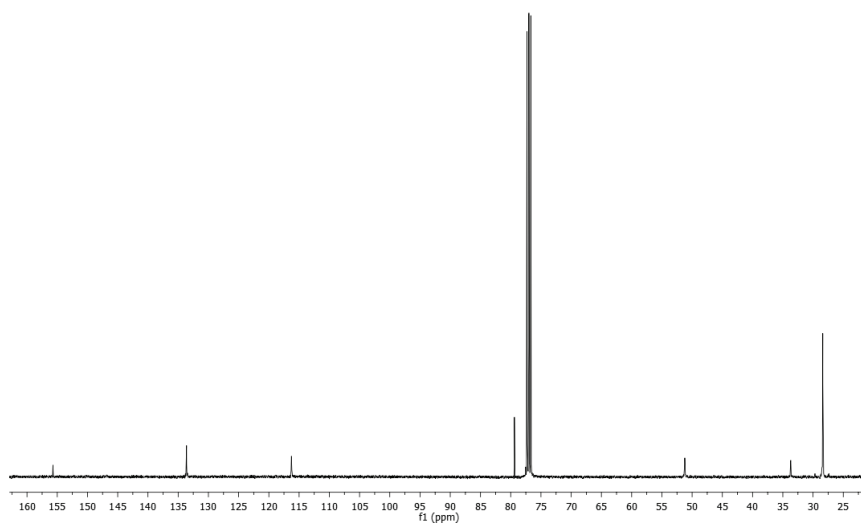
Síntesis de *t*-butil alil(metil)carbamato **19:** En un matraz de fondo redondo de una boca, equipado con un agitador magnético, se añadieron 1.81 g (8.33 mmoles) de Boc_2O , seguido de 0.96 mL (10 mmoles) de la amina. A continuación se añadió Amberlyst-15 (15% en peso, 0.2715 g) y se agitó 1 hora. Pasado ese tiempo, se añadió diclorometano (5 mL), se filtró y se llevó a sequedad, estudiándose el residuo por RMN de ^1H .

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



δ 5.75 (m, 2H), 5.10 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 3.81 (d, 2H, $J = 5$ Hz), 2.81 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

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

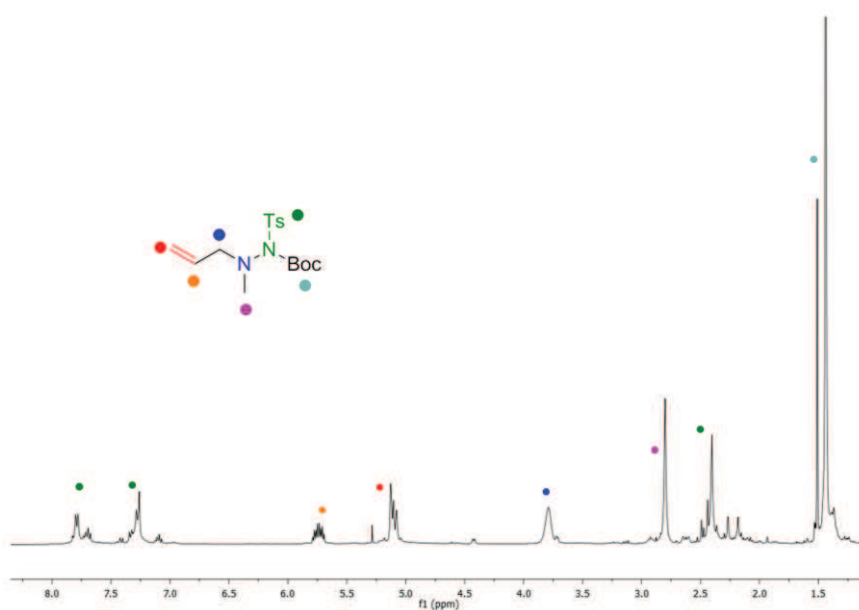


δ 155.7 (C=O), 113.6 (olefínico C-H), 116.3 (olefínico CH₂), 79.4 (Cq), 51.2 (CH₂), 33.7 (CH₃), 28.4 (CH₃).

Reacción de **19** con PhI=NTs en presencia del catalizador.

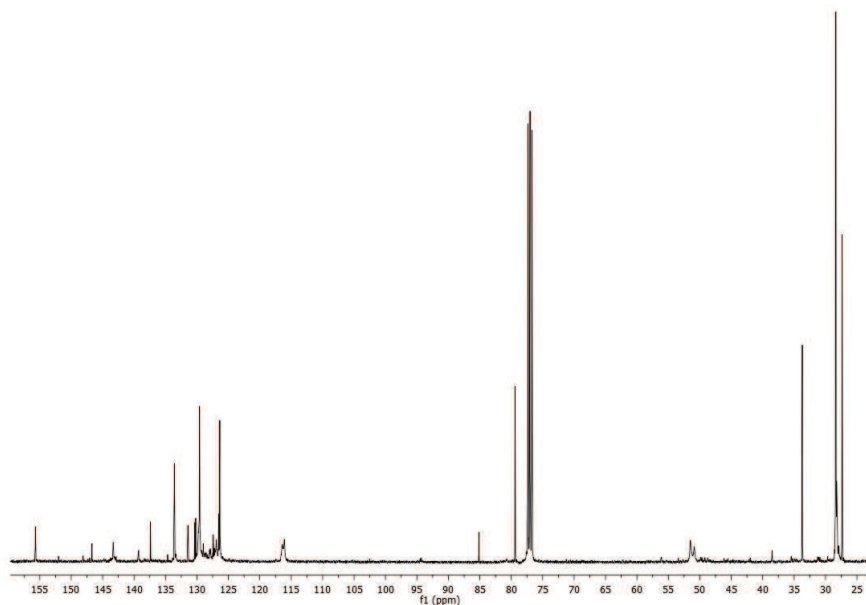
En un matraz de Schlenk de 25 mL de dos bocas se introduce el compuesto **19** (513 mg, 3 mmoles). Se realizan tres ciclos vacío/N₂ (cortos y rápidos, porque el punto de ebullición de la amina es bajo) y se envuelve el matraz en papel de aluminio en el caso de que la reacción sea catalizada por el complejo de plata, se añade el disolvente seco y desoxigenado (5mL de diclorometano) y el catalizador (5 mol% de [Tp^{*Br}Ag]₂ o Tp^{Br3}Cu(NCMe)). A continuación, se añadió PhI=NTs (1 mmol) en una única porción, dejándolo agitar toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se elimina el disolvente bajo presión reducida y el residuo se analizó por RMN de protón.

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):



δ 7.78 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.70 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.79 (s, a, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

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



δ 155.9 (C=O), 143.5 (Cq), 137.6 (Cq), 133.7 (olefínico C-H), 129.6 (Cq), 126.4 (Cq), 116.2 (olefínico CH_2), 79.4 (Cq), 33.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 27.4 (CH_3).

ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 340.15. Encontrado: 341.30.

Conclusiones

- 1) Se ha realizado una propuesta mecanística para la reacción de aziridinación de olefinas catalizada por los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) a partir de datos experimentales y computacionales, en la que coexisten ambas rutas (singlete y triplete).
- 2) Hasta la fecha la ruta singlete se asociaba exclusivamente a una transferencia de tipo concertada, mientras que la ruta triplete se asociaba a una transferencia por pasos. En este trabajo se ha demostrado que no deben realizarse este tipo de asignaciones de manera única.
- 3) Se ha demostrado la capacidad catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ para la síntesis de 1,2-dihidropiridinas a partir de dos furanos diferentes y $\text{PhI}=\text{NTs}$, así como la generación de 1,2,3,4-tetrahidropiridinas a partir de furano y $\text{PhI}=\text{NTs}$ con la posterior adición de otro dienófilo como etil-vinil-éter.
- 4) Se ha descrito el primer ejemplo de aminimidas que contienen un doble enlace a partir de aminas alílicas mediante el concurso de catalizadores de tipo Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$). Se han desarrollado estrategias intramoleculares para la formación de aminimidas cíclicas, empleando $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante.
- 5) Se ha demostrado la transposición de tipo [1,2] del grupo Boc cuando una aminimida protegida se hace reaccionar con $\text{PhI}=\text{NTs}$ en presencia de los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) para así generar la hidracina correspondiente.

Publicaciones

PUBLICACIONES

Los artículos publicados en revistas científicas han sido retirados de este apartado de la tesis debido a las restricciones relativas a los derechos de autor. Dichos artículos han sido sustituidos por las referencias bibliográficas de más abajo, además si la UHU tiene suscripción a la versión electrónica de las revistas se añade un enlace que será de acceso restringido a miembros de la UHU.

Referencias bibliográficas:

- Maestre Cera, L., Fructos, M.R., Díaz Requejo, M.M., Pérez Romero, 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*. V. 31 (22), págs. 7839–7843 (2012). DOI 10.1021/om3008234

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

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/om3008234>

- Maestre Cera, L., Sameera, W.M.C., Díaz Requejo, M.M., Maseras, F., Pérez Romero, P.J.: "A General Mechanism for the Copper- and Silver-Catalyzed Olefin Aziridination Reactions : Concomitant Involvement of the Singlet and Triplet Pathways. *Journal of the American Chemical Society*. V. 135 (4), págs. 1338–1348 (2013). DOI 10.1021/ja307229e

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

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja307229e>