

Universidad de Huelva

Departamento de Química y Ciencia de los Materiales



Síntesis, caracterización estructural y aplicaciones catalíticas de complejos de Ru(II) con ligandos nitrogenados : reacciones de inserción de carbenos en enlaces X-H (X = C, N, O) catalizadas por complejos de Cu(I) con ligandos de tipo homoescorpionato

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

María Esther Morilla Gamero

Fecha de lectura:

24 de mayo de 2004

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro J. Pérez Romero
M. Carmen Nicasio Jaramillo

Huelva, 2010

ISBN: 978-84-92944-51-4

D.L.: H 84-2010

**TESIS
UHU
2004
25**



**Universidad
de Huelva**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y CIENCIAS DE LOS MATERIALES

Síntesis, caracterización estructural y aplicaciones catalíticas de complejos de Ru(II) con ligandos nitrogenados. Reacciones de inserción de carbenos en enlaces X-H (X= C, N, O) catalizadas por complejos de Cu(I) con ligandos de tipo homoescorpionato

Tesis Doctoral

M^a Esther Morilla Gamero

TESIS
URV
2004
25

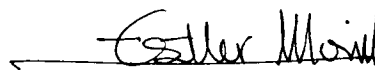
Síntesis, Caracterización Estructural y Aplicaciones Catalíticas de
Complejos de Ru(II) con Ligandos Nitrogenados. Reacciones de Inserción
de Carbenos en Enlaces X-H (X = C, N, O) Catalizadas por Complejos de
Cu(I) con Ligandos de Tipo Homoescorpionato

por

M^a Esther Morilla Gamero

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctora en Ciencias Químicas

Huelva, Mayo de 2004

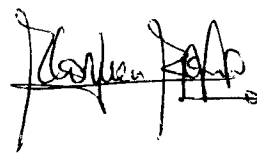


Fdo: M^a Esther Morilla Gamero

Los Directores:



Fdo: Pedro J Pérez Romero
Profesor Titular de Universidad



Fdo: M. Carmen Nicasio Jaramillo
Profesora Titular de Universidad

“Muchos pensarán que tienen motivo para reprocharme, diciendo que mis pruebas contradicen la autoridad de ciertos hombres tenidos en gran estima por sus inexperimentadas teorías, sin considerar que mis obras son el resultado de la experiencia simple y llana, que es la verdadera maestra.”

Leonardo da Vinci

AGRADECIMIENTOS

...Hace algo más de cuatro años, una recién licenciada en Química, decidía comenzar aquí, en la Universidad de Huelva, su Tesis Doctoral, impulsada quizás por su deseo de profundizar en el mundo de la Química Organometálica y animada también, por un contrato que el Prof. Pedro J. Pérez Romero le ofreció en su entonces joven grupo de investigación. Ya me advirtieron entonces que éste no sería un camino de rosas, y ahora puedo afirmar que han sido muchas horas de trabajo, esfuerzo y dedicación. No obstante, también he vivido numerosos momentos felices y experiencias muy gratas que me permiten afirmar hoy, que ha merecido la pena haber llegado hasta el final.

Es difícil plasmar en tan poco espacio todo lo que quisiera expresar a las personas que de un modo u otro han sido compañeros de viaje y participes en este período de mi vida, pero de forma resumida lo intentaré.

En primer lugar, quisiera agradecer al Dr. Pedro J. Pérez Romero, la confianza que depositó en mí al darme la oportunidad de pertenecer a su grupo. A él debo tanto mis conocimientos de Química Organometálica y Catálisis, como otros menos teóricos y más prácticos que estoy segura me resultarán de gran utilidad en el futuro. Gracias por enseñarme a extraer "lo positivo" de todas las cosas y aprender de mis errores, con los que siempre fuiste muy comprensivo.

A la Dra. M. Carmen Nicasio por haberme iniciado en el mundo de los complejos de Ru y haberme transmitido sus conocimientos de síntesis y cristalización de compuestos. Gracias por tu disponibilidad en todo momento y especialmente por ofrecerme tu amistad.

Me gustaría agradecer a la Dra. M. del Mar Díaz sus enseñanzas en los inicios de mi formación y su constante apoyo en el transcurso de la misma. Gracias por haber estado ahí siempre que surgía una duda o un problema.

Gran parte de este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda del Dr. Tomás Rodríguez que tanto tiempo dedicó a la realización e interpretación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear. Muchas gracias por todo.

Quisiera dar las gracias de manera muy especial a Ana, por compartir conmigo los momentos buenos y los malos. Gracias también por tu ayuda y tu complicidad.

Al resto de mis compañeros de laboratorio, Manolo, Juan y José Ramón por el apoyo y el cariño que me han demostrado a lo largo de este último periodo de mi Tesis y sobre todo por su constante buen humor.

No podría olvidar a los estudiantes que pasaron por el laboratorio, Miguel Ángel, Tina, Víctor, Roselyn, M. Jesús, Inés y César; de todos aprendí alguna cosa, gracias.

Al resto de compañeros del Departamento de Química y Ciencias de los Materiales por la ayuda prestada y en especial a la Dra. Pilar Rodríguez por su amabilidad y su constante preocupación por mí.

Finalmente, aunque no en último lugar, a Pepe porque a pesar de la distancia, ha sido siempre el faro en mi viaje. Gracias por haberme transmitido tu ánimo y energía a lo largo de este tiempo. Tú mejor que nadie sabes lo que esta Tesis significa para mí, GRACIAS.

A mis padres, a quienes debo TODO y MÁS

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

CAPÍTULO 1: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y APLICACIONES CATALÍTICAS DE COMPLEJOS DE Ru(II) CON LIGANDOS NITROGENADOS

I-INTRODUCCIÓN	1
<i>I-1 Los ligandos nitrogenados en la Química Organometálica y en la Catálisis Homogénea</i>	2
<i>I-2 Breve revisión de la química de Ru(II) con ligandos nitrogenados</i>	6
2.1 Complejos con aminas aromáticas	6
2.2 Complejos con aminas alifáticas	8
2.3 Complejos organometálicos de Ru(II) con ligandos aminas	10
<i>I-3 Activación de enlaces C-N de aminas</i>	13
<i>I-4 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II)</i>	16
II-RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
<i>II-1 Síntesis y caracterización de complejos de Ru(II) con ligandos 1,2-diaminas</i>	19
1.1 Complejos de Ru(II) con el ligando N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, tmeda	19
1.1.1 Preparación de los complejos [RuCl ₂ (dieno)(tmeda)]..	20
1.1.2 Preparación de los complejos [RuHCl(dieno)(tmeda)]	25
1.1.3 Preparación del complejo <i>trans</i> -[RuCl ₂ (tmeda) ₂]	30

1.2 Reacciones con el ligando N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina, (teeda). Procesos de desalquilación de la diamina	32
II-2 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II)	44
2.1 Influencia de la presión de H ₂	47
2.2 Influencia de la base	48
2.3 Influencia de la temperatura	49
2.4 Valoración de este apartado	52
III-MÉTODOS EXPERIMENTALES	53
III-1 Consideraciones generales	53
1.1 Condiciones generales de trabajo, reactivos y disolventes	53
1.2 Técnicas instrumentales	54
III-2 Síntesis de los complejos de Ru(II)	55
2.1 Síntesis de derivados de Ru(II) con el ligando nitrogenado Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NMe ₂ , (tmeda).....	55
2.2 Síntesis de derivados de Ru(II) con los ligandos nitrogenados Et ₂ NCH ₂ CH ₂ NEtH y EtHNCH ₂ CH ₂ NEtH	58
2.3 Síntesis de derivados de Ru(II) con aminas monodentadas.....	60
III-3 Reacciones catalíticas de hidrogenación de cetonas	61
3.1 Procedimiento catalítico general	61
a) Reacción de hidrogenación en ausencia de H ₂	61
b) Reacción de hidrogenación en presencia de H ₂	62
3.2 Estudio de la influencia de distintas variables en el rendimiento de la hidrogenación de cetonas	62
3.2.1 Influencia de la presión de H ₂	62
3.2.2 Influencia del disolvente	63

3.2.3 Influencia de la naturaleza y concentración de la base	63
3.2.2 Influencia de la presión de H ₂	64

IV-MATERIAL SUPLEMENTARIO	65
IV.1 Datos analíticos y espectroscópicos de los complejos de Ru(II).....	65
IV.2 Espectros de los complejos de Ru(II).....	73
V-BIBLIOGRAFÍA.....	83

CAPÍTULO 2: REACCIONES DE INSERCIÓN DE CARBENOS EN ENLACES X-H (X=C, N, O) CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Cu(I) CON LIGANDOS DE TIPO HOMOESCORPIONATO.

I-INTRODUCCIÓN.....	89
<i>I-1 Descomposición catalítica de diazocompuestos mediante complejos de metales de transición.....</i>	89
1.1 Generalidades.....	91
1.2 Mecanismo de la descomposición catalítica de diazocompuestos	94
<i>I-2 Reacciones de inserción de compuestos diazocarbonílicos en enlaces X-H</i>	95
2.1 Reacciones de inserción en enlaces N-H.....	95
2.2 Reacciones de inserción en enlaces O-H.....	98
2.2.1 Alcoholes saturados	98
2.2.1 Alcoholes insaturados	102

I-3 Reacciones de adición de diazocompuestos a sustratos

aromáticos 105

II-RESULTADOS Y DISCUSIÓN 110

II-1 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces

N-H 110

1.1 Síntesis de derivados de glicina 110

1.2 Síntesis de otros derivados de aminoácidos 117

1.3 Reacciones de inserción N-H en amidas. Síntesis de
dipéptidos..... 121

1.4 Conclusiones 126

II-2 Reacciones de inserción de diazocompuestos en

enlaces O-H.....127

2.1 Alcoholes Saturados..... 127

2.1.1 Reacciones de competición entre alcoholes.

Reactividad relativa 133

2.1.2 Efecto del ligando $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ 138

2.2 Alcoholes insaturados 141

a) Alcoholes olefinicos..... 141

b) Alcoholes acetilénicos 145

2.3 Valoración de este apartado..... 146

II-3 Reacciones de adición e inserción de diazocompuestos sobre

sustratos aromáticos.....147

3.1 Sustratos aromáticos con sustituyentes metilo 149

3.2 Sustratos aromáticos con sustituyentes etilo 153

3.2 Reactividad relativa de distintos tipos de enlaces C-H
secundarios..... 155

3.4 Valoración de este apartado.....156

III-MÉTODOS EXPERIMENTALES	157
<i>III-1 Materiales y técnicas instrumentales empleados.....</i>	157
<i>III-2 Síntesis de los catalizadores de $Tp^X Cu$.....</i>	158
2.1 Caracterización del complejo $Tp^{Cy}Cu(NCMe)$	145
2.2 Caracterización del complejo $Tp^{Ph}Cu(NCMe)$	147
<i>III-3 Síntesis de los diazocompuestos.....</i>	164
3.1 Síntesis de 2-Diazopropionato de etilo.....	165
3.2 Síntesis de 2-Fenil-2-diazopropionato de etilo.....	167
<i>III-4 Reacciones de inserción en enlaces N-H de aminas y amidas catalizadas por $Tp^X Cu$.....</i>	169
4.1 Reacciones con EDA.....	169
4.1.1 Procedimiento catalítico general.....	169
4.1.2 Métodos cromatográficos y asignación de los t_R de los productos.....	170
4.1.3 Reacciones catalizadas por otros complejos.....	171
4.1.4 Reacciones de competición entre aminas y amidas.....	172
4.2 Reacciones de inserción de otros diazocompuestos en enlaces N-H.....	172
4.2.1 Síntesis de los derivados de Phg y Ala.....	172
4.2.2 Síntesis del derivado de Asp.....	173
4.3 Síntesis de dipéptidos.....	173
<i>III-5 Reacciones de inserción de EDA en enlaces O-H de alcoholes catalizadas por $Tp^X Cu$.....</i>	174

5.1 Procedimiento catalítico general de eterización de alcoholes.....	174
5.2 Métodos cromatográficos y asignación de t_R de los productos.....	174
5.3 Experimentos de competición entre alcoholes saturados.....	176
5.4 Elaboración de las rectas de calibrado.....	177
5.5 Reacción de eterización del 2-butanol con varios $Tp^x Cu$	178
<i>III-6 Reacciones de inserción y adición de EDA sobre sustratos aromáticos catalizadas por $Tp^x Cu$</i>	179
6.1 Procedimiento catalítico general.....	179
6.2 Experimentos de competición intermolecular entre etilbenceno y ciclohexano.....	179
IV-MATERIAL SUPLEMENTARIO	180
<i>VI- Datos Espectroscópicos</i>	180
<i>VII- Rectas de calibrado</i>	206
V- BIBLIOGRAFÍA	210
<i>Conclusiones</i>	215

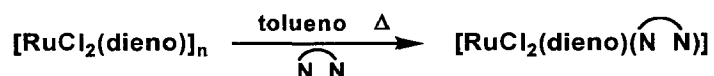
Abreviaturas

ala	aminoácido alanina
asp	aminoácido aspártico
boc	grupo <i>terc</i> -butoxicarbonil
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
cod	1,5- <i>cis</i> -ciclooctadieno
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DMSO	dimetilsulfóxido (CH ₃) ₂ SO
EDA	diazoacetato de etilo
en	etilendiamina
equiv	equivalentes
Et	grupo etilo
Et ₂ O	éter dietílico
GC	cromatografía gaseosa
gly	aminoácido glicina
h	horas
J _{AB}	constante de acoplamiento medida en Hz
Me	grupo metilo
MeCN	acetonitrilo (CH ₃ CN)
MEDA	2-diazopropionato de etilo
mg	miligramos
min	minutos
mmol	milimoles
MS	espectrometría de masas
nbd	norbornadieno
OTf	grupo triflato
Ph	grupo fenilo
phg	aminoácido fenilglicina
PhEDA	2-fenildiazoacetato de etilo
Pr	grupo propilo

py	piridina
q	cuartete
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singlete
t	triplete
T	temperatura (°C)
ta	temperatura ambiente
^t Bu	grupo <i>terc</i> -butilo
teeda	N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina
THF	tetrahidrofurano (C ₄ H ₈ O)
tmeda	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
TOF	<i>turnover frequency</i> , ciclos del catalizador por unidad de tiempo, (h ⁻¹)
TON	<i>turnover number</i> , ciclos del catalizador
Tp*	ligando hidrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{Br3}	ligando hidrotris-(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{Cy}	ligando hidrotris-(3-ciclohexil-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	ligando hidrotris-(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp ^{Ph}	ligando hidrotris-(3-fenil-pirazolil)borato
Tp ^X	ligando de tipo hidrotrispirazolilborato

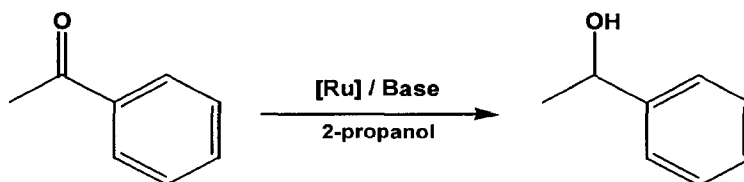
RESUMEN

Esta Memoria consta de dos capítulos diferenciados. En el primero de ellos se describen las reacciones de síntesis y la caracterización estructural de diversos complejos de Ru(II) con aminas alifáticas bidentadas a partir de materiales poliméricos de composición $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$:



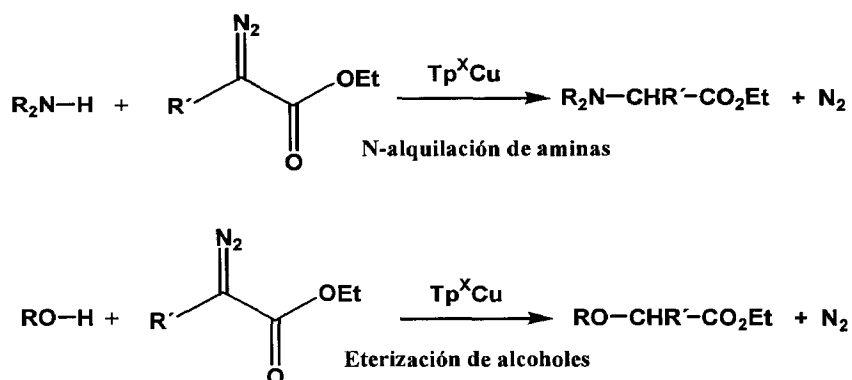
Mediante este procedimiento se han preparado los complejos $\text{RuHCl}(\text{cod})(\text{tmeda})$ y $\text{RuHCl}(\text{nbd})(\text{tmeda})$. Cuando se utilizaron otras diaminas, con sustituyentes más voluminosos, para la obtención de los correspondientes derivados, se observó la existencia de un proceso de desalquilación de la amina quelatante empleada, que condujo a la formación de un nuevo ligando de tipo amina que contenía una funcionalidad N-H sobre uno o ambos átomos de nitrógeno del ligando.

Los complejos de Ru(II) sintetizados se han empleado como precursores catalíticos en reacciones de hidrogenación de cetonas. Los resultados obtenidos en estos procesos se detallan en el segundo apartado de este capítulo. Se ha efectuado un estudio de la variación de la actividad catalítica frente a la presión de hidrógeno, el disolvente empleado, la naturaleza y concentración de la base añadida y el tipo de sustrato a hidrogenar.



En el segundo capítulo de esta Tesis se presentan los resultados obtenidos en las reacciones de descomposición catalítica de diazocompuestos en presencia de complejos de Cu(I) con ligandos de tipo homoescorpionato, $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ (Tp^{X} = ligando homoescorpionato o trispirazoliborato).

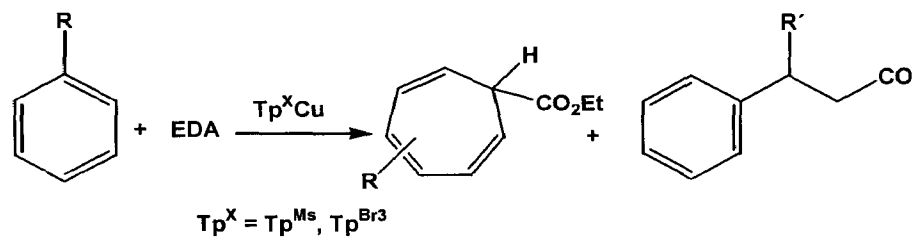
Dentro de esta sección se han estudiado, en primer lugar los procesos de inserción de carbenos de Cu(I) en enlaces N-H y O-H, en los que los catalizadores empleados han desarrollado actividades catalíticas bastante altas.



Cuando se emplearon aminoamidas como sustratos, el producto de la reacción fue un derivado dipeptídico, en lo que supone una alternativa eficaz y sencilla para la obtención de dipéptidos. Por otra parte, las selectividades y regioselectividades alcanzadas en la eterización de alcoholes, saturados o insaturados, convierten la metodología descrita en esta sección en una herramienta muy útil para la funcionalización de dichos sustratos.

El segundo bloque de este capítulo se centra en el uso de los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ como catalizadores de las reacciones de adición de carbenos de Cu(I) sobre sustratos aromáticos para dar cicloheptatrienos.

Esta reacción de adición compite con la de inserción en un enlace C-H alifático en el caso de sustratos alquilaromáticos. La selectividad de la reacción, en estos casos, se puede controlar modificando el tipo de sustituyente unido al anillo de pirazol del ligando Tp^{X} .



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

M. Esther Morilla, Galanda Morfes, M. Carmen Nicasio, Tomás R. Belderráin, M. Mar Díaz-Requejo, Claudia Graiff, Antonio Tiripicchio, Roberto Sánchez-Delgado y Pedro J. Pérez.

Intramolecular dealkylation of chelating diamines with Ru(II) complexes.
Chemical Communications, **2002**, 1848-1849.

M. Esther Morilla, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderráin, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

Catalytic insertion of diazocompounds into N-H bonds: the copper alternative.

Chemical Communications **2002**, 2998-2999.

M. Esther Morilla, M. Jesús Molina, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderráin, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

Copper-catalyzed carbene insertion into O-H bonds: High selective conversion of alcohols into ethers.

Organometallics **2003**, *14*, 2914-2918.

M. Esther Morilla, M. Mar Díaz-Requejo, Tomás R. Belderráin, M. Carmen Nicasio, Swiatoslaw Trofimenko y Pedro J. Pérez.

Reaction of ethyl diazoacetate with alkyl-aromatic substrates: influence of the $Tp^X Cu$ catalyst in the addition versus insertion chemoselectivity ($Tp^X =$ homoscorpionate)

Organometallics **2004**, *23*, 293-295.

CAPÍTULO 1

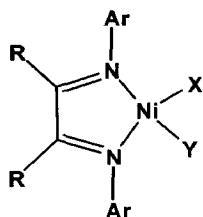
Síntesis, caracterización estructural y aplicaciones catalíticas de complejos de Ru(II) con ligandos nitrogenados

I-INTRODUCCIÓN

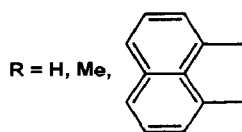
- I-1 Los ligandos nitrogenados en la Química Organometálica y en la Catálisis Homogénea**
- I-2 La química de Ru(II) con ligandos nitrogenados**
- I-3 Activación de enlaces C-N de aminas**
- I-4 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II)**

I-1 Los ligandos nitrogenados en la Química Organometálica y en la Catálisis Homogénea

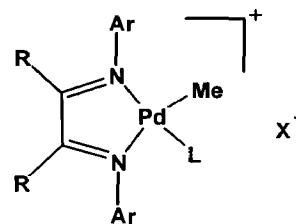
Los ligandos nitrogenados desempeñan un papel importante tanto en la Química Organometálica como en la Catálisis Homogénea.¹ Podría afirmarse que el uso de algunos de estos ligandos ha revolucionado, de alguna forma, aquellas áreas de la Química. Por ejemplo, el descubrimiento por Brookhart y colaboradores² de catalizadores para la polimerización de olefinas basados en metales de la parte derecha de las series de transición ha supuesto un extraordinario avance, a la vez que ha roto la hasta entonces bien arraigada idea de la escasa capacidad de estos metales para inducir tal transformación. Estos sistemas consisten en complejos catiónicos de Pd(II) y de Ni(II) que contienen ligandos nitrogenados del tipo α -diiminas (Figuras I y II). El éxito de estos complejos en la polimerización de etileno, de α -olefinas y de olefinas cíclicas, así como en la co-polimerización de olefinas no polares con un gran número de olefinas funcionalizadas se debe, en gran medida, a las



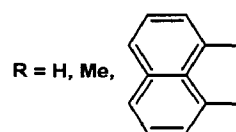
X = Y = Br
 X = B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄ x Et₂O, Y = Me
 Ar = 2,6 -iPr₂C₆H₃, 2,6-Me₂C₆H₃, 2-^tBuC₆H₄



(I)



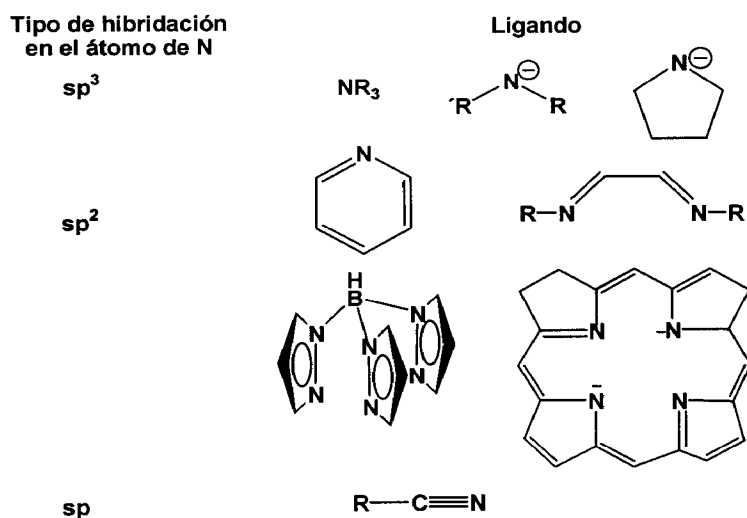
X = B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄, SBF₆⁻
 L = Et₂O, MeCN
 Ar = 2,6 -iPr₂C₆H₃,



(II)

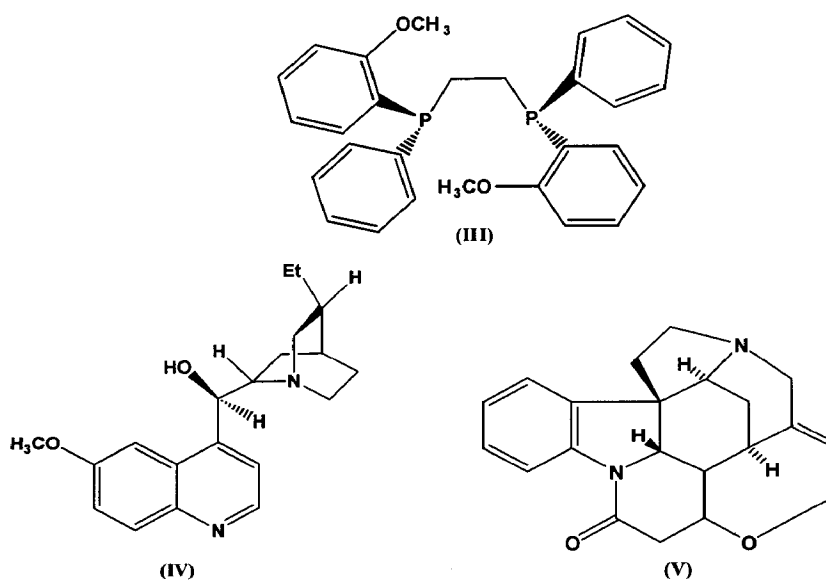
propiedades estéricas y electrónicas de los ligandos α -diiminas. Estas propiedades pueden modificarse fácilmente mediante el oportuno cambio de los sustituyentes sobre los átomos de C y N del grupo funcional imina. Los sustituyentes muy voluminosos favorecen la reacción de inserción, en contraposición al proceso de transferencia de la cadena, que conduciría a la formación de oligómeros, en lo que ha sido el comportamiento generalmente observado con otros complejos de estos metales.

Por otro lado, la utilización de ligandos nitrogenados en Catálisis Asimétrica ha tenido igualmente un gran impacto, de tal forma que en numerosos sistemas catalíticos los resultados obtenidos mejoran sensiblemente los obtenidos con ligandos fosforados.^{1b} Este “redescubrimiento” de los ligandos nitrogenados en la Química Organometálica y, en especial, en Catálisis, se debe a las ventajas que presentan sobre sus homólogos de fósforo. En primer lugar, la Química Orgánica del nitrógeno es extensa y de una variedad estructural muy diversa, proporcionando tipos diferentes de compuestos nitrogenados que, potencialmente, pueden ser empleados como ligandos. Estos compuestos poseen átomos de N donadores con hibridación sp^3 , sp^2 o sp . En el Esquema I se muestran algunos ejemplos de ligandos nitrogenados frecuentemente empleados, clasificados según el tipo de hibridación que presenta el átomo de N. Dichos compuestos son fáciles de preparar, incluso en forma enantioméricamente pura, a partir de materiales de partida asequibles y de bajo coste (con la quiralidad deseada). Así, por ejemplo, la síntesis de aminas quirales mediante la resolución de mezclas racémicas es uno de los métodos de separación de enantiómeros más sencillo y mejor documentado.³ No obstante, y a diferencia de lo observado para el fósforo, no resulta fácil obtener compuestos quirales basados en la existencia de un átomo de nitrógeno estereogénico, como



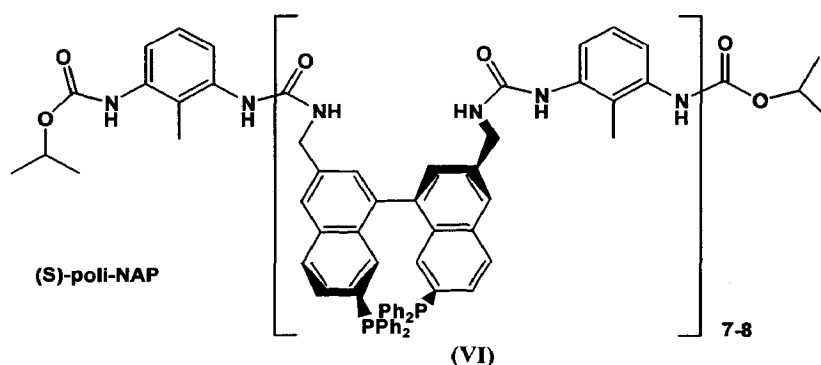
Esquema I. Algunos ejemplos de ligandos nitrogenados

los presentes en fosfinas quirales como la DIPAMP (III), pues aquellos se epimerizan instantáneamente a la temperatura ambiente. Sin embargo, la quiralidad en el centro nitrogenado se mantiene si se emplean estructuras bicíclicas, como las presentes en la quinina (IV) o en la estricnina (V), compuestos nitrogenados fácilmente asequibles y que

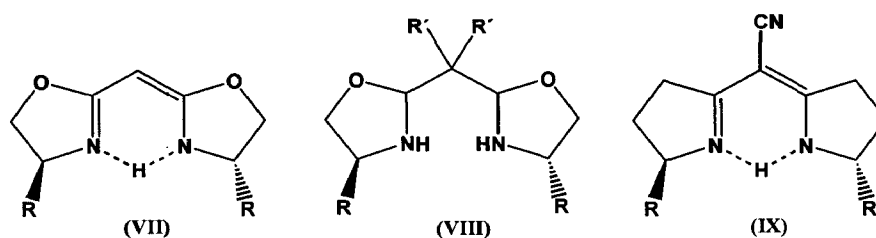


han sido empleados con éxito en procesos catalíticos homogéneos y heterogéneos.^{1b}

El reciclado de catalizadores basados en ligandos nitrogenados puede resultar más fácil que otros que contengan ligandos fosforados. Los complejos con ligandos nitrogenados polidentados suelen ser más robustos y pueden resistir mejor los procesos de separación y reciclado del catalizador que los derivados de fosfinas, más sensibles a la oxidación. Por otra parte, los ligandos nitrogenados que contienen funcionalidades N-H pueden convertirse en polímeros, obteniéndose de esta forma sistemas catalíticos heterogéneos con metales de transición. Lemaire y colaboradores⁴ han descrito la heterogenización del ligando BINAP, uno de los más empleados en catálisis, mediante la polimerización, con diisocianatos, de un derivado del ligando BINAP funcionalizado con dos grupos aminas. El polímero obtenido (Figura VI) conserva la simetría C_2 del ligando original, necesaria para obtener elevados excesos enantioméricos en la hidrogenación de β -cetoésteres. El catalizador formado por la reacción del polímero con $[\text{RuCl}_2(\text{benceno})]_2$ presenta selectividades idénticas a las observadas para el sistema homogéneo y puede ser reutilizado hasta cuatro veces sin pérdidas observadas en la actividad catalítica o en la selectividad del proceso.



Por último, cabe destacar que entre todos los ligandos nitrogenados que se han empleado en catálisis asimétrica en los últimos años, las bisoxazolininas quirales del tipo que se muestran en las Figuras VII y VIII han destacado por su versatilidad y aplicabilidad en un gran número de procesos catalíticos asimétricos.^{1b,c} Estos ligandos están estructuralmente relacionados con otro tipo de compuestos de simetría C_2 introducidos en catálisis asimétrica por Pfaltz y colaboradores: las semicorrinas (IX).^{1c,5} Desde principios de los años 90, los complejos metálicos de bisoxazolininas se han utilizado, con excelentes resultados, en reacciones catalíticas de formación de enlaces C-C (sustituciones alílicas asimétricas, ciclopropanación de olefinas, reacciones de Diels-Alder), de aziridinación de olefinas e iminas, y de oxidación y de reducción.⁶

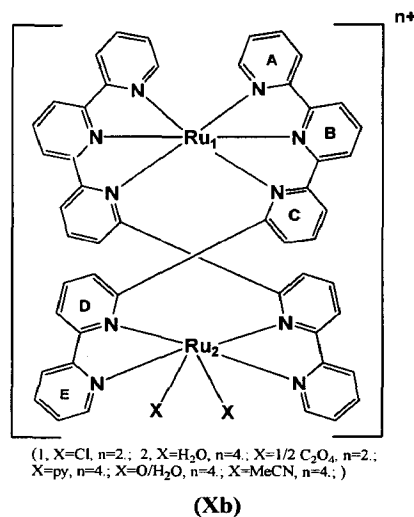
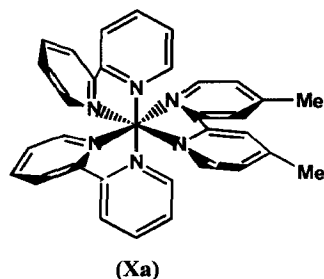


I-2 Breve revisión de la química de Ru(II) con ligandos nitrogenados

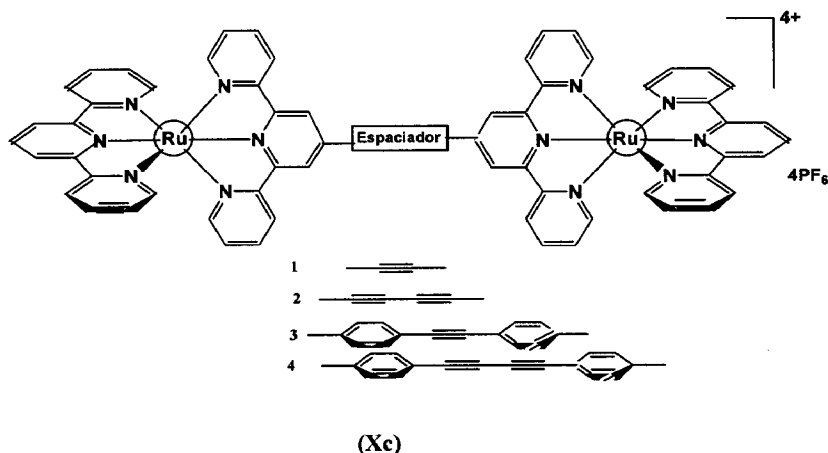
Los compuestos de rutenio con ligandos nitrogenados, especialmente en los estados de oxidación II y III, son muy numerosos y constituyen, quizás, el área más extensa y más importante dentro de la química de este metal de transición.⁷ En esta sección sólo se describen, por su relación con los trabajos desarrollados en esta Tesis, algunos aspectos de la química de los complejos de rutenio(II) con ligandos de tipo amina.

2.1. Complejos con aminas aromáticas.

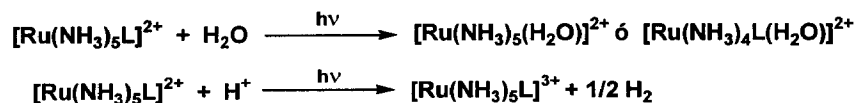
Los complejos de rutenio con ligandos piridina, bipyridina, terpiridina y otras polipiridinas han sido estudiados con bastante detalle debido a que presentan una combinación única de propiedades químicas, electroquímicas y fotoquímicas⁸ que los hacen candidatos muy atractivos para ser empleados en dispositivos fotoquímicos,⁹ y como catalizadores en procesos redox inducidos fotoquímicamente.¹⁰ Algunos de estos



complejos pueden coordinarse a la molécula de ADN (Fig Xa), pueden formar compuestos con estructuras de doble hélice (Fig Xb), o ensamblarse para formar cables (Fig. Xc) y tubos de dimensiones moleculares que permiten la rápida transferencia de electrones.¹¹

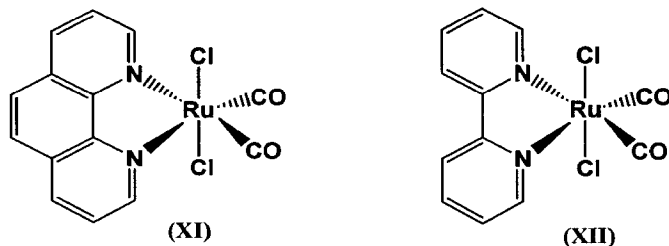


Los ejemplos más simples de compuestos de piridina son $[\text{Ru}(\text{py})_6]^{2+}$ y $\text{trans}-[\text{RuCl}_2(\text{py})_4]^{2+}$.¹² El complejo $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$, comúnmente denominado “rubipy”, ha sido empleado como sensibilizador en procesos fotoquímicos y fotofísicos como es el caso de la fotólisis del agua. La estructura electrónica del ión excitado $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ parece ser el resultado de una transferencia electrónica desde el orbital t_{2g} del metal a un orbital π^* del ligando. Este comportamiento fotoquímico del complejo con bipyridina contrasta con el encontrado para los complejos de Ru(II) con ligandos de tipo amoniac, los cuales se hidratan o se oxidan bajo condiciones de fotoexcitación (Esquema II).



Esquema II

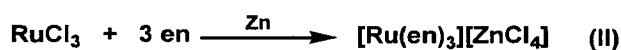
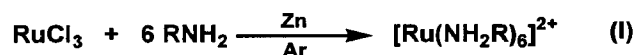
Los carbonilos de rutenio que contienen un sólo ligando bipyridina, del tipo representado en la Figuras XI y XII, se han empleado como catalizadores en la reacción de desplazamiento del gas de agua y en la de reducción del CO₂.¹³



2.2. Complejos con aminas alifáticas.

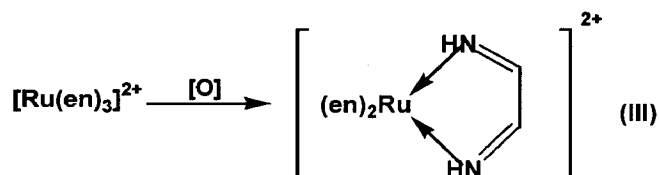
Los compuestos de rutenio con amoníaco (NH₃) o con aminas alifáticas difieren considerablemente, en su estabilidad, de aquellos que poseen aminas aromáticas. El complejo [Ru(NH₃)₆]Cl₂ se obtiene a partir de la reducción con cinc de disoluciones amoniacaes de la sal RuCl₃ en presencia de un exceso de NH₄Cl. En disolución acuosa la especie de Ru(II) se hidrata y, aunque el grado de hidratación depende del pH, el producto que se obtiene tras la sustitución de un ligando NH₃ por una molécula de agua, [Ru(NH₃)₅(H₂O)]²⁺ resulta ser un complejo muy reactivo, pues el H₂O se sustituye fácilmente por un gran número de ligandos neutros y aniónicos entre los que se incluyen CO, N₂, N₂O, alquenos y alquinos. El derivado [Ru(NH₃)₅(N₂)]²⁺ tiene importancia histórica, pues fue el primer complejo con un ligando dinitrógeno coordinado, preparado por Allen y Senoff en 1965 mediante la reducción de RuCl₃ con hidracina.¹⁴

Los complejos mononucleares de Ru(II) con aminas alifáticas, de composición [RuL₆]²⁺ (L = RNH₂) o [RuL₃]²⁺ (L = 1,2-diamina) se preparan mediante el tratamiento de RuCl₃ con la correspondiente amina en presencia de cinc y bajo atmósfera de argón (ec. I y II).¹⁵



(en= etilendiamina)

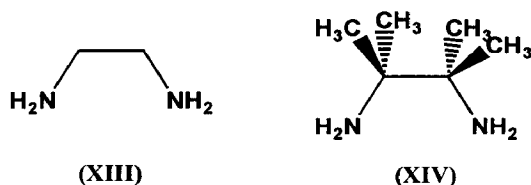
Los derivados de Ru(II) con aminas primarias o secundarias se oxidan con cierta facilidad. Esta oxidación produce la deshidrogenación de la amina y la formación de una funcionalidad de tipo imina que queda coordinada al centro metálico.¹⁶ Así por ejemplo, el tratamiento del complejo de etilendiamina, $[\text{Ru}(\text{en})_3]^{2+}$, con oxidantes químicos del tipo NaOH, AgNO₃ o HI produce el derivado $[\text{Ru}(\text{en})_2(\text{diim})]$ (ec. III)



En algunos casos, la oxidación de la amina es completa, obteniéndose el nitrilo-derivado correspondiente.^{16d} En este sentido, la oxidación electroquímica de los complejos $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{RNH}_2)_2]$ (R = C₃H₅, C₆H₅, *n*-Bu) a 1.1V, 0.8V y 1.1V, respectivamente, produce los compuestos $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{NCR})_2]^{2+}$. Este comportamiento ha permitido emplear complejos de rutenio como catalizadores para la síntesis de iminas y nitrilos.¹⁷

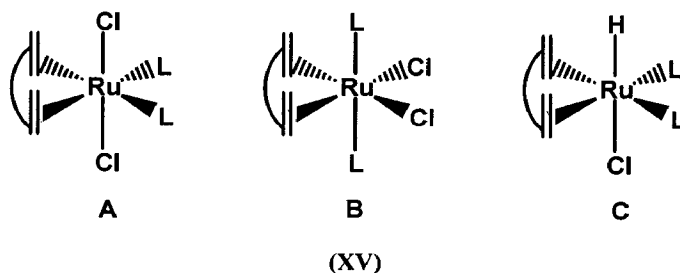
La conversión de una amina en una imina requiere, por un lado, la pérdida de hidrógeno que conlleva un cambio en las geometrías de los átomos de nitrógeno y de carbono adyacente a aquel. Si alguno de estos dos requerimientos no se satisface, el proceso de la deshidrogenación oxidante no ocurrirá. La comparación de la reactividad de los derivados de Ru(II) de 1,2-etilendiamina (en) y de 2,3-dimetil-2,3-butanodiamina (Fig. XIII y XIV) proporciona un interesante ejemplo del efecto causado por el bloqueo del camino preferente de la reacción de deshidrogenación

oxidante. El complejo de etilendiamina, como se ha comentado anteriormente, se oxida de forma irreversible a la correspondiente diimina. Por el contrario, la oxidación de la 2,3-dimetil-2,3-butanodiamina coordinada al centro metálico produce la ruptura del enlace C-C central de la diamina y la formación de dos ligandos iminas $\text{NH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$.¹⁸



2.3. Complejos organometálicos de Ru(II) con ligandos aminas.

El tratamiento de los polímeros $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$ (dieno = cod, nbd), con una gran variedad de aminas monodentadas (L) a la temperatura ambiente o, en algunos casos, a temperaturas superiores a la ambiente, conduce a la ruptura de los puentes de cloro presentes en el material de partida y a la formación de nuevas especies de Ru(II) de composición $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})\text{L}_2]$.¹⁹ Estos compuestos se pueden obtener como mezclas de los isómeros **A** y **B** (Fig. XV).

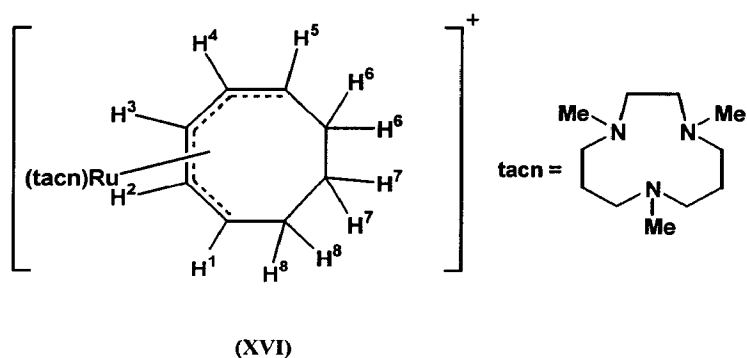


El complejo de piperidina, $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2)]$,^{19d} y el de anilina, $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{PhNH}_2)_2]$,^{19b} caracterizados por rayos-X, presentan la estructura de tipo **A**, mientras que el derivado de *n*-hexilamina $[\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2)]$ ^{19d} tiene la estructura representada en **B**. Por otra parte, se ha observado que las aminas secundarias producen

exclusivamente el isómero **A** y las aminas primarias originan una mezcla de ambos tipos de isómeros, aunque el de tipo **B** está favorecido cuando el dieno es el 1,5-ciclooctadieno, cod. Cuando estas reacciones se llevan a cabo a alta temperatura se obtienen hidruro-complejos de composición $[\text{RuHCl}(\text{dieno})\text{L}_2]$.^{19c,20} El estudio de rayos-X llevado a cabo con el derivado de piperidina $[\text{RuHCl}(\text{dieno})(\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N})_2]$ confirma una estructura de tipo **C** para este compuesto.^{20a}

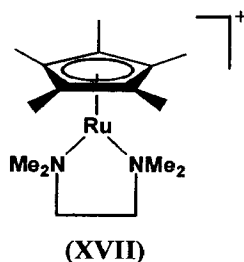
El complejo *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{py})_2]$ es un precursor muy versátil para la síntesis de derivados de composición $[\text{RuCl}_2(\text{py})_2(\text{difosfina})]$, con ligandos difosfinas quirales. Estos compuestos son, a su vez, precursores catalíticos de la hidrogenación de cetonas. Bergens y colaboradores²¹ han publicado, recientemente, una síntesis mejorada del compuesto *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{py})_2]$,^{19a,d} en la que se evitan bajos rendimientos debidos a la formación de $[\text{RuCl}_2(\text{py})_4]$.

Se conocen también derivados organometálicos con aminas macrocíclicas. La reacción entre $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ y $\text{N,N}',\text{N}''$ -trimetil-1,4,7-triazaciclono-nano, tacn, en mezclas de etanol-agua calentadas a la temperatura de reflujo conduce a la formación del compuesto de Ru(II), $[\text{Ru}(\text{tacn})(1,2,5,6-\eta\text{-cod})\text{H}]\text{ClO}_4$.²² Al emplear alcohol *tert*-butílico como disolvente se obtiene el complejo $[\text{Ru}(\text{tacn})(1,2,3,4,5-\eta\text{-cod})]\text{ClO}_4$ (Fig. XVI).



Otra importante familia de compuestos organometálicos de Ru(II) con ligandos amina está constituida por los derivados de areno y ciclopentadieno. Algunos de estos compuestos se han empleado como catalizadores de la hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrógeno. El complejo $[\text{RuCl}(\text{en})(\text{areno})]^+$ fue preparado por Crabtree y colaboradores mediante el tratamiento de $[\text{RuCl}_2(\text{areno})]$ con etilendiamina;²³ en la mezcla de reacción se detectaron pequeñas cantidades del compuesto $[\text{Ru}(\text{en})_3]^{2+}$.

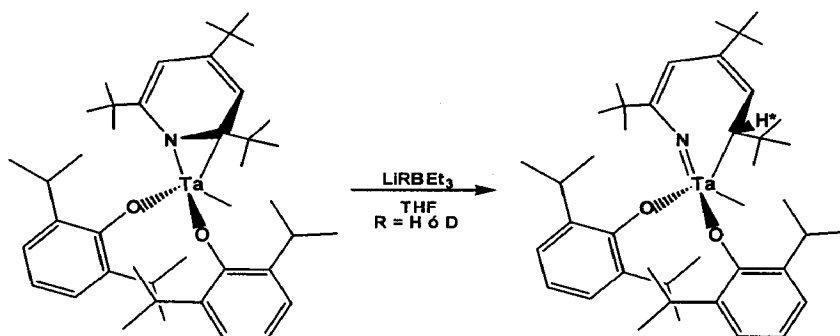
El grupo de Kirchner ha publicado recientemente²⁴ la síntesis de ciclopentadienilos catiónicos de 16-electrones de Ru(II) con ligandos 1,2-diaminas (Figura XVII). Estos compuestos son muy robustos y han sido caracterizados estructuralmente mediante estudios de difracción de rayos-X. En particular, el complejo $[\text{RuCp}^*(\text{tmeda})]^+$ es especialmente estable frente a la adición oxidante de H_2 , Et_3SiH o MeBr . Este es un hecho notable si se tiene en cuenta que el ligando tmeda no es un donador- π que pueda estabilizar al centro metálico de rutenio deficiente en electrones, ni que tampoco es particularmente voluminoso para impedir el ataque de reactivos. Los derivados análogos de fósforo son desconocidos, hasta el momento.



I-3 Activación de enlaces C-N de aminas

La activación de los enlaces C-N de aminas o de compuestos heterocíclicos por un complejo de un metal de transición constituye una etapa importante en procesos catalíticos como la hidrodesnitrogenación (HDN) del petróleo,²⁵ o el metabolismo de aminas catalizado por enzimas como el citocromo P-450.²⁶

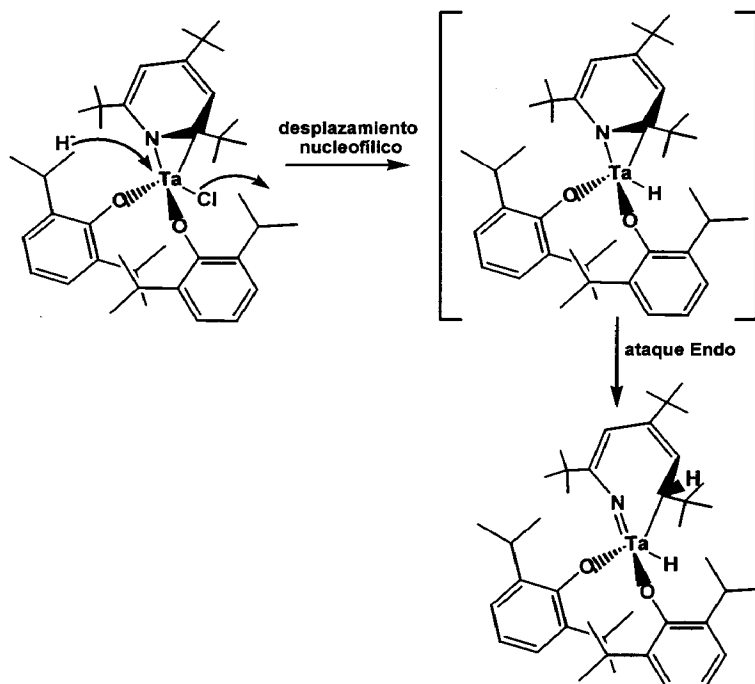
A pesar de la importancia práctica este tipo de transformaciones, la ruptura de enlaces sencillos C-N no es un proceso observado con frecuencia en la química de aminas con metales de transición. Sólo se ha observado la ruptura del enlace C-N de la anilina o la apertura de los anillos de piridina y de pirrol en presencia de complejos de metales muy reactivos como Nb(III) y Ta(III).²⁷ Así por ejemplo, el tratamiento del complejo $[\eta^2\text{-(N,C)-2,4,6-NC}_5\text{Bu}_3\text{H}_2)\text{Ta(OAr)}_2\text{Cl}]$, que contiene un ligando de tipo $\eta^2\text{-(N,C)-piridina}$, con un equivalente de LiRBEt_3 ,



Esquema III

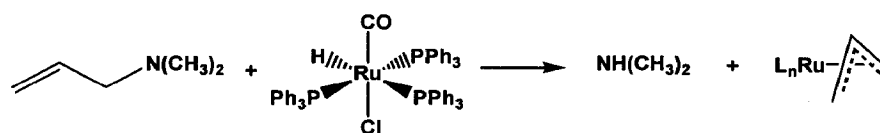
conduce a la formación del metalacilo complejo que se muestra en el Esquema III. Los estudios mecanísticos realizados^{27c} parecen indicar que el nucleófilo, H^- , ataca en primer lugar al centro metálico, desplazando al ion Cl^- de la esfera de coordinación (Esquema IV). La escisión del enlace C-N se produce por una migración intramolecular tipo endo, del hidruro

hasta el C α del anillo de piridina, susceptible al ataque nucleofílico debido al modo de coordinación η^2 (N,C) de la piridina en el complejo de partida. La fuerza impulsora de esta transformación parece ser la formación de un doble enlace Ta=N.



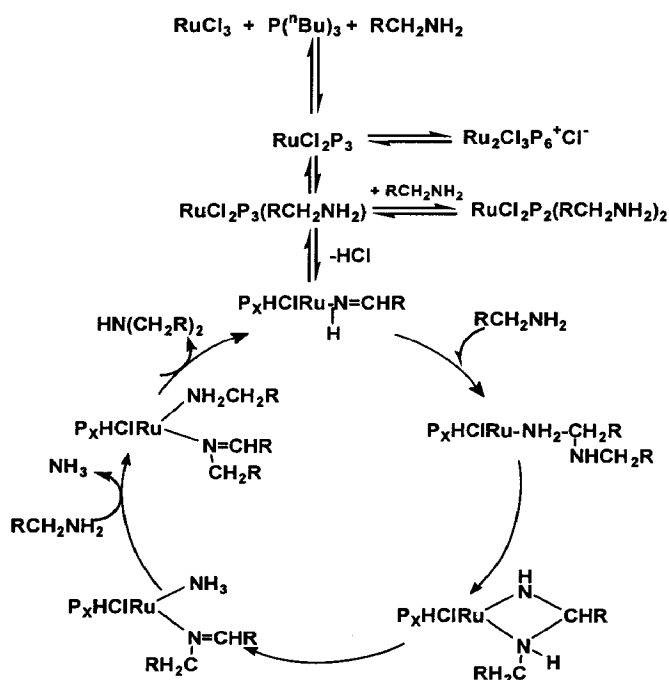
Esquema IV

Algunos metales de la parte derecha de las series de transición, entre los que se encuentra el Ru, inducen la escisión del enlace C-N de aminas alílicas.²⁸ Hiraki y colaboradores han encontrado que el complejo $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ reacciona con alilaminas primarias y secundarias para formar los productos derivados de la inserción en el enlace doble enlace C=C de la amina, $[\text{Ru}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR})\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$. En cambio, cuando la reacción se lleva a cabo empleando aminas alílicas terciarias se obtiene como producto de la reacción el derivado de π -alilo de Ru(II), $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ y la correspondiente amina secundaria (Esquema V).



Esquema V

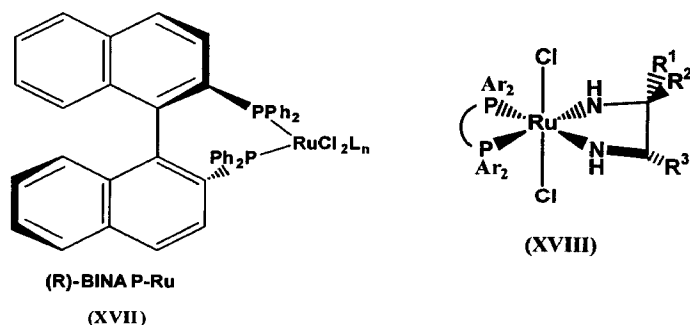
Por otra parte, la ruptura de enlaces C-N en aminas alifáticas terciarias en presencia de clusters de Ru y Os ha sido estudiada por Laine, Adams y Rosenberg.²⁹ Estos sistemas también inducen la deshidrogenación de aquellas aminas que contienen grupos metilo o metilenos en la posición α al átomo de nitrógeno así como la formación de productos que contienen dobles enlaces C-N. El complejo de Ru(II) $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ cataliza la conversión de aminas primarias a secundarias, mediante el intercambio de grupos alquilo, y la formación de α - ω heterociclos.³⁰ Se ha propuesto que estas reacciones transcurren mediante la formación de intermedios de tipo Ru(II)-imina (Esquema VI).



Esquema VI

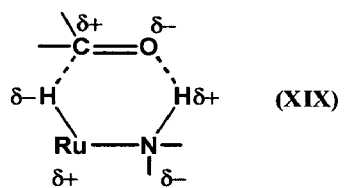
I-4 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II).

La hidrogenación catalítica asimétrica de sustratos insaturados, es un área de gran interés en la investigación básica y en la industria.^{1c, 30} El objetivo consiste en la construcción de sistemas catalíticos que permitan llevar a cabo estas reacciones a gran escala, sin obtener productos no deseados y empleando como agente reductor el hidrógeno molecular. La primera aplicación comercial de este tipo de catálisis homogénea fue la hidrogenación enantioselectiva de un aminoácido insaturado utilizado como precursor en la síntesis industrial de la L-dopa,³¹ fármaco empleado en el tratamiento del Parkinson. El catalizador empleado es un complejo catiónico de Rh(I), de tipo Schrock-Osborn ($[\text{Rh}(\text{ligando})_2(\text{dieno})]^+$), que contiene como ligando la fosfina bidentada quiral, DIPAMP. Desde entonces se han desarrollado nuevos sistemas catalíticos, con ligandos difosfinas quirales, que han mejorado sensiblemente tanto la inducción asimétrica como el número de ciclos del catalizador (TON y TOF). Entre ellos, destaca particularmente el sistema de BINAP-Ru(II)³² (Figura XVII) desarrollado por Noyori a finales de los 80, que ha resultado ser un catalizador muy activo para la hidrogenación asimétrica de cetonas funcionalizadas. No obstante, este catalizador de Ru(II) resulta inactivo en la hidrogenación de cetonas simples como la acetofenona, entre otras.



A mediados de la pasada década, el grupo de Noyori desarrolló un nuevo sistema catalítico de Ru(II) que ha resultado ser extremadamente efectivo en la reducción de cetonas no funcionalizadas. Se trata de un complejo de Ru(II) que contiene un ligando de tipo 1,2-diamina, $[\text{RuCl}_2(\text{difosfina})(1,2\text{-diamina})]^{33}$ (Figura XVIII); este pre-catalizador, que requiere la adición de una base alcalina (al menos 2 equivalentes por mol de Ru) para ser activo, hidrogena selectivamente (en presencia de H_2) la funcionalidad C=O en presencia de otros grupos funcionales susceptibles de ser hidrogenados en esas condiciones. La estereoselectividad del proceso se puede controlar de manera muy efectiva variando tanto las propiedades estéricas y electrónicas de los ligandos coordinados al centro metálico como las condiciones de reacción. Las selectividades observadas en la hidrogenación de cetonas cíclicas y acíclicas cuando se emplea como catalizador $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]/\text{etilendiamina}/\text{KOH}$, son comparables con los mejores resultados obtenidos en la hidrogenación convencional, no catalítica, de estos sustratos con hidruros de boro, aluminio o silicio.

Basándose en estudios cinéticos,³⁴ Noyori propone que la elevada actividad catalítica y selectividad hacia los grupos carbonilos que muestran estos compuestos de Ru(II) se debe a la existencia de un mecanismo bifuncional metal-ligando que implica a un amino-hidruro complejo de Ru(II) de 18-electrones y a un amiduro complejo de Ru(II) de 16-electrones como intermedios de la reacción. La clave de esta catálisis bifuncional, según Noyori, es la presencia de un grupo N-H en el ligando 1,2-diamina, que permite la estabilización de un estado de transición cíclico de seis miembros, como el que se muestra en la Figura



XIX, por la formación de un puente de hidrógeno con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. De esta forma, la hidrogenación de la cetona ocurriría sin que exista ninguna interacción directa entre el sustrato y el rutenio.

II-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II-1 Complejos de Ru(II) con ligandos de tipo aminas bidentados

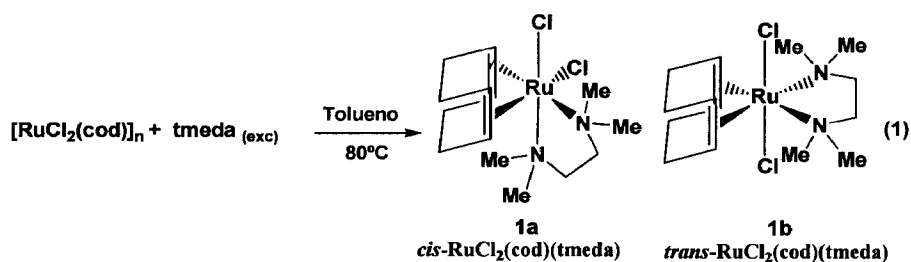
II-2 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II)

II-1 Síntesis y caracterización de complejos de Ru(II) con ligandos 1,2 diaminas

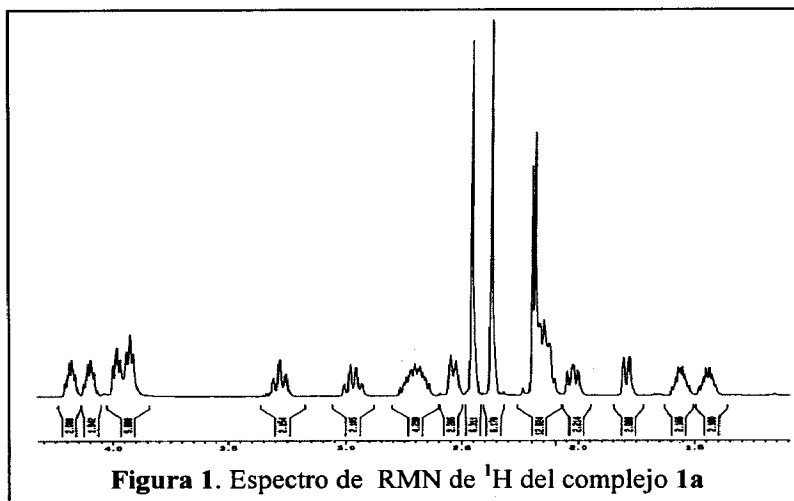
1.1 Complejos de Ru(II) con el ligando *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina, *tmeda*.

1.1.1 Preparación de los complejos $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{tmeda})]$.

El calentamiento de una suspensión del polímero $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$, durante 24 horas a 80 °C en presencia de un exceso de la amina *tmeda* (ec. 1) condujo a la formación de una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})]$, **1a** y **1b**, respectivamente, en una proporción 60:40.



El complejo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})]$, **1a**, se separó mediante cristalización fraccionada desde la mezcla de reacción. Su espectro de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 se muestra en la Figura 1; en él se observa un conjunto de cuatro multipletes centrados a 4.18, 4.10, 3.99 y 3.92 ppm para los protones olefínicos y resonancias distintas para los grupos CH_2 del ligando *cod*. Los grupos metilo unidos a los átomos de nitrógeno de la *tmeda* poseen entornos químicos diferentes y, por tanto, originan cuatro singletes centrados a 2.46, 2.37, 2.19, y 2.18 ppm. Por último, los grupos metileno del ligando *tmeda* aparecen como multipletes a 3.28 y 1.79 ppm. La ausencia de simetría en este compuesto, puesta de manifiesto por la complejidad de su espectro de protón, sugiere una disposición mutuamente *cis* de los átomos de cloro. En buen acuerdo con esta

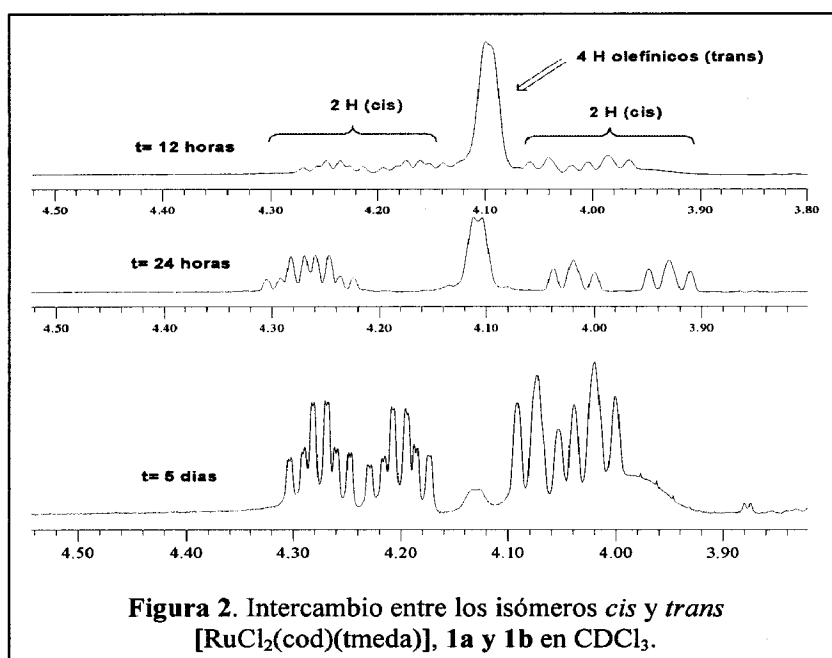


suposición, el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1a** presenta 13 señales distintas. (Tablas I y II del Material Suplementario)

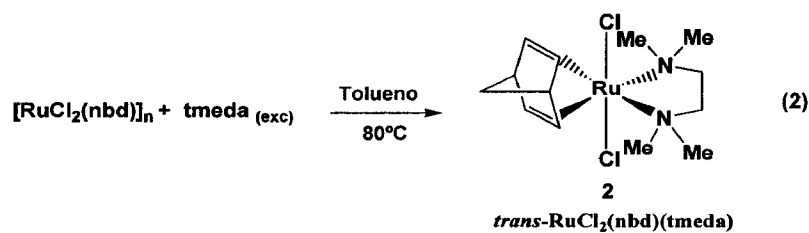
El isómero *trans*-[RuCl₂(cod)(tmeda)], **1b**, no pudo aislarse por cristalización fraccionada, de modo que su caracterización se realizó a partir de estudios de RMN de mezclas de ambos isómeros. En el espectro de RMN de protón se han asignado tres señales centradas a 4.10, 2.19 y 1.78 al ligando cod, y dos singletes que aparecen a 2.49 y 2.15 ppm a los grupos metilo y metileno de la tmeda, respectivamente. La mayor simetría de las moléculas de este isómero explica la simplicidad de su espectro, en comparación con la ya mencionada complejidad del espectro del isómero *cis* (Tablas I y II del Material Suplementario).

La proporción de los isómeros *cis* y *trans*, **1a:1b**, obtenida de la mezcla de reacción no se corresponde con la mezcla termodinámica en equilibrio. Para acceder a la misma, se calentó una disolución de **1a** y **1b** en una proporción molar 60:40 a 80 °C, en presencia de tmeda, evaluando el progreso de la transformación mediante RMN de protón. Como se aprecia en la Figura 2, a medida que avanza el tiempo de calentamiento la resonancia debida al isómero *trans* decrece en intensidad, a la vez que aumentan aquellas debidas al isómero *cis*. La composición de la mezcla

comienza a ser constante tras cinco días de calentamiento, cuando se alcanza una proporción de isómeros de 5:1. Estos experimentos permiten proponer que el isómero *cis* es termodinámicamente más estable que el *trans*, y que existe un camino de reacción accesible a 80 °C que los intercambia.



La preparación del derivado de norbornadieno (nbd) se llevó a cabo utilizando $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})]_n$ como material de partida (ec. 2). En este caso, la reacción con tmeda solo requirió 6 horas de calentamiento a 80 °C en tolueno. Transcurrido ese tiempo se obtuvo una disolución de color marrón. El espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción demostró la



presencia de un único compuesto de formulación *trans*-[RuCl₂(nbd)(tmeda)], **2**. Este compuesto pudo purificarse mediante cristalización, obteniéndose cristales de color marrón con una pureza analítica.

La Figura 3 muestra los espectros de RMN de protón y de carbono del complejo **2**. El espectro de RMN de ¹H muestra tres señales centradas

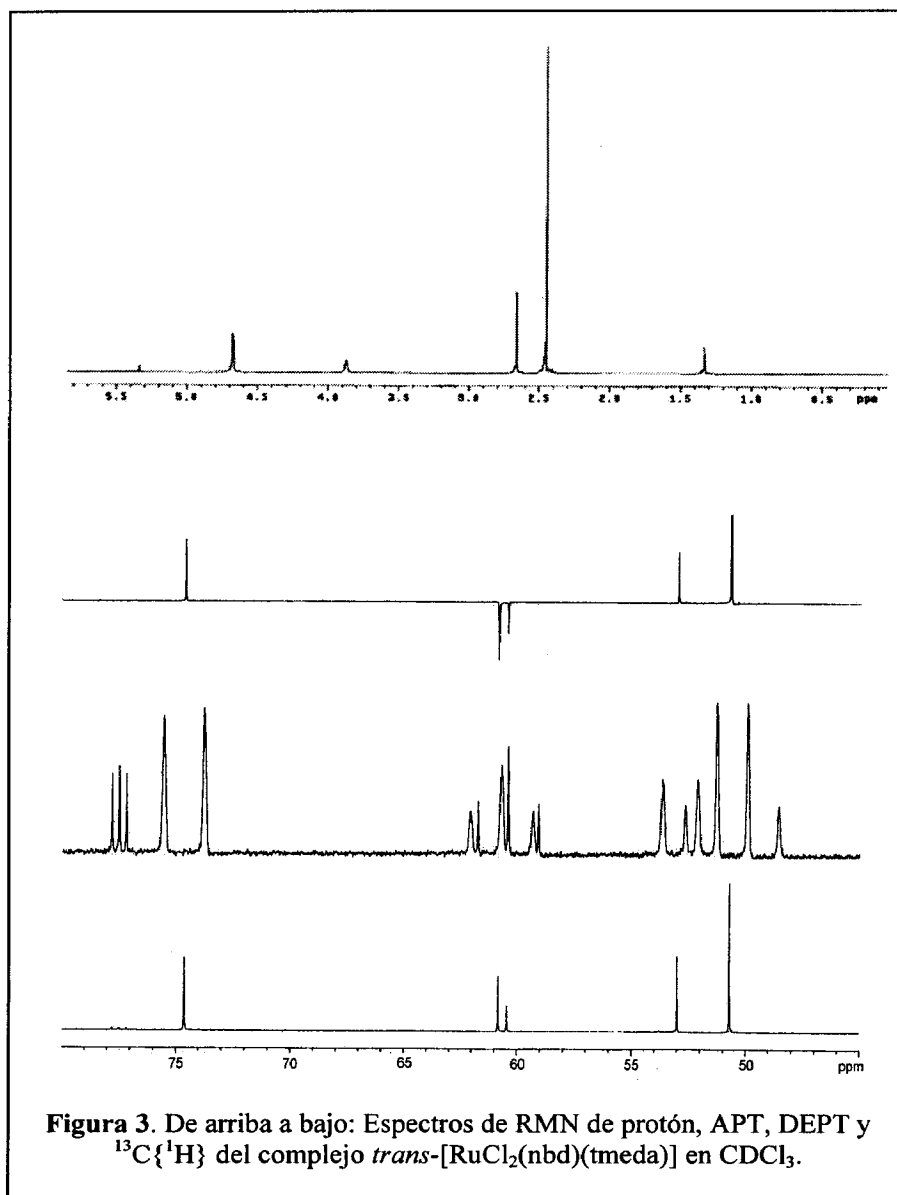


Figura 3. De arriba a bajo: Espectros de RMN de protón, APT, DEPT y ¹³C {¹H} del complejo *trans*-[RuCl₂(nbd)(tmeda)] en CDCl₃.

a 4.69 (4 H), 3.89 (2 H), y 1.34 (2 H) ppm, correspondientes a los protones del ligando nbd. Los grupos CH₂ y CH₃ de la diamina aparecen como singletes centrados a 2.63 (4 H) y 2.45 (12 H) ppm, respectivamente. La observación de tan solo cinco señales en el espectro de ¹³C{¹H} es claramente indicativa de la disposición mutuamente *trans* de los ligandos cloruro.

Los resultados anteriores parecen indicar la existencia de una cierta influencia del ligando dieno (cod o nbd) en la estereoquímica de los complejos [RuCl₂(dieno)(tmeda)]. Sólo cuando el dieno empleado fue el 1,5-ciclooctadieno se han obtenido los isómeros *cis* y *trans*, mientras que cuando el dieno fue el norbornadieno, se obtuvo exclusivamente el isómero *trans*. Resultados similares han sido observados por Potvin y colaboradores^{19c,d} en las reacciones de [RuCl₂(dieno)]_n con aminas monodentadas primarias y secundarias: las primeras suelen favorecer la formación de ambos tipos de isómeros, con una marcada preferencia por el isómero *cis* cuando el dieno es 1,5-ciclooctadieno, mientras que las segundas favorecen la formación de isómeros de geometría *trans* cualquiera que sea el dieno empleado.

La molécula de dieno (cod, nbd) coordinada al centro metálico en los compuestos **1** y **2** es inerte a la sustitución en las condiciones mencionadas anteriormente, incluso cuando se empleó tmeda como disolvente de reacción. Este comportamiento también ha sido observado en otros sistemas de Ru(II) con ligandos nitrogenados. Así, por ejemplo, se ha descrito que el complejo TpRu(cod)X³⁵ (Tp = hidrotris(pirazolil)borato) sólo desplaza el ligando cod por fosfinas bidentadas como la difenilfosfinometano (dppm), cuando la reacción se lleva a cabo en dimetilformamida a reflujo. En cambio, el derivado análogo de ciclopentadienilo, Cp*⁺Ru(cod)Cl,³⁶ intercambia la diolefina

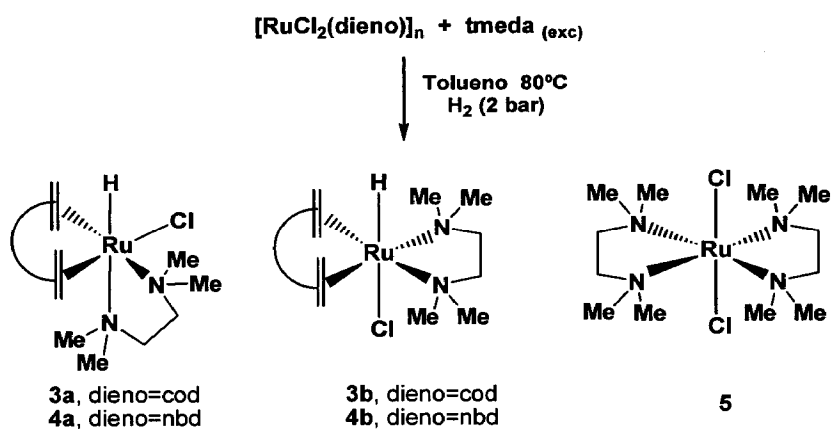
por otros ligandos en condiciones muy suaves. Estas observaciones representan ejemplos del efecto electrónico inducido por el coligando. Cuando éste es un ligando donador de tipo σ (polipirazolilboratos, aminas) el dieno es inerte frente a la sustitución, mientras que si el coligando es un aceptor- Π (ciclopentadienilo, fosfinas), el desplazamiento resulta fácil. En este sentido, Braunstein y colaboradores³⁷, han preparado complejos de composición $[\text{RuCl}_2(\text{PCH}_2\text{-oxazolona})_2]$, empleando como precursor metálico $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$, y han observado que sólo se aislan los complejos de tipo bis-quelato como únicos productos de la reacción, incluso cuando se emplean cantidades equimoleculares del complejo de partida de Ru y del ligando P,N-bidentado.

Puesto que el intercambio simple de ligandos no ha resultado efectivo para la eliminación de las diolefinas, una posible alternativa consistiría en hidrogenar tales sustratos insaturados para eliminar las insaturaciones que los unen al centro metálico. En el siguiente apartado se describen tales reacciones que han conducido a la obtención de una serie de nuevos compuestos de rutenio con ligandos hidruro.

1.1.2 Preparación de los complejos $[\text{RuHCl}(\text{dieno})(\text{tmeda})]$.

Con el fin de desplazar la molécula de dieno de los complejos **1** y **2**, se llevaron a cabo sus reacciones de síntesis ($[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n + \text{tmeda}$ en exceso) bajo una atmósfera de gas hidrógeno a una presión total de 2 atm. Este procedimiento condujo a la formación de compuestos distintos de **1** y **2**, como se muestra en el Esquema 1.

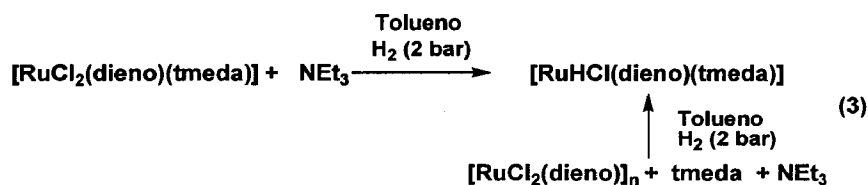
El empleo como material de partida de $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ condujo a la formación de tres compuestos: los dos isómeros *cis* y *trans*- $[\text{RuHCl}(\text{cod})(\text{tmeda})]$, *cis* **3a** y *trans* **3b** y el compuesto inicialmente deseado, *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{tmeda})_2]$ **5**. El uso del derivado de nbd supuso una reactividad similar, observándose también la formación de los isómeros



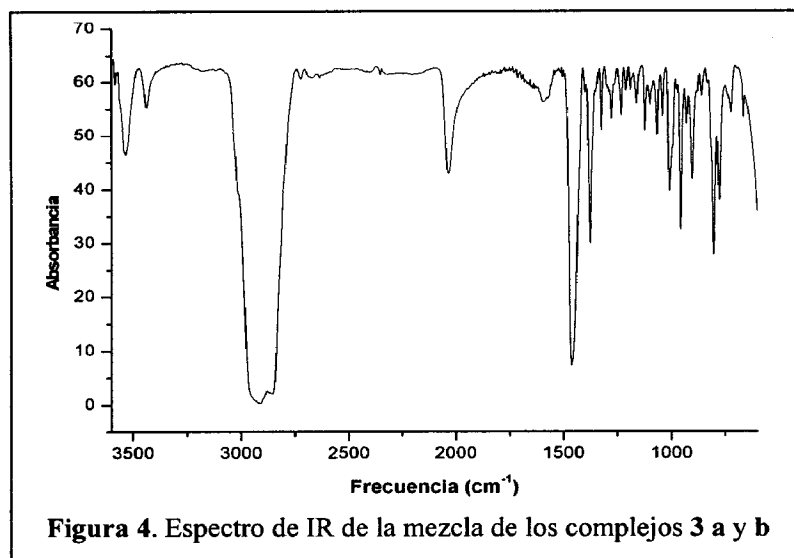
Esquema 1. Resultados de la reacción $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n + \text{tmeda (exc)}$ en presencia de H₂

cis **4a** y *trans* **4b** del hidruro-cloruro complejo y la del derivado bis(tmeda) **5**. Los rendimientos de éste último en ambos casos oscilaron alrededor del 30%.

Los hidruro-derivados **3** y **4** se prepararon, de manera independiente, mediante la reacción de los complejos **1** y **2** con 1 equivalente de NEt₃, bajo presión de H₂ (2 atm) (ec. 3) o, alternativamente, mediante el calentamiento de disoluciones de los complejos $[\text{RuCl}(\text{dieno})]_n$ en presencia de cantidades equimoleculares de tmeda y NEt₃ como se muestra en la ecuación 3. No obstante, durante el transcurso de estas reacciones se observó también la formación de pequeñas cantidades del complejo **5** (5%-10% dependiendo del tiempo de reacción).

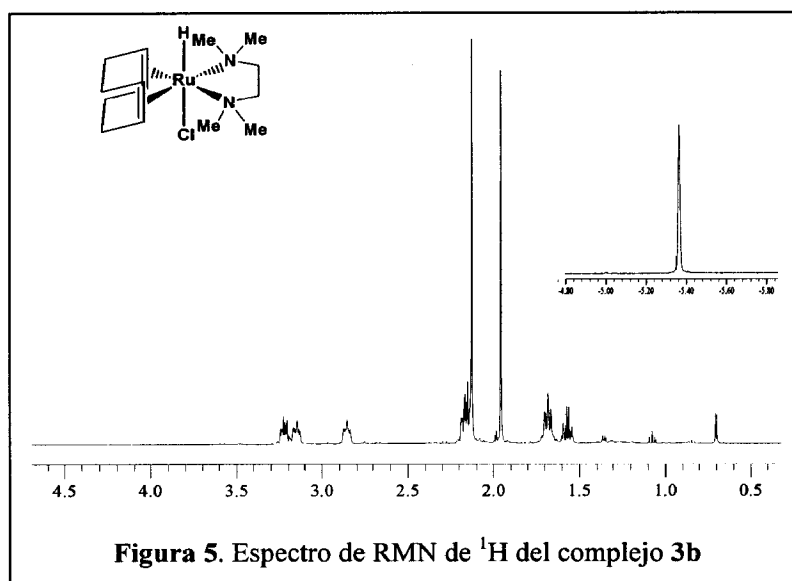


Cuando se empleó como material de partida el polímero de cod se obtuvo una mezcla de los productos isómeros *cis* y *trans*-[RuHCl(cod)(tmeda)], **3a** y **3b**, en una proporción 1: 9 (por RMN de ^1H). La presencia del ligando hidruro en estos compuestos se confirmó por la observación de una absorción a 2032 cm^{-1} en su espectro de Infrarrojos (Fig. 4), característica de la vibración del enlace Ru-H.



El isómero mayoritario *trans*-[RuHCl(cod)(tmeda)], **3b**, se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido desde sus disoluciones en éter dietílico y su formulación se propone a partir de los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para el mismo. El espectro de RMN de ^1H (Fig. 5) presenta una señal a campo alto (-5.68 ppm) que se asigna a la resonancia del ligando hidruro. El desplazamiento químico de esta señal es similar a los descritos en la bibliografía para complejos similares con otros ligandos nitrogenados unidos a rutenio.²⁰ La observación de dos señales para los grupos CH_3 del ligando tmeda está de acuerdo con una disposición mutuamente *trans* de los átomos de cloro e hidrógeno en el compuesto.

El isómero minoritario, **3a**, se caracterizó a partir de los espectros de RMN de la mezcla de reacción. Las moléculas de este complejo *cis*-[RuHCl(cod)(tmeda)] presentan una menor simetría que las de **3b** y origina un mayor número de señales en dichos espectros. En el espectro de protón destaca la presencia de una señal a -6.45 ppm, correspondiente al ligando hidruro, así como las cuatro resonancias para los grupos metilo del ligando tmeda, químicamente inequivalentes, a 2.51, 2.23, 2.19 y 2.04 ppm. En el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se pueden diferenciar las 14 señales diferentes asignables en este complejo (Tablas III y IV del Material Suplementario).



La estructura propuesta en disolución para **3b** se confirmó mediante un estudio de difracción de rayos-X de monocristal, llevado a cabo de manera independiente a este trabajo, y cuyos resultados se muestran en la Figura 6 en forma de perspectiva ORTEP. Las distancias y ángulos de enlace más significativos se muestran en la Tabla XII del Material Suplementario de este capítulo. La estructura que presenta el

complejo **3b** es muy similar a la descrita para los complejos $[\text{RuHCl}(\text{cod})(\text{amina})_2]$ (amina = piperidina, py).²⁰ El átomo de Ru se encuentra en el centro del plano definido por los ligandos ciclooctadieno y tmeda y unido a los átomos de hidrógeno y cloro que ocupan posiciones mutuamente *trans*. La distancia Ru-H, 1.56(5) Å, está en el rango encontrado para los derivados de piperidina y piridina (1.57 y 1.60 Å respectivamente). El ángulo del enlace Cl-Ru-H de 171(1)° indica una ligera distorsión de la geometría octaédrica. La distancia Ru-Cl de 2.5606(14) es significativamente más larga que la encontrada en otros compuestos de Ru(II) en los que están presentes dos ligandos cloruros en posiciones mutuamente *trans* [2.41-2.45 Å],³⁸ reflejando la influencia *trans* del ligando hidruro. Las distancias Ru-N son similares a las descritas para los complejos del tipo $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{amina})_2]$.³⁸

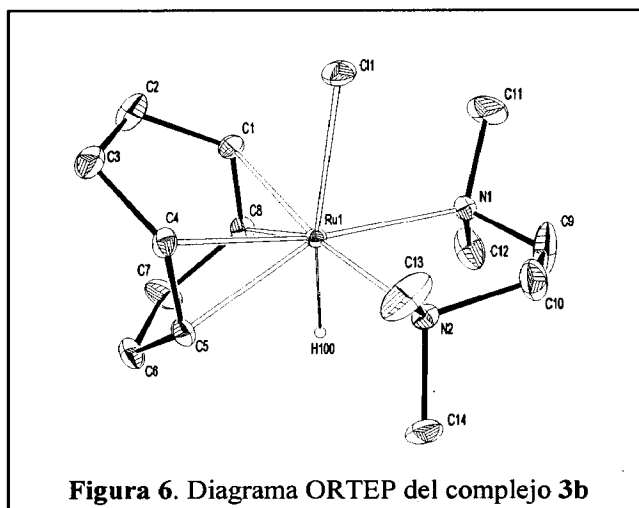
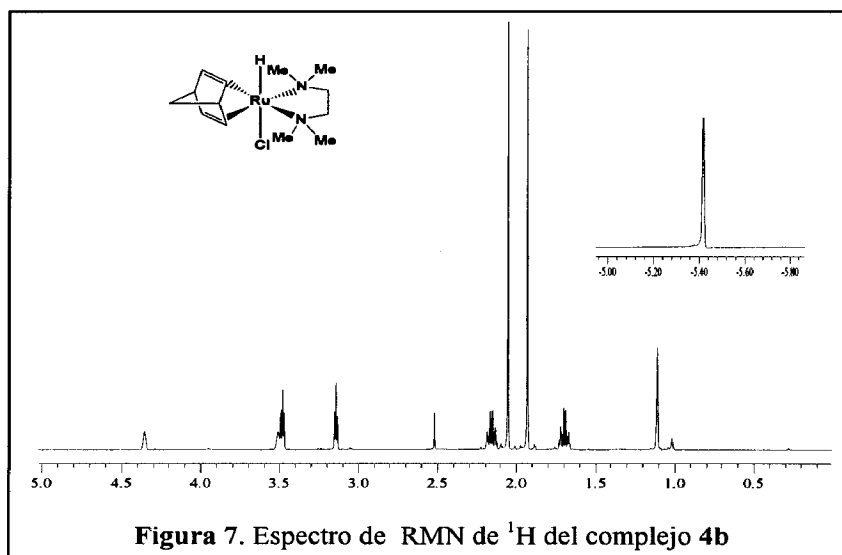


Figura 6. Diagrama ORTEP del complejo **3b**

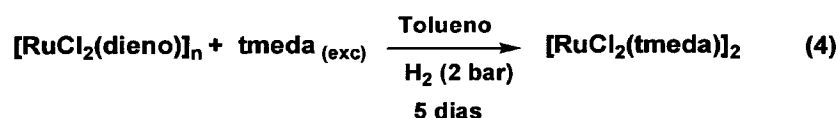
Cuando las reacciones representadas en la ecuación 3 se llevaron a cabo empleando $[\text{RuCl}(\text{nbd})]_n$ como material de partida, se obtuvo también una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* $-\text{[RuHCl}(\text{nbd})(\text{tmeda})]$, **4a** y **4b** respectivamente, en una proporción molar 10:90. Las características espectroscópicas del isómero mayoritario **4b** son muy similares a las de

3b, verificando así la geometría *trans* de los ligandos hidruro y cloruro. Así, por ejemplo, el ligando hidruro origina una absorción a 2016 cm^{-1} en el espectro de IR y una señal a -5.39 ppm en su espectro de protón, (Fig. 7), donde se observan también dos singletes centrados a 2.03 y 1.90 ppm debidos a los grupos CH_3 del ligando tmeda, equivalentes dos a dos. Es esta equivalencia, igualmente observada en el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, (dos señales a 55.3 y 49.7 ppm) la que permite asegurar la geometría *trans* en las moléculas de **4b** (Tablas V y VI del Material Suplementario). El isómero minoritario **4a** fue caracterizado espectroscópicamente a partir de los datos de RMN de ^1H de la mezcla de reacción. Los datos espectroscópicos más significativos son la presencia de una señal en la región de campo alto del espectro, a -5.38 ppm , para el ligando hidruro y de cuatro resonancias en el intervalo 4.50 - 4.72 ppm para los cuatro protones olefínicos. El ligando tmeda origina un singlete para cada uno de los cuatro grupos metilo inequivalentes presentes en la molécula a 3.43 , 2.92 , 2.74 y 2.62 ppm .

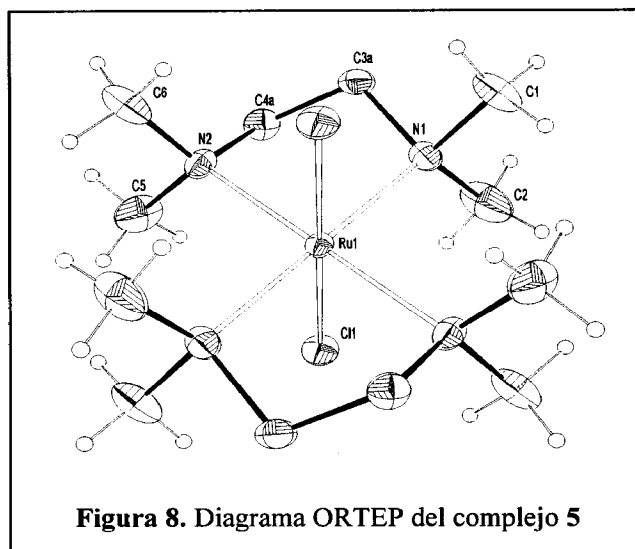


1.1.3 Preparación del complejo *trans*-[RuCl₂(tmeda)₂].

El bis-aducto de tmeda, *trans*-[RuCl₂(tmeda)₂], **5**, se obtuvo como producto minoritario (30%) en las reacciones descritas en el Esquema 1. Afortunadamente, este compuesto se pudo preparar, con un rendimiento cuantitativo, mediante el calentamiento, bajo presión de H₂ (2 atm) de una mezcla del polímero [RuCl₂(dieno)]_n con un exceso de tmeda, durante 5 días (ec. 4):



El complejo **5** cristaliza en forma de prismas de color rojo desde sus disoluciones en mezclas de Et₂O:CH₂Cl₂ (2:1). Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para este compuesto están de acuerdo con la formulación *trans*-[RuCl₂(tmeda)₂]. Su espectro de RMN de ¹H consiste únicamente en dos singletes centrados a 2.69 (12 H) y 2.57 (4 H) ppm, que se deben, respectivamente, a grupos metilo y metileno de la diamina. La simplicidad de este espectro no permite dudas acerca de la disposición *trans* de los átomos de cloro en torno al centro metálico. No obstante, la propuesta de tal geometría ha sido confirmada mediante un estudio de difracción de rayos-X de monocristal. Los resultados de dicho estudio aparecen reflejados en la Figura 8 en forma de perspectiva ORTEP. Los datos más relevantes de distancias y ángulos de enlace se muestran en la Tabla XIII del Material Suplementario. La estructura del complejo **5** es similar a la descrita recientemente para el derivado análogo de Fe *trans*-[FeCl₂(tmeda)]₂.³⁹ El complejo **5** cristaliza en forma de moléculas octaédricas con los dos átomos de cloro ocupando las posiciones apicales. Las dos distancias Ru-Cl, son idénticas dentro del error experimental, 2.4548(10) y 2.4549(10) Å, y algo más largas que las encontradas en complejos con ligandos similares,^{38a} lo cual parece ser indicativo de una

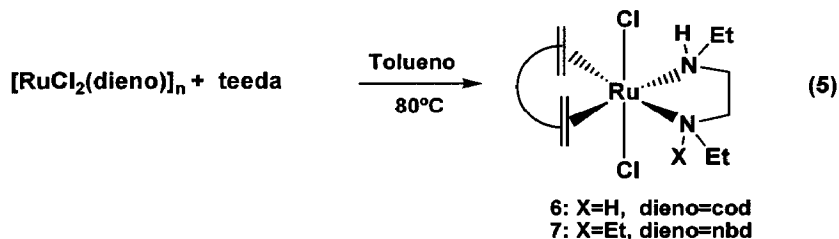


cierta congestión estérica. Por último, los ángulos de enlace N(1)-Ru-N(2) y N(1)'-Ru-N(2)' de $82.40(11)^\circ$ se desvían considerablemente de 90° , como ocurre en el complejo de Fe, consecuencia del pequeño tamaño del anillo quelato.

Como se ha visto, es posible sustituir la molécula de dieno en los complejos **1** y **2** por una segunda molécula del ligando tmeda llevando a cabo estas reacciones bajo presión de hidrógeno. No obstante, esta sustitución no es rápida y requiere el calentamiento de las mezclas de reacción durante cinco días. Durante el transcurso de estas transformaciones se observa la formación de los hidruro-complejos de Ru(II) **3** y **4**, que pueden aislarse del medio de reacción, así como la aparición de abundante precipitado, identificado como el clorhidrato de la tmeda. Ello permite proponer que los hidruros **3** y **4** sean especies intermedias en la síntesis del bis-aducto de tmeda, **5**. Esta propuesta se vio confirmada al calentar una mezcla equimolecular del complejo **3b** y de la sal $\text{tmedaH}^+\text{Cl}^-$, a la temperatura de 80°C bajo presión de hidrógeno, un experimento que condujo a la formación de **5** como único producto de la reacción.

1.2 Reacciones con el ligando *N,N,N',N'*-tetraetilendiamina, (teeda). Procesos de desalquilación de la diamina.

El calentamiento de $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$ en tolueno a 80 °C con 5 equivalentes de teeda (ec. 5) condujo a la formación de disoluciones de color marrón, a partir de las cuales se obtuvieron cristales anaranjados de los nuevos complejos de Ru(II), de composición *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{EtXNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}\text{Et})]$ (X = H, dieno = cod, **6**; X = Et, dieno = nbd, **7**), con rendimientos moderados.



En estas transformaciones se observa la conversión de uno o dos grupos amino terciarios del ligando teeda en aminas secundarias mediante un proceso de desalquilación, que implica la pérdida formal de fragmentos C_2H_4 del ligando original, mientras que el nuevo ligando 1,2-diamina que así se obtiene queda coordinado al centro metálico. La presencia de funcionalidades N-H en la diamina se confirmó al observar en los espectros de IR de **6** y **7**, las absorciones características de $\nu(\text{N-H})$ a 3200 y 3220 cm^{-1} . Los espectros de RMN de ^1H de **6** y **7** muestran asimismo resonancias anchas centradas a 3.61 (2 H) y a 3.18 ppm (1 H). Los datos espectroscópicos obtenidos han permitido proponer una geometría *trans* para los ligandos cloruro. (Tablas VII y VIII del Material Suplementario). La Figura 9 contiene los espectros de RMN de protón y COSY del complejo **7**, en el que se observan tres tripletes centrados a 0.78, 0.46, y 0.44 ppm debidos a tres grupos metilo inequivalentes así como tres multipletes a 3.60 (2 H), 2.35 (3 H) y 1.76 (1 H) ppm asignables a los protones metilénicos de los tres grupos etilo

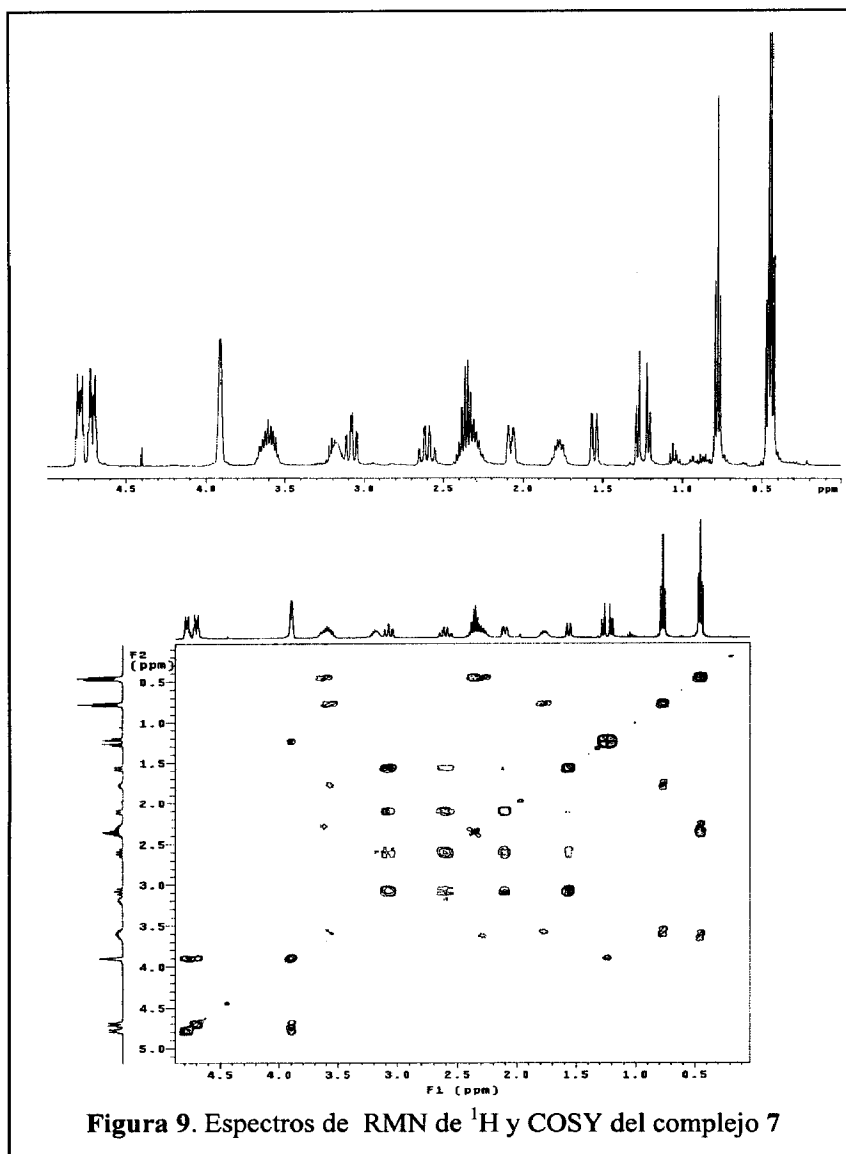
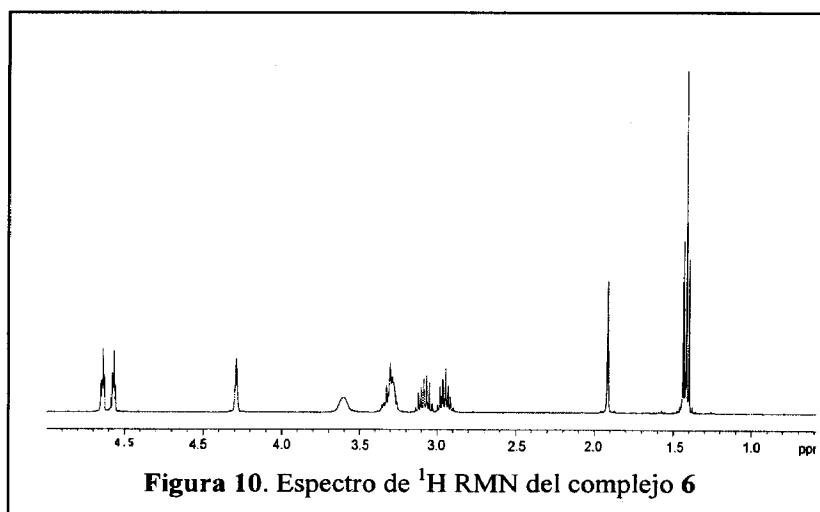


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H y COSY del complejo 7

presentes en la diamina. El ligando nbd origina señales a δ 4.79 (2 H) y 4.72 (2 H) para los protones olefinicos y a 3.91 (2 H) para los grupos CH, así como un sistema AB centrado a 1.21 ppm ($J_{\text{AB}} = 8.9$ Hz) para los protones del grupo CH_2 . Por último, los grupos metileno del puente de la diamina poseen entornos químicos diferentes y, por tanto, dan lugar a cuatro multipletes a 3.08 (1 H), 2.60 (1 H), 2.08 (1 H) y 1.56 (1 H) ppm.

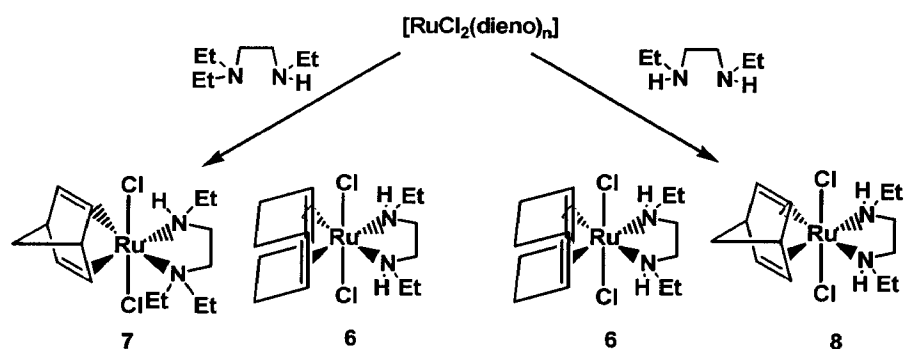
Experimentos de irradiación selectiva han confirmado que la resonancia centrada a 2.60 ppm está acoplada ($J_{\text{NH}} = 13 \text{ Hz}$) con la señal que aparece a 3.18 ppm debida al grupo NH de la amina.

Los espectros de RMN del derivado de 1,5-ciclooctadieno, **6**, son más simples, y contienen un menor número de señales que los del complejo **7**, debido a la presencia de un ligando diamina más simétrico en el mismo. Así, por ejemplo, su espectro de RMN de ^1H (Fig. 10) muestra un único triplete en la región de campo alto del espectro, cuya integral indica la existencia de dos grupos CH_3 con entornos químicos equivalentes en la molécula; por otra parte, la integración de la resonancia ancha centrada a 3.61 ppm está de acuerdo con la presencia de dos grupos NH en el ligando amina bidentado. El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, en buena concordancia con la información que se obtiene del espectro de protón, muestra siete resonancias diferentes como cabe esperar de una disposición *trans* de los dos ligandos cloruro en el complejo.



En un procedimiento de síntesis alternativo, los compuestos **6** y **7** fueron preparados, directamente y con rendimiento cuantitativo, a partir de la diaminas comerciales $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$ y $\text{EtHNCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$,

como se muestra en el Esquema 2. Es interesante señalar que en el caso del derivado de cod siempre se observa la formación del complejo *trans*-[RuCl₂(cod)(EtHNCH₂CH₂NHEt)], **6**, como único producto de la reacción, cualquiera que sea la diamina empleada. Por otra parte, la reacción térmica de [RuCl₂(nbd)]_n y el ligando EtHNCH₂CH₂NHEt condujo a la formación de un nuevo producto de composición *trans*-[RuCl₂(nbd)(EtHNCH₂CH₂NHEt)], **8**, cuya caracterización se realizó sobre la base de los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos (Tablas VII y VIII de Material Suplementario).



Esquema 2. Rutas de síntesis de los complejos **6**, **7** y **8**

En la Figura 11 se muestra el espectro de RMN de ¹H de **8**, mucho

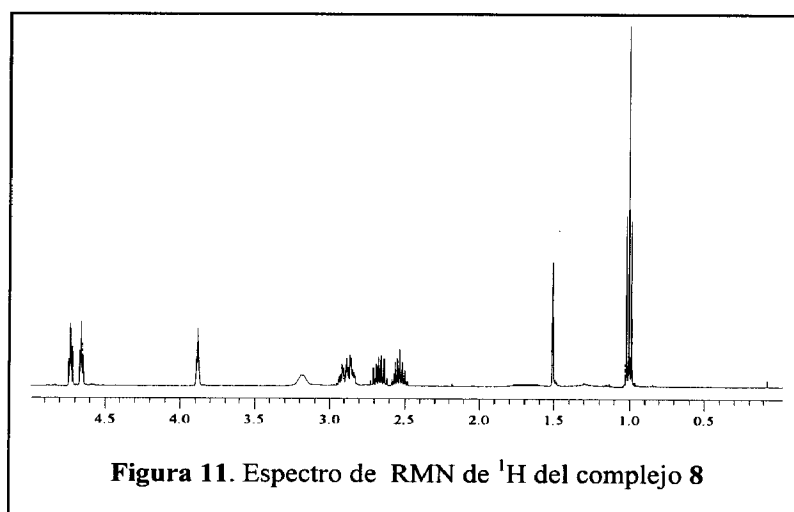
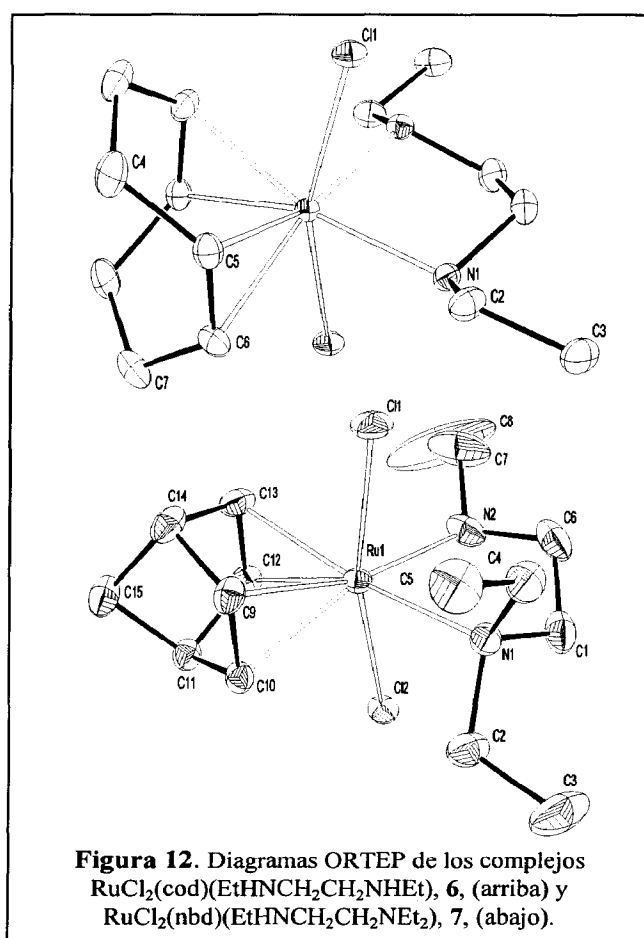


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H del complejo **8**

menos complejo que el del derivado 7 (Fig. 9), como cabe esperar por la presencia de la diamina simétrica EtHNCH₂CH₂NHEt en esta molécula.

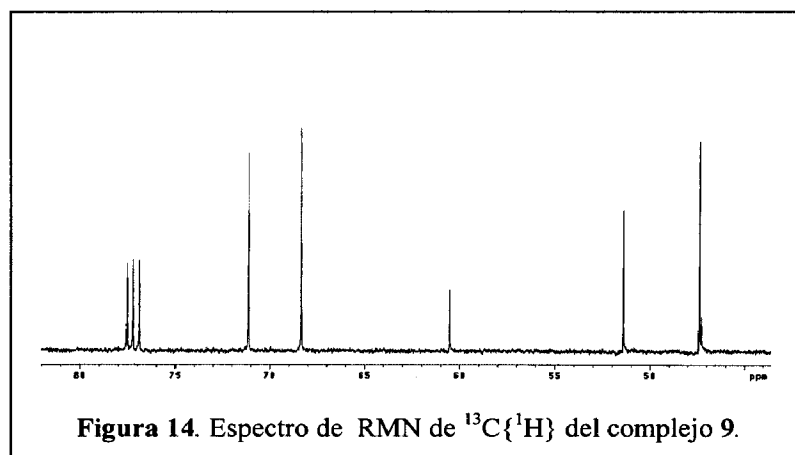
Con el fin de demostrar inequívocamente la pérdida formal de fragmentos C₂H₄ del ligando teeda en estas transformaciones y confirmar la propuesta estructural realizada sobre la base de los datos espectroscópicos y analíticos obtenidos, se llevaron a cabo estudios de difracción de rayos-X, de manera independiente a este trabajo, con los complejos 6 y 7 cuyos diagramas ORTEP se muestran en la Figura 12. En la Tabla 12 del Material Suplementario se recogen las principales distancias y ángulos de enlace para ambos compuestos.



El átomo de Ru en ambos compuestos se encuentra en entornos octaédricos distorsionados, formados por los átomos de N de los ligandos diamina y por los puntos medios de los dobles enlaces de las diolefinas. Los dos átomos de Cl ocupan las posiciones apicales. Las distancias de enlace Ru-N (2.195(2) Å) para el complejo **6** son algo más cortas que las observadas para los derivados de tmeda descritos anteriormente (2.257(4) para **3b**; 2.234(3) Å para **5**). En el complejo **7** se observa que la distancia Ru-N1 (2.304(2) Å) es más larga que la distancia Ru-N2 (2.175(3) Å) debido a la existencia de dos grupos etilo unidos a N1. Las distancias Ru-Cl de 2.4664(14) Å del complejo **6** son más largas que las distancias Ru-Cl1 y Ru-Cl2 observadas para el complejo **7**, 2.4308(18) Å y 2.4441(19) Å respectivamente), e indican una mayor congestión estérica en las moléculas del primero. Por último, los átomos de cloro y los grupos etilo de la diamina se alejan de la molécula de dieno, y consecuencia de ello, los ángulos de enlace Cl-Ru-Cl observados en estos complejos (159.19(4)° y 164.73(3)° para **6** y **7**, respectivamente) se desvían significativamente de la linealidad, siendo la desviación más acusada para el derivado de cod.

Como se ha mencionado en la Introducción de este capítulo, el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ cataliza la conversión de aminas primarias en secundarias mediante el intercambio de grupos alquilo.³⁰ Las transformaciones que aquí se describen con el ligando teeda son ejemplos de la conversión estequiométrica de una amina terciaria en una amina secundaria. James y colaboradores⁴⁰ han observado un proceso similar de desalquilación de una amina monodentada secundaria, la dibencilamina, por una especie binuclear de Ru(II) que contiene ligandos fosfinas.

Con el fin de obtener información mecanística sobre los procesos de desalquilación de teeda en disolución fue necesario preparar complejos de Ru(II) más solubles que los polímeros $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$, que pudieran

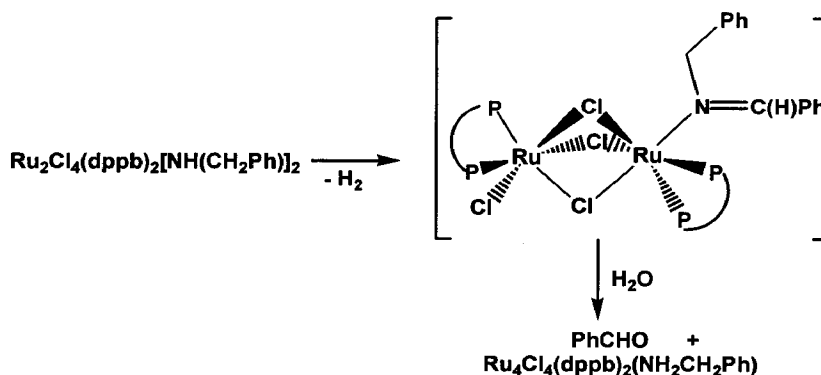


En primer lugar se llevó a cabo la reacción de sustitución de los ligandos morfolina en **9** por la amina bidentada $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$. La adición de 1 equivalente de la diamina a una disolución del complejo **9** en CDCl_3 a la temperatura ambiente, produjo el complejo **7** de forma limpia y cuantitativa (seguimiento por RMN de ^1H) en tan sólo 1 hora de reacción, y en un medio homogéneo. Por el contrario, la reacción del bisaducto de morfolina **9** con 1 equivalente de *tmeda*, en las mismas condiciones, procedió de forma mucho más lenta siendo necesario calentar la disolución a 80°C durante tres horas para observar una conversión al complejo *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{nbid})(\text{tmeda})]$, **2**, del 70%. El calentamiento de la disolución anterior durante 15 horas no llevó a un aumento de la conversión, indicando la existencia de un equilibrio termodinámico en esas condiciones. En buen acuerdo con ello, la adición de un pequeño exceso de *tmeda* a la mezcla de reacción produjo la conversión **9**→**2** de forma prácticamente cuantitativa. Por último, se llevó a cabo la reacción térmica (80°C) del derivado **9** con un equivalente de *teeda*. Esta reacción transcurrió aún más lentamente que la reacción con *tmeda*, observándose la formación cuantitativa del producto de la desalquilación de la diamina, **7**, tras 15 horas de prolongado

De estos experimentos se deduce que la conversión **9**→**7** se produce de forma prácticamente cuantitativa, a la temperatura ambiente, empleando la diamina Et₂NCH₂CH₂NHEt. Sin embargo, como quiera que la reacción de **9** con tmeda precisa del calentamiento durante varias horas e incluso de un ligero exceso de dicho ligando para que se observe una conversión cuantitativa, parece lógico proponer que la coordinación del ligando Et₂NCH₂CH₂NHEt al centro metálico debe ocurrir inicialmente a través del átomo de N menos impedido estéricamente, esto es -NHEt. El hecho de no poder aislar los aductos de teeda de composición análoga a los de tmeda debe tener su origen, probablemente, en efectos estéricos. Dichos efectos son más acusados cuando se emplean materiales de partida de Ru(II) que contienen cod como diolefina, observándose procesos de doble desalquilación cuando el ligando utilizado es teeda o la pérdida de un sólo fragmento alquílico si se utiliza la diamina Et₂NCH₂CH₂NHEt, aislándose siempre la misma especie química, el complejo *trans*-[RuCl₂(cod)(EtNHCH₂CH₂NHEt)], **6**. En este sentido, la gran demanda estérica impuesta por el ligando cod se manifiesta en la estructura en estado sólido del complejo **6**, en la ya comentada desviación de la linealidad observada en el ángulo Cl-Ru-Cl (159.19(4)°) y en el aumento de las distancias Ru-Cl (2.4664(14) Å) en comparación con las observadas para el complejo **7** (Tabla XIV del Material Suplementario). Esta congestión estérica impuesta por el ligando cod podría ser también responsable de la menor velocidad con la que transcurren los procesos de sustitución de aminas cuando se emplea el complejo **10** como material de partida.

Por último, es preciso señalar que la observación de rendimientos cuantitativos en las transformaciones llevadas a cabo con el complejo **9** empleando cantidades equimoleculares de las diaminas sugiere que los procesos de desalquilación transcurren sin la participación de amina libre

presente en el medio de la reacción, en un proceso intramolecular. En este sentido, se ha postulado que en los procesos de intercambios de grupos alquilo entre aminas primarias y/o secundarias catalizados por el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]^{30}$ se forma un imino-hidruro complejo de Ru(II), el cual sufre el ataque nucleofílico de una molécula de amina adicional para dar intermedios a partir de los cuales se produce el intercambio de las aminas (ver Esquema VI de la Introducción). Es probable que las reacciones de desalquilación de teeda impliquen la formación de un intermedio de tipo hidruro-iminio complejo de Ru(II) que podría ser hidrolizado por trazas de agua presentes en el medio de reacción. Un mecanismo similar ha sido propuesto por el grupo de James⁴⁰ para explicar la desalquilación de dibencilamina en presencia de la especie binuclear $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_2$ (dppb = difenilfosfinobutano) (Esquema 4). El intermedio de tipo imina se hidroliza para formar el complejo de la amina primaria y benzaldehído como subproducto de la reacción.



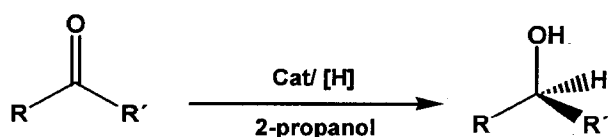
Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la desalquilación de aminas monodentadas. Formación del intermedio de tipo iminio.

En las reacciones de desalquilación de teeda llevadas a cabo en disolución con el complejo **9** no se ha podido detectar la formación de acetaldehído (posible subproducto de la reacción). En este contexto se ha

descrito que la desalquilación de dialquilaminas por complejos del tipo $[\text{MCl}_3(\text{PMe}_2\text{Ph})_3]$ ($\text{M} = \text{Ru}$ y Os)⁴¹ produce los complejos de $\text{M}(\text{II})$ de amina primaria, hidrocioruro de amina secundaria y fragmentos alquílicos, observaciones que son consistentes con un mecanismo como el que se ha postulado más arriba, incluyendo el paso adicional de la descarbonilación del aldehído. Esta última etapa, que ha sido bien establecida para los complejos de metales del grupo 8,⁴² podría explicar que no se observe acetaldehído durante dichas transformaciones.

II-2 Hidrogenación catalítica de cetonas mediante complejos de Ru(II)

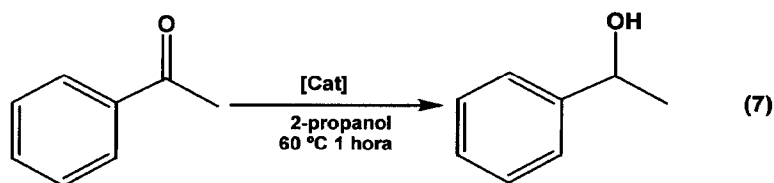
En la Introducción de esta Memoria se ha hecho mención al descubrimiento, por el grupo de Noyori, de la excelente actividad catalítica del sistema $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(1,2\text{-diamina})]$ para la reacción de hidrogenación enantioselectiva de cetonas. Este hecho ha impulsado el desarrollo de un número importante de sistemas catalíticos similares que proporcionan altos excesos enantioméricos y actividades en este tipo de reacciones. La elevada actividad catalítica en estos sistemas se atribuye a la presencia de al menos un grupo N-H en el ligando diamina, que permitiría la transferencia del átomo de hidrógeno desde la especie catalíticamente activa, un hidruro metálico, a la cetona mediante un estado de transición cíclico de seis miembros en el que participa dicha funcionalidad (Fig. XIX de la Introducción). Dado que algunos de los complejos de Ru(II) sintetizados en este trabajo poseen ligandos diaminas que presentan grupos N-H, se decidió investigar el potencial catalítico de los mismos en la reacción de hidrogenación de cetonas no funcionalizadas, que se muestra en el Esquema 5. Hay que indicar que la mayoría de los sistemas catalíticos descritos en la bibliografía hasta el momento contienen fosfinas como coligandos.



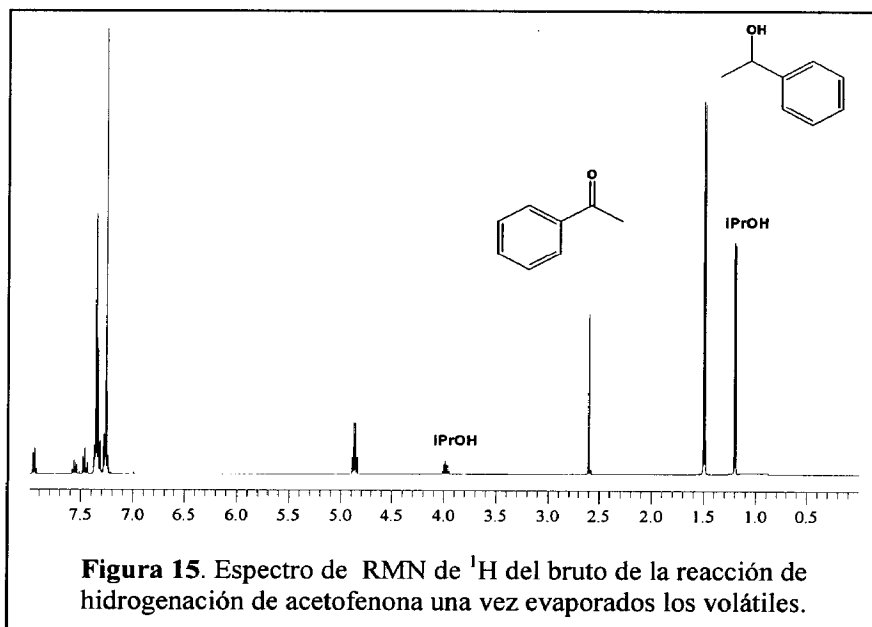
Esquema 5. Reacción general de hidrogenación de cetonas

En primer lugar, se evaluó la actividad catalítica de los complejos *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{EtHNCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt})]$ (dieno = cod, **6** y nbd, **8**), en reacciones de hidrogenación por transferencia de hidrógeno, empleando

como fuente de hidrógeno el propio disolvente, 2-propanol y como sustrato a hidrogenar la acetofenona. En un experimento típico (ec. 7) se añadieron 4 equivalentes de la base KOH (2 mL disolución 0.1 M en 2-propanol) sobre una disolución del precursor de Ru(II) (0.05 mmol) y del sustrato (30 equivalentes) en 2-propanol (10 mL). La mezcla se calentó durante una hora a la temperatura de 60 °C. La reacción se



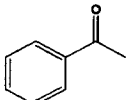
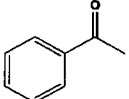
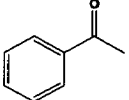

investigó mediante RMN de ^1H tras la evaporación, bajo presión reducida, de los volátiles. La integración de las señales correspondientes a los grupos metilo de la acetofenona (singlete a 2.60 ppm) y del 1-feniletanol (doblete a 1.48 ppm, Fig. 15) permitió calcular la proporción relativa de ambas especies presentes en la mezcla de reacción, obteniéndose conversiones próximas al 50% (Tabla 1).



En ningún experimento se observó la presencia de Ru metálico en las disoluciones obtenidas tras la reacción; no obstante, los experimentos fueron realizados en presencia de mercurio metálico, obteniéndose resultados idénticos a los anteriores.

Se realizaron experimentos catalíticos similares empleando como precursores catalíticos los complejos $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{tmeda})]$ (dieno = cod, **1** y nbd, **2**), los cuales no poseen grupos N-H en el ligando diamina. En estos casos se obtuvieron conversiones algo menores (16% y 33% respectivamente) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 Actividad de los complejos **1**, **2**, **6** y **8** en la hidrogenación de acetofenona en 2-propanol

Cat.	Sustrato	Rend	P H ₂ (atm)	TOF ^a
6		57%	0	343
8		43%		256
1		16%		100
2		33%		196
6		67%	2	402
8		82%		492
1		42%		251
2		36%		216
6		90%	10	545
8		86%		518
1		86%		519
2		65%		393
1		>95%	10	1140
6		>95%		1140

^a Relación Cat: Sustrato: KOH = 1: 600: 4, T= 60°C, t = 1h

Para obtener más información sobre el proceso de hidrogenación catalítica se ha estudiado la influencia de una serie de variables en el mismo: la presión de hidrógeno, la concentración y la naturaleza de la base, el disolvente, y la temperatura.

2.1 Influencia de la presión de H₂

La actividad catalítica del sistema descrito por Noyori aumenta extraordinariamente cuando las reacciones se llevan a cabo bajo presión de hidrógeno. Por esta razón, se decidió estudiar el efecto de la presión de H₂ durante la catálisis, realizándose los experimentos bajo 2 y 10 atm de presión de H₂ (Tabla 1). Como puede observarse en la Figura 16, la actividad de estos sistemas también aumenta de forma significativa cuando se emplea una presión de hidrógeno de 10 atm (valores de TOF; 545, 518, 519 y 393 h⁻¹ para 6, 8, 1 y 2, respectivamente). Esto sugiere la existencia de otra vía adicional a la de transferencia de hidrógeno desde el disolvente para la hidrogenación de la cetona. (Sin embargo, la formación de las especies catalíticamente activas, a partir de los dicloruros-derivados, debe favorecerse en presencia de un disolvente prótico como el 2-propanol.^{33d} En este sentido, cuando se llevó a cabo la reacción de hidrogenación de la acetofenona empleando **1** como precursor catalítico en un disolvente aprótico como el THF, en las condiciones que se detallan en la Tabla 4 del apartado de Métodos Experimentales, se

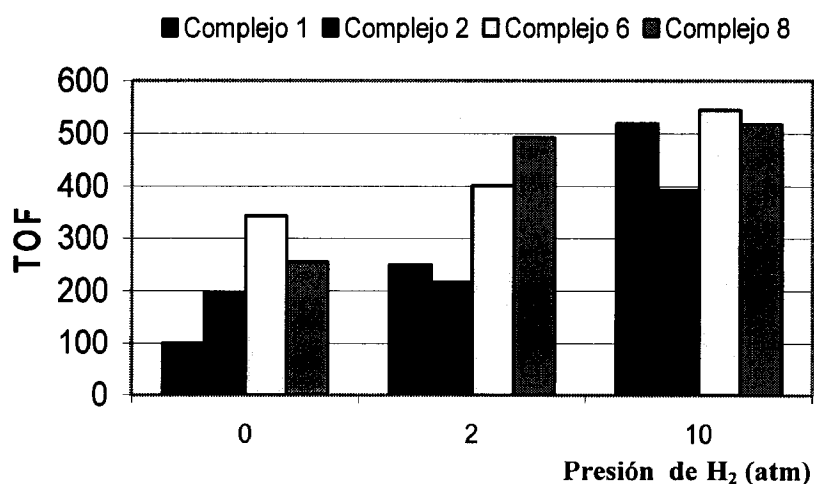


Figura 16. Influencia de la presión de hidrógeno

obtuvo una conversión de tan sólo el 2%, empleando una presión de H₂ de 2 atm, mientras que con 2-propanol, en las mismas condiciones, se llegó al 84% de rendimiento.

2.2 Influencia de la base

La variación de la relación catalizador/base también tiene un marcado efecto en la actividad catalítica. En ausencia de base no se observó reacción alguna y la conversión aumentó al hacerlo la relación catalizador/base. Cuando se emplearon 4 equivalentes de la base por átomo de Ru, se obtuvieron conversiones cercanas al 90% en 1 hora de reacción (véanse las condiciones experimentales y los rendimientos alcanzados en la Tabla 5 del Material Suplementario). La adición de 40 equivalentes de base, en las mismas condiciones, condujo a la obtención de conversiones similares en tan sólo 30 minutos de reacción, pudiéndose afirmar que el aumento en la proporción molar de base implica una mejora en la actividad del catalizador. Como quiera que la naturaleza de la base puede influir en la actividad catalítica del sistema,⁴³ se ha investigado la reacción de hidrogenación de la acetofenona en presencia de otras dos bases, Et₃N y K^tBuO, empleando las condiciones de reacción que proporcionaron los mejores valores del TOF con KOH como base (Tabla 2). La adición de K^tBuO produjo conversiones muy similares, si bien los valores más altos correspondieron a las reacciones en

Tabla 2. Estudio de la influencia de la base

Cat.	Base	TOF ^a (h ⁻¹)
6	KOH	518
	Et ₃ N	0
	K ^t BuO	493
8	KOH	545
	Et ₃ N	0
	K ^t BuO	533

^a Condiciones de reacción: Relación Cat: Sust :
Base = 1: 600: 4, T = 60 °C, t = 1 h, P_{H₂} = 2 atm.

presencia de KOH. Con la NEt_3 no se observó rendimiento alguno en el producto de la hidrogenación.

2.3 Influencia de la temperatura

Se ha estudiado la influencia de la temperatura en las reacciones catalíticas de hidrogenación. En la Figura 17 se muestran los resultados obtenidos con los complejos **1**, **6** y **8** en las condiciones indicadas. Se observa una tendencia general del aumento de la velocidad de la reacción con la temperatura, alcanzándose los TOF máximos a 60 °C.

A temperaturas superiores (80 °C) se observó una disminución apreciable de los rendimientos debido probablemente a una desactivación de las especies metálicas reactivas (véanse las condiciones experimentales y los rendimientos obtenidos en la Tabla 7 del Material Suplementario).

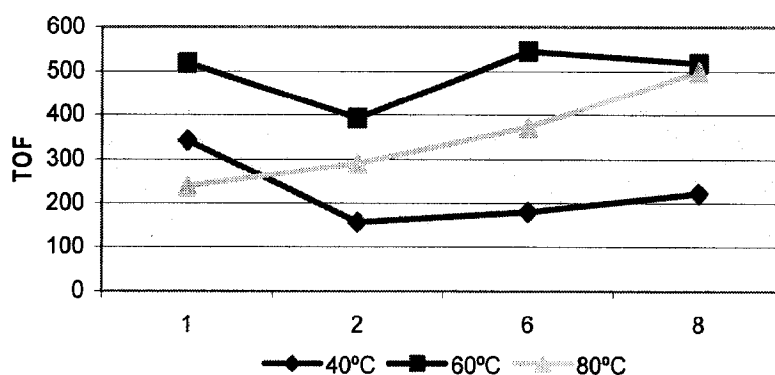
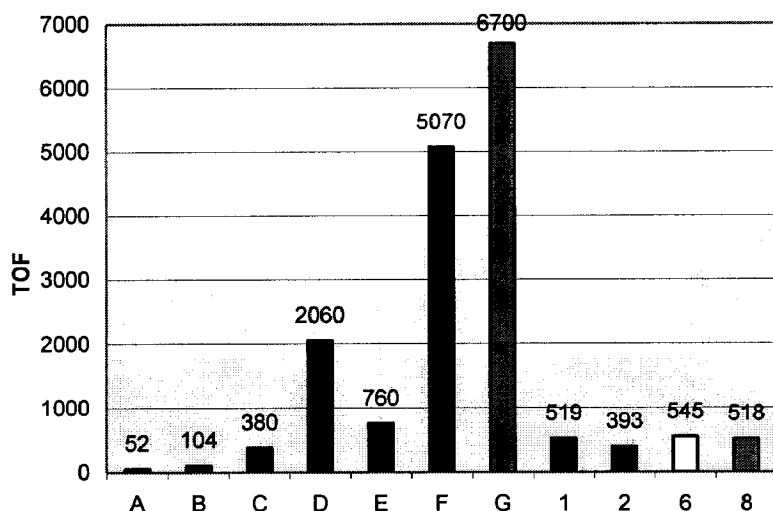


Figura 17. Influencia de la temperatura en la hidrogenación de acetofenona

Además de la acetofenona, se ha empleado como sustrato la ciclohexanona como modelo de cetonas cíclicas. Como se deduce de los valores que aparecen en la Tabla 1, este sustrato fue hidrogenado con mejores resultados que la acetofenona.

De esta serie de experimentos parece deducirse que los grupos NH presentes en los complejos 6 y 8 no participan de la interacción con la cetona durante el ciclo catalítico. Recientemente se han descrito varios ejemplos de sistemas catalíticos activos en reacciones de hidrogenación de cetonas, basados en complejos de Ru(II) con ligandos nitrogenados que no contienen grupos NH.⁴⁴ En la Figura 18 se comparan las actividades catalíticas de estos complejos y la que presentan los derivados de Ru(II) preparados en esta Memoria, con relación al sistema descrito por Noyori.



Complejo	Cat: Sustrato: Base / PH ₂ / T	Ref.
A: [RuCl ₂ ((R)-(S)-JOSIPHOS)py ₂]	1: 2500: 4, 4 atm H ₂ / 60°C,	44a
B: [RuCl ₂ ((R)-(S)-JOSIPHOS)(dpen)]	1: 2500: 4, 60°C, 4 atm H ₂	44a
C: [RuCl ₂ (1,2,3,4-Me ₄ -NUPHOS)(en)]	1: 800: 20, 2-propanol a reflujo	44b
D: [Ru ₂ Cl ₃ (η ⁴ -1,2,3,4-Me ₄ -NUPHOS) ₂]Cl	1: 800: 20, 2-propanol a reflujo	44b
E: <i>trans</i> -[RuCl ₂ (κ ² -P,N-2-Ph ₂ PC ₆ H ₄ CH=N ^t Bu)(DMSO)]	1: 500: 2.5, 90°C	44c
F: <i>trans</i> -[RuCl ₂ (κ ² -P,N-2-Ph ₂ PC ₆ H ₄ CH=N ^t Bu)(PPh ₃)]	1: 500: 2.5, 90°C	44c
G: [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]Cl /en/KOH 33a	1: 800: 20, 2-propanol a reflujo	

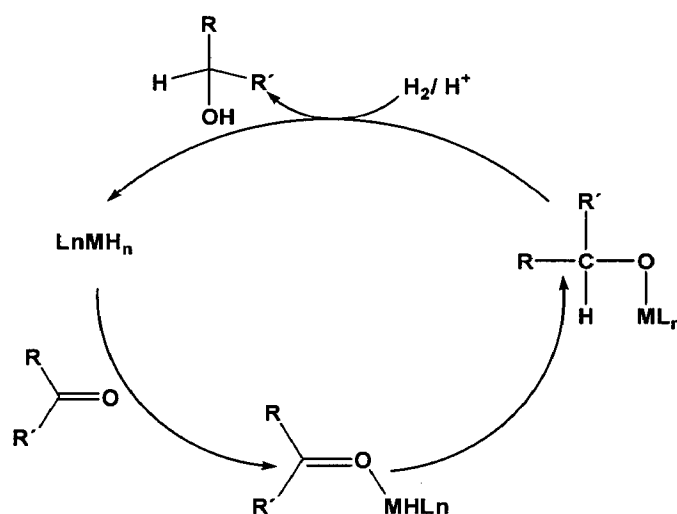
Figura 18. Comparación de las actividades de varios complejos de Ru en la hidrogenación de acetofenona

En el gráfico anterior se observa que la especie dimérica [Ru₂Cl₃(η⁴-1,2,3,4-Me₄-NUPHOS)₂]Cl (D) presenta una actividad catalítica de un orden de magnitud superior a la de la especie monómera

[RuCl₂(1,2,3,4-Me₄-NUPHOS)(en)] (C), que además posee como coligando a la etilendiamina.^{44b} Los autores atribuyen esta diferencia a la creación de una vacante de coordinación en la especie binuclear durante el transcurso de la reacción. La existencia de tales vacantes puede llegar a ser tanto o más importante que la presencia de protones ácidos en el ligando diamina. En este sentido, se ha encontrado que el complejo *fac*-[RuH₃(CO)(dcypb)]⁴⁵ (dcypb = 1,4-bis(diciclohexilfosfino)butano) efectúa la reducción de la benzofenona con una actividad comparable al sistema catalítico de Noyori, lo que demuestra que la presencia de grupos NH no es un requerimiento para alcanzar una eficiente hidrogenación de la cetona. El origen de la elevada actividad que muestra este sistema se atribuye a la creación de una vacante de coordinación en el complejo por la inserción reversible del átomo de Ru en el enlace C-H en orto de uno de los anillos de fenilo de la difosfina. Gimeno y colaboradores^{44c,d} también han observado distintas actividades catalíticas en reacciones de hidrogenación de cetonas cuando emplean complejos hexacoordinados y pentacoordinados de Ru(II), (E y F en la Figura 18), con el mismo tipo de ligandos, siendo los segundos más eficientes que los primeros, en las mismas condiciones de reacción.

El aumento de la actividad catalítica de los complejos **1**, **2**, **6** y **8** con la concentración de la base parece sugerir que las reacciones de hidrogenación transcurren mediante un mecanismo general de tipo hidruro, como se muestra en el Esquema 6. Los hidruro-derivados *trans*-[RuHCl(dieno)(tmeda)] (dieno = cod, **3a** y nbd, **4b**) que se forman por el desplazamiento de un ligando cloruro presente en los precursores **1** y **2**, podrían ser considerados, en un principio, como las especies catalíticamente activas en estas transformaciones. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la hidrogenación de la acetofenona con el complejo **4** en ausencia de base, no se observó reacción alguna, lo cual demuestra

claramente que esta especie no es el verdadero catalizador de la reacción, resultado que está de acuerdo con los datos existentes en la bibliografía.^{33d, 46a} Asimismo se ha observado que el calentamiento de disoluciones de los complejos **6** u **8** en 2-propanol, bajo presión de 2 atm de H₂, y en presencia de 2 equivalentes de KBu^tO conduce a la formación de especies de Ru(II) que no han podido ser caracterizadas. Estas especies contienen más de un ligando hidruro coordinado al centro metálico, y podrían ser las especies activas durante la catálisis. En este sentido Bäckvall,^{46b} ha demostrado que el complejo [RuH₂(PPh₃)₃] es el verdadero catalizador de la reacción de hidrogenación de cetonas catalizada por [RuCl₂(PPh₃)₃].



Esquema 6. Mecanismo de hidrogenación de tipo hidruro.

2.4 Valoración de este apartado

Los complejos [RuCl₂(dieno)(1,2-diamina)] catalizan la reacción de hidrogenación de cetonas no funcionalizadas en presencia y en ausencia de hidrógeno con rendimientos moderados. La formación de las especies catalíticamente activas requiere de la adición de una base inorgánica (KOH) y de un disolvente prótico (^tPrOH).

III-MÉTODOS EXPERIMENTALES

III-1 Consideraciones generales

III-2 Síntesis de los complejos de Ru(II)

III-3 Reacciones catalíticas de hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrógeno

En este apartado se presentan los aspectos experimentales relacionados con las reacciones químicas discutidas en este capítulo. En primer lugar se describen algunos métodos generales para posteriormente detallar los procedimientos de síntesis de los complejos de Ru(II) y los procesos catalíticos en los que dichos complejos han sido empleados como catalizadores, así como los datos espectroscópicos más relevantes de los productos que se han obtenido. En la última sección se presentan algunos espectros de RMN e IR de los nuevos compuestos sintetizados, de los que se pueden deducir sus características estructurales más notables.

III-1 Consideraciones generales

1.1 Condiciones de trabajo, reactivos y disolventes

Debido a que la mayoría de los compuestos preparados y de los reactivos utilizados pueden reaccionar rápidamente con el oxígeno y el vapor de agua atmosféricos, todas las reacciones de síntesis, así como las reacciones catalíticas que se presentan en este capítulo, se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno siguiendo las técnicas convencionales de Schlenck para este tipo de manipulaciones.⁴⁷

Los disolventes utilizados se secaron siguiendo procedimientos convencionales; el tolueno, el éter dietílico y el éter de petróleo (este último corresponde a la fracción con un intervalo de ebullición de 40-60 °C) se secaron por tratamiento con sodio y posterior destilación bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente 2-propanol, usado en las reacciones de hidrogenación de cetonas, se adquirió de Aldrich y se empleó sin ninguna purificación previa.

Las aminas N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (tmeda), N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina (teeda), N,N,N'-trietiletilendiamina,

N,N'-dietiletilendiamina, N,N'-dietilamina y morfolina, así como los reactivos acetofenona y ciclohexanona, son comerciales y se emplearon sin purificación previa. Los compuestos $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$, (dieno = cod),^{48a} (dieno= nbd),^{48b} se han preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

1.2 Técnicas Instrumentales

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han registrado en un espectrómetro Varian Mercury (400 MHz). Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm (partes por millón) y están referenciados con respecto al tetrametilsilano, usando las señales de resonancia de ^1H y ^{13}C del disolvente deuterado empleado en cada caso como referencia interna.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Unicam modelo Mattson. Se utilizaron celdas de cloruro de sodio para muestras sólidas y nujol como agente emulsionante.

Los análisis elementales de los nuevos compuestos incluidos en esta Memoria se han realizado en el Servicio de Microanálisis del Instituto de Investigaciones Científicas de la Isla de la Cartuja y en los Servicios Centrales de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Huelva.

Los estudios de difracción de rayos X incluidos en este trabajo han sido llevados a cabo por el grupo de investigación del Dr. Antonio Tiripicchio de la Universidad de Parma (Italia).

III-2 Síntesis de los complejos de Ru

2.1 Síntesis de derivados de Ru(II) con el ligando nitrogenado $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (tmeda)

Preparación de *cis* y *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})]$, **1a** y **1b**.

Sobre una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ (400 mg, 1.43 mmol) en 20 mL de tolueno, se añadieron 1.08 mL del ligando tmeda (7.15 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura de 80 °C hasta la desaparición completa del polímero suspendido (24 horas). La disolución de color marrón así obtenida se evaporó bajo presión reducida y el residuo sólido se lavó con 20 mL de éter de petróleo frío para eliminar el exceso de amina. El análisis mediante RMN de ^1H (C_6D_6 , 20 °C) del residuo sólido obtenido confirmó la presencia de los dos posibles isómeros del producto, *cis*- $\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})$, **1a**, y *trans*- $\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})$, **1b**, en una proporción 60:40 respectivamente.

El complejo **1a** se extrajo de la mezcla de reacción con 30 mL de una mezcla de éter de petróleo y diclorometano (5:1). Al concentrar y enfriar la disolución durante 15 horas a -20 °C se obtuvieron cristales de color anaranjado con un rendimiento del 40%. Este rendimiento puede aumentar hasta el 75% aumentando el tiempo de reacción hasta 5 días. El complejo **1b** no pudo obtenerse en forma cristalina y fue caracterizado a partir de los espectros de RMN de las mezclas de reacción.

Preparación de *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{tmeda})]$, **2**.

400 mg del polímero $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})]_n$ (1.5 mmoles) se suspendieron en 20 mL de tolueno y sobre esta suspensión se añadieron 1.13 mL de tmeda (7.5 moles). La mezcla resultante se calentó durante 8 horas a la temperatura de 80 °C. Transcurrido ese tiempo la disolución de color marrón resultante se llevó a sequedad por evaporación del disolvente bajo

presión reducida. El espectro de RMN de ^1H del bruto de reacción confirmó la presencia de un único producto, el isómero *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{nbd})(\text{tmeda})]$. El residuo sólido obtenido se lavó con 20 mL de éter de petróleo frío para eliminar el exceso de tmeda. A continuación, el sólido se extrajo con 30 mL de una mezcla de éter dietílico: diclorometano (5:1.5). Tras concentrar y enfriar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se obtuvo el complejo **2** en forma de cristales anaranjados con un rendimiento del 70%.

*Preparación de cis y trans- $[\text{RuClH}(\text{cod})(\text{tmeda})]$, **3a** y **3b**.*

Estos complejos se pueden sintetizar de dos formas diferentes. Ambas se describen a continuación.

Procedimiento A: Sobre una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ (300 mg, 1.07 mmol) en 20 mL de tolueno, se añadieron 0.15 mL de tmeda (1.18 mmol) y 0.16 mL de Et_3N (1.18 mmol). La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de presión y se agitó durante 20 horas a la temperatura de $80\text{ }^\circ\text{C}$ bajo una presión de 2 atm de hidrógeno. Transcurrido ese tiempo se eliminó la presión del reactor, y la mezcla de reacción se llevó a sequedad por evaporación del disolvente. El espectro de RMN de ^1H del residuo sólido obtenido corroboró la formación de los dos posibles isómeros del producto, *cis*- $\text{RuClH}(\text{cod})(\text{tmeda})$, **3a**, y *trans*- $\text{RuClH}(\text{cod})(\text{tmeda})$, **3b**, en una proporción 1:9 respectivamente. El isómero **3b** se obtiene en forma de cristales de color amarillo pálido desde su disolución de éter dietílico con un rendimiento del 65%. El isómero **3a** se caracterizó a partir de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (C_6D_6) de los crudos de reacción.

Procedimiento B: Sobre una disolución de $[\text{RuCl}_2(\text{cod})(\text{tmeda})]$, **1**, (280 mg, 0.71 mmol) en 20 mL de tolueno, se añadieron 0.11 mL de Et_3N (0.78 mmol). La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de presión y se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 horas bajo una presión de hidrógeno de 2 atm. Una vez eliminada la presión de hidrógeno, se filtró la disolución para

eliminar las sales y se evaporó el disolvente. El extracto sólido obtenido se disolvió en 20 mL de éter dietílico y tras concentrar la disolución amarilla resultante y enfriar a -20 °C durante 12 horas, se obtuvo el complejo **3b** con un rendimiento del 63%.

Preparación de cis y trans-[RuClH(nbd)(tmeda)], 4a, 4b.

Este complejo se sintetizó de forma idéntica a la descrita para la obtención del [RuClH(cod)(tmeda)]. En este caso se obtuvo también una mezcla de los isómeros **4a** y **4b** en una proporción molar de 9:1 respectivamente. El isómero **4b** se extrajo de la mezcla de reacción con 20 mL de Et₂O. El enfriamiento de la disolución obtenida a -20 °C condujo a la obtención del compuesto **4b** en forma de cristales de color amarillo pálido con un rendimiento del 68%. El isómero **4a** se caracterizó a partir del espectro de RMN de ¹H del residuo de la reacción (CD₂Cl₂).

Preparación de trans-[RuCl₂(tmeda)₂], 5.

1.5 mL de tmeda (5.5 mmol) se adicionaron sobre una suspensión de [RuCl₂(cod)]_n (500 mg, 1.8 mmol) en 20 mL de tolueno. La mezcla se transfirió a un reactor de presión, el cual se cargó con 2 atm de H₂. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de 80 °C durante 6 días obteniéndose abundante precipitado. Transcurrido ese tiempo la disolución roja resultante se filtró, se evaporó el disolvente y el residuo sólido se extrajo con 20 mL de una mezcla de éter dietílico: diclorometano (2:1). El enfriamiento de esta disolución a -20 °C produjo cristales de color rojo del complejo **5** con un rendimiento del 71%.

El complejo **5** puede prepararse también empleando el polímero de [RuCl₂(nbd)]_n como material de partida. En este caso, la reacción necesita 4 días para alcanzar un rendimiento cuantitativo.

2.2 Síntesis de derivados de Ru(II) con los ligandos nitrogenados $Et_2NCH_2CH_2NHEt$ y $EtHNCH_2CH_2NHEt$

Preparación de *trans*- $RuCl_2(cod)(EtHNCH_2CH_2NHEt)$, **6**

El complejo **6** se puede sintetizar de dos formas distintas, las cuales difieren únicamente en la amina que se emplee como reactivo, que puede ser la teeda, $EtHNCH_2CH_2NEt_2$ ó $EtHNCH_2CH_2NHEt$.

Procedimiento A: 200 mg de polímero $[RuCl_2(cod)]_n$ (0.71 mmoles) se suspendieron en 10 mL de tolueno y sobre la mezcla se añadieron 0.44 mL de teeda (2.13 mmoles). La suspensión se agitó a 80 °C durante 6 horas, transcurridas las cuales la disolución de color naranja se llevó a sequedad por evaporación del disolvente. El análisis mediante RMN de 1H del extracto sólido obtenido confirmó la formación cuantitativa del complejo **6**.

Procedimiento B: 200 mg de polímero $[RuCl_2(cod)]_n$ (0.71 mmoles) se suspendieron en 10 mL de tolueno y sobre la mezcla se añadieron 0.30 mL de $EtHNCH_2CH_2NEtH$ (2.13 mmoles). Tras 4 horas de agitación a la temperatura de 80 °C, la disolución naranja resultante se llevó a sequedad por evaporación del disolvente y el extracto sólido se investigó mediante RMN de 1H , confirmándose de nuevo la formación de **6** de forma cuantitativa. El empleo de la amina $EtHNCH_2CH_2NEt_2$ proporciona resultados idénticos.

El complejo **6** es un sólido naranja que se extrajo del residuo crudo de reacción con una mezcla de éter: diclorometano 3:1. El enfriamiento de dicha disolución a -20°C produjo cristales anaranjados con un rendimiento del 75%.

Preparación de *trans*- $[RuCl_2(nbd)(Et_2NCH_2CH_2NHEt)]$, **7**.

Este complejo puede también prepararse de dos formas diferentes las cuales se detallan a continuación.

Procedimiento A: Sobre una suspensión de $[\text{RuCl}_2(\text{nb})_n]$ (250 mg, 0.95 mmol) en 10 mL de tolueno, se añadió 1 mL de $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ (teeda), (4.73 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a la temperatura de 80 °C. Transcurrido ese tiempo la disolución naranja oscura así formada se llevó a sequedad por evaporación del disolvente. Estudios de RMN de protón confirmaron la formación del complejo **7** de forma cuantitativa. El residuo crudo se extrajo con una mezcla de 35 mL de éter dietílico: diclorometano 6:1. El enfriamiento de dicha disolución a -20 °C produjo cristales de color naranja del complejo **7** con un rendimiento del 73%.

Procedimiento B: 200 mg del polímero de $[\text{RuCl}_2(\text{nb})_n]$ (0.76 mmol) se suspendieron en 10 mL de tolueno. Sobre dicha suspensión se añadieron 0.41 mL de $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, (2.30 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas a la temperatura de 80 °C. Una vez transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo sólido obtenido se extrajo con una mezcla de éter dietílico: diclorometano 6:1. La disolución naranja se concentró y se enfrió a -20 °C, obteniéndose cristales de color naranja del complejo **7** con un rendimiento del 64%.

*Preparación de trans- $[\text{RuCl}_2(\text{nb})(\text{EtHNCH}_2\text{CH}_2\text{NEtH})]$, **8**.*

Sobre una suspensión del polímero $[\text{RuCl}_2(\text{nb})_n]$ (215 mg, 0.81 mmol) en 10 mL de tolueno, se añadieron 0.35 mL de $\text{EtHNCH}_2\text{CH}_2\text{NEtH}$ (2.44 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de 80 °C durante un tiempo de 2 horas. La disolución de color marrón oscuro obtenida se llevó a sequedad mediante evaporación del disolvente y el producto se extrajo con 20 mL de una mezcla de éter dietílico: diclorometano (2:1). El enfriamiento de dicha disolución a -20°C produjo cristales de color naranja del complejo **8** con un rendimiento del 50%.

2.3 Síntesis de derivados de Ru(II) con aminas monodentadas

Preparación del complejo trans-[RuCl₂(nbd)(morfolina)₂] 9

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con la preparación descrita por Potvin^{19d} para el complejo análogo de piperidina. 500 mg del polímero [RuCl₂(nbd)]_n (2.27 mmoles) se suspendieron en 3 mL de acetona y se añadió 1 mL (11.5 mmoles) de morfolina sobre dicha mezcla. La suspensión se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se detuvo la agitación, observándose la aparición de un sólido de color crema, **9**, y una disolución marrón oscura. El sólido se separó por filtración y se secó a vacío durante 2 horas. Estudios de RMN indicaron la presencia de una única especie de Ru, el complejo **9** como único producto de la reacción. Rendimiento: 90%.

Preparación del complejo trans-[RuCl₂(cod)(C₂H₅)₂] 10.

285 mg del polímero [RuCl₂(cod)]_n se suspendieron en 10 mL de acetona y sobre la suspensión se añadió 1 mL de dietilamina, (9.5 mmoles). La mezcla se agitó 7 horas a temperatura ambiente durante las cuales se observó la aparición de un sólido cristalino de color amarillo pálido, mientras que la disolución adquirió color rojizo. El sólido se separó mediante filtración y se analizó mediante RMN de ¹H (CDCl₃), confirmándose la formación de **10** con un rendimiento del 45%. El bajo rendimiento de la reacción se debe a la formación de otras especies de Ru(II) que no han podido identificar ser identificadas.

III-3 Reacciones catalíticas de hidrogenación de cetonas

3.1 Procedimiento catalítico general

A continuación se describirán dos experimentos modelo de la hidrogenación de cetonas en presencia y en ausencia de H_2 . Las condiciones experimentales que se detallan son las que han proporcionado mejores conversiones en esta reacción. Todas las reacciones se han llevado a cabo en reactores de presión de tipo Parr, que fueron cargados en la cámara seca con el catalizador, la base y la mezcla de disolventes.

a) Reacción de hidrogenación en ausencia de H_2

La cantidad correspondiente a 0.05 mmoles de catalizador se disolvió en 10 mL de 2-propanol anhidro. Sobre la disolución se añadieron 30 mmoles de la cetona (acetofenona o ciclohexanona), y 0.2 mmoles de base (2 mL de disolución 0.1 M de KOH en 2-propanol). La reacción se termostató a 60 °C, empezándose a contar el tiempo de reacción una vez alcanzada dicha temperatura. Una vez finalizada la reacción, se esperó a que el reactor alcanzara la temperatura ambiente y se extrajo la disolución. Las proporciones relativas de cetona y alcohol presentes en la mezcla se determinaron de forma diferente en el caso de la acetofenona y de la ciclohexanona. En éste último caso, se inyectó una alícuota de la disolución obtenida en el cromatógrafo de gases y se midieron las áreas correspondientes a cada compuesto (cetona y alcohol). Por el contrario, en el caso de la acetofenona, la conversión alcanzada en la reacción se determinó mediante el análisis de RMN de 1H del extracto crudo de las reacciones tras evaporar el disolvente bajo presión reducida. La integración de las señales correspondientes al grupo metilo del sustrato (acetofenona) y del producto (1-feniletanol) permitió calcular las proporciones relativas de cada uno en la mezcla.

b) Reacción de hidrogenación en presencia de H₂

En este caso las reacciones se realizaron bajo condiciones experimentales idénticas a las descritas en el apartado anterior, cargándose el reactor con una presión de H₂ variable para cada experimento. La cuantificación de la reacción se llevó a cabo también de la misma forma expuesta anteriormente.

3.2 Estudio de la influencia de distintas variables en el rendimiento de la hidrogenación de cetonas

3.2.1 Influencia de la presión de hidrógeno

Los resultados obtenidos variando la presión de H₂ empleada se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Cat: Sustrato : KOH/ 1: 600: 4 t = 1h T = 60 °C			
Presión H ₂ (Bar)	Cat.	Rend (%)	TOF (h ⁻¹)
0	1	16	100
	2	33	196
	6	57	256
	8	43	343
2	1	42	251
	2	36	216
	6	67	402
	8	82	492
10	1	86	519
	2	65	393
	6	90	545
	8	86	518

3.2.2 Influencia del disolvente

Se realizaron dos experimentos idénticos variando la naturaleza del disolvente.

Tabla 4

Cat: Sustrato: KOH/ 1: 400: 4 T = 2h PH ₂ = 2 Bar T = 40 °C			
Cat.	Disolvente	Rend (%)	TOF (h ⁻¹)
1	2-propanol	84	170
1	THF	2	4

3.2.3 Influencia de la naturaleza y concentración de la base

Para estudiar la influencia que tiene la base en este tipo de reacciones se realizó un conjunto de reacciones en los que se modificó la relación de KOH con respecto al catalizador y la naturaleza de la base empleada.

Tabla 5

Cat: Sustrato /1: 600 t= 1h PH ₂ = 10 Bar T = 60 °C			
Ru /Base	Cat.	Rend (%)	TOF (h ⁻¹)
0	6	0	0
	8	0	0
4	6	86	518
	8	91	545
40 ^a	6	94	1122
	8	97	1175

^a Tiempo de reacción = 30 min

Tabla 6

Cat: Sustrato: Base /1:600:4 t= 1h PH ₂ = 10 Bar T = 60 °C			
Cat.	Base	Rend (%)	TOF (h ⁻¹)
6	KOH	86	518
	Et ₃ N	0	0
	^t BuOK	82	493
8	KOH	91	545
	Et ₃ N	0	0
	^t BuOK	88	533

3.2.4 Influencia de la Temperatura

Para estudiar la dependencia de la reacción de hidrogenación de cetonas con la temperatura, se llevó a cabo un conjunto de experimentos en los que la temperatura se fijó a 40 °C, 60 °C y 80 °C con los resultados que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Cat: Sustrato:Base/1:600:4 t= 1h PH ₂ = 10 Bar 2-propanol			
T °C	Cat.	Rend (%)	TOF (h ⁻¹)
40	1	58	343
	2	26	157
	6	30	180
	8	37	222
60	1	86	519
	2	65	393
	6	90	545
	8	86	518
80	1	39	238
	2	48	291
	6	62	373
	8	86	500

IV-MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla I. Datos de RMN de ^1H de los complejos 1, 2 y 5

COMPLEJO	^1H RMN	
	dieno	TMEDA
1a ^a	CH(cod): 3.92, m, 1H; 3.98, m, 1H; 4.10, m, 1H; 4.18, m, 1H. CH ₂ (cod): 1.45, m, 1H; 1.55, m, 1H; 2.04, m, 1H; 2.17, m, 3H; 2.73, m, 2H.	CH ₃ : 2.18, s, 3H; 2.19, s, 3H; 2.37, s, 3H; 2.46, s, 3H. CH ₂ : 1.79, m, 1H; 2.54 m 1H, 2.96 m 1H, 3.28 m 1H
1b ^b	CH(cod): 4.10, m, 4H. CH ₂ (cod): 1.65, m, 4H; 2.77, m, 4H.	CH ₃ : 2.23, s, 12H. CH ₂ : 2.50, s, 4H.
2 ^c	=CH(nbd): 4.69, sa, 4H. CH ₂ (nbd): 1.34, m, 2H. CH(nbd): 3.89, m, 2H.	CH ₃ : 2.45, m, 12H. CH ₂ : 2.63, s, 4H.
5 ^c		CH ₃ : 2.69, sa, 12H. CH ₂ : 2.57, sa, 4H.

^a CD₂Cl₂ ^b C₆D₆ ^c CDCl₃Tabla II. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos 1, 2 y 5

COMPLEJO	^{13}C RMN	
	dieno	TMEDA
1a ^a	CH(cod): 85.6, 87.2, 88.3, 87.2. CH ₂ (cod): 28.0, 28.6, 31.0, 31.5.	CH ₃ : 36.4, 50.7, 51.0. CH ₂ : 50.7, 61.5.
1b ^a	CH(cod): 86.4. CH ₂ (cod): 50.0.	CH ₃ : 29.8. CH ₂ : 60.3.
2 ^c	=CH(nbd): 74.6. CH ₂ (nbd): 60.4. CH(nbd): 52.9.	CH ₃ : 50.7. CH ₂ : 60.8.
5 ^c		CH ₃ : 53.7. CH ₂ : 64.5.

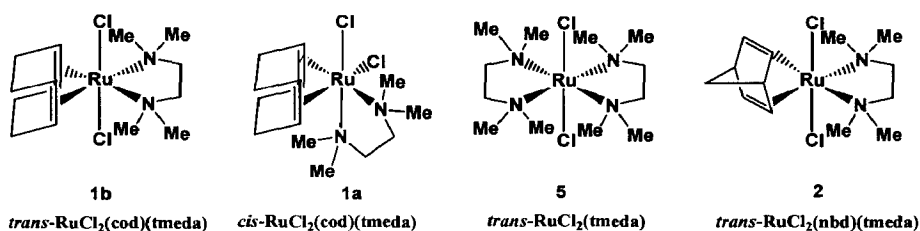
^a CD₂Cl₂ ^b C₆D₆ ^c CDCl₃

Tabla III. Datos de RMN de ^1H de los complejos 3a y 3b

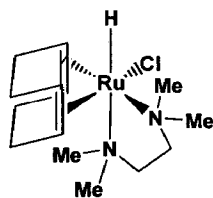
COMPLEJO	^1H RMN		
	dieno	TMEDA	Ru-H
3a ^b	CH (cod): 2.75-3.55, varios multipletes, 4H. CH ₂ (cod): 1.10-2.70, varios multipletes, 8H.	CH ₃ : 2.04, s, 3H; 2.19, s, 3H; 2.23, s, 3H; 2.51, s, 3H CH ₂ : 2.43, m, 2H; 2.66, m, 2H.	-6.45 s
3b ^b	CH (cod): 2.85, m, 2H; 3.15, m, 2H CH ₂ (cod): 1.68, m, 4H; 2.15, m, 2H; 3.12, m, 2H.	CH ₃ : 1.96, s, 6H; 2.13, s, 6H. CH ₂ : 1.56, m, 2H; 2.15, m, 2H.	-5.36 s

^b C₆D₆

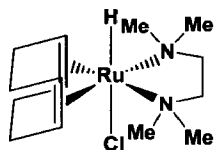
Tabla IV. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos 3a y 3b

COMPLEJO	^{13}C RMN	
	dieno	TMEDA
3a ^b	CH (cod): 65.3, 65.5, 69.6, 70.6. CH ₂ (cod): 27.6, 29.5, 30.9, 35.6.	CH ₃ : 39.2, 48.7, 53.3, 53.5. CH ₂ : 53.5, 60.3.
3b ^b	CH (cod): 68.3, 68.5. CH ₂ (cod): 28.9, 34.5.	CH ₃ : 50.3, 55.0. CH ₂ : 61.3.

^b C₆D₆



3a
cis-RuClH(cod)(tmeda)



3b
trans-RuClH(cod)(tmeda)

Tabla V. Datos de RMN de ^1H de los complejos 4a y 4b

COMPLEJO	^1H RMN		
	dieno	TMEDA	Ru-H
4a ^a	=CH (nbd): 4.54, m, 1H; 4.57, m, 1H; 4.62, m, 1H; 4.70 m, 1H. CH ₂ (nbd): 0.97, m, 2H.	CH ₃ : 2.62, s, 3H; 2.74, s, 3H; 2.92, s, 3H; 3.43, s, 3H;	-5.38
4b ^b	=CH (nbd): 3.13, t, 2H (J _{H-H} =4.0 Hz); 3.48, t, 2H (J _{H-H} =3.9 Hz). CH (nbd): 3.51, m, 1H; 4.35, m, 1H. CH ₂ (nbd): 1.11, t, 2H (J _{H-H} =1.7 Hz).	CH ₃ : 1.93, s, 6H; 2.05, s, 6H. CH ₂ : 1.69, m, 2H; 2.14, m, 2H.	-5.42 s

Tabla VI. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo 4b

COMPLEJO	^{13}C RMN	
	dieno	TMEDA
4b ^b	=CH (nbd): 47.0, 47.1. CH (nbd): 51.3, 51.7. CH ₂ (nbd): 56.2.	CH ₃ : 49.7, 55.3. CH ₂ : 61.0, 2C.

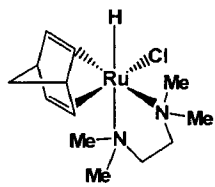
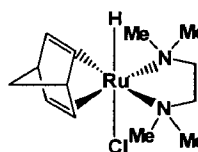
^a CD₂Cl₂ ^b C₆D₆4a
cis-RuCH(nbd)(tmeda)4b
trans-RuCH(nbd)(tmeda)

Tabla VII. Datos de RMN de ^1H de los complejos 6, 7 y 8

COMPLEJO	^1H RMN	
	dieno	Ligando Nitrogenado
6 ^a	CH (cod): 4.21, td, 2H ($J_{\text{HH}}=8.5$ y 5.6 Hz); 4.00, t, 2H ($J_{\text{HH}}=8$ Hz). CH ₂ (cod): 1.69, m, 2H; 2.25, m, 4H; 2.84, m, 2H.	CH ₂ (Et): 2.42, dq, 2H ($J_{\text{HH}}=14.3$ y 7.1 Hz); 2.74, m, 2H. CH ₃ (Et): 1.12, t, 6H ($J_{\text{HH}}=7.2$ Hz). N-CH ₂ : 3.92, m, 4H. N-H: 3.61, sa, 2H.
7 ^b	=CH (nbd): 4.79, m, 2H, 4.72, m, 2H. CH (nbd): 3.91, sa, 2H. CH ₂ (nbd): 1.28, 1.21 q (AB), 2H ($J_{\text{AB}}=8.9$ Hz).	CH ₃ (Et): 0.44, t, 3H ($J_{\text{HH}}=6.8$ Hz); 0.46, t, 3H ($J_{\text{HH}}=6.9$ Hz); 0.78, t, 3H ($J_{\text{HH}}=6.8$ Hz). CH ₂ (Et): 1.76, m, 1H; 2.33, m, 3H; 3.57, m, 1H; 3.63, m, 1H. N-H: 3.08, sa, 1H. N-CH ₂ : 1.56, da, 1H (Et ₂ N-CH ₂) ($J_{\text{HH}}=12.7$ Hz); 3.08, td, 1H (Et ₂ N-CH ₂); 2.08, da, 1H (EtNH-CH ₂) ($J_{\text{HH}}=13$ Hz); 2.60, qd, 1H (EtNH-CH ₂) ($J_{\text{NH}}=12.8$ Hz, $J_{\text{HH}}=13$ Hz y 2.3 Hz). N-H: 3.18, sa, 1H.
8 ^c	=CH (nbd): 4.57, m, 2H; 4.64, m, 2H ($J_{\text{HH}}=8$ Hz). CH (nbd): 3.79, m, 2H; 4.29, m, 1H. CH ₂ (nbd): 1.41, t, 2H ($J_{\text{HH}}=1.5$ Hz).	CH ₂ (Et): 2.58, m, 2H; 2.44, m, 2H. CH ₃ (Et): 0.91, t, 6H ($J_{\text{HH}}=7.3$ Hz). N-CH ₂ : 2.79, m, 4H. N-H: 3.11, sa, 2H.

^a CD₂Cl₂ ^b C₆D₆ ^c CDCl₃

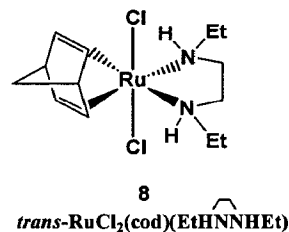
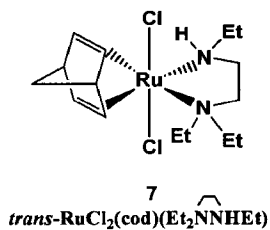
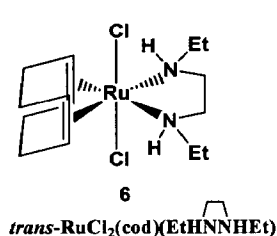


Tabla VIII. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos 6, 7 y 8

COMPLEJO	^{13}C RMN	
	dieno	Ligando Nitrogenado
6 ^a	CH (cod): 88.9, 89.7. CH ₂ (cod): 30.1, 33.1.	CH ₂ (Et): 45.9. CH ₃ (Et): 15.7. N-CH ₂ : 49.9.
7 ^b	=CH (nbd): 70.0, 73.0, 73.5, 75.6. CH (nbd): 52.2, 52.9. CH ₂ (nbd): 60.8.	CH ₃ (Et): 7.0, 10.8, 13.2. CH ₂ (Et): 43.9, 46.7, 47.0. N-CH ₂ : 49.0 (EtNH), 57.0 (Et ₂ N).
8 ^c	=CH (nbd): 73.1, 76.0 CH (nbd): 51.9. CH ₂ (nbd): 61.5.	CH ₂ (Et): 44.8. CH ₃ (Et): 13.6. N-CH ₂ : 49.3.

Tabla IX. Datos de RMN de ^1H de los complejos 9 y 10

COMPLEJO	^1H RMN	
	dieno	Ligando Nitrogenado
9 ^c	=CH (nbd): 4.42, sa, 4H. CH (nbd): 3.82, m, 2H. CH ₂ (nbd): 1.51, sa, 2H.	2.48, m, 4H ; 2.62-2.90 m 4H ; 3.45 m, 4H ; 3.82, m, 4H.
10 ^c	=CH (cod): 3.90, sa, 4H. CH ₂ (cod): 2.65, m, 8H.	1.46, t, 12H ; 3.02, q, 8H; 2.55, m, 4H.

Tabla X. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos 9 y 10

COMPLEJO	^{13}C RMN	
	dieno	Ligando Nitrogenado
9 ^c	=CH (nbd): 71.1. CH (nbd): 51.4. CH ₂ (nbd): 60.5.	47.4, 68.3.
10 ^c	=CH (cod): 88.1.	11.5 CH ₃ , 43.0 CH ₂

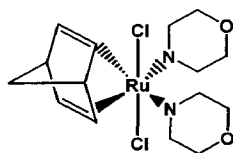
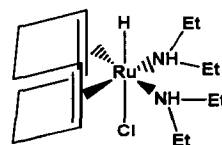
^a CD₂Cl₂ ^b C₆D₆ ^c CDCl₃9
trans-[RuCl₂(nbd)(morfolina)₂]10
trans-[RuCl₂(cod)(Et₂NH)₂]

Tabla XI. Datos de Análisis Elemental de los complejos 1-8

Complejo	Fórmula Molecular	Análisis Elemental ^a		
		%C	%H	%N
1a	C ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ Ru ½ H ₂ O	41.02 (41.44)	7.01 (7.15)	7.49 (6.91)
2	C ₁₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ Ru	41.23 (41.05)	6.72 (6.32)	7.86 (7.77)
3b	C ₁₄ H ₂₉ ClN ₂ Ru	46.03 (46.46)	7.66 (8.08)	7.87 (7.74)
4b	C ₁₃ H ₂₅ ClN ₂ Ru	45.13 (45.14)	7.34 (7.23)	8.30 (8.10)
5	C ₁₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ Ru	35.49 (35.63)	7.80 (7.92)	14.15 (13.86)
6	C ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ Ru	42.09 (42.42)	6.89 (7.07)	7.15 (7.12)
7	C ₁₅ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ Ru	43.80 (44.12)	6.89 (6.86)	7.03 (6.91)
8	C ₁₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ Ru	40.87 (41.04)	6.29 (6.32)	7.40 (6.37)

^a Valores calculados entre paréntesis

Tabla XII. Algunas distancias y ángulos de enlace del complejo 3b

Distancias de enlace (Å)			
Ru(1)-C(8)	2.151(4)	N(1)-C(11)	1.460(7)
Ru(1)-C(4)	2.149(4)	N(2)-C(10)	1.460(7)
Ru(1)-N(1)	2.257(4)	N(2)-C(14)	1.475(7)
Ru(1)-N(2)	2.263(3)	N(2)-C(13)	1.461(6)
Ru(1)-Cl(1)	2.5606(14)	C(1)-C(8)	1.361(6)
Ru(1)-H(100)	1.56(5)	C(4)-C(5)	1.389(6)
Ángulos de enlace (°)			
C(1)-Ru(1)-C(8)	36.93 (18)	C(4)-Ru(1)-Cl(1)	80.92 (14)
C(8)-Ru(1)-C(5)	80.40 (17)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	88.38(11)
C(4)-Ru(1)-N(1)	169.29 (16)	N(2)-Ru(1)-Cl(1)	86.18 10)
C(8)-Ru(1)-N(2)	154.51 (16)	Cl(1)-Ru(1)-H(100)	171 (1)
N(1)-Ru(1)-N(2)	81.03 (13)	C(5)-Ru(1)-H(100)	67 (1)
C(1)-Ru(1)-Cl(1)	82.07 (14)	C(8)-Ru(1)-H(100)	69 (1)
C(5)-Ru(1)-Cl(1)	117.82 (13)	C(10)-C(9)-N(1)	122.9 (5)

Tabla XIII. Algunas distancias y ángulos de enlace del complejo 5

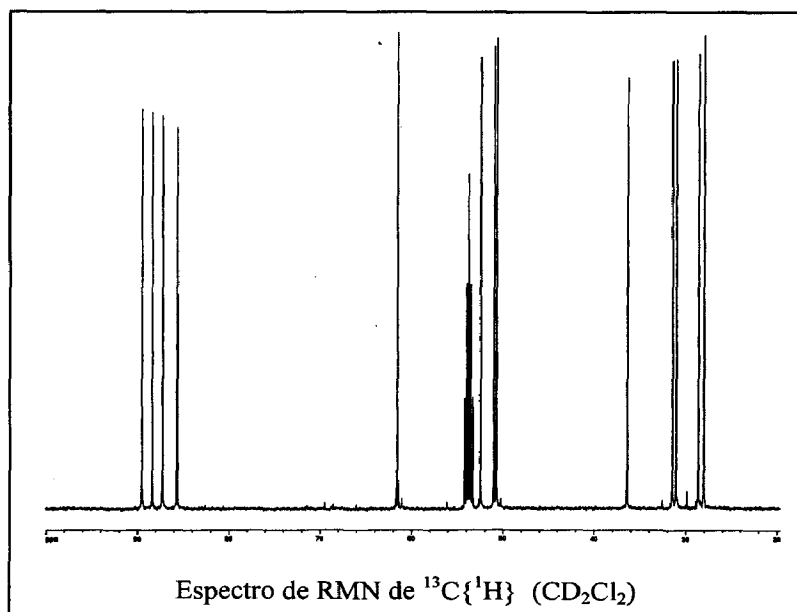
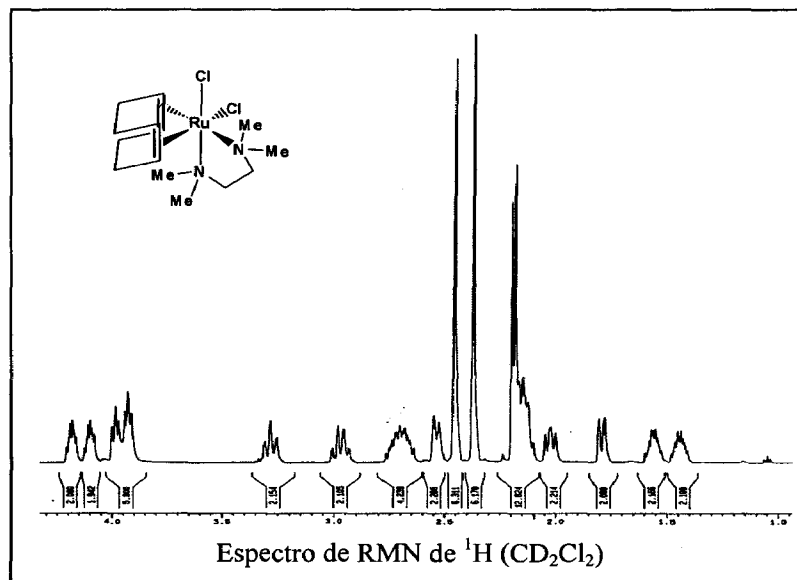
Distancias de enlace (Å)			
Ru(1)-N(1)	2.236(3)	C(1A)-C(4A)	1.526(13)
Ru(1)-N(2)	2.234(3)	N(1)-C(3A)	1.571(9)
Ru(1)-Cl(1)	2.4549(10)	N(2)-C(4A)	1.562(9)
Ángulos de enlace (°)			
N(2)-Ru(1)-N(1)	82.40(11)	C(3A)-N(1)-Ru(1)	105.7(4)
N(2)-Ru(1)-N(1)'	97.60(11)	C(4A)-N(2)-Ru(1)	104.7(3)
N(2)'-Ru(1)-N(1)'	82.40(11)	N(2)-C(4A)-C(3A)	108.5(7)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	89.83(8)	C(4A)-C(3A)-N(1)	107.7(7)

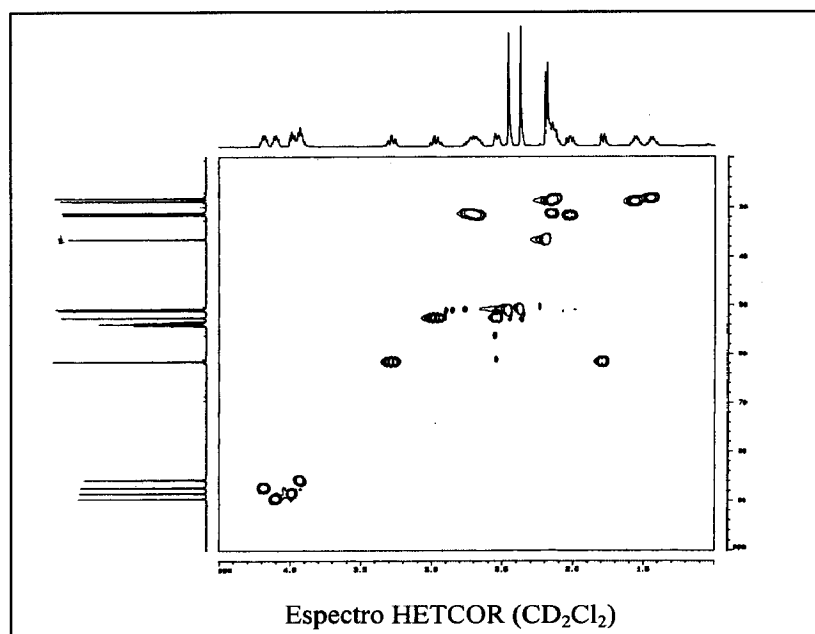
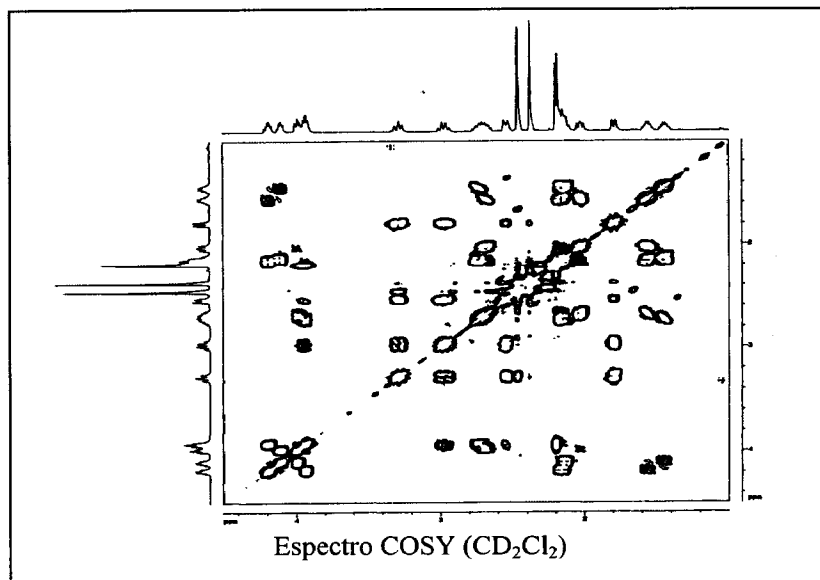
Tabla XIV Algunas distancias y ángulos de enlace del complejo 6

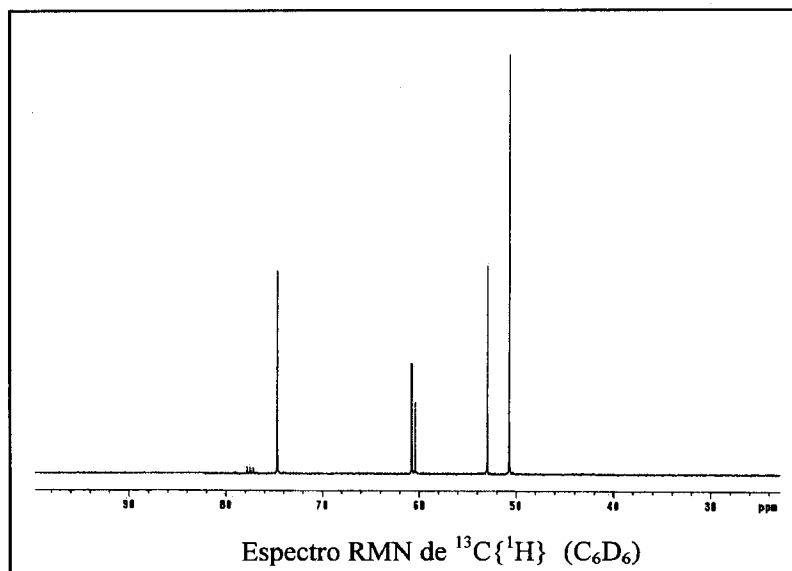
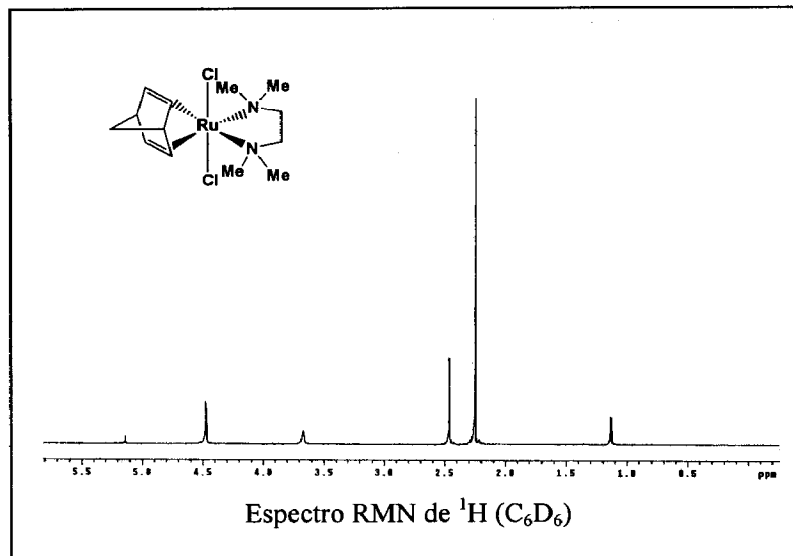
Distancias de enlace (Å)			
Ru(1)-N(1)	2.1954(18)	Ru(1)-C(6)	2.231(2)
Ru(1)-C(5)	2.229(2)	N(1)-C(2)	1.504(3)
Ru(1)-Cl(1)	2.4664(14)	C(2)-C(3)	1.539(4)
N(1)-C(1)	1.493(3)	C(7)-C(6)	1.545(4)
Ángulos de enlace (°)			
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	159.19(9)	C(1)-N(1)-Ru(1)	107.12(14)
N(1)-Ru(1)-C(6)	93.62(9)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.37(9)
N(1)-Ru(1)-C(5)	159.99(9)	N(2)-Ru(1)-Cl(1)	80.98(6)
C(5)-C(6)-Ru(1)	71.61(14)	C(1)-N(1)-C(2)	111.99(19)

Tabla XV. Algunas distancias y ángulos de enlace del complejo 8

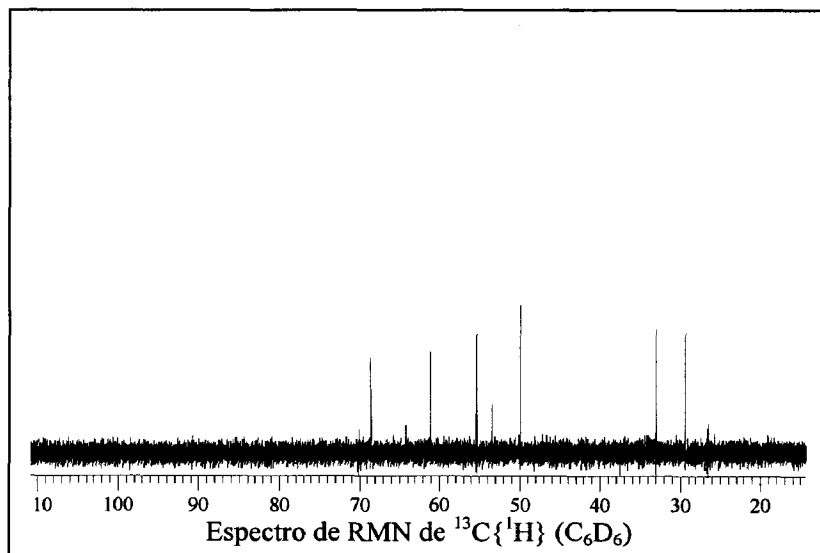
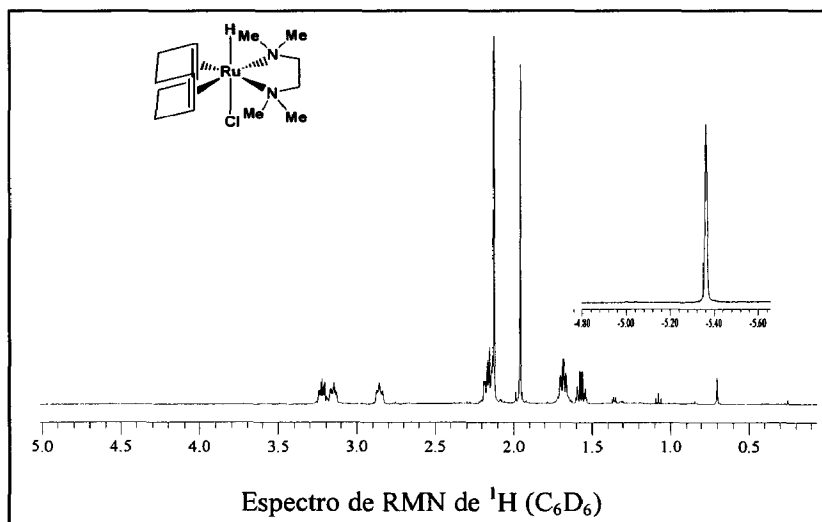
Distancias de enlace (Å)			
Ru(1)-C(13)	2.202(3)	N(1)-C(4)	1.485(4)
Ru(1)-C(10)	2.189(3)	N(1)-C(2)	1.503(4)
Ru(1)-C(9)	2.199(3)	N(1)-C(1)	1.491(4)
Ru(1)-C(12)	2.196(3)	N(2)-C(6)	1.474(5)
Ru(1)-N(1)	2.304(2)	N(2)-C(7)	1.456(5)
Ru(1)-N(2)	2.175(3)	C(11)-C(12)	1.528(6)
Ru(1)-Cl(2)	2.4441(19)	C(7)-C(8)	1.180(8)
Ru(1)-Cl(1)	2.4308 (18)	C(4)-C(5)	1.511(5)
Ángulos de enlace (°)			
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	164.73(11)	C(14)-C(15)-C(11)	93.2(2)
C(7)-N(2)-Ru(1)	122.6(3)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.20 (9)
C(10)-Ru(1)-N(2)	156.45(11)	N(2)-Ru(1)-Cl(2)	79.42(9)
C(12)-Ru(1)-N(2)	102.92(16)	N(1)-C(2)-C(3)	116.2(3)
C(6)-N(2)-Ru(1)	107.8(2)	C(9)-C(14)-C(15)	100.7(3)

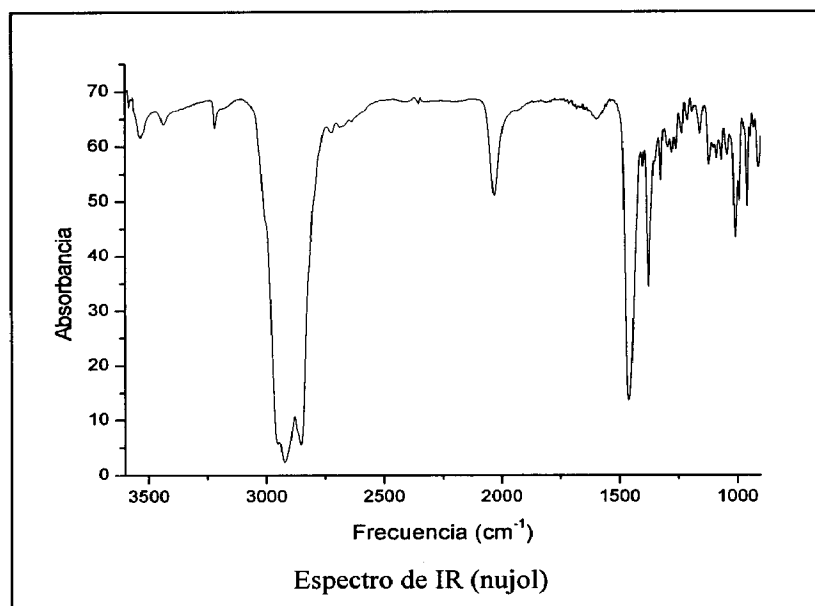
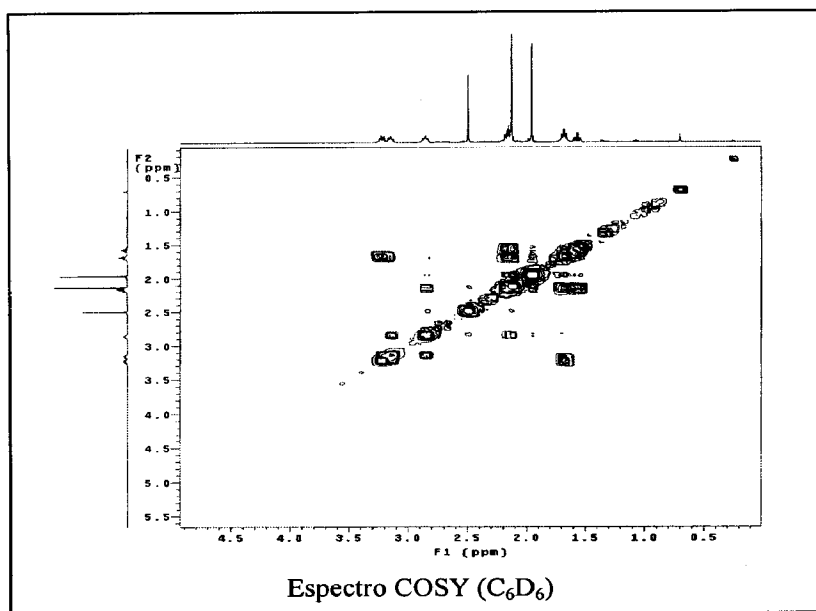
Espectros del complejo *cis*-[RuCl₂(cod)(tmeda)], **1a**



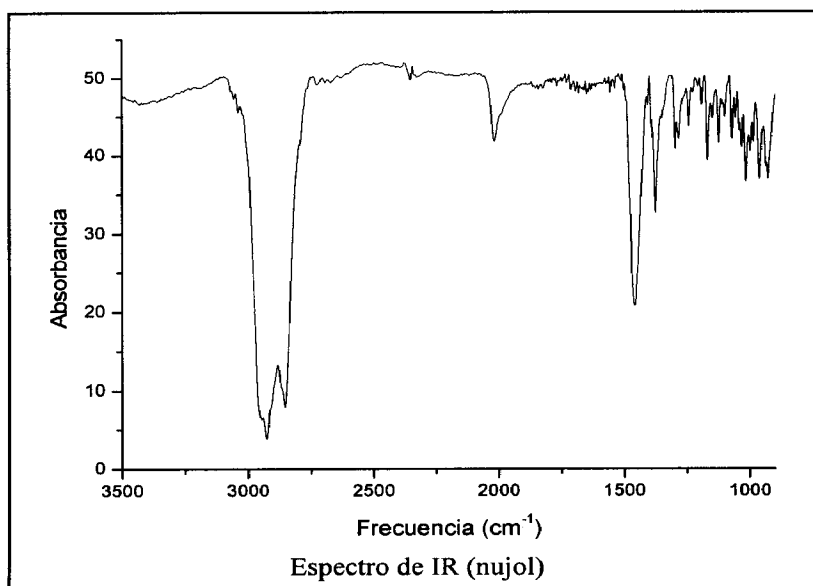
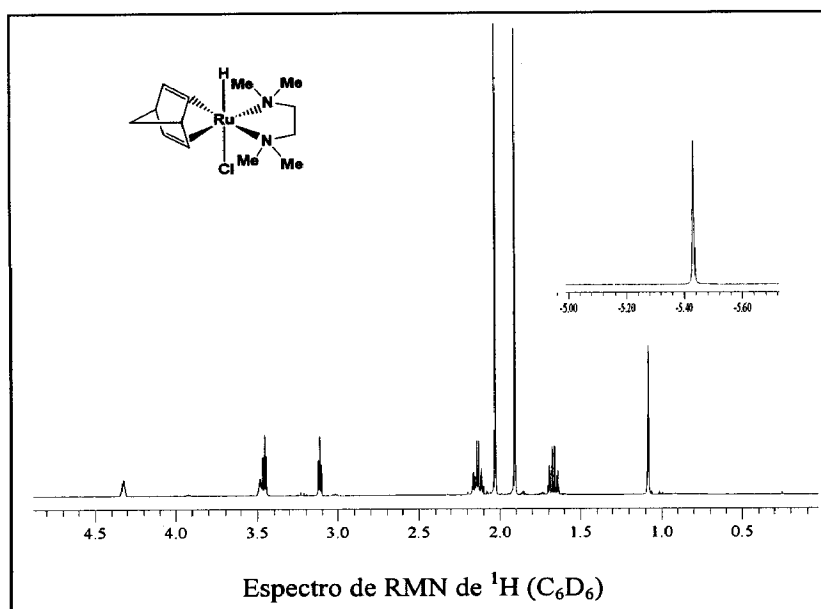
Espectros del complejo *trans*-[RuCl₂(nbd)(tmeda)], 2

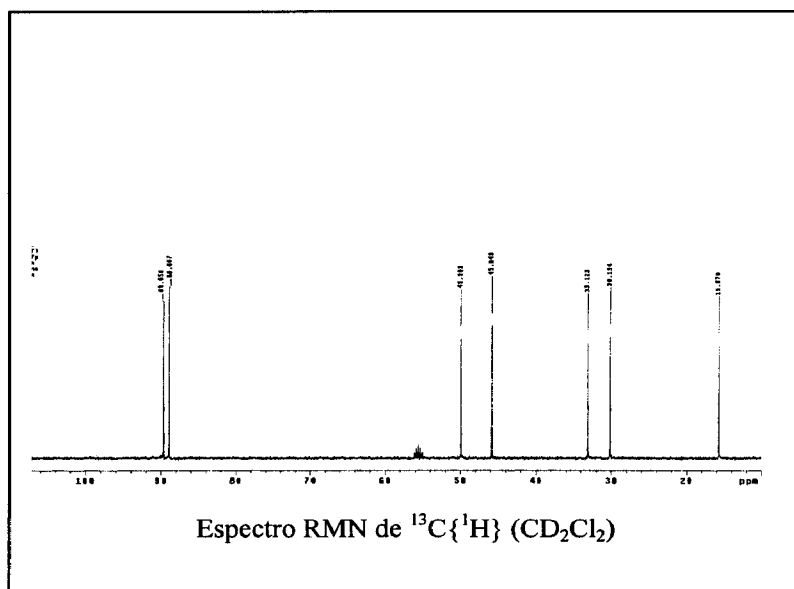
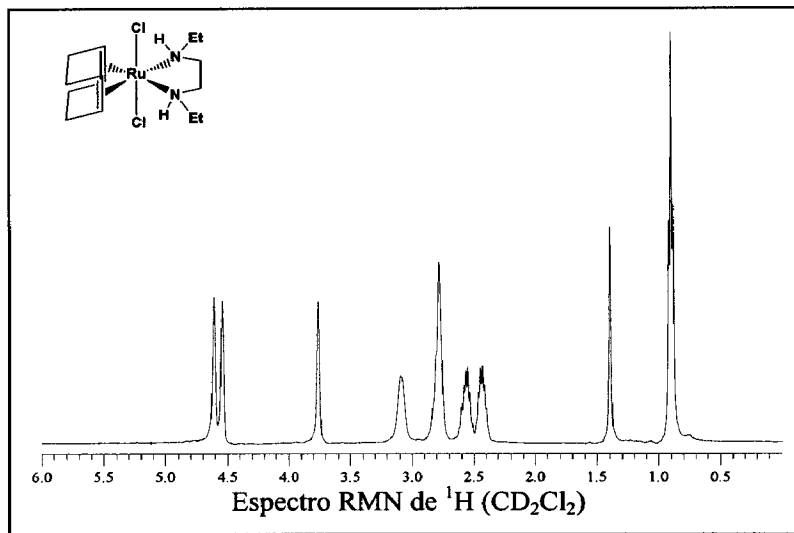
Espectros del complejo *trans*-[RuHCl(cod)(tmeda)], 3b



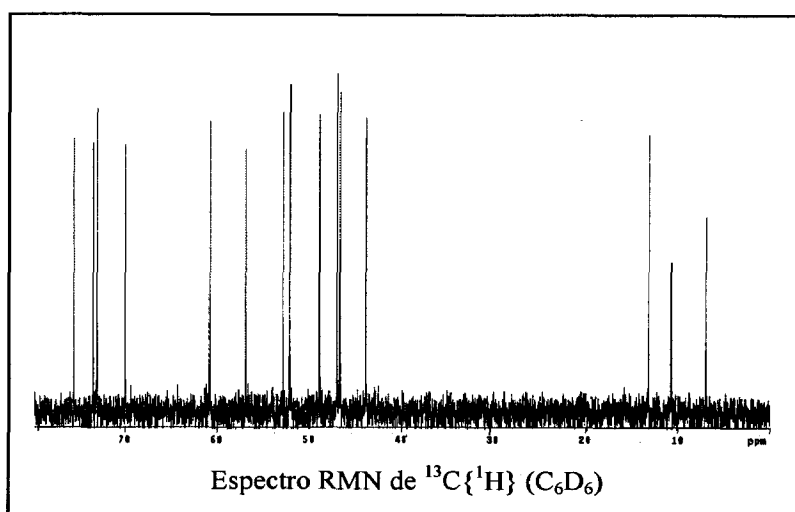
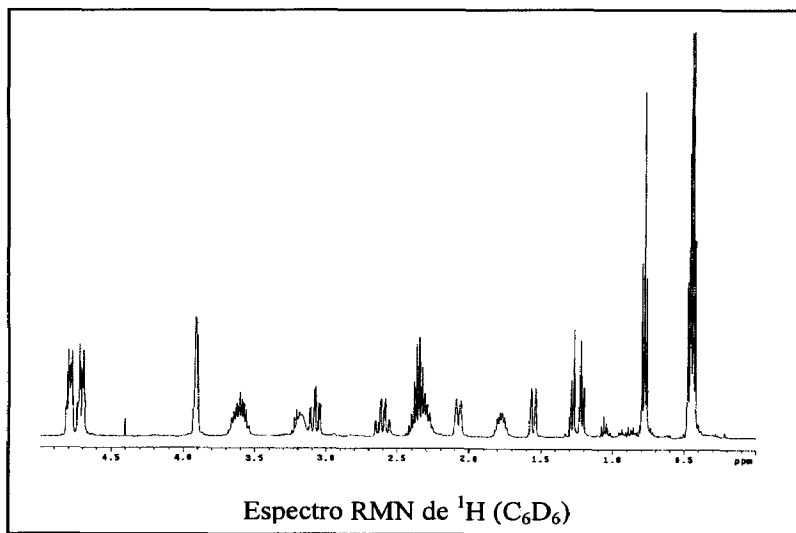


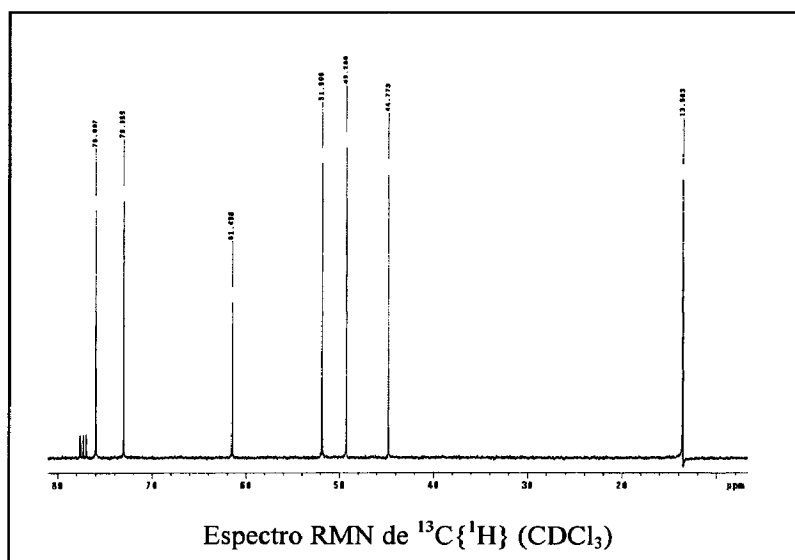
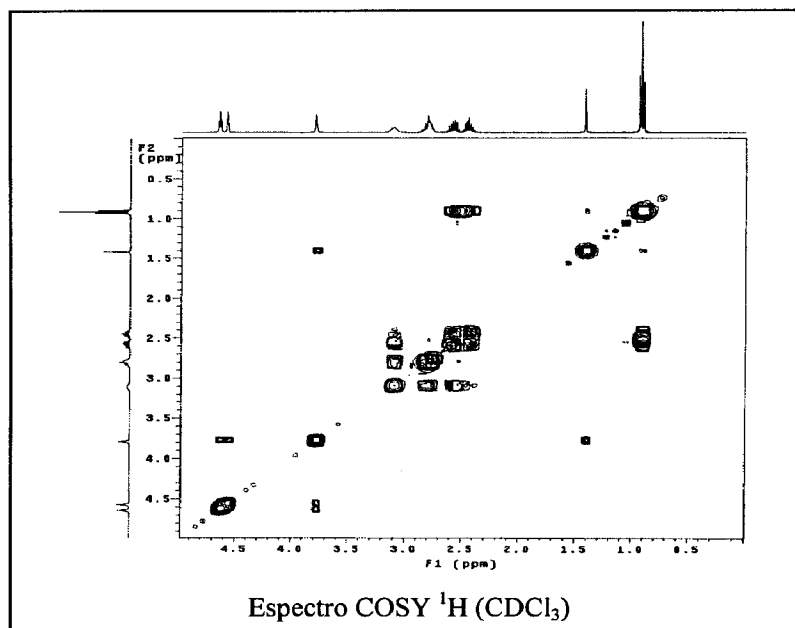
Espectros del complejo *trans*-[RuHCl(nbd)(tmeda)], 4b



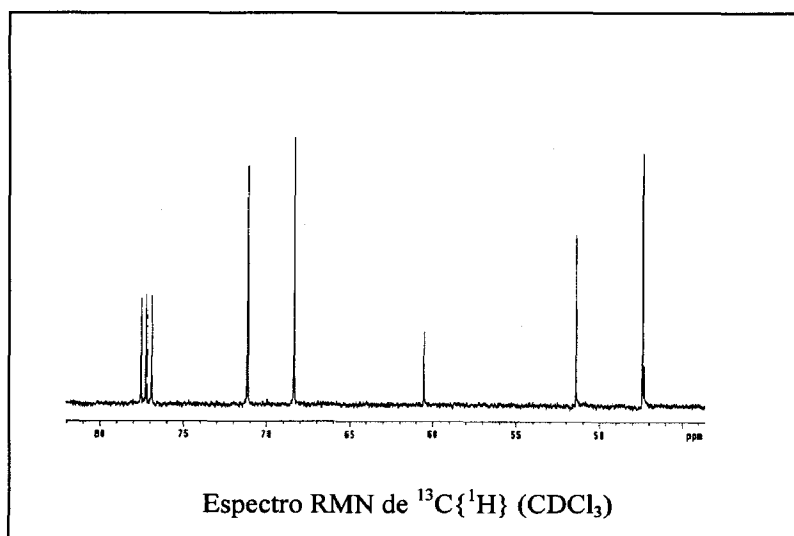
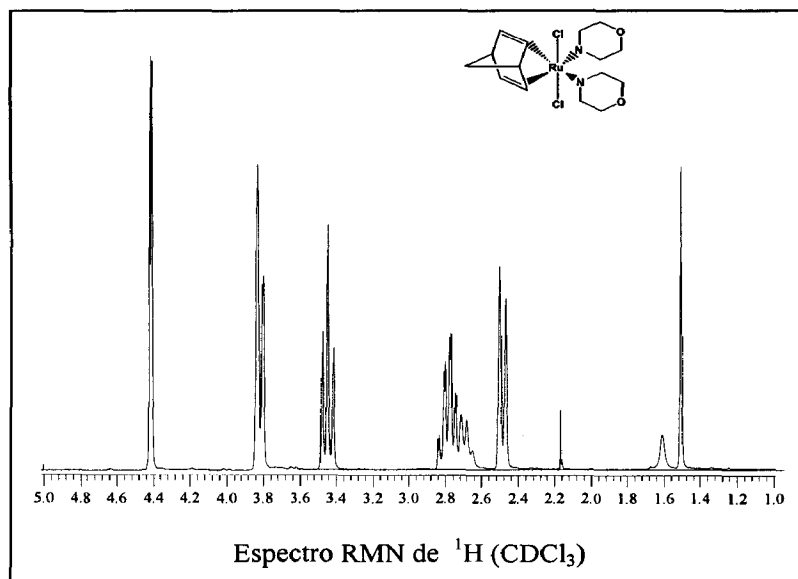
Espectros del complejo *trans*-[RuCl(cod)(EtHNCH₂CH₂NHEt)], 6

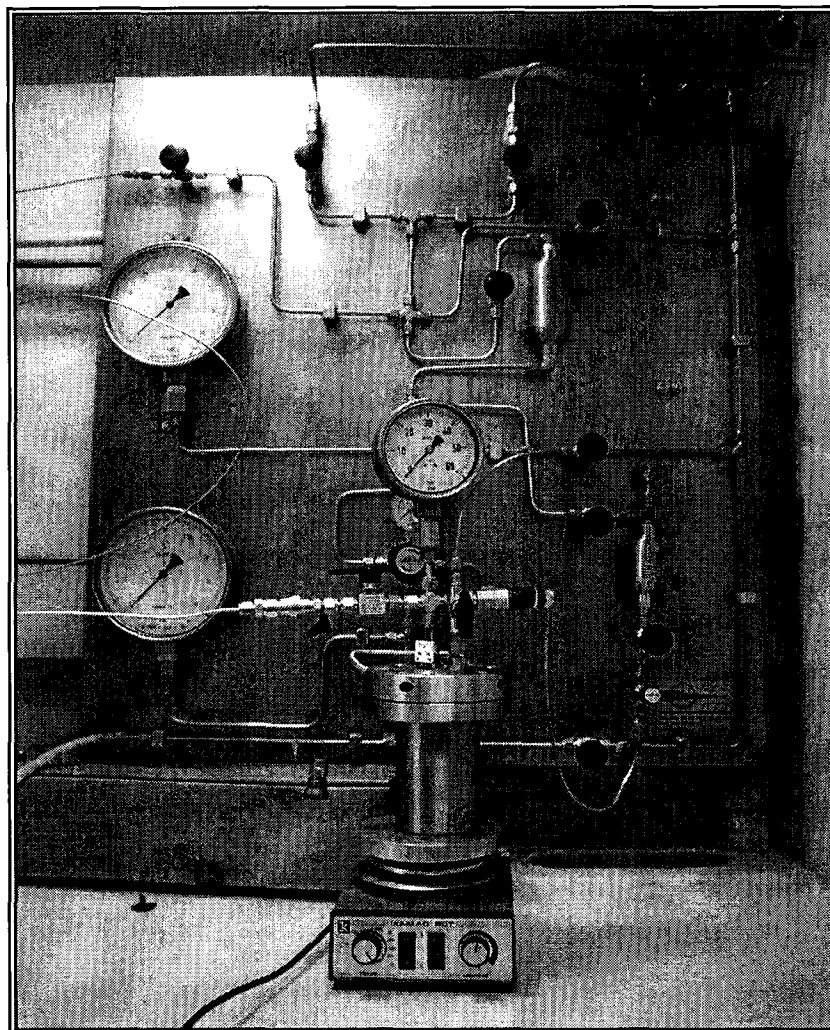
Espectros del complejo *trans*-[RuCl(nbd)(Et₂CH₂CH₂NHEt)], 7



Espectros del complejo *trans*-[RuCl(nbd)(EtHCH₂CH₂NHEt)], 8

Espectros del complejo *trans*-[RuCl(nbd)(morfolina)₂], 9





Reactor de presión empleado en las reacciones de hidrogenación de cetonas

V-BIBLIOGRAFÍA

V- BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Togni, A.; Venanzi, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159. (c) Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Jacobsen, E.; Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*: Springer-Verlag, 1999.
2. (a) Johnson, L. K.; Killian, C. M.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414. (b) Ittel, S. D.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1169.
3. Sheldon, R. A. *Chirotechnology: Industrial synthesis of optically pure compounds*; Dekker M: New York, 1993.
4. ter Halle, R.; Colasson, B.; Schulz, E.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643.
5. (a) Pfaltz, A. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189. (b) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
6. Gosh, A. K.; Mathivanan, A.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.
7. Cotton, F. A.; Wilkinson G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1999, pág. 1014.
8. (a) Juris, A.; Balzani V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85. (b) Venturi, M.; Credi, A.; Balzani, V. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *186*, 233.
9. (a) Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159. (b) Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 347.

10. Bock, C. R.; Connor, J. A.; Gutiérrez, A. R.; Meyer, T. J.; Whitten, D. G.; Sullivan, B. P.; Nagel, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4815.
11. (a) O'Reilly, F.; Kelly, J. Kirsch-De Mesmaeker, A. *Chem. Commun.* **1996**, 1013. (b) Ho, P. K.-K.; Cheung, K.-K. Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1996**, 1197. (c) Harriman, A.; Ziessel, R. *Chem. Commun.* **1996**, 1707. (d) Wärnmark, K.; Thomas, J. A.; Heyke, O.; Lehn, J.-M. *Chem Commun.* **1996**, 701. (e) Coe, B. J.; Meyer, T. J.; White, P. S. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 593.
12. Noble, B.; Peacock, R. D. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1616.
13. (a) Haukka, M.; Venäläinen, T.; Kallinen, M.; Pakkanen, T. A. *J. Mol. Catal.* **1998**, *136*, 127. (b) Ishida, M.; Tanaka, K.; Tanaka, T. *Organometallics* **1987**, *6*, 181. (c) Lehn, J. M.; Ziessel, R.; J. *Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 157. (d) Collomb-Dunnand-Sauthier, M.-N.; Deronzier, A.; Ziessel, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 189. (e) Collomb-Dunnand-Sauthier, M.-N.; Deronzier, A.; Ziessel, R. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2961.
14. Hidai, M.; Mizobe, Y. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1115.
15. Spencer, A. *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G.; Gillard, R. D.; McCleverty, J. A.; Eds.: Pergamon Oxford, 1987, Vol. 6, pág. 229.
16. (a) Lane, B. C.; Lester, J. E.; Basolo, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1618. (b) Mahoney, D. F.; Beattie, J. K. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2561. (c) Diamond, S. E.; Tom, G. M.; Taube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2661. (d) Keene, F. R.; Salmon, D. J.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1884. (e) Brown, G. M.; Weaver, T. R.; Keene, F. R.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 190. (f) Keene, F. R.; Ridd, M. J.; Snow, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *15*, 190. (g) Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2981. (h) Yamaguchi, M.; Machiguchi, K.; Mori,

- T.; Kikuchi, K.; Ikemoto, I.; Yamagishi, T. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 143.
17. (a) Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Hirishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 613. (b) Bailey, A. J.; James, B. R. *Chem. Commun.* **1996**, 2343.
18. Wong, K.-Y.; Che, C.-M.; Li, C.-K.; Chiu, W.-H.; Zhou, Z.-Y.; Mak, T. C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 754.
19. (a) Abel, E. W.; Bennett, M. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3178. (b) Manoli, J. M.; Gaughan, A. P., Jr. Ibers, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 247. (c) Potvin, C.; Pannetier, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 783. (d) Potvin, C.; Manoli, J. M.; Pannetier, G.; Chevalier, R.; Platzer, N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 273.
20. (a) Potvin, C.; Manoli, J. M.; Pannetier, G.; Chevalier, R. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146*, 57. (b) Potvin, C.; Manoli, J.-M.; Pannetier, G.; Platzer, N. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *219*, 115.
21. (a) Akotsi, O. M.; Metera, K.; Reid, R. D.; McDonald, R.; Bergens, S. H. *Chirality* **2000**, *12*, 514. (b) Leong, C. G.; Akotsi, O. M.; Ferguson, M. J.; Bergens, S. H. *Chem. Commun.* **2003**, 750. (d) Morris, J. *Org.*
22. Yang, S.-M.; Cheng, W.-C.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 227.
23. Crabtree, R. H.; Pearman, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 325.
24. (a) Gemel, C.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1997**, *16*, 5601. (b) Gemel, C.; Sapunov, V. N.; Mereiter, K.; Ferencic, M.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *286*, 114. (c) Gemel, C.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G.; Mauthner, K.; Kirchner, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593*, 342.

25. (a) Laine, R. M. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1983**, *25*, 459. (b) Ho, T. C. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1988**, *30*, 117. (c) Topsøe, B. S.; Clausen, B. S.; Masoth, F. E. *Catalysis Science and Technology*; Anderson, J. R.; Boudart, M., Eds.; Springer-Verlag: New York, 1996, Vol. 11.
26. (a) Murahashi, S.-I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443. (b) Bhakta, M. N.; Wimalasena, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1844.
27. (a) Bonanno, J. B.; Henry, T. P.; Neithamer, D. R.; Wolczanski, P. T.; Lobkovsky, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5132. (b) Gray, S. D.; Weller, K. J.; Bruck, M. A.; Briggs, P. M. Wigley, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10678. (c) Weller, K. J.; Gray, S. D.; Briggs, P. M. Wigley, D. E. *Organometallics*. **1995**, *14*, 5588. (d) Kleckley, J. L.; Bennett, P. T.; Wolczanski, P. T.; Lobkovsky, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 247. (e) Tayebani, M.; Gambarotta, S.; Yap, G. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3002.
28. (a) Hiraki, A.; Matsunaga, T.; Kawano, H. *Organometallics* **1994**, *13*, 1878. (b) Aresta, M.; Quaranta, E.; Dibenedetto, A.; Giannoccaro, P.; Tommasi, I.; Lafranchi, M.; Tiripicchio, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 834. (c) Jang, H.-S.; Jun, C.-H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1999**, *20*, 30.
29. (a) Laine, R. M.; Thomas, D. W.; Cary, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1763. (b) Adams, R. D.; Chen, G. *Organometallics* **1992**, *11*, 3510. (c) Adams, R. D.; Chen, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 2070. (d) Kabir, S. E.; Day, M.; Irving, M.; McPhillips, T.; Minassian, H.; Rosenberg, E.; Hardcastle, K. I. *Organometallics* **1991**, *10*, 3397.
30. (a) Khai, B. T.; Concilio, C.; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 249. (b) Khai, B. T.; Concilio, C.; Porzi, G. *J. Org.*

- Chem.* **1981**, *46*, 1759. (c) Arceli, A.; Khai, B. T.; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *231*, C31. (d) Jung, C. W.; Fellmann, J. D.; Garrou, P. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1042.
31. (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *295*, 274. (b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
32. (a) Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596. (b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187. (c) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
33. (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675. (b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417. (c) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1703. (d) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 41.
34. (a) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1493.
35. (a) Gemel, C.; Trimmel, G.; Slugovc, C.; Kremel, S.; Mereiter, K.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 398.
36. (a) Albers, M. O.; Robinson, D. J.; Caspar, J. V.; Shaver, A.; Singleton, E. *Organometallics* **1986**, *5*, 2199. (b) Fagan, P. J.; Maloney, W. S.; Calabrese, J. C.; Williams, I. D. *Organometallics* **1990**, *9*, 1843.
37. Braunstein, P.; Graiff, C.; Naud, F.; Pfaltz, A.; Tiripicchio, A. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4468.
38. (a) Stoop, R. M.; Bauer, C.; Setz, P.; Wörle, M.; Wong, T. Y. H.; Mezzetti, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5691. (b) Abbenhuis, R.

- A. T. M.; del Río, I.; Bergshoef, M.; Boersma, J.; Veldman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1749.
39. Davies, S. C.; Leigh, J. G.; Sanders, R. J.; de Souza, J. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1981.
40. Fogg, D. E.; James, B. R. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2557.
41. Chatt, J.; Leigh, G. J.; Paske, R. *J. Chem. Soc. A.* **1969**, 854.
42. (a) Gangrly, S.; Roundhill, D. M. *Polyhedron* **1990**, *9*, 2517. b) Belani, R. M.; James, B. R.; Dolphin, D.; Rettig, S. *J. Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2072.
43. (a) Carmona, D.; Lahoz, F. J.; Atencio, R.; Oro, L. A.; Lameta, M. P.; Viguri, F.; San José, E.; Vega, C.; Reyes, J.; Joó, F.; Kaltró, A.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1544. (b) Hartmann, R.; Chen. *P. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3581.
44. (a) Leong, C. G.; Akotsi, O. M.; Ferguson, M. J.; Bergens, S. H. *Chem. Commun.* **2003**, 750. (b) Doherty, S.; Newman, C. R.; Hardacre, C.; Nienwenhuyzen, M.; Knight, J. G. *Organometallics* **2003**, *22*, 1452. (c) Crochet, P.; Gimeno, J.; García-Grande, S.; Borge, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 4369. (d) Cuervo, D.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 425.
45. Amoroso, D.; Yap, G. P. A.; Fogg, D. C. *Organometallics* **2002**, *21*, 3335.
46. (a) Rashid-Abdur, K.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2655. (b) Aranyos, A.; Csjernyik, G.; Szabó, K.; Bäckwall, J-E. *Chem. Commun.* **1999**, 351.
47. Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry*: Plenum Press, New York, 1990.
48. a) Albers, M. O.; Singleton, O.; Yates, J. C. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 250. (b) Albers, M. O.; Ashworth, T. V.; Singleton, E. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 250.

CAPÍTULO 2

Reacciones de inserción de carbenos en enlaces
X-H (X=C, N, O) catalizadas por complejos de
Cu(I) con ligandos de tipo homoescorpionato

I-INTRODUCCIÓN

I-1 Descomposición catalítica de diazocompuestos catalizada por complejos de Cu(I) con ligandos de tipo homoescorpionato

I-2 Reacciones de inserción de compuestos diazocarbonílicos en enlaces X-H

I-3 Reacciones de adición de diazocompuestos a sustratos aromáticos

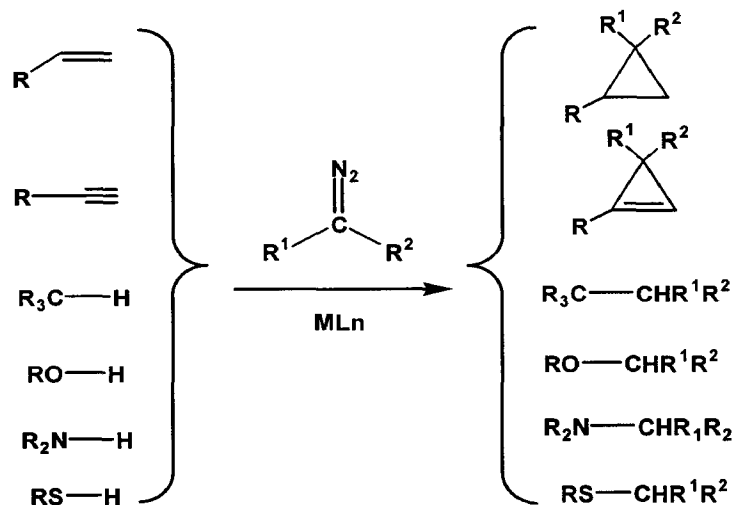
I-1 Descomposición catalítica de diazocompuestos mediante complejos de metales de transición

1.1 Generalidades

La descomposición catalítica de diazocompuestos en presencia de algunos metales de transición fue descubierta por Silberrad y Roy en 1906.¹ Los primeros catalizadores empleados fueron el sulfato de cobre y el cobre-bronce. Su uso conllevó la obtención de ciertos productos con unas selectividades distintas de las obtenidas anteriormente mediante la descomposición térmica o fotoquímica de los diazocompuestos.¹⁻⁵ Estos resultados impulsaron el inicio de numerosas investigaciones que permitieron el desarrollo de nuevos catalizadores metálicos, los cuales han convertido la reacción de descomposición de diazocompuestos en una herramienta muy útil, aún en la actualidad, en Síntesis Orgánica.

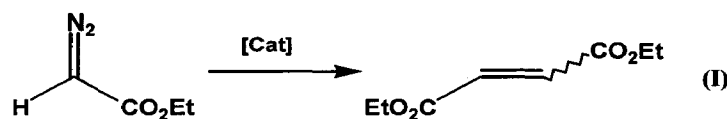
La transferencia de un fragmento carbénico “CR₂” desde un diazocompuesto puede efectuarse hacia un número de sustancias bastante amplio, a la vez que de muy distinta naturaleza, como olefinas, alquinos, hidrocarburos, alcoholes, aminas, tioles, éteres, etc. El Esquema I muestra algunos ejemplos de tales reacciones. En una primera aproximación, éstas pueden clasificarse en dos grandes grupos: reacciones de adición, en las que el fragmento carbénico se acopla a una molécula insaturada, y reacciones de inserción, cuando tal unidad CR₂ se introduce en un enlace X-H. Así, la reacción con olefinas y alquinos pertenece al primer grupo y conduce, respectivamente, a la formación de ciclopropanos y ciclopropenos, mientras que en el caso de hidrocarburos se originan moléculas derivadas de la inserción del carbeno en el enlace C-H. La reacción análoga con enlaces X-H de aminas, alcoholes o tioles conducen a los correspondientes derivados que se muestran en el Esquema I. Existen

otros tipos de reacciones no incluidas en dicho Esquema como por ejemplo, la adición del carbeno a moléculas aromáticas o a sustratos que poseen heteroátomos con pares de electrones disponibles para la formación de iluros, entre otras.



Esquema I. Algunas reacciones de diazocompuestos catalizadas por metales de transición.

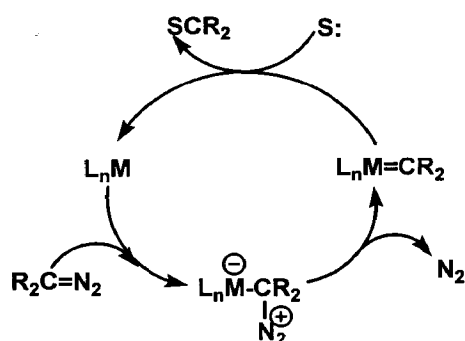
Los complejos de los metales de transición, ML_n , que catalizan la transferencia del grupo carbeno a los sustratos orgánicos suelen también inducir la dimerización del diazocompuesto de partida (ec. I), una transformación no deseada y que consume el reactivo de forma no productiva. Así, por ejemplo, el diazoacetato de etilo (en adelante, EDA), el reactivo más empleado en este tipo de trabajos, y que incluso se utiliza en procesos industriales, sufre una reacción de acoplamiento para dar fumarato y/o maleato de dietilo en presencia de tales catalizadores:



Dicha reacción puede ser evitada, en parte, mediante el empleo de dispositivos de adición lenta que permiten añadir el diazocompuesto de forma controlada sobre una disolución que contiene el catalizador y el sustrato orgánico.

1.2 Mecanismo de la descomposición catalítica de diazocompuestos.

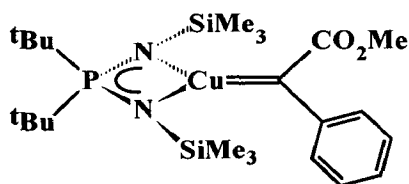
Los complejos de los metales de transición que catalizan la descomposición de diazocompuestos presentan, en la mayoría de los casos, un comportamiento ácido de tipo Lewis. Además, su actividad catalítica depende de la existencia o disponibilidad de vacantes de coordinación en el complejo metálico.^{6,7} En el Esquema II se muestra el mecanismo comúnmente aceptado para la descomposición catalítica de estos reactivos.⁸ En primer lugar, se propone la adición electrofílica del



Esquema II. Mecanismo de descomposición de diazocompuestos

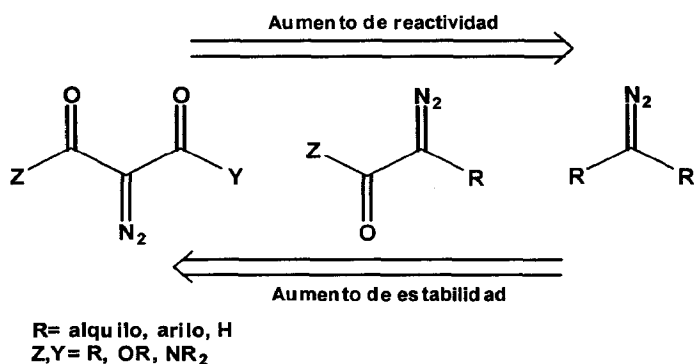
catalizador sobre el diazocompuesto, generándose de esta forma un carbeno metálico y liberándose una molécula de nitrógeno. El siguiente paso consiste en la transferencia de dicho carbeno, que presenta un marcado carácter electrofílico, a un sustrato nucleofílico (S:), regenerándose la especie catalíticamente activa y cerrándose así el ciclo catalítico. Estudios cinéticos recientes han demostrado que en el caso de

la descomposición de diazocetonas mediante complejos de rodio (II),^{9a} o en el de ciclopropanación de olefinas por complejos de Cu(I),^{9b} el paso determinante de la velocidad del proceso global corresponde a la formación del carbeno metálico intermedio. Tan sólo en una ocasión se ha descrito la detección de una especie de esta naturaleza (A) durante un ciclo catalítico.^{9c}



A

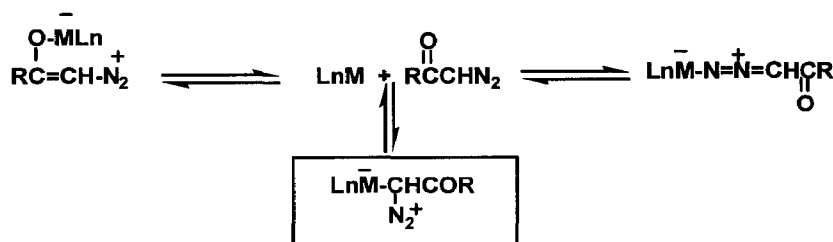
Otro aspecto a tener en cuenta es la naturaleza del diazocompuesto, puesto que de ella dependerá tanto la reactividad del mismo frente al catalizador, como su estabilidad. Así por ejemplo los diazocompuestos que poseen dos grupos carbonilo en las posiciones contiguas (α) al carbono que soporta el grupo dinitrógeno son más estables frente a la reacción de descomposición que aquellos que presentan un único grupo carbonilo.⁷ Por otra parte, los diazoésteres suelen ser más estables que las diazocetonas, y las diazoamidas más estables que los diazoésteres (Esquema III). Esta tendencia general puede



Esquema III. Estabilidad y reactividad relativa de algunos diazocompuestos

ser utilizada a la hora de determinar las condiciones de reacción necesarias para generar un carbeno metálico. Los diazoacetatos, en presencia de complejos de metales de transición, liberan nitrógeno a temperatura ambiente o incluso a temperaturas inferiores, mientras que los diazoacetatos y los diazomalonatos requieren temperaturas más elevadas.

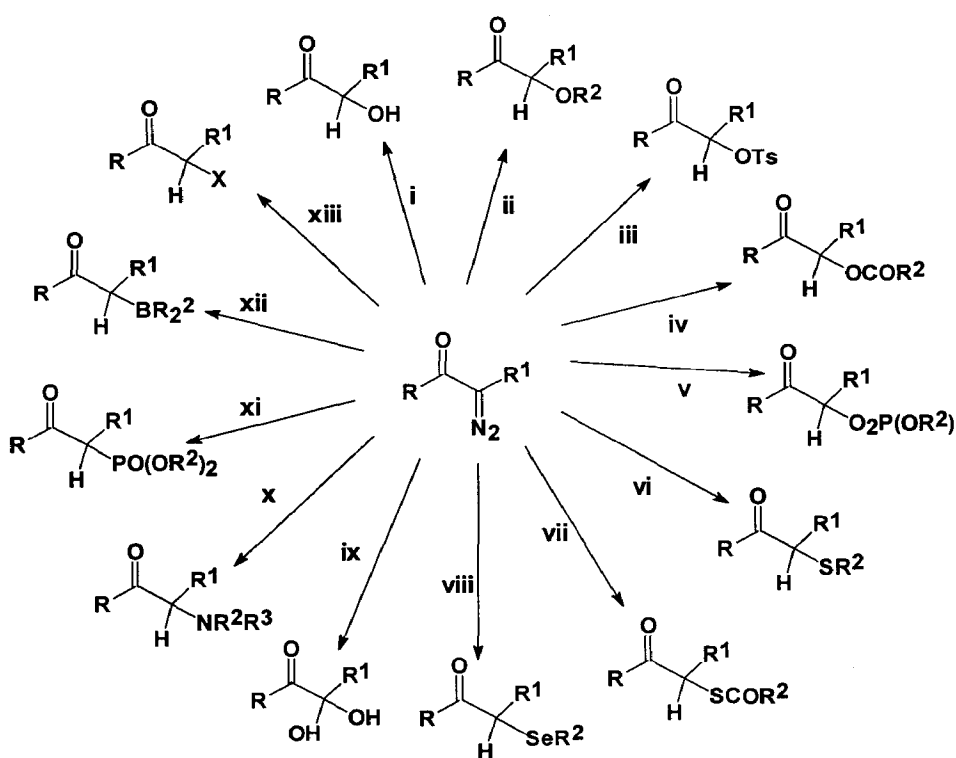
Los reactivos que más se emplean en las reacciones de descomposición catalizada por metales de transición son los diazocarbonilos. A pesar de que estos compuestos poseen tres grupos donadores que potencialmente pueden coordinarse al centro metálico, (Esquema IV), sólo aquella forma resonante que permite la posterior generación de un enlace metal-carbono conduce a la reacción de transferencia,¹⁰ mientras que las otras dos inhiben, en cierta medida, la reacción de descomposición.



Esquema IV

I-2 Reacciones de inserción de diazocarbonil compuestos en enlaces X-H

Los carbenos metálicos generados in situ por reacción de diazocompuestos en presencia de algunos metales de transición han sido ampliamente utilizados en reacciones de inserción en los enlaces X-H (X = N, O, P, S, y halógenos) de distintos sustratos orgánicos. En el Esquema V se muestran los ejemplos ya descritos en la bibliografía de este tipo de reacciones.

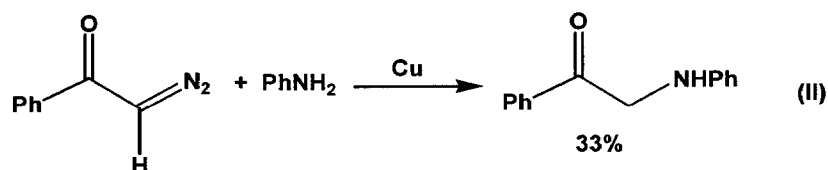


Esquema V. i. H_2O ; ii. R^2OH ; iii. TsOH ; iv. $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$; v. $(\text{R}^2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$; vi. R^2SH ; vii. R^2COSH , viii. R^2SeH ; ix. H_2O_2 ; x. $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$; xi. $(\text{R}^2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$; xii. R^2_3B ; xiii. H-X (X= halógeno).

Los mecanismos propuestos para estas transformaciones son muy similares. Dichos procesos transcurren en varias etapas en las que el complejo metálico desempeña un papel importante en la generación de las especies carbénicas.⁸ Jorgensen¹¹ y Kirmse¹² han publicado estudios detallados del mecanismo de las reacciones de inserción en enlaces O-H de diazocompuestos, centrándose muy especialmente en los factores que determinan la reactividad del carbeno intermedio.

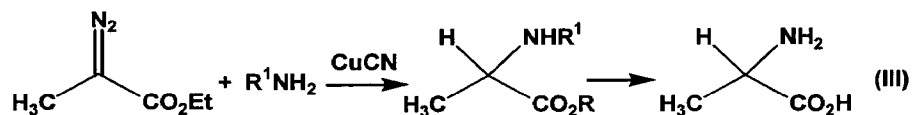
2-1 Reacciones de inserción en enlaces N-H

La reacción de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H como ruta sintética de derivados de α -aminoácidos despertó el interés de muchos investigadores en 1978, año en el que los laboratorios Merck publicaron la síntesis de una β -lactama bicíclica empleando dicha metodología.¹³⁻¹⁵ Desde entonces, el catalizador más empleado en este tipo de reacciones ha sido el acetato de rodio, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, y alguno de sus derivados. No obstante, los primeros ejemplos descritos empleaban catalizadores basados en cobre. Yates¹⁶ introdujo el uso del cobre-bronce como catalizador en la descomposición de la diazoacetofenona en presencia de anilina o piperidina para obtener α -anilinoacetofenona y α -piperidinoacetofenona con rendimientos del 33% y 80% respectivamente (ec. II).

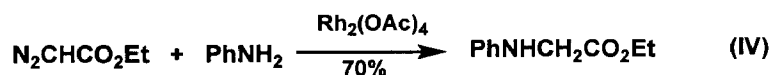


Más tarde, Saegusa y colaboradores¹⁷ describieron el uso de CuCN para la reacción de EDA y piperidina obteniendo un rendimiento del 72%, mientras Nicoud y Kagan¹⁸ también emplearon este compuesto

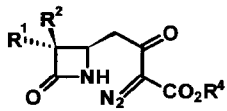
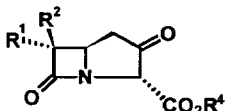
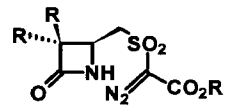
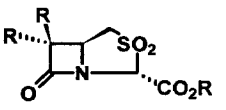
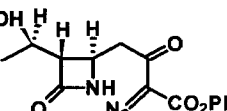
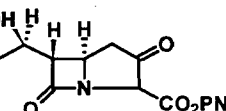
como catalizador en la conversión de aminas en derivados de la alanina con rendimientos del 50% (ec. III).



La introducción de catalizadores basados en rodio desplazó el uso del cobre como catalizador en estas reacciones debido a que aquél proporcionaba mejores rendimientos. En este sentido, en la reacción de inserción de EDA en el enlace N-H de la anilina catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ se obtuvieron rendimientos del 70%, mejorándose sustancialmente los alcanzados con catalizadores basados en Cu, próximos al 35% (ec. IV).¹⁹ Desde entonces, este complejo ha sido utilizado para inducir la inserción de diazocompuestos en el enlace N-H de aminas, de amidas,^{20,21} de β -lactamas²² y de carbamatos,²³ entre otros sustratos.

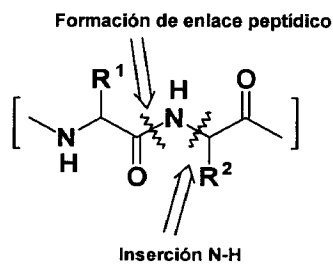


La aplicación del $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador ha sido descrita tanto para la reacción de inserción intramolecular como para la intermolecular. La versión intramolecular es mucho más útil desde el punto de vista sintético ya que permite la obtención de un gran número de heterociclos de gran interés farmacológico^{14,15} algunos de los cuales se muestran en el Esquema VI.

Diazocarbonilo	Producto	Cat / Disolvente
		Rh ₂ (OAc) ₄ / Tolueno
		Rh ₂ (OAc) ₄ / PhH, Q
		Rh ₂ (OAc) ₄ / PhH, Q

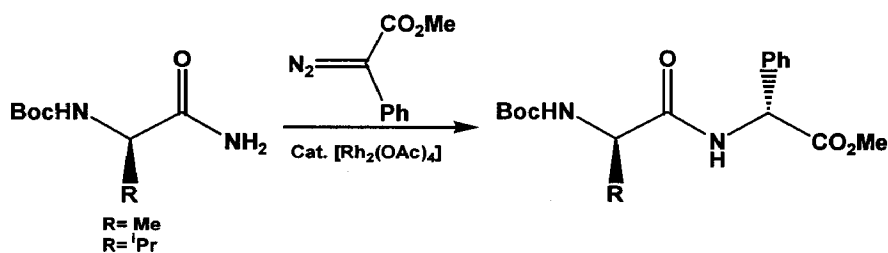
Esquema VI. Síntesis de β-lactamas cíclicas mediante la inserción intramolecular en enlaces N-H catalizadas por Rh(II)

Recientemente, el grupo de Moody²⁴ ha aplicado la capacidad catalítica del Rh₂(OAc)₄ en este tipo de reacciones en la formación de α-aminoácidos y ácidos α-aminofosfónicos, así como en la preparación de péptidos. Este hecho ha supuesto la aparición de una nueva metodología alternativa a la síntesis convencional de péptidos mediante la formación por esta vía del enlace C-N de tipo amida (Esquema VII).



Esquema VII. Desconexiones posibles para la síntesis de dipéptidos

De esta forma, a partir de los diazocompuestos adecuados y de las correspondientes amidas protegidas, se puede sintetizar una amplia gama de dipéptidos (Esquema VIII).

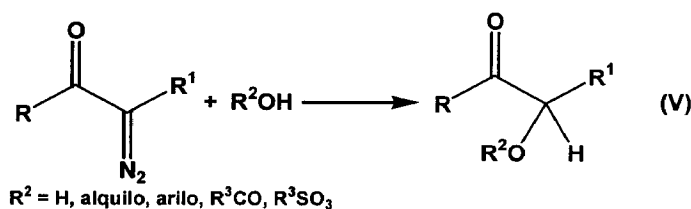


Esquema VIII. Síntesis de los dipéptidos Boc-Ala-Phg-OMe y Boc-Val-Phg-OMe. (Boc= *terc*-butoxicarbonil)

2.2 Reacciones de inserción en enlaces O-H

2.2.1. Alcoholes saturados.

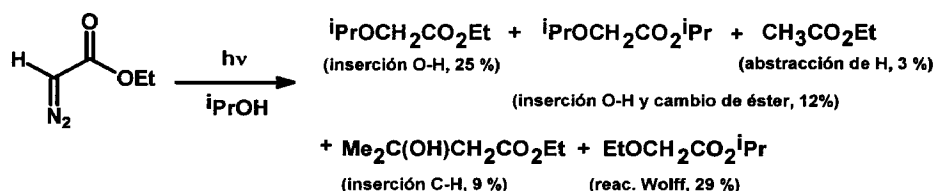
La descomposición catalítica de diazocompuestos en presencia de sustratos que poseen la función hidroxílica tiene como resultado la formación de un nuevo enlace C-O mediante la inserción del carbeno en el enlace O-H de dicho sustrato. A pesar de que estas reacciones tienen lugar con altos rendimientos, tan sólo recientemente han encontrado aplicaciones sintéticas importantes. Se han descrito ejemplos con diversas fuentes de grupos O-H, tales como agua, alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos (ec. V).



Las reacciones con alcoholes tienen especial interés debido a su aplicación en la síntesis asimétrica de 2-alcoxiconas y ésteres. Las

análogas con sustratos como el agua y/o fenoles, aunque menos importantes desde el punto de vista sintético, presentan muchos aspectos comunes desde el punto de vista mecanístico.²⁵

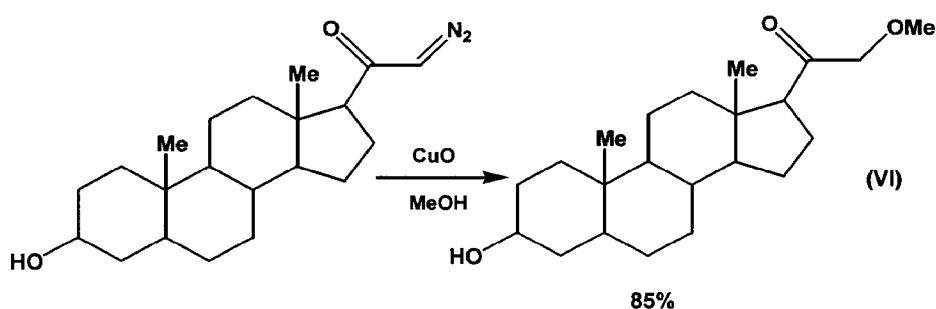
La descomposición de diazocompuestos en presencia de la función OH puede efectuarse bajo condiciones térmicas o fotoquímicas, así como en presencia de catalizadores de tipo ácido-base de Brönsted/Lewis o de catalizadores basados en complejos de los metales de transición. Los procesos térmicos o fotoquímicos tienen una utilidad sintética muy limitada debido a la existencia de reacciones colaterales, como la reacción de Wolff, que en muchos casos suele ser la reacción predominante. La reacción de Wolff consiste en la formación de una cetena a partir de un diazocompuesto. Suelen obtenerse mezclas complejas de productos, como por ejemplo en la reacción fotoquímica del EDA con 2-propanol (Esquema IX), en la cual, además de los productos de inserción en el enlace O-H (37%), se forman los productos de la reacción de Wolff (29%), de inserción en el enlace C-H (9%) y el producto de abstracción de hidrógeno (3%). Además, como resultado del proceso fotoquímico, se obtiene también un producto derivado de una transesterificación (12%).



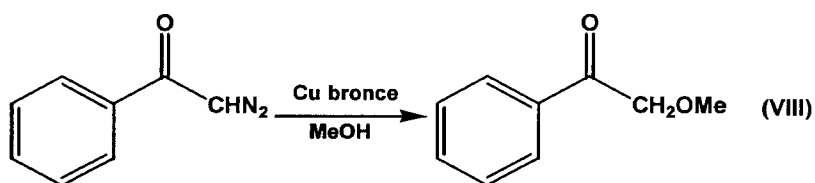
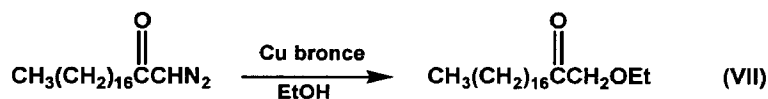
Esquema IX. Descomposición fotoquímica del EDA en 2-propanol

Los trabajos descritos en la bibliografía sugieren que, en general, los catalizadores basados en metales de transición ofrecen grandes ventajas sobre los de tipo ácido-base de Brönsted/Lewis, sobre todo en relación con la quimiospecificidad y eficacia del proceso. Los primeros

ejemplos de inserción catalítica de diazocompuestos en el enlace O-H hacían uso de catalizadores de cobre. Concretamente, la reacción de síntesis de α -metoxicetonas a partir diazocetonas constituye el primer ejemplo de inserción de diazocompuestos en este tipo de enlaces catalizado por cobre, (ec.VI).²⁶ Cuando esta misma reacción se realiza en presencia de óxido de plata se obtienen únicamente los productos derivados de la reacción de Wolff.

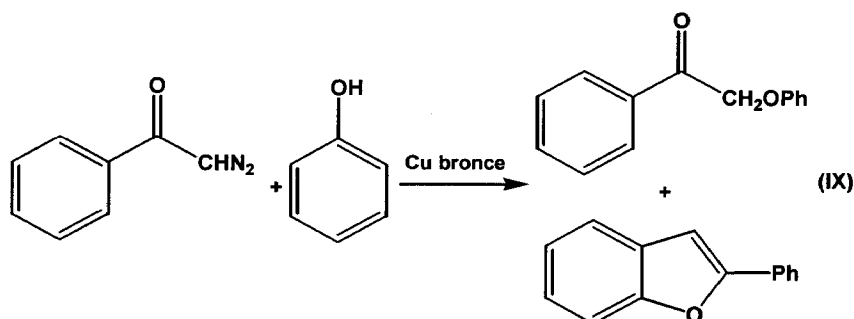


Basándose en estas reacciones descritas por Casanova y Reichstein en 1950, Yates¹⁶ realizó el primer estudio detallado de la reacción de inserción de dos diazoacetonas, la 1-diazo-2-nonadecanona (ec. VII) y la α -diazacetofenona (ec. VIII), en los enlaces O-H de alcoholes empleando cobre-bronce como catalizador. Cuando los sustratos utilizados fueron metanol, etanol, *terc*-butanol y hexanol, se obtuvieron

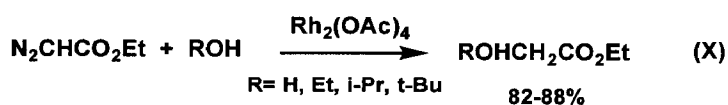


las correspondientes α -alcoxicetonas como productos mayoritarios, aunque con bajos rendimientos. Yates también estudió la reactividad del fenol en este tipo de transformaciones (ec. IX), observando la formación

de la α -fenoxiacetofenona a partir de la α -diazocetofenona con un rendimiento del 63% aunque en este caso, se obtenía como subproducto de la reacción el 2-fenilbenzofurano (23%). La formación de este último podría explicarse como el resultado de una orto-alkilación del fenol por la diazocetona, seguida de una deshidratación intramolecular con formación del ciclo, bien *in situ* o durante el proceso de extracción.

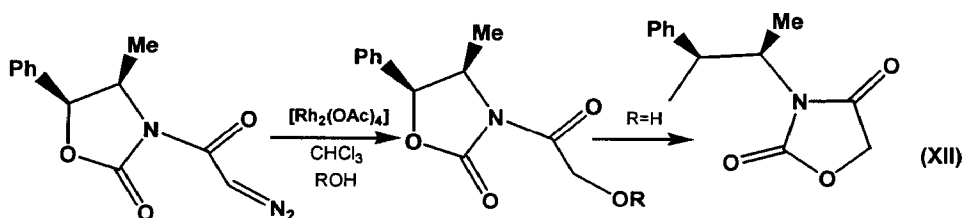
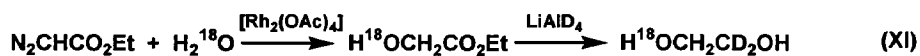


Uno de los primeros estudios publicados por el grupo belga de Noels y Teysse sobre las capacidades catalíticas de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en las reacciones de descomposición de diazoésteres se realizó con agua y alcoholes como sustratos.²⁷ En este trabajo demostraron que el acetato de rodio catalizaba la descomposición de EDA, de manera efectiva, en presencia de agua o alcoholes, obteniéndose los correspondientes α -hidroxi y α -alcoxiacetatos (ec. X). Poco después, observaron que el acetato de Rh(II) catalizaba la inserción del EDA en el enlace O-H del



fenol para dar el etilfenoxiacetato con un rendimiento del 90%.²⁸ En el caso de los alcoholes más volátiles y asequibles, la reacción se llevaba a cabo utilizando el propio alcohol como disolvente. Sin embargo, en otros casos, debido a las propiedades físicas del alcohol o a su elevado coste, éste se usaba en cantidades estequiométricas disuelto en disolventes como

diclorometano, benceno o éter dietílico. Las ecuaciones XI y XII muestran dos ejemplos de inserción intermolecular en enlaces O-H catalizadas por complejos de rodio. En el primero de ellos se utiliza agua enriquecida isotópicamente en ^{18}O . El hidroxiacetato, que se obtiene mediante la acción catalítica del acetato de rodio sobre el EDA y el agua marcada, se reduce, posteriormente, con deuteruro de aluminio y litio para dar un glicol doblemente marcado.²⁹ Otra posible aplicación resulta de la adición de la diazocetona que se muestra en la ecuación XII, que en presencia de agua (R = H) conduce a la obtención de una oxazolinadiona.

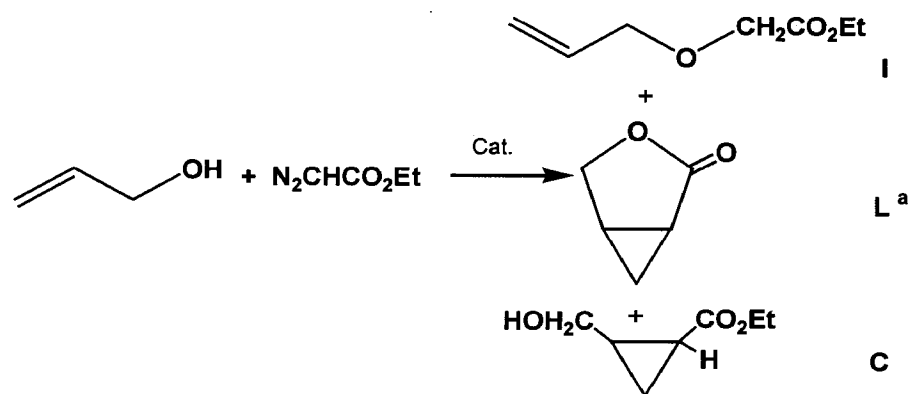


Además de los catalizadores basados en rodio, se han descrito en la bibliografía otros basados en Ru,³⁰ Cu,³¹ Ni^{31c} o Sc,³² aunque los rendimientos obtenidos en esos casos son inferiores a los ya conocidos del sistema de rodio.

2.2.2. Alcoholes Insaturados.

En el caso de alcoholes que contengan en su molécula alguna insaturación (por ejemplo, enlaces carbono-carbono dobles o triples), la inserción del fragmento carbénico compite con la reacción de adición del mismo a dicha insaturación, formándose en este caso un anillo de tipo ciclopropano o ciclopropeno. En la mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía, el producto de la inserción en el grupo hidroxilo es el mayoritario en este tipo de transformaciones. Sin embargo, a pesar de que los productos derivados de la adición al enlace múltiple se obtienen con

bajos rendimientos, su formación impide que esta reacción pueda ser empleada con fines sintéticos.³³ Así, los catalizadores de rodio, aún siendo muy quimioselectivos hacia la reacción de inserción O-H, presentan una regioselectividad moderada (Esquema X). Recientemente, Noels y colaboradores han descrito un sistema de Pt que cataliza de manera muy selectiva la inserción de diazoésteres en el enlace O-H del alcohol alílico, con muy bajos rendimientos en el producto de adición.³⁴ Estas reacciones se llevan a cabo calentando la disolución a 45 °C y añadiendo un gran exceso de sustrato orgánico (alcohol) respecto al EDA. Los rendimientos obtenidos oscilan entre el 90% y el 97% dependiendo del complejo de Pt empleado.



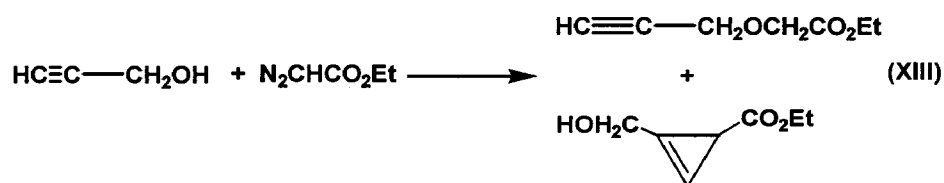
Catalizador	Rdto total ^b	Rdto I	Rdto C	Referencia
Rh ₂ (OCOCH ₃) ₄	81%	81%	19%	28
Rh ₂ (OCOCF ₃) ₄	70%	91%	9%	28
Cu(OTf) ₂	73%	92%	8%	28
PtCl ₂	97%	>95%	nd	34

^a El isómero Z del producto de ciclopropanación sufre espontáneamente una ciclación, dando lugar a la correspondiente γ -lactona L.

^b Rendimiento calculado con respecto al EDA. nd = producto no detectado.

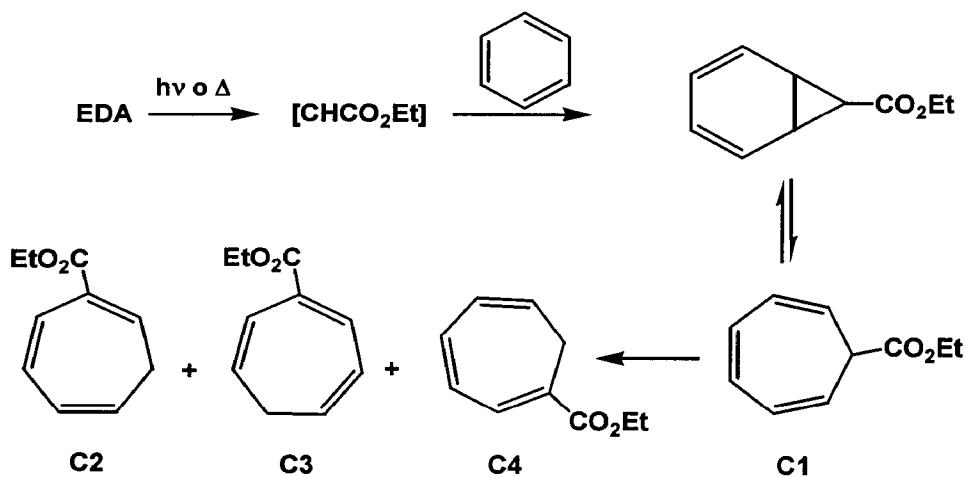
Esquema X. Reacciones de inserción de EDA en alcohol alílico catalizada por distintos complejos de metales de transición.

En el caso de los alcoholes acetilénicos, se han descrito tendencias similares a las encontradas para los alcoholes olefínicos, obteniéndose como producto mayoritario el de la inserción en el enlace O-H. Cuando se emplean catalizadores del tipo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ o $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, también se ha observado la formación del producto derivado de la ciclopropenación (ec. XIII). Por el contrario, en presencia de complejos de Pt(II) y debido a su alta regioselectividad, no se detectan los productos de la ciclopropenación, aunque los rendimientos de la inserción O-H son menores debido a la existencia de reacciones colaterales del triple enlace.³⁴



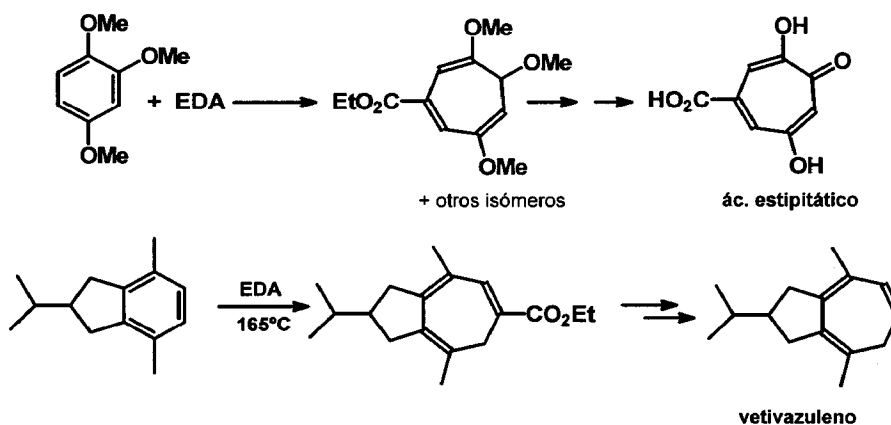
I-3 Reacciones de adición de diazocompuestos a sustratos aromáticos

La reacción de Büchner, conocida desde hace más de cien años, consiste en la reacción térmica o fotoquímica de un diazocompuesto con un sustrato aromático, que conduce a la obtención de una mezcla de isómeros de cicloheptatrienos.³⁵ Esta reacción puede explicarse como un proceso en dos etapas, tal y como se muestra en el Esquema XI. En la primera de ellas se produce la adición del carbeno a uno de los dobles enlaces del anillo aromático, formándose un intermedio de tipo norcaradieno, el cual, en la segunda etapa, sufre espontáneamente la expansión de anillo, para originar el cicloheptatrieno C1, que es el isómero más estable. El resto de los isómeros C2-C4, se forman a través de reacciones sigmatrópicas, que pueden ser inducidas térmica o fotoquímicamente.



Esquema XI. Reacción de Büchner

Esta reacción tiene poca utilidad sintética debido tanto a su bajo rendimiento como a la escasa selectividad que presenta. No obstante, la reacción de Büchner se empleó en la obtención de una amplia gama de heptatrienos, muchos de los cuales eran intermedios en la elaboración de productos naturales y sintéticos³⁶ (Esquema XII).


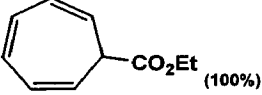
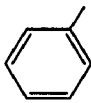
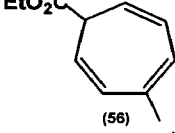
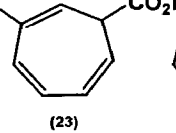
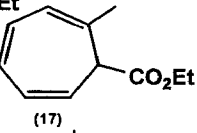
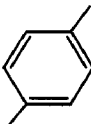
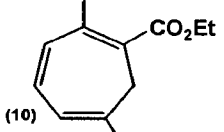
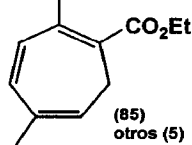
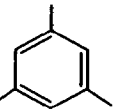
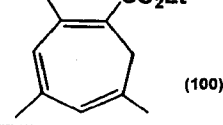


Esquema XII

Los problemas de rendimiento y selectividad en esta reacción fueron resueltos, en parte, cuando Noels y colaboradores extendieron su estudio de las reacciones de diazocompuestos catalizadas por complejos de Rh(II) a la reacción de Büchner.³⁷ Así, por ejemplo, mientras que en la reacción térmica del anisol con EDA se obtienen 7 productos con un rendimiento total del 35%, la reacción análoga, catalizada por $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$, procede con un rendimiento del 73% y sólo se obtienen dos productos. Con anterioridad, este grupo había descrito la utilización de esta familia de catalizadores de rodio para la reacción de inserción del diazocompuestos en enlaces C-H de alcanos.³⁸ Aunque estos resultados fueron interesantes desde el punto de vista académico, ya que supusieron la funcionalización de enlaces carbono-hidrógeno poco reactivos, su bajo rendimiento y escasa selectividad le confirieron escaso valor desde el punto de vista sintético. La aplicación de tales catalizadores a sustratos alquil-aromáticos (Esquema XIII) proporcionó, en todos los casos los

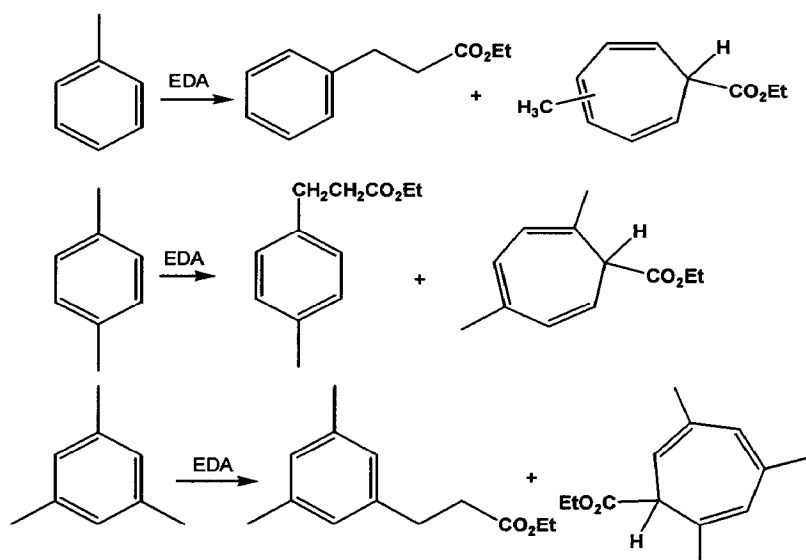
productos derivados de la expansión del anillo, sin que se observara la inserción del EDA en los enlaces C-H de los grupos metilo.

Posteriormente, Callot y colaboradores³⁹ emplearon complejos de

SUSTRATO	PRODUCTOS (distribución %)	REND %
	 (100%)	100
	 (56)  (23)  (17)	95
	 (10)  (85) otros (5)	90
	 (100)	60

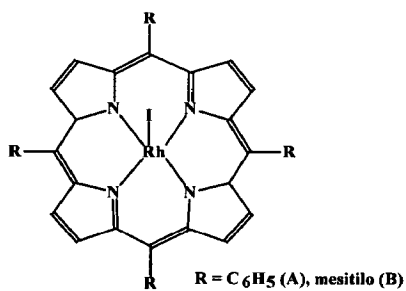
Esquema XIII. Reacciones de sustratos aromáticos con EDA catalizada por $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$

Rh(III) con ligandos de tipo porfirina como catalizadores para este tipo de transformaciones, utilizando derivados del benceno con sustituyentes metilo. En este caso, sí se observó la inserción de diazocompuestos en los enlaces C-H de los grupos metilo, además de la formación de los anillos de cicloheptatrieno (Esquema XIV). De este trabajo se concluyó que existía una importante correlación entre la distribución de productos y la naturaleza del catalizador.



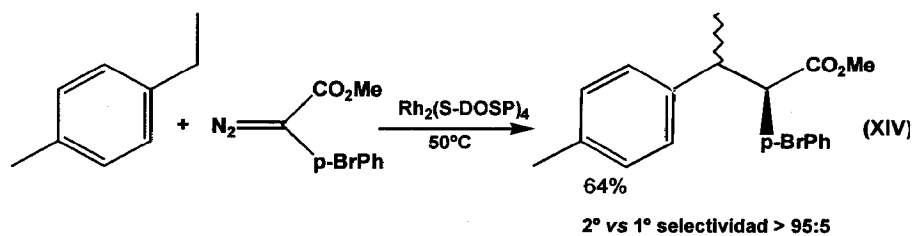
Sustrato	Catalizador	Adic. ^a	Ins. ^b	Rend.
tolueno	A	91	9	54%
	B	87	13	42%
<i>p</i> -xileno	A	86	14	62%
	B	45	55	33%
mesitileno	A	89	11	74%
	B	22	78	27%

^a Proporción de cicloheptatrienos. ^b Proporción de dihidrocinamatos.
A y B son dos catalizadores de Rh(III) con ligandos porfirina.



Esquema XIV. Selectividades y rendimientos obtenidos en la reacción de sustratos alquil-aromáticos con EDA en presencia de catalizadores de Rh(III) con ligandos de tipo porfirina

Recientemente, el grupo de Davies⁴⁰ ha demostrado mediante el empleo de catalizadores quirales de rodio, que parece existir una determinada preferencia en este tipo de reacciones por las posiciones bencílicas del anillo aromático. En este trabajo los autores utilizan diazocompuestos más elaborados así como catalizadores quirales que permiten la obtención de excesos enantioméricos en los productos obtenidos (ec. XIV).



II-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I-1 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H

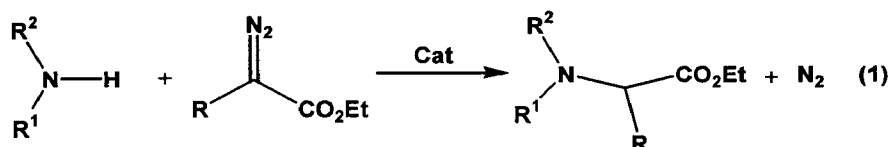
I-2 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces O-H

I-3 Reacciones de adición e inserción de diazocompuestos sobre sustratos aromáticos

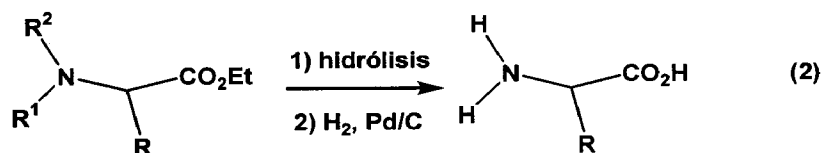
II-1 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H

1.1. Síntesis de derivados de glicina.

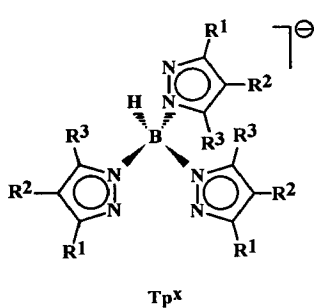
Tal y como se ha mencionado en la Introducción, el empleo de carbenos metálicos generados in situ en reacciones orgánicas se ha convertido en los últimos años en una herramienta muy útil para sintetizar una gran variedad de productos orgánicos.⁸ En el caso de las reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H el producto de la reacción es un derivado de aminoácido, en lo que supone una ruta de síntesis alternativa para este tipo de sustancias, de gran importancia en la industria farmacológica. En la ecuación 1 se muestra la reacción genérica de inserción catalítica de un diazocompuesto en el enlace N-H de una amina.



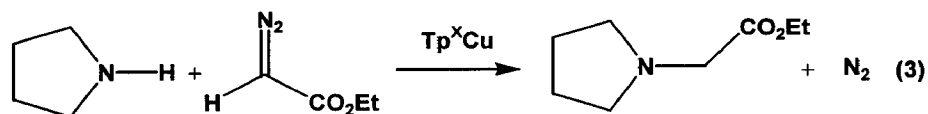
El grupo R unido a la función diazo C=N₂ es de gran relevancia en esta transformación, pues será ese grupo el que quede enlazado directamente al C α del derivado de aminoácido una vez que finalice la reacción. De esta forma, modificando este grupo en el diazocompuesto de partida será posible obtener una amplia gama de derivados de aminoácidos. En el caso de que el diazocompuesto empleado sea EDA, (R = H), el producto de la reacción es un derivado del aminoácido esencial glicina, gly. La posterior conversión de estos derivados en los aminoácidos correspondientes se efectúa mediante un procedimiento en dos etapas descrito por Nicoud y Kagan en 1971,¹⁸ que supone la hidrólisis del grupo éster y la hidrogenación del grupo amino (ec. 2).



En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estudiado las capacidades catalíticas de complejos de cobre (I) con ligandos de tipo homoescorpionato (Tp^x) en distintos tipos de reacciones como son la ciclopropanación,^{9b,41} aziridinación⁴² y epoxidación⁴² de olefinas, la ciclopropenación de alquinos⁴³ y la activación de enlaces C-H.⁴⁴ En una primera exploración de la posible actividad catalítica de tales complejos

	Tp^x	R^1	R^2	R^3
	Tp^*	CH_3	H	CH_3
	Tp^{Cy}	C_6H_{11}	H	H
	Tp^{Ph}	C_6H_5	H	H
	Tp^{Ms}	C_9H_{11}	H	H

Tp^xCu para la reacción de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H, se realizó una serie de experimentos con diazoacetato de etilo (EDA) como fuente de carbeno y pirrolidina como sustrato (ec. 3). La relación $[\text{Tp}^x\text{Cu}]:[\text{EDA}]:[\text{pirrolidina}]$ empleada fue 1:50:50 (0.05 mmol de catalizador) y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente mediante la adición conjunta y en un solo paso de una mezcla de pirrolidina y EDA,



sobre una disolución del catalizador en diclorometano. Los resultados obtenidos en estos experimentos se muestran en la Tabla 1. Los rendimientos alcanzados con los catalizadores $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ empleados fueron superiores al 95%, pudiéndose considerar que el glicil-derivado de la pirrolidina se obtiene de forma cuantitativa bajo dichas condiciones. A pesar de esta similitud en los rendimientos, la actividad catalítica de la serie de catalizadores utilizada debe ser distinta, a tenor del tiempo requerido en cada caso para consumir la totalidad de los reactivos. Así, mientras que en presencia de $\text{Tp}^{\text{*}}\text{Cu}$ o de $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$ a los 20 minutos ya no se detectó EDA en la mezcla de reacción (por GC), en el caso de $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ y de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ fueron necesarios 120 minutos y 240 minutos, respectivamente, para que todo el diazocompuesto se hubiera consumido. De este hecho se puede deducir que, si bien todos los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ presentan la misma quimioselectividad en la reacción de inserción N-H, ya que en ningún caso se detectó la presencia de los productos de dimerización del EDA (fumarato y maleato de dietilo), no todos son igualmente activos. Dicha actividad debe depender del tipo de sustituyente R en las posiciones 3, 4 y 5 de los anillos de pirazol del ligando homoescorpionato. Para esta transformación se observa que los sustituyentes de tipo alquílico proporcionan una mayor actividad catalítica que aquellos con sustituyentes de tipo aromático.

Tabla 1. Rendimientos obtenidos en la reacción de inserción de EDA en el enlace N-H de la pirrolidina.

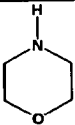
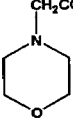
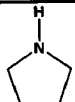
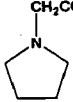

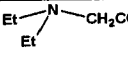

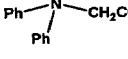
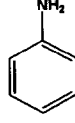
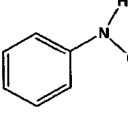

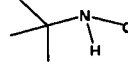
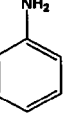
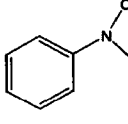

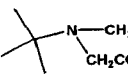
Catalizador	Tiempo ^a	Rendimiento ^b
$\text{Tp}^{\text{*}}\text{Cu}$	20 min	> 95 %
$\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$	20 min	> 95 %
$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$	180 min	> 95 %
$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$	240 min	> 95 %

^aTiempo necesario para que se consuma todo el EDA (determinado por GC).

^bRendimiento basado en EDA.

Con objeto de ampliar estos resultados a otras aminas, se efectuó un estudio en el que se emplearon aminas primarias y secundarias, con sustituyentes alifáticos y aromáticos. El compuesto elegido como catalizador para estas reacciones fue Tp^*Cu debido, en primer lugar, a que fue el más activo en la reacción con pirrolidina, y en segundo lugar porque el ligando Tp^x es muy asequible desde el punto de vista de su preparación.

Tabla 2. Conversión de aminas en derivados de glicina mediante la reacción con EDA en presencia de Tp^*Cu como catalizador.

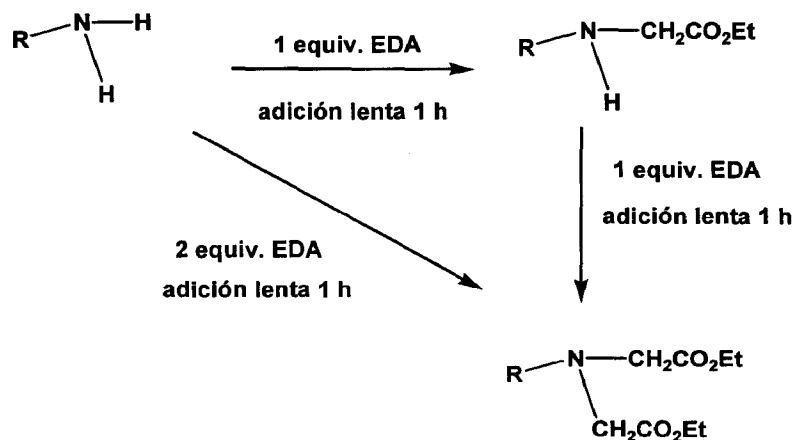
Amina	Tiempo de adición	Producto	Rendimiento ^a
	10 min		> 95%
	10 min		> 95%
	10 min		> 95%
	1 hora		90%
	1 hora		95%
	1 hora		95%
 ^b	1 hora		95%
 ^b	1 hora		95%

^aLos rendimientos se han determinado mediante GC y están referidos al EDA.

^b [amina]:[EDA]=1:2.

Como se puede deducir de los datos expuestos en la Tabla 2, en todos los casos se obtuvieron rendimientos superiores al 90% para todas las aminas estudiadas. En el caso de las aminas secundarias, la adición de EDA pudo realizarse de forma rápida, mientras que en el caso de aminas primarias (*terc*-butilamina o anilina) fue necesario controlar dicha adición según se deseara obtener el producto derivado de una o de dos inserciones en los enlaces N-H existentes. Si el producto deseado es el mono-activado, el procedimiento adecuado es la adición lenta de un único equivalente de EDA, mientras que si el producto que interesa es el doblemente activado se puede proceder de dos formas distintas (Esquema 1): la primera consistiría en la adición de un segundo equivalente de EDA sobre la disolución que ya contiene el glicil éster derivado que se obtiene como producto de la primera adición. La segunda variante, más rápida, consiste en la adición de dos equivalentes de EDA sobre el sustrato también con ayuda de la jeringa de adición automática. No existen diferencias apreciables en los rendimientos al emplear ambos procedimientos.

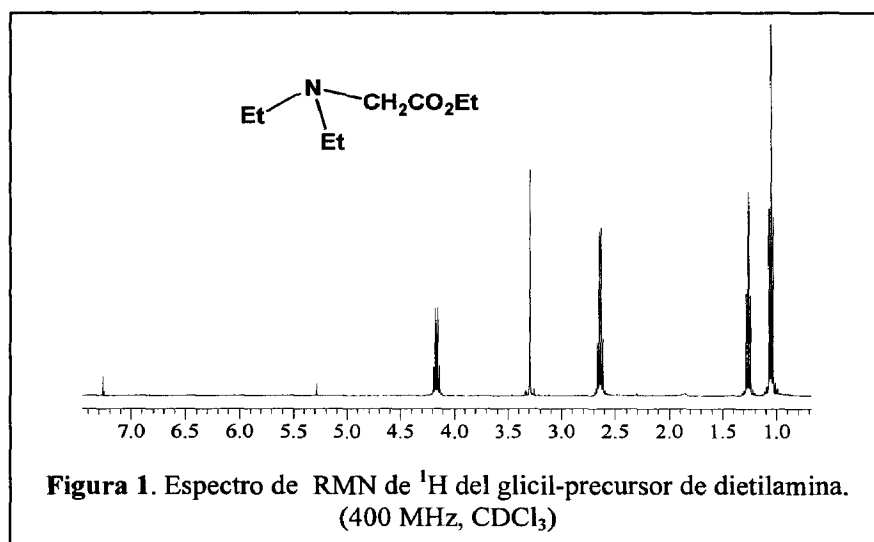
Todos los glicil-precusores obtenidos han sido detectados mediante GC y caracterizados mediante RMN de protón y carbono. La señal característica de estos productos en el espectro de RMN de protón es



Esquema 1. Adición de EDA sobre aminas primarias

la que corresponde al fragmento CH₂, originariamente del grupo :CHCO₂Et, tras insertarse en el enlace N-H de la amina y cuyo desplazamiento químico varía entre 3.2 ppm y 3.8 ppm, dependiendo de los otros grupos R de la amina (véase Material Suplementario).

La Figura 1 muestra el espectro de RMN de protón que corresponde al extracto crudo de la reacción de funcionalización de la dietilamina, una vez eliminado el disolvente. En él, únicamente pueden apreciarse las señales correspondientes al compuesto derivado de la activación del enlace N-H, sin que se observen las resonancias típicas de fumarato o maleato de dietilo. El grupo metileno existente entre el átomo de nitrógeno y el grupo carboxilato aparece como singlete a 3.25 ppm, mientras que el grupo etilo del grupo carboxilato origina un cuartete a 4.17 ppm y un triplete a 1.26 ppm. Las otras dos señales se corresponden con los dos grupos etilo de la amina, que son químicamente equivalentes.



Los datos expuestos en las Tablas 1 y 2 muestran la actividad de los complejos Tp^XCu, y más concretamente la del complejo Tp*Cu, como catalizadores de la reacción de inserción de EDA en el enlace N-H de aminas. Con objeto de comparar esta actividad catalítica con la de otros

catalizadores conocidos para esta reacción, se ha llevado a cabo un conjunto de experimentos que aparecen reflejados en la Tabla 3. Aunque la actividad catalítica de dichos catalizadores ya ha sido descrita anteriormente, se han repetido los experimentos bajo las mismas condiciones que las empleadas en las reacciones de la Tabla 1.

Tabla 3. Influencia del catalizador en la reacción de inserción N-H en la pirrolidina

Catalizador	Tiempo	Rendimiento
Tp ^x Cu	20 min	> 95%
Cu(OTf)	180 min	70%
[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	1 día	80%
Rh ₂ (OAc) ₄	15 h	70%

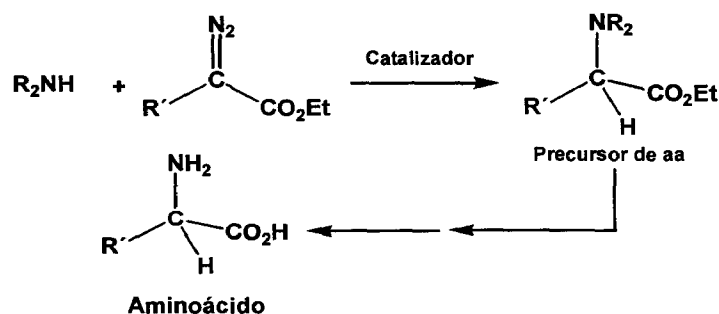
Los compuestos de cobre Cu(OTf) y [Cu(MeCN)₄]PF₆ catalizan la reacción con rendimientos que oscilan entre el 70% y el 80% (respecto al EDA) pero necesitan tiempos muy superiores a los requeridos por los complejos Tp^xCu. Estos resultados demuestran que, aunque el cobre es capaz de inducir estas transformaciones, es la presencia de los ligandos homoescorpionato la responsable del aumento de la actividad catalítica de los mismos. Por otro lado, la comparación con el catalizador más comúnmente empleado en este tipo de reacciones, el acetato de rodio, es igualmente favorable al sistema de Tp^xCu; en las mismas condiciones, tanto los rendimientos como las actividades son más altos en el segundo caso, ya que en presencia de Rh₂(OAc)₄ aparecen varios productos consecuencia de otras reacciones colaterales.

Si bien los datos anteriormente comentados ya hacen posible calificar la actividad de este sistema de cobre como de bastante eficiente para la funcionalización de los enlaces N-H de aminas, aún queda algún detalle

por comentar. Así, todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, mientras que en la mayoría de los trabajos descritos en la bibliografía con Cu^{17, 45d} o Rh^{19,45} se hace necesario calentar la disolución o trabajar a la temperatura de reflujo del disolvente. En lo que se refiere a la proporción amina:EDA empleada, otros sistemas ya descritos precisan de un exceso apreciable de amina con respecto al diazocompuesto, mientras que en este sistema se emplean cantidades equimoleculares de ambos reactivos. Ello supone no sólo un ahorro de la amina de partida sino también una mayor limpieza de los productos al final de la reacción. Finalmente, cabe destacar que las conversiones casi cuantitativas alcanzadas en la activación de las aminas estudiadas son superiores a las ya descritas con otros catalizadores.

1.2. Síntesis de otros derivados de aminoácidos

Como ya se ha mencionado, la modificación del diazocompuesto empleado en la reacción de inserción de carbenos en los enlaces N-H de aminas permite obtener una serie de distintos derivados de aminoácidos, en la forma que se representa en el Esquema 2. En la Tabla 4 aparecen reflejados algunos de los aminoácidos que pueden sintetizarse y los diazocompuestos necesarios para ello, los cuales a diferencia de lo que ocurre con el EDA, no son comerciales, de modo que se prepararon de



Esquema 2

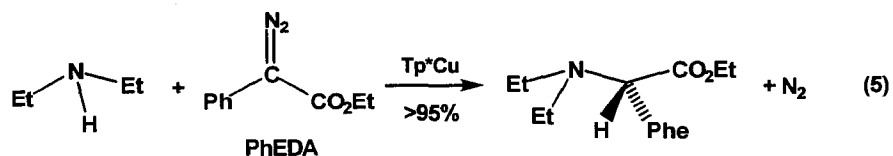
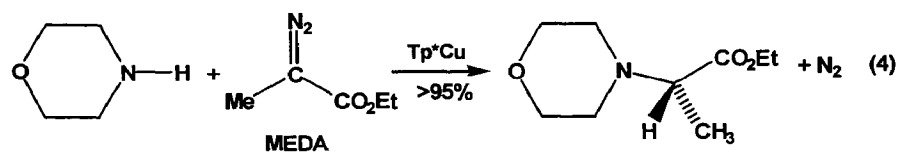
acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (véase el apartado de Métodos Experimentales).

Tabla 4. Diazocompuestos necesarios para la síntesis de distintos precursores de aminoácidos

Diazocompuesto	R'	Aminoácido
2-diazopropionato de etilo	Me	Ala (Ala)
2-fenil-diazoacetato de etilo	Ph	Fenilglicina (Phg)
Diazoacetato de etilo	H	Glicina (Gly)
3-metil-2-diazobutanoato de etilo	ⁱ Pr	Valina (Val)
3-Etoxicarbonil-2-diazopropionato de etilo	CH ₂ CO ₂ Et	Ác. Aspártico (Asp)

Esta metodología sintética fue descrita por vez primera en 1971 por Nicoud y Kagan, quienes obtuvieron una serie de derivados de alanina con rendimientos ligeramente superiores al 50% empleando CuCN como catalizador.¹⁸ Más recientemente Osipov y colaboradores han empleado la inserción en el enlace N-H como ruta de síntesis de la α,α,α -trifluoroalanina utilizando Rh₂(OAc)₄ como catalizador,²⁰ aunque tampoco en este caso los rendimientos han superado el 80%. Dicho catalizador también ha sido usado por el grupo de Moody en la síntesis de derivados de fenilglicina alcanzando rendimientos que oscilan entre el 65% y el 83%, dependiendo de las aminas que se elijan como sustratos para la inserción.⁴⁶ En todos los ejemplos citados se emplea exceso de amina con respecto al diazocompuesto y en la mayoría de ellos las reacciones requieren un calentamiento por encima de la temperatura ambiente. Por el contrario, en presencia de Tp*Cu las reacciones de inserción se llevan a cabo a temperatura ambiente y con cantidades equimoleculares de amina y diazocompuesto. En las ecuaciones 4 y 5 aparecen reflejadas las reacciones que conducen a la obtención de los precursores de Ala y Phg bajo las condiciones de reacción descritas con

anterioridad. La adición de los diazocompuestos se llevó a cabo en una hora mediante una jeringa automática, a pesar de lo cual los tiempos de reacción necesarios para la total desaparición del diazoacetato fueron de 3 horas en el caso



del derivado de Alanina y 12 horas en el de Fenilglicina, lo cual indica que estos sistemas son menos reactivos que el formado a partir del EDA. En ambos casos los productos de inserción se obtuvieron de forma cuantitativa. En el espectro de RMN de protón del crudo de la reacción del derivado de Phg (Figura 2), se muestra el alto grado de conversión de esta transformación. Como se observa en el mismo, la señal correspondiente al CH₂ del grupo etilo unido a carboxilato presenta una multiplicidad compleja propia de un sistema AB. Este hecho está de acuerdo con la formación de un producto de inserción que posee un centro estereogénico en la molécula, originando así que dichos protones sean diastereotópicos y que, por tanto, generen señales más complejas que el cuartete comúnmente observado en otros derivados (véase por ejemplo el espectro en la Figura 1). La quiralidad del carbono α también afecta a los grupos metileno de los sustituyentes etilo de la amina.

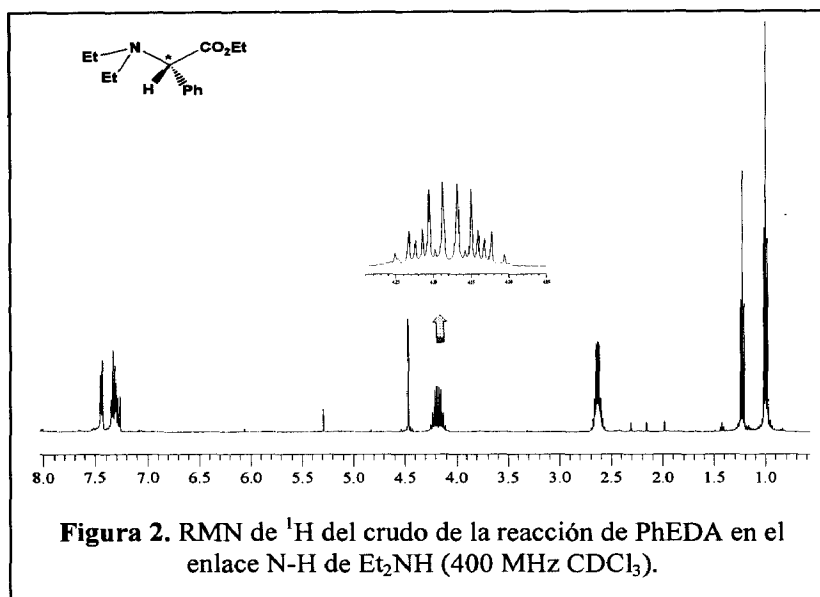
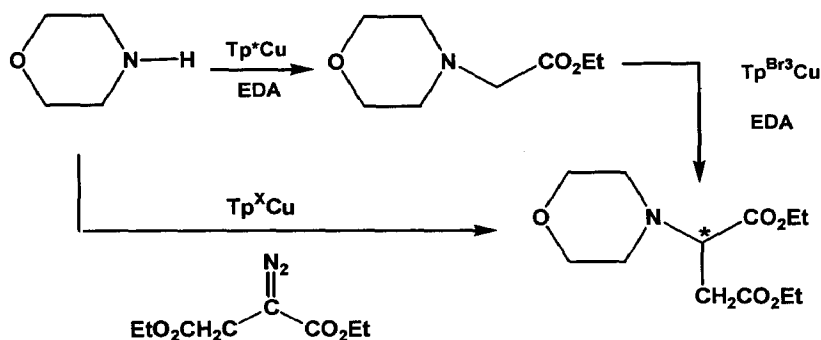


Figura 2. RMN de ¹H del crudo de la reacción de PhEDA en el enlace N-H de Et₂NH (400 MHz CDCl₃).

El derivado del ácido aspártico puede sintetizarse, dentro de la metodología que se discute en esta Memoria, a partir de dos rutas sintéticas, como se refleja en el Esquema 3. La primera consistiría en la inserción del 3-etoxicarbonil-2-diazopropionato de etilo en el enlace N-H de una amina, de forma análoga a las discutidas en los párrafos anteriores. La segunda ruta alternativa estaría constituida por dos reacciones de inserción de EDA consecutivas, la primera en un enlace N-H y la segunda en uno de los enlaces C-H del C α formado tras la primera inserción. Los enlaces C-H son mucho más difíciles de activar que los enlaces N-H tal y como se ha demostrado ya en otros trabajos realizados en nuestro grupo,⁴⁴ y requieren un catalizador más selectivo para esta transformación. Por ello, para realizar la inserción de la segunda molécula de EDA de manera eficiente, es necesario utilizar Tp^{Br}₃Cu como catalizador puesto que es este complejo el que mejores rendimientos ha proporcionado en la activación de enlaces C-H. La reacción se realizó partiendo directamente del glicinato de morfolina obtenido como se indicó en el apartado anterior

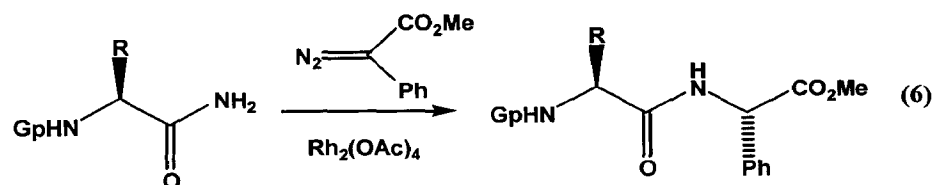
purificado mediante cromatografía líquida en columna. Dicho sustrato se disolvió en diclorometano junto con el catalizador, $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$, y sobre esa disolución se adicionaron 1.5 equivalentes de EDA disueltos también en diclorometano. El precursor de ácido aspártico se obtuvo con un rendimiento del 70% con respecto al EDA.



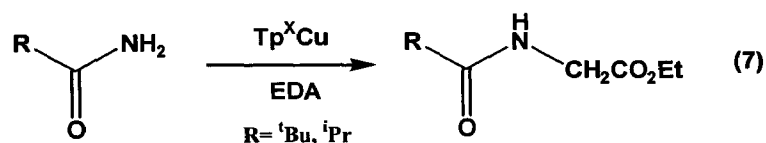
Esquema 3. Rutas sintéticas para la obtención del precursor de Asp.

1.3 Reacciones de inserción N-H en amidas. Síntesis de dipéptidos.

Los péptidos y las proteínas juegan un papel fundamental en todos los seres vivos, de ahí que la síntesis de estos compuestos haya emergido como una disciplina propia en el campo de la Síntesis Orgánica. Los métodos de obtención de péptidos están muy estudiados y perfeccionados, de tal suerte que rara vez se considera otra ruta sintética que no esté basada en la formación de un enlace de tipo peptídico. No obstante, recientemente Moody y sus colaboradores han propuesto una nueva metodología sintética que consiste en la inserción de diazocompuestos en el enlace N-H de amidas (ec.6) y que ha supuesto una alternativa eficaz a la ya existente.



Con el fin de establecer el potencial catalítico de los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ en las reacciones de inserción de diazocompuestos en los enlaces N-H de amidas se han realizado un conjunto de experimentos similares a los ya comentados en el caso de las aminas, empleando trimetilacetamida e isobutiramida como sustratos (ec. 7):



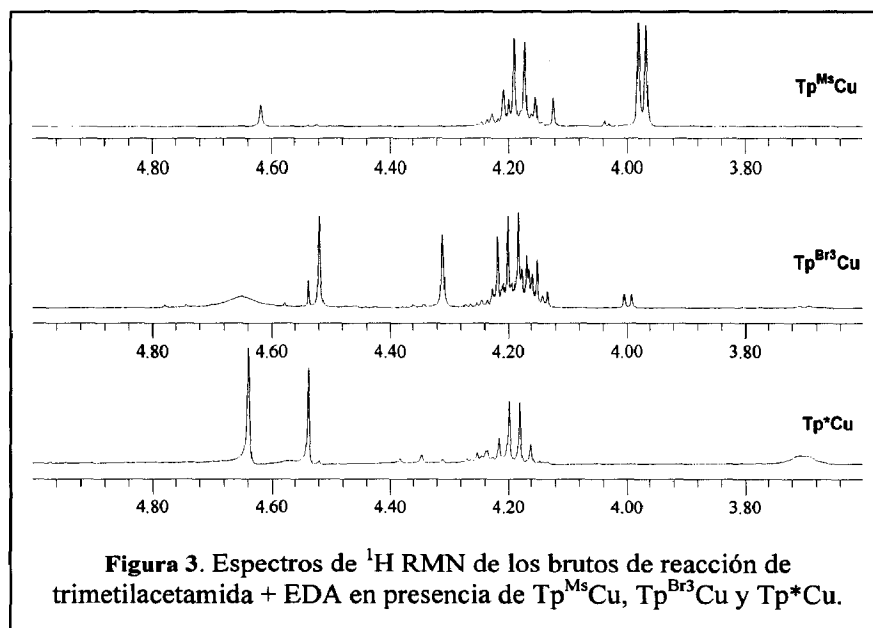
Tras analizar mediante RMN de ^1H los extractos crudos de la reacción una vez finalizada la adición de EDA, se obtuvieron los resultados que aparecen en la Tabla 5, de los cuales se deduce que no todos los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ presentan la misma quimioselectividad en este tipo de reacciones. El complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ es el único que proporciona rendimientos razonables del correspondiente producto de inserción de EDA en el enlace N-H de las amidas estudiadas, mientras que por el contrario en presencia de los otros dos catalizadores, $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y Tp^*Cu , dicho producto se forma en muy bajo rendimiento o incluso no se obtiene. Curiosamente, no se detectan los productos de dimerización del EDA, lo cual indica que el fragmento carbénico reacciona de forma distinta, generando así otros productos que no han podido ser identificados.

Tabla 5. Rendimientos obtenidos en la reacción de amidas con EDA

Amida	Rendimiento ^a		
	Tp ^{Ms} Cu	Tp ^{Br3} Cu	Tp*Cu
Trimetilacetamida	67%	10%	nd
Isobutiramida	74%	12%	nd

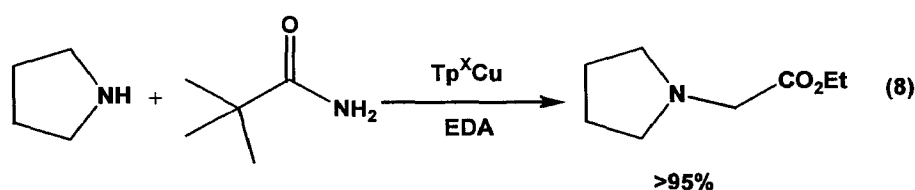
^a Rendimiento del producto de la inserción en el enlace N-H calculado con respecto al EDA añadido. nd = producto no detectado

La mencionada diferencia de actividad que exhiben los tres complejos estudiados se observa de nuevo en la Figura 3 en la que se compara una zona significativa de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción de trimetilacetamida con EDA en presencia de dichos catalizadores. El producto de inserción en el enlace N-H del sustrato presenta una señal característica a 3.92 ppm que corresponde al grupo metileno unido al átomo de nitrógeno, y que aparece como doblete debido al acoplamiento de esos dos protones con el átomo de hidrógeno de la amida. Dicha señal se observa en los espectros correspondientes al Tp^{Ms}Cu y Tp^{Br3}Cu pero no en el de Tp*Cu.



Los resultados obtenidos permiten concluir que el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ cataliza de forma efectiva la funcionalización de los enlaces N-H de amidas aunque con rendimientos ligeramente inferiores a los alcanzados en el caso de aminas (Tabla 5).

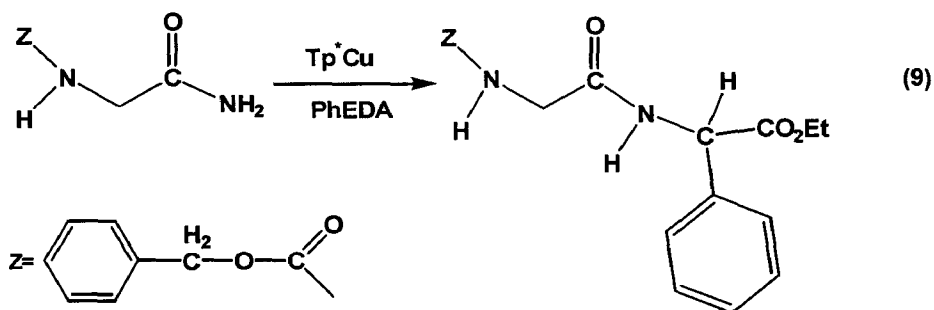
La observación de rendimientos menores en el caso de las amidas condujo a la realización de experimentos de competición entre ambos sustratos, con el objeto de comparar las reactividades relativas de los mismos (ec. 8). Se preparó una disolución que contenía 1.25 mmoles de trimetilacetamida y otros tantos de pirrolidina, así como $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ en cantidades catalíticas. Sobre la mezcla se adicionó, en un tiempo de dos



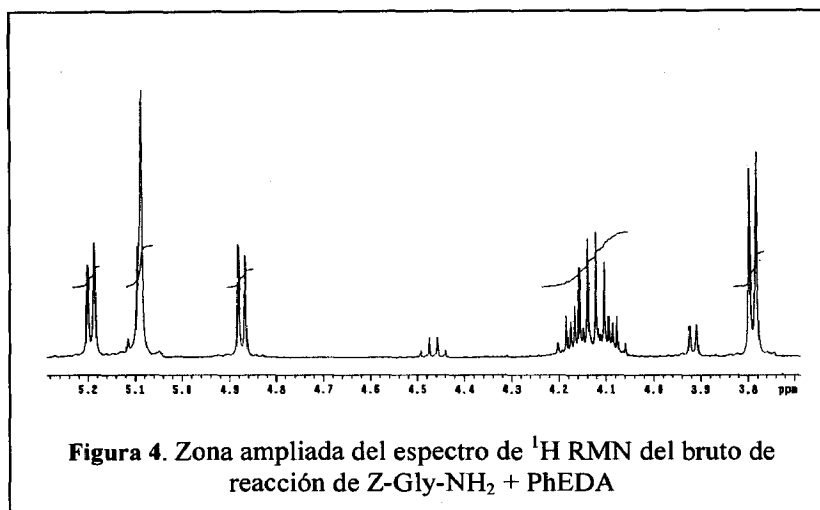
horas, una disolución de 1 mmol de EDA en diclorometano. Los estudios de RMN realizados al finalizar la reacción revelaron la presencia de más del 95% del producto de inserción de EDA en la pirrolidina mientras que sólo se detectaron trazas del correspondiente producto de inserción N-H en la trimetilacetamida. La mayor reactividad de la amina es en cierto modo esperable si se tiene en cuenta la naturaleza electrofílica del intermedio metalocarbénico, que reacciona de forma más rápida con sustratos nucleofílicos. Como quiera que los enlaces N-H de las aminas presentan una mayor densidad electrónica que los de las amidas, ello explica la preferencia del intermedio carbénico por aquellos en detrimento de éstos.

Tras comprobar la aplicabilidad de los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ como catalizadores para la funcionalización de amidas, se procedió a aplicar la metodología descrita por Moody y colaboradores para la síntesis de

dipéptidos. Para ello se llevó a cabo la reacción de la aminoamida Z-gly-NH₂ (Z = grupo protector benzoiloxocarboxi) con una cantidad equimolecular de PhEDA en presencia de Tp^{*}Cu como catalizador (ec. 9), obteniéndose el correspondiente derivado del dipéptido Z-gly-Phg-OEt con un rendimiento del 80%. Este producto se forma mediante la inserción



del fragmento :C(Ph)CO₂Et en uno de los enlaces N-H de la función amida terminal del material de partida. El progreso de la reacción se investigó mediante cromatografía de gases hasta la completa desaparición de la señal correspondiente al diazocompuesto, que se produjo tras 24 horas de agitación. Transcurrido ese tiempo y una vez evaporados los volátiles, se analizó el crudo de la reacción mediante RMN de protón. Hay que destacar que a pesar de la presencia de dos enlaces de tipo amida en el sustrato inicial, la inserción tiene lugar de forma mayoritaria en sólo uno de ellos. Ello debe ser consecuencia de la adición de factores estadísticos (hay dos enlaces N-H en un grupo y tan sólo uno en el otro) y estéricos (del grupo protector Z cercano al enlace N-H interno). La Figura 4 muestra el espectro de RMN de ¹H de este producto, donde se observan dos dobletes acoplados entre sí, de intensidades relativas 1:1 centrados a 4.83 ppm y 5.20 ppm, que se asignan a los grupos N-H y N-CHPh respectivamente.



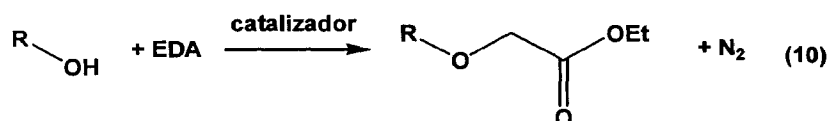
1.4 Valoración de este apartado

Se ha demostrado que los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ suponen una alternativa catalítica eficaz al $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en las reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces N-H de diversos sustratos como son aminas, amidas y aminoamidas. El empleo de la metodología sintética descrita ha permitido la obtención de derivados de aminoácidos, amidas N-funcionalizadas e incluso un derivado del dipéptido, Z-Gly-Phe-OEt, con rendimientos superiores a los descritos anteriormente con otros compuestos de cobre. El empleo de dichos catalizadores presenta además ciertas ventajas sintéticas, ya que las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones muy suaves, sin excesos de aminas o amidas, y sin que se precisen técnicas de purificación complejas para el aislamiento de los productos.

II-2 Reacciones de inserción de diazocompuestos en enlaces O-H

2.1 Alcoholes saturados

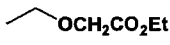
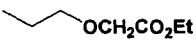
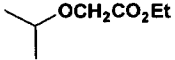
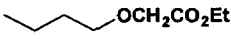
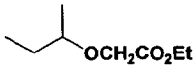
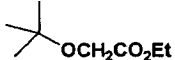
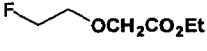
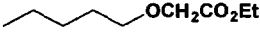
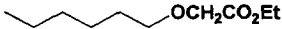
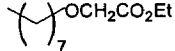
Tras los trabajos descritos en el apartado anterior sobre la funcionalización de aminas y amidas mediante inserción de diazocompuestos en los enlaces N-H, se consideró interesante extender tal metodología a los enlaces O-H de alcoholes. Este tipo de transformaciones, denominada eterización de alcoholes (ecuación 10), se ha empleado recientemente en la síntesis de diversos productos naturales así como en la de ciertos éteres cíclicos.⁴⁸ En este apartado se describirá la actividad catalítica de algunos complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ frente a esta reacción, tanto en el caso de alcoholes saturados como en el de determinados alcoholes insaturados de tipo alílico o propargílico.



Fueron Noels y colaboradores los que describieron por primera vez la capacidad del $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ para inducir la reacción de inserción de diazoacetato de etilo en el enlace O-H de alcoholes.²⁸ Desde entonces, la gran mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía hacen uso de este catalizador, debido a los altos rendimientos que proporciona. Éstos suelen ser sustancialmente superiores a los alcanzados con complejos de otros metales de transición como Ru,³⁰ Ni,^{31c} Sc³² o Cu.³¹ Quizás debido a este uso generalizado del acetato de rodio, el número de catalizadores descritos para esta reacción no es muy alto. Con el objeto de comprobar las capacidades catalíticas del sistema $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ en esta transformación, se ha estudiado en primer lugar la reacción de inserción de EDA en el enlace

O-H de alcoholes saturados en presencia de Tp^*Cu . Para ello se eligieron una serie de alcoholes lineales y ramificados y se hicieron reaccionar con

Tabla 6. Inserción de EDA en el enlace O-H de alcoholes saturados catalizada por Tp^*Cu .

SUSTRATO	PRODUCTO	Rendimiento ^a	Rendimiento ^b
metanol	$-OCH_2CO_2Et$	40%	> 90%
etanol		90%	> 95%
n-propanol		70%	> 95%
2-propanol		72%	> 95%
n-butanol		80%	> 95%
Sec-butanol		70%	> 95%
terc-butanol ^c		60%	60%
2-fluorooctanol		80%	> 90%
n-pentanol		95%	> 95%
n-hexanol		94%	> 95%
n-octanol		80%	> 95%

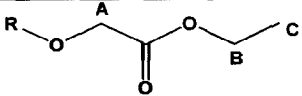
^a Tiempo de adición = 1h. ^b Tiempo de adición = 6h. ^c Tiempo de adición = 15h

EDA en presencia de dicho complejo a temperatura ambiente y con una relación molar sustrato:diazocompuesto de 2:1. El EDA se adicionó lentamente durante una hora con la ayuda de una jeringa automática para reducir las cantidades de los productos de su dimerización, fumarato y maleato de dietilo. En estas condiciones, los distintos alcoholes fueron

convertidos en los correspondientes éteres de acuerdo con los rendimientos que se muestran en la Tabla 6. Estos rendimientos fueron calculados a partir de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón del residuo crudo de la reacción tras evaporar los volátiles a vacío. En el caso de aquellos éteres que pudieran evaporarse en dichas condiciones, se utilizó la cromatografía de gases como técnica de cuantificación. Los rendimientos obtenidos con todos los sustratos oscilaron entre el 60% y el 95%, con la excepción del metanol que sólo dio un 40%. Tales grados de transformación pueden optimizarse simplemente reduciendo la velocidad de adición del EDA. De hecho, se obtuvieron rendimientos prácticamente cuantitativos al realizar la adición durante seis horas (Tabla 6). El resto del EDA no convertido en éter se empleó en la formación de fumarato y maleato de dietilo, así como de glicidato de etilo, este último como resultado de la inserción de EDA en el enlace O-H del agua existente en el medio de reacción. Conviene señalar que los alcoholes estudiados se utilizaron directamente a partir de muestras comerciales sin ningún tipo de purificación previa.

Todos los éteres obtenidos se han caracterizado mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear. Algunos de los espectros de RMN de ^1H aparecen en el apartado de Material Suplementario de esta Memoria. En la Tabla 7 se muestran algunos de los datos espectroscópicos relevantes de dichos productos pudiéndose establecer algunas similitudes para el conjunto. Así, por ejemplo, el grupo etilo unido a carboxilato presenta dos resonancias atribuibles a los grupos CH_2 y CH_3 prácticamente idénticas para todos ellos, que aparecen centradas alrededor de 4.20 y 1.28 ppm respectivamente (B y C, en la Tabla 7). Existe una tercera resonancia característica de las moléculas de estos éteres, que corresponde al grupo CH_2 que se forma al insertarse el grupo carbeno en el enlace OH (A, en la Tabla). Este grupo resuena en el intervalo 3.98-4.15 ppm, como un

Tabla 7. Asignación de las señales de RMN de ^1H de los éteres formados en la reacción de alcoholes + EDA.

				
RMN ^1H (ppm) ^a				
R	R	δ_A	δ_B	δ_C
etilo	3.60 (q, 2H, CH ₂) 1.25 (t, 3H, CH ₃)	4.07	4.23	1.30
propilo	3.45 (t, 2H, CH ₂) 1.65 (m, 2H, CH ₂) 0.92 (t, 3H, CH ₃)	4.05	4.20	1.28
2-propilo	3.65 (m, 1H, CH) 4.2 (d, 3H, CH ₃) 4.2 (d, 3H, CH ₃)	4.05	4.20	1.27
n-butilo	3.5 (t, 2H, CH ₂) 1.36 (m, 2H, CH ₂) 3.7 (m, 2H, CH ₂) 0.92 (t, 3H, CH ₃)	4.07	4.25	1.28
2-butilo	3.42 (m, 1H, CH) 1.6 (m, 1H, CH ₂) 1.45 (m, 1H, CH ₂) 0.91 (t, 3H, CH ₃) 1.25 (d, 3H, CH ₃)	4.09	4.20	1.25
<i>t</i> -butilo	1.98 (s, 9H, CH ₃)	3.98	4.19	1.22
n-pentilo	3.5 (t, 2H, CH ₂) 1.3 (m, 4H, 2CH ₂) 3.6 (m, 2H, CH ₂) 0.87 (t, 3H, CH ₃)	4.04	4.20	1.28
n-hexilo	3.5 (t, 2H, CH ₂) 1.3 (m, 6H, 3CH ₂) 3.6 (m, 2H, CH ₂) 0.85 (t, 3H, CH ₃)	4.05	4.19	1.29
n-octilo	3.5 (t, 2H, CH ₂) 1.3 (m, 8H, 4CH ₂) 3.59 (m, 2H, CH ₂) 0.85 (t, 3H, CH ₃)	4.01	4.19	1.25
2-fluoroetilo	3.81 (m, 2H, CH ₂) 4.59 (m, 2H, CH ₂)	4.15	4.19	1.28

^a En todos los casos el disolvente deuterado fue CDCl₃ y los espectros se registraron en un equipo de 400 MHz.

encontrarse unido a un átomo de oxígeno y a un grupo carbonilo. Dicho intervalo puede estrecharse más (3.98-4.09) si se excluye el derivado de 2-fluoroetanol, que obviamente provoca el desplazamiento hacia campo más bajo de los protones de la molécula. Así pues, este singlete constituye, como ya se comentó en el caso de las aminas, la huella dactilar de esta clase de compuestos, y su presencia confirma la formación de los mismos en este proceso catalítico. El resto de resonancias observadas en cada éter se debe exclusivamente al grupo R de la molécula original, R-OH. A modo de ejemplo, a continuación se comentan dos de ellos que, por sus características o reactividad resultan interesantes. La Figura 5 muestra una parte del espectro de protón del compuesto obtenido mediante la reacción del 2-fluoroetanol con EDA, en presencia de Tp^*Cu . Además de las resonancias ya comentadas, hay que destacar los dos multipletes centrados a 4.55 y 3.81 ppm, cada uno de ellos correspondiente a dos protones. Ambos multipletes presentan una larga constante de acoplamiento con el núcleo de flúor, de 48 y 30 Hz, respectivamente. Ello ha permitido

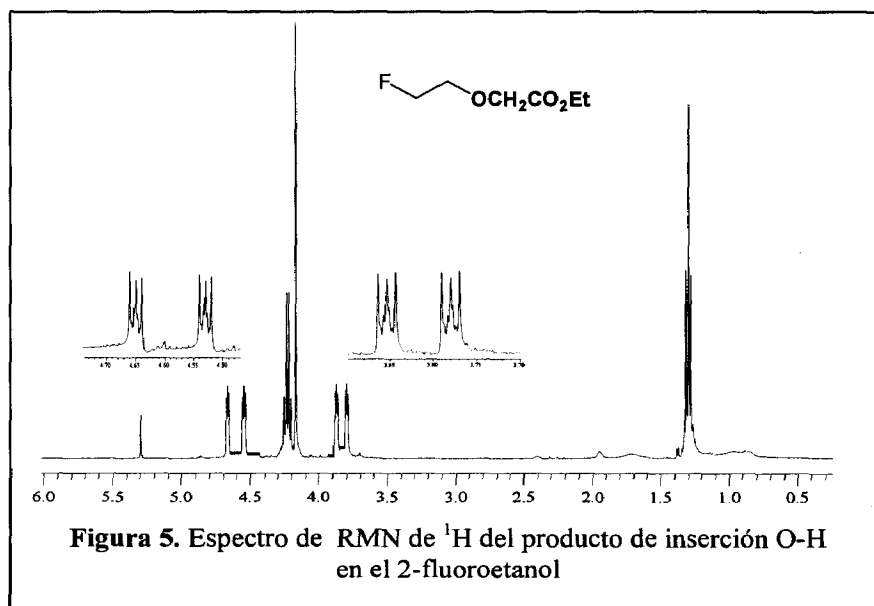
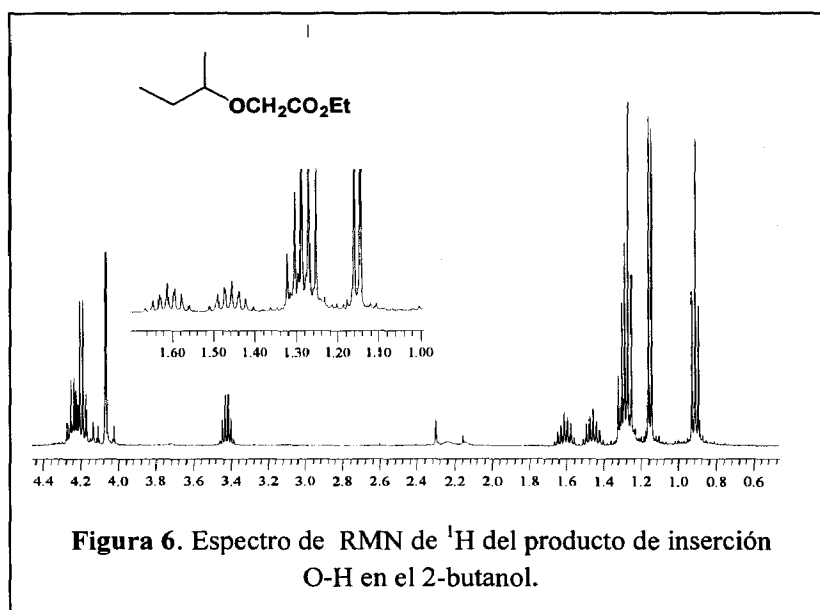


Figura 5. Espectro de RMN de 1H del producto de inserción O-H en el 2-fluoroetanol

identificar ambos grupos de señales como correspondientes a sendos CH_2 ,

uno de ellos unido directamente a flúor (mayor valor de la constante de acoplamiento) y otro con el flúor en el carbono adyacente. La presencia de este núcleo de flúor hace que el grupo terminal, que en el caso del etanol resuena a 1.25 ppm, se desplace hasta 4.59 ppm.

Un segundo ejemplo que merece destacarse es el caso del 2-butanol. El correspondiente derivado de la inserción O-H presenta un centro estereogénico, de modo que en este caso la señal originada por el grupo metileno del fragmento $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ no aparece como singlete, sino como un sistema AB centrado a 4.07 ppm, debido al acoplamiento que presenta con el protón de dicho carbono.



La presencia de ese carbono quiral es también la causa del comportamiento diastereotópico de los dos protones del grupo CH_2 de la cadena carbonada. Cada uno de ellos genera un multiplete, que se encuentran centrados a 1.45 ppm y 1.60 ppm respectivamente. Obsérvese la limpieza de los espectros mostrados en las Figuras 5 y 6, que corresponden a los crudos de reacción una vez evaporados los volátiles, lo

cual pone de manifiesto de nuevo la enorme ventaja sintética que presentan este tipo de reacciones, ya que los correspondientes éteres se obtienen cuantitativamente sin necesidad de realizar purificaciones posteriores.

Los resultados mostrados en la Tabla 6 reflejan la gran efectividad del complejo Tp^*Cu como catalizador en las reacciones de inserción en los enlaces O-H. A pesar de que los primeros ejemplos publicados de esta transformación empleaban cobre como catalizador, los rendimientos obtenidos eran moderados y las reacciones se realizaban bajo condiciones más drásticas que las de este sistema de Tp^*Cu . En aquellos sistemas se requería el calentamiento de la mezcla de reacción, así como el empleo de un exceso del alcohol con respecto al diazocompuesto.²⁸ Por otra parte, los rendimientos casi cuantitativos alcanzados ahora con Tp^*Cu son similares a los que inicialmente describieron Noels y colaboradores con $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ aunque las condiciones de reacción son distintas. Con el fin de poder comparar directamente las actividades de ambos catalizadores se llevaron a cabo dos reacciones idénticas en las condiciones señaladas en los experimentos de la Tabla 6, usando 2-propanol como sustrato. Los porcentajes del éter $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-OCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ formado con respecto al EDA empleado fueron 96% y 91% para Tp^*Cu y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ respectivamente. Por ello, es posible afirmar que el complejo Tp^*Cu presenta una capacidad catalítica muy alta, que es cuanto menos comparable a la del acetato de rodio.

2.1.1 Reacciones de Competición entre alcoholes. Reactividad relativa.

De los datos expuestos en la Tabla 6 relativos a los rendimientos obtenidos en los experimentos llevados a cabo con un tiempo de reacción de una hora puede deducirse la existencia de una diferencia en la reactividad de los distintos sustratos. Así, puede apreciarse que los

alcoholes con sustituyentes voluminosos como el *terc*-butanol o con sustituyentes que poseen átomos electronegativos como el 2-fluoroetanol originan rendimientos inferiores a los otros alcoholes. Con el fin de definir una escala relativa de reactividad, se ha llevado a cabo una serie de diez experimentos de competición entre grupos de alcoholes en la forma descrita en la sección de Métodos Experimentales. Para ello se ha desarrollado un método cromatográfico que permite determinar cuantitativamente los éteres formados en las distintas reacciones de competición, interpolando las áreas de los picos en rectas de calibrado elaboradas previamente. En el apartado de Material Suplementario se muestran las rectas de calibrado obtenidas para cada producto evaluado. Los resultados obtenidos se han representado de forma gráfica en la Figura 7, de donde pueden extraerse algunas tendencias.

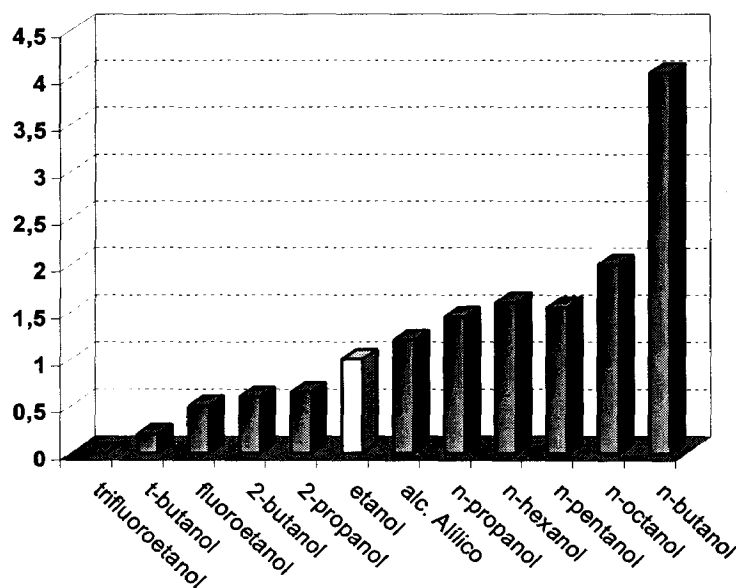


Figura 7. Reactividad relativa de alcoholes saturados en la reacción de inserción O-H catalizada por Tp^*Cu

Como quiera que el grupo de alcoholes empleado es bastante heterogéneo, conviene dividir esta comparación en varias agrupaciones, que se comentan a continuación.

En el caso de alcoholes de cadena lineal se observa un aumento de la reactividad conforme aumenta el número de carbonos en R, con la excepción del n-butanol que presenta la máxima reactividad de la serie, cuatro veces superior a la del etanol. Para explicar esta tendencia es necesario hacer referencia al efecto inductivo de los sustituyentes R. Los sustituyentes alquílicos poseen efecto inductivo +I, donador de electrones, el cual aumenta con el número de átomos de carbono de la cadena. Sin embargo, atendiendo a este efecto, cabría esperar que los alcoholes de mayor número de átomos de carbono como n-octanol o n-hexanol fuesen los más reactivos de la serie pero por el contrario su reactividad es menor a la del n-butanol, de menor tamaño. Para explicar esta aparente contradicción hay que recordar que las cadenas más largas pueden adoptar distintas conformaciones espaciales que suponen un mayor impedimento estérico, el cual dificulta en cierto grado la reacción de inserción. Así pues, en alcoholes de mayor número de carbonos se da una competencia entre factores estéricos y electrónicos. (Figura 8). El aumento de la reactividad conforme aumenta el tamaño de la cadena contrasta con el comportamiento descrito para otros sistemas catalíticos basados en Ru^{30a} y Pt³⁴ en los que se refleja el efecto contrario.

En lo que se refiere a la reacción con alcoholes ramificados, la Figura 9 muestra los resultados obtenidos con n-butanol, 2-butanol y *terc*-butanol. En este caso, la tendencia es clara: el incremento en la voluminosidad del grupo R lleva consigo una disminución en la reactividad. Tal tendencia es igualmente observable en la pareja n-propanol vs. 2-propanol (reactividades relativas a etanol de 1.45 y 0.65, respectivamente). El efecto inductivo +I es superior en un grupo R

ramificado comparado con el de su homólogo terminal; mientras aquél favorece la inserción en términos electrónicos, también la inhibe en términos estéricos. Resulta obvio que los valores de reactividad relativa deben ser el resultado de un balance entre los efectos electrónicos y estéricos.

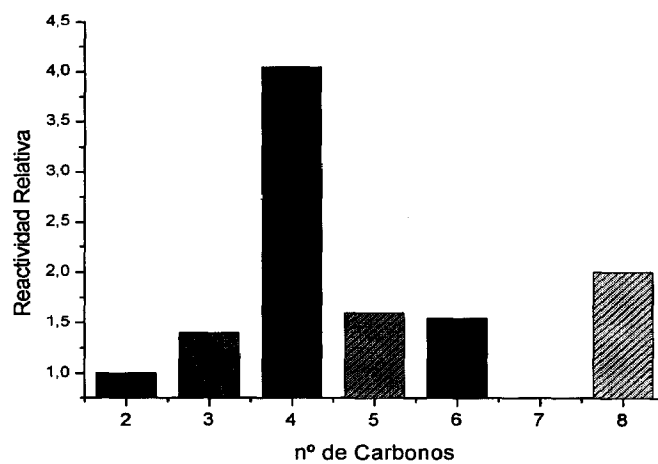


Figura 8. Reactividad relativa de alcoholes de cadena lineal

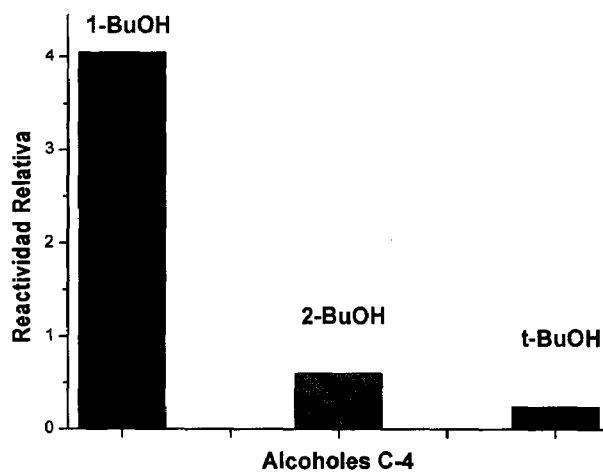
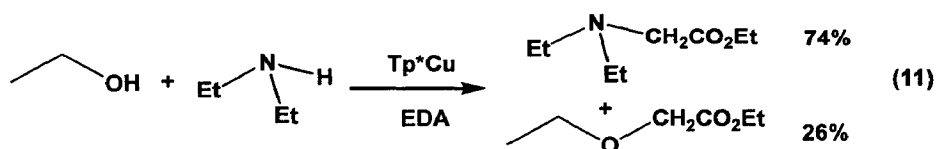


Figura 9. Reactividad relativa de alcoholes ramificados

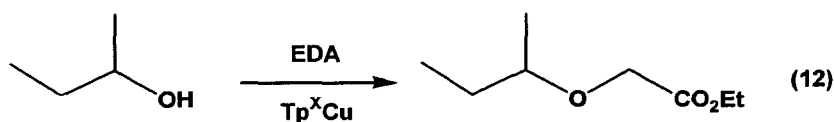
En algunos casos es claramente observable la existencia de un importante efecto electrónico, debido a la presencia de algún átomo con una alta electronegatividad como es el caso del flúor. Así, el 2-fluoroetanol presentó, en todos los experimentos en los que se empleó, la menor reactividad relativa. Esto puede interpretarse como una desactivación del enlace O-H por disminución de la densidad electrónica del mismo a consecuencia de la presencia del átomo de flúor. En buen acuerdo con esta propuesta, cuando se realizaron experimentos de competición con etanol, 2-fluoroetanol y 2,2,2-trifluoroetanol, no se detectó cantidad alguna del derivado trifluorado, como consecuencia de la alta desactivación inducida sobre el grupo hidroxilo.

Por último, dentro de este apartado de reactividad relativa, y con objeto de comparar dos sustratos distintos como son una amina y un alcohol, se ha realizado el siguiente experimento. Se mezclaron cantidades equimoleculares de dietilamina y etanol (1 mmol de cada sustrato) y se adicionó en una hora 1 mmol de EDA sobre la disolución resultante. Al término de la reacción se inyectó una alícuota de la mezcla en el cromatógrafo de gases, detectándose la aparición de los picos correspondientes a los productos de inserción de EDA en los sustratos de partida (ec.11). El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción una vez evaporado el disolvente, permitió determinar que la dietilamina era 2.8 veces más reactiva que el etanol, hecho que está de acuerdo con la mayor densidad electrónica presente sobre el enlace N-H, como consecuencia de la mayor basicidad de las aminas.



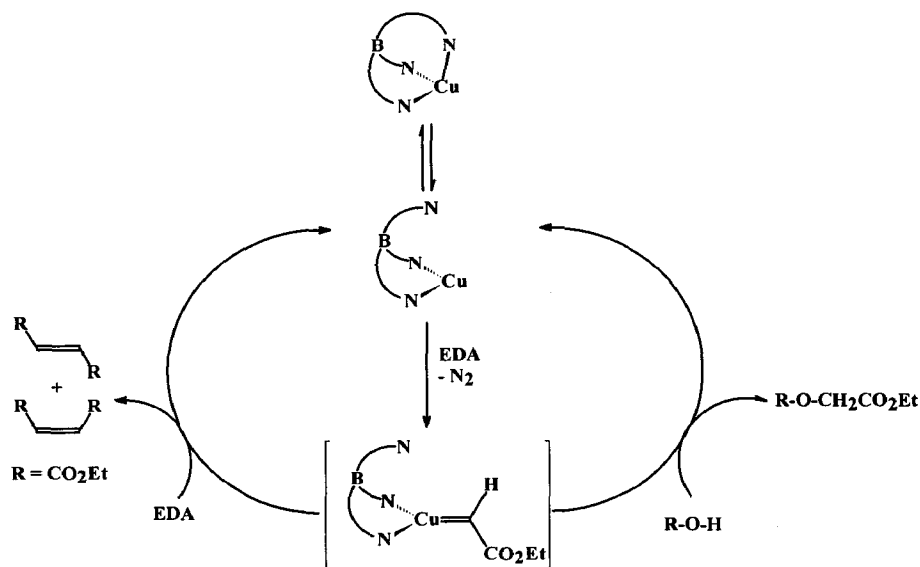
2.1.2 Efecto del ligando Tp^X

Los resultados expuestos en los apartados anteriores han sido obtenidos con el ligando Tp^* unido al cobre. Dada la disponibilidad de un número apreciable de ligandos Tp^X , se ha efectuado un breve estudio sobre el efecto que distintos sustituyentes ubicados en los anillos de pirazol de este ligando indujeran en la reacción de funcionalización de alcoholes. Utilizando condiciones de reacción idénticas, se han realizado cuatro experimentos empleando como catalizadores los complejos Tp^*Cu , $Tp^{Cy}Cu$, $Tp^{Br3}Cu$ y $Tp^{Ms}Cu$, y como sustrato el 2-butanol. Los rendimientos del éter así obtenido (ec. 12) fueron, respectivamente, 80, 85, 88 y 92 %.



El mecanismo de inserción de metalocarbenos en enlaces O-H ha sido propuesto para varios metales, entre los que no se incluye el cobre. A partir de los datos obtenidos con este sistema de Tp^XCu , tanto para la reacción del EDA con alcoholes, como para la de dicho diazoacetato con olefinas,⁴⁵ en el Esquema 4 se muestra una posible explicación mecanística para este proceso. Estudios previos sobre el uso de estos complejos como catalizadores de ciclopropanación de olefinas han demostrado que la especie catalíticamente activa es aquella que posee el ligando Tp^XCu unido al centro metálico en su forma dihapto.^{45d} Esta especie reacciona con el EDA para dar el intermedio metalocarbénico, con un marcado carácter electrofílico. Su reactividad hacia los nucleófilos existentes en el medio de reacción (EDA o, alternativamente, el enlace O-H) provoca la formación de fumarato o maleato de dietilo y del éter derivado del alcohol de partida. Ello explica que aquellos sustratos con grupos atradores de electrones presenten rendimientos inferiores con

respecto a los que no los tienen, o que las cadenas con mayor efecto inductivo positivo provoquen un aumento de los rendimientos.



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la reacción de inserción de EDA en enlaces O-H.

La quimioselectividad observada para cada catalizador, entendida como la proporción de productos obtenida en las dos posibles reacciones que el intermedio carbénico puede sufrir, debe estar condicionada por los factores electrónicos y estéricos que cada ligando Tp^X confiere a cada catalizador Tp^XCu . Para evaluar el efecto electrónico de cada uno de ellos, se han preparado los complejos de fórmula $Tp^XCu(CO)$, y se han registrado los espectros de IR de los mismos. Los valores de $\nu(CO)$ observados fueron 2056 cm^{-1} para $Tp^*Cu(CO)$, 2061 cm^{-1} para $Tp^{Cy}Cu(CO)$, 2079 cm^{-1} para $Tp^{Ms}Cu(CO)$ y 2105 cm^{-1} para $Tp^{Br^3}Cu(CO)$. Parece lógico suponer que en el sentido en el que aumenta $\nu(CO)$ aumenta igualmente el carácter electrofílico del intermedio metalocarbénico. Como quiera que el mejor rendimiento en la funcionalización del 2-butanol se obtiene con el derivado de mesitilo y no con el de perbromo, puede

proponerse, en principio, que quizás los factores electrónicos no sean predominantes en esta transformación catalítica.

En lo que se refiere a los factores estéricos, también se ha podido obtener alguna información relevante de la serie de experimentos con 2-butanol como sustrato. La Figura 10 muestra en forma gráfica la correlación existente entre los rendimientos de éter y la relación fumarato/maleato de dietilo. Debido a que la formación del fumarato de dietilo requiere un mayor hueco catalítico por la disposición *trans* de ambos grupos carboxilato, la relación fumarato/maleato debe ir disminuyendo conforme menor sea el volumen de dicho hueco catalítico. En este mismo sentido aumenta el rendimiento de la reacción en éter.

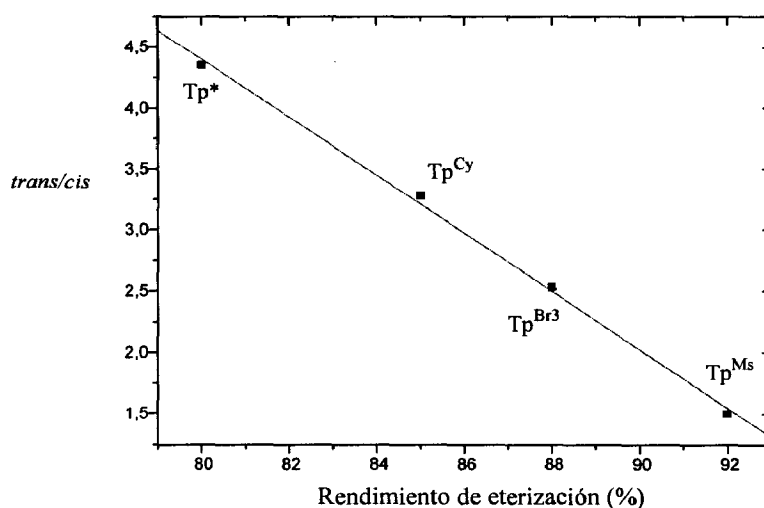


Figura10. Influencia de la voluminosidad del ligando en la reacción de inserción O-H

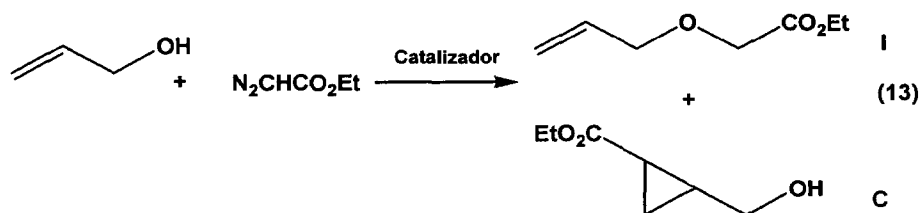
Estos resultados, unidos a los ya comentados sobre el efecto electrónico, permiten proponer que el efecto estérico de los ligandos parece ser predominante en esta reacción de funcionalización de alcoholes.

2.2 Alcoholes Insaturados

a) Alcoholes Olefinicos

La presencia de alguna insaturación en el sustrato hidroxílico origina que en presencia de EDA puedan darse dos reacciones competitivas, la reacción de inserción del carbeno en el enlace O-H y la reacción de adición del mismo carbeno al enlace múltiple.

A pesar de la alta actividad que presentan los carboxilatos de Rh en las reacciones de inserción O-H, cuando se trata de alcoholes insaturados, las selectividades alcanzadas no son suficientes desde el

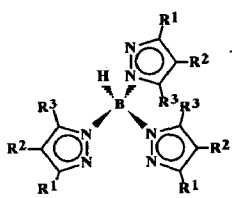


punto de vista sintético, ya que aunque el producto mayoritario es el que resulta de la inserción O-H, también se forma el producto de la adición al enlace insaturado. En este sentido otros catalizadores basados en Ru^{51,52} y Cu,²⁸ han sido empleados en estas reacciones, pero sin ningún aumento significativo de la selectividad. No obstante, el grupo de Demonceau ha descrito recientemente una serie de catalizadores de Pt que catalizan la reacción de inserción de EDA en el alcohol alílico con rendimientos que oscilan entre el 90% y el 97%.³⁴

Para determinar la quimioselectividad del sistema Tp^XCu en la reacción de alcoholes insaturados con EDA se han llevado a cabo un conjunto de experimentos en los que se ha empleado ese mismo alcohol como sustrato, con una relación molar catalizador : alcohol : EDA de 1:40:20 y un tiempo de adición de 1 hora. Los resultados conseguidos aparecen en la Tabla 8. Sorprendentemente y a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los ejemplos descritos hasta la actualidad, el producto

que resulta de la adición del fragmento carbénico del EDA al doble enlace no se detecta en el medio de reacción una vez finalizada ésta, siendo el único producto presente el derivado de la inserción en el enlace O-H. Según se deduce de los resultados reflejados en la Tabla 8, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ es el que mejores rendimientos proporciona cuando la adición del diazocompuesto se realiza en una hora, mientras que Tp^*Cu y $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}$ dan conversiones similares en torno al 80%. Resulta interesante destacar que el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$, a pesar de ser el catalizador de Cu más activo en la reacción de ciclopropanación de olefinas,^{41c} no induce la formación de ciclopropanos en este caso, si bien es cierto que es el complejo que menores rendimientos origina en la reacción de inserción en el enlace O-H. Cuando el tiempo de adición de EDA aumenta de 1 hora hasta 6 horas, Tp^*Cu y $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ presentan actividades muy similares.

Tabla 8. Conversiones de la reacción catalítica del alcohol alílico con EDA en presencia de complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}^{\text{a}}$

	Tp^{X}	R^1	R^2	R^3	% C ^b	% I ^b	
	Tp^*	Me	H	Me	nd	80 ^c	>95 ^d
	Tp^{Ms}	Ms	H	H	nd	27 ^c	40 ^d
	Tp^{Cy}	Cy	H	H	nd	80 ^c	>95 ^d
	Tp^{Br^3}	Br	Br	Br	nd	>95 ^c	>95 ^d

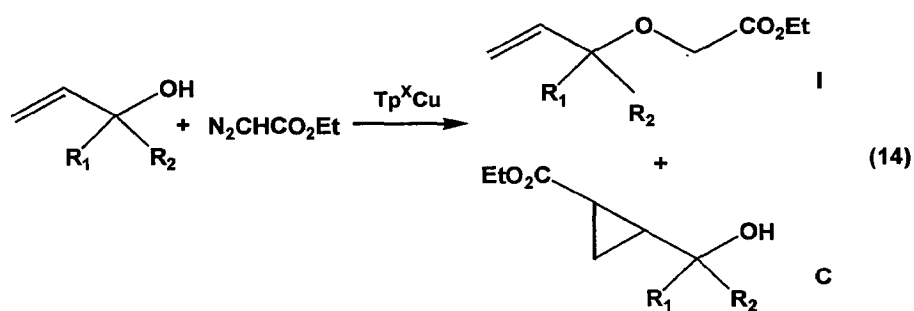
^a Relación Cat:Sustrato:EDA 1:40:20. ^b C e I son los productos de adición al doble enlace y de inserción O-H respectivamente, (ec. 13) y los rendimientos están referidos con respecto al EDA.

^c Tiempo de adición 1h. ^d Tiempo de adición 6h. nd = no detectado

Cuando esta misma reacción se realizó en presencia de triflato de cobre (I) como catalizador, bajo condiciones de reacción análogas, se obtuvo una mezcla de los productos de ciclopropanación e inserción, siendo la relación C/I obtenida mayor de 3. Este hecho pone de manifiesto una vez más la relevancia de los ligandos homoescorpionato tanto en la quimioselectividad como en la actividad de este tipo de reacciones. Tan

sólo el sistema de platino introducido por Demonceau permite la obtención de rendimientos análogos a los conseguidos con el sistema Tp^XCu para el producto de inserción O-H, aunque en su caso las reacciones se realizaron a 45 °C y con un gran exceso de alcohol con respecto al EDA.

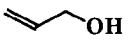
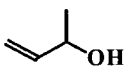
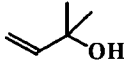
Un aspecto importante de las reacciones de inserción O-H sobre alcoholes insaturados que fue puesto de manifiesto por el grupo de Noels y colaboradores en sus estudios iniciales con complejos de Rh(II), fue la relación existente entre la regioselectividad de la reacción y el impedimento estérico en los alrededores del grupo O-H donde tiene lugar la inserción. Dichos autores establecieron que la relación C/I crecía conforme aumentaba la congestión estérica en el átomo de C que soportaba la función hidroxílica.²⁸ Con el fin de comprobar si en este sistema de cobre se daba el mismo efecto, se investigó el comportamiento de tres alcoholes insaturados en su reacción con EDA (ec. 14): alcohol alílico, 3-buten-2-ol y 2-metil-3-buten-2-ol, que poseen respectivamente ninguno, uno y dos grupos metilos unidos al C1 del alcohol.



La reacción se realizó en presencia de Tp^*Cu y $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ como catalizadores ya que fueron estos dos complejos los que mejores actividades proporcionaron en la reacción anterior. Los resultados obtenidos aparecen reflejados en la Tabla 9 y de ellos se deduce que

tampoco en estos casos se formó el producto de ciclopropanación. En presencia de ambos complejos de cobre, el aumento del impedimento estérico en el C α al grupo O-H implicó descensos en la proporción del producto I obtenido, pero esta disminución no se vio acompañada de un aumento en la proporción del producto de adición al doble enlace, C, sino que por el contrario se tradujo en un aumento en las proporciones de los productos de acoplamiento del EDA y del glicidato de etilo. Este hecho confirma que el impedimento estérico afecta a la selectividad del fragmento carbénico con respecto a su reacción con otra molécula de EDA o con el alcohol insaturado. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con otros complejos de rodio, no tiene ninguna influencia en la regioselectividad de la reacción en lo que se refiere a las cantidades relativas obtenidas de los productos de inserción y de adición.

Tabla 9. Reacciones de derivados del alcohol alílico con EDA

SUSTRATO	Rendimiento ^a	
	Tp*Cu	Tp ^{Br₃} Cu
	80% ^a 95% ^b	95% ^b 95% ^c
	45% ^a 92% ^b	78% ^b 96% ^c
	48% ^a 75% ^b	52% ^b 74% ^c

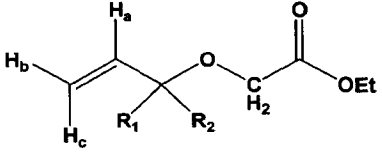
^aRendimientos referidos al EDA y determinados mediante RMN de ¹H.

^b Tiempo de adición 1 h. ^c Tiempo de adición 6 h.

Los éteres olefinicos que resultan de la reacción de inserción en el enlace O-H han sido caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de RMN de ¹H aparecen en el apartado de Material Suplementario de esta Memoria. En la Tabla 10 se muestran los datos espectroscópicos de dichos productos. Las señales más

características de estos compuestos, además de las correspondientes al grupo metileno procedente del fragmento carbénico, son las que originan los protones olefinicos, ya que reflejan la inalterabilidad del doble enlace en la reacción del alcohol insaturado con EDA.

Tabla 10. Señales de RMN de ^1H de los productos de inserción O-H en alcoholes olefinicos.

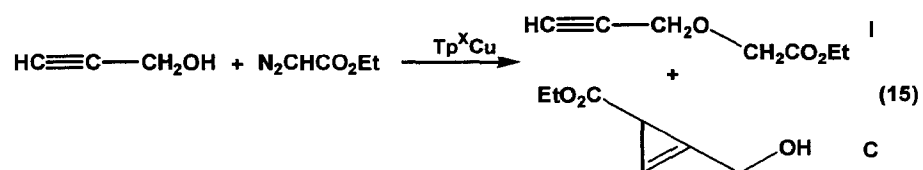
							
^1H RMN δ (ppm) ^a							
ALCOHOL	R ₁	R ₂	δH_A	δH_B	δH_C	δCH_2	$\delta(\text{Et})$
Alcohol alílico	4.05 (d, 2H, CH ₂)		5.87 (m)	5.18 (dd)	5.26 (dd)	4.03 (s)	1.25 (t, 3H) 4.18 (q, 2H)
3-Buten-2-ol	1.24 (d, 3H, CH ₃)	3.86 (m, 1H, CH)	5.63 (m)	5.09 (dd)	5.12 (dd)	3.95 (q)	1.20 (t, 3H) 4.12 (q, 2H)
2-Metil-3-buten-2-ol	1.21 (s, 6H, 2CH ₃)		5.75 (m)	5.09 (dd)	5.12 (dd)	3.88 (s)	1.21 (t, 3H) 4.13 (q, 2H)

^a El disolvente empleado en todos los casos ha sido CDCl₃

b) Alcoholes acetilénicos

Cuando los alcoholes que poseen triples enlaces reaccionan con diazocompuestos, pueden dar reacciones simultáneas de inserción en el enlace O-H y de ciclopropenación, aunque en la mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía el producto mayoritario es el que resulta de la primera. No obstante, tal como sucede en el caso de los alcoholes olefinicos, el producto de ciclopropenación, aunque minoritario, se detecta en el medio de reacción, lo cual es un inconveniente a la hora de emplear estos sustratos en reacciones sintéticas. Los complejos de Pt introducidos por el grupo de Noels también resultan bastante regioselectivos en la reacción del alcohol propargílico con EDA, puesto que no generan

ciclopropenos, aunque los rendimientos obtenidos son menores que en el caso del alcohol alílico (50%-70%) hecho que dichos autores atribuyen a otras reacciones competitivas que tienen lugar en el triple enlace. La reactividad del alcohol propargílico con EDA ha sido también investigada en presencia de los complejos $Tp^X Cu$ bajo las mismas condiciones de reacción empleadas en el caso de los alcoholes olefínicos (ec.15). Tras analizar mediante Resonancia Magnética Nuclear los crudos de reacción una vez evaporado el disolvente, pudo confirmarse que ninguno de los complejos estudiados indujo la formación de ciclopropenos, ratificándose de este modo la alta regioselectividad de este sistema con respecto a reacción de inserción sobre alcoholes acetilénicos. Los rendimientos obtenidos en estas reacciones oscilaron entre el 60% y el 70%, siendo el complejo $Tp^{Cy} Cu$ el que proporcionó la mayor actividad. Este hecho resulta llamativo si tenemos en cuenta que dicho catalizador ha sido el más efectivo en las reacciones de ciclopropenación de olefinas llevadas a cabo con anterioridad en este grupo de investigación.⁴³



2.3 Valoración de este apartado

Los complejos de Cu(I) con ligandos trispirazoliborato catalizan la inserción de EDA en enlaces O-H de alcoholes tanto saturados como insaturados de forma muy efectiva, consiguiéndose en presencia de los mismos y bajo condiciones de reacción muy suaves, altas quimioselectividades y regioselectividades.

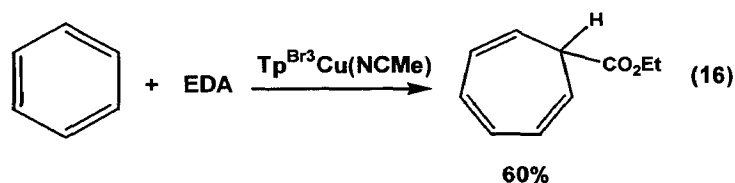
II-3 Reacciones de adición e inserción de diazocompuestos sobre sustratos aromáticos

La reacción de benceno y diazoacetato de etilo bajo condiciones térmicas fue descrita por Büchner hace algo más de un siglo. En esta reacción se forma una mezcla de cicloheptatrienos, que provienen de la adición formal del grupo carbeno a uno de los dobles enlaces del benceno. El compuesto bicíclico así obtenido (véase el Esquema XI de la Introducción) sufre de forma espontánea una reorganización hasta el anillo de siete miembros.³⁵ Las escasas utilidades sintéticas de esta reacción fueron resueltas en parte con la introducción de los complejos de rodio como catalizadores para este proceso en 1981. Mediante esta metodología, se obtuvieron rendimientos superiores al 90% en los productos de adición de EDA sobre diversos sustratos aromáticos. Más tarde, Callot y colaboradores³⁹ demostraron que los sustratos alquil-aromáticos en presencia de EDA originaban además de los productos de adición sobre los dobles enlaces del anillo, los productos que resultan de la inserción del fragmento carbénico en los enlaces C-H presentes en la molécula (Esquema XIV de la Introducción). Asimismo, también expusieron la dependencia de la distribución de dichos productos con la naturaleza del catalizador (complejos de rodio con ligandos porfirina) y más concretamente con respecto a la voluminosidad de los ligandos presentes en el complejo.

En nuestro grupo de investigación se han definido recientemente las actividades catalíticas de los complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en las reacciones de activación de enlaces C-H de hidrocarburos y éteres. Estos complejos catalizan la inserción de EDA en tales enlaces con valores apreciables no sólo de actividad sino también de regioselectividad.⁴⁴ Asimismo, el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ es un excelente

catalizador para la ciclopropanación diastereoselectiva de olefinas.^{45d} Por ello, se ha creído conveniente estudiar el efecto de estos catalizadores en sustratos que puedan, en principio, verificar ambas reacciones, esto es, la adición al doble enlace y la inserción en un enlace simple. Tales sustratos son los compuestos alquil-aromáticos, derivados del benceno que poseen uno o varios grupos alquilo como sustituyentes del anillo.

En primer lugar y con el fin de establecer el potencial catalítico del sistema $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ en este tipo de transformaciones, se llevó a cabo la reacción del benceno con EDA empleando $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador (ec. 16). En este caso las condiciones experimentales fueron modificadas con respecto a las empleadas en las reacciones de inserción



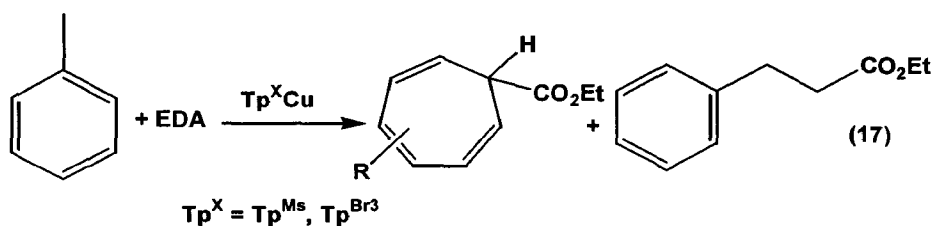
de diazocompuestos en sustratos de tipo amina o alcohol como consecuencia de la baja reactividad que presentan los compuestos aromáticos en este tipo de reacciones. La primera diferencia experimental radica en que el sustrato aromático se utilizó como disolvente de la reacción, puesto que se verificó que cuando se empleaba en menor cantidad, y disuelto en diclorometano, los rendimientos alcanzados eran menores debido a la formación de los productos derivados de la dimerización del EDA y de la activación del agua presente en el disolvente. La reacción se llevó a cabo dentro de la cámara seca para minimizar la presencia de agua en el medio de reacción. La adición de EDA se produjo en un tiempo de 20 horas con ayuda de la jeringa automática con el fin de evitar en lo posible la formación de los productos de dimerización del diazocompuesto. Bajo estas condiciones, el benceno se transformó en el correspondiente cicloheptatrieno con un 60% de

rendimiento. Aunque este grado de conversión es menor que el alcanzado con complejos de rodio, es importante destacar que este sistema supone el primer ejemplo de transformación de la reacción de Büchner inducida por complejos de Cu(I) en el que se obtiene una conversión razonable.

Curiosamente, cuando esta reacción se realizó en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ como catalizador, no se observó la formación del producto de adición de EDA sobre el anillo aromático, siendo los únicos productos detectados mediante GC y RMN de ^1H los derivados de la dimerización de EDA, fumarato y maleato de dietilo. Este hecho llama la atención si tenemos en cuenta la ya comentada capacidad de este complejo para catalizar la reacción de ciclopropanación de olefinas.^{45d}

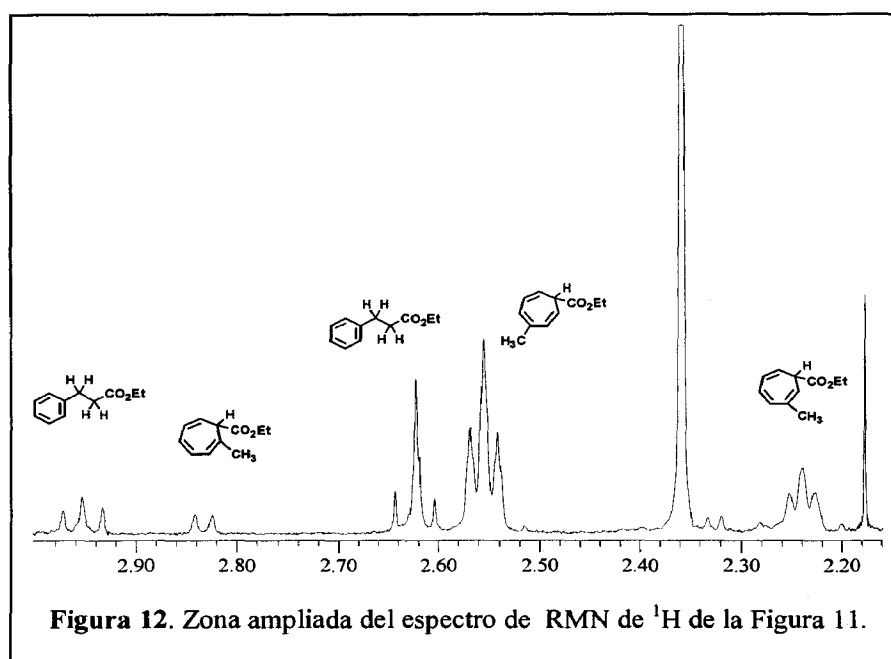
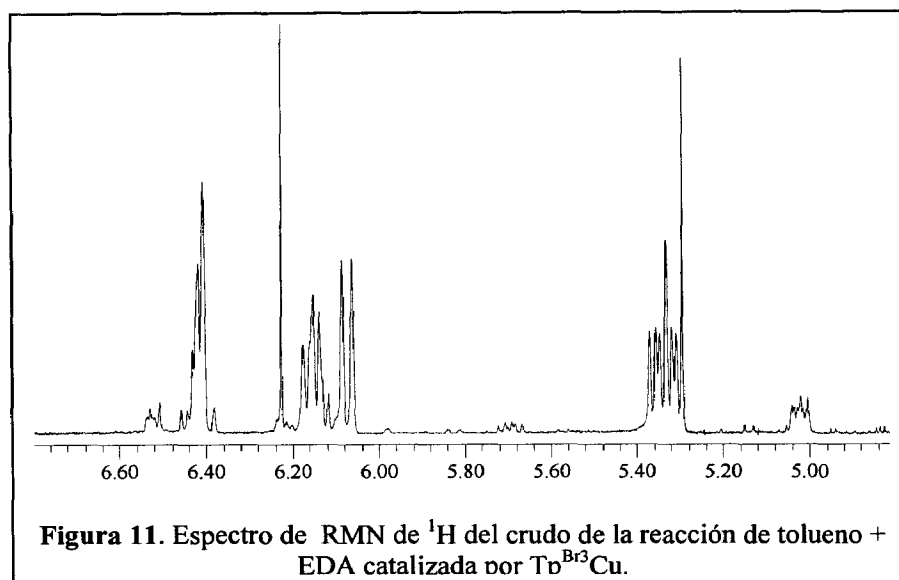
3.1 Sustratos aromáticos con sustituyentes metilo

Una vez comprobada la actividad catalítica de estos complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ en la reacción de adición, se estudió la reactividad del tolueno bajo condiciones experimentales idénticas a las descritas para el benceno. Asimismo, como catalizadores se emplearon los complejos con los ligandos $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ y Tp^{Ms} , observándose que ambos proporcionaban resultados muy diferentes. La presencia del sustituyente metilo en el sustrato aromático implica la posibilidad de la formación del producto de inserción de EDA en uno de los tres enlaces C-H alifáticos, además de la formación de los productos de adición. Los resultados obtenidos con $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ como catalizador (ec. 17) indicaron una preferencia por la reacción de adición, formándose los correspondientes cicloheptatrienos



con un 62% de rendimiento. Se detectaron los tres posibles isómeros del cicloheptatrieno, 2-metil, 3-metil y 4-metil cicloheptatrieno,^{37,38,39,50} en una relación de 13:29:58, muy similar a la obtenida con los derivados del $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. El producto de inserción, que supone la formación de un nuevo enlace C-C, sólo se detectó en un 8%, correspondiendo el restante 30% a los productos de la dimerización de EDA. Por el contrario, bajo las mismas condiciones de reacción, el empleo de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ como catalizador invirtió la quimioselectividad obtenida ya que únicamente se formó el producto de inserción con un rendimiento del 20%, no observándose la aparición de los productos derivados de la adición sobre el anillo aromático. De nuevo en este ejemplo, al igual que en el caso del benceno, el derivado de Tp^{Br_3} presenta una mayor actividad catalítica que el de Tp^{Ms} .

Estos resultados son bastante interesantes si se comparan con los descritos con catalizadores de rodio. En los trabajos iniciales publicados por Noels y colaboradores se mostraba al $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$ como el complejo que proporcionaba mejores conversiones en la obtención de cicloheptatrienos, pero en ningún caso se manifestó la presencia de los productos de inserción. Por otra parte, los complejos de rodio con ligandos porfirinas originaban mezclas de los productos de adición e inserción, aunque siempre los primeros eran mayoritarios. Así pues, hasta la actualidad no se ha descrito ningún catalizador que origine el correspondiente derivado de dihidrocinnamato como único producto de la reacción, siendo por tanto el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ el primer ejemplo de catalizador que induce esta quimioselectividad. En las Figuras 11 y 12 se muestran dos regiones del espectro de RMN de protón correspondiente al crudo de la reacción anterior una vez finalizada la adición de EDA y evaporados los volátiles. Las señales correspondientes a los protones aromáticos de los productos de adición aparecen como multipletes en el intervalo entre 5.30 y 6.50 ppm (Figura 11). Los cicloheptatrienos



presentan otra señal característica entre 2.20 y 2.50 ppm (Figura 12) que se asigna al protón del Csp^3 del ciclo y cuya multiplicidad dependerá de cuál sea el isómero que estemos considerando. Así mientras que los

isómeros 3-metil y 4-metil originan sendos tripletes como consecuencia del acoplamiento del H₁ con los protones de los carbonos adyacentes, en el isómero 2-metil dicho protón aparece como un doblete, debido al único acoplamiento que presenta con el protón del C₇. En esa misma zona del espectro aparecen también las señales correspondientes a los protones de los dos grupos metileno presentes en el compuesto que resulta de la inserción de EDA en el enlace C-H. Este sistema está compuesto por dos tripletes característicos de un sistema de spin A₂X₂, y su asignación ha sido corroborada mediante comparación directa con el espectro de RMN de ¹H de una muestra comercial (Aldrich) del 3-fenoxipropionato de etilo.

Con el fin de conocer si esta activación de enlaces C-H primarios del tolueno puede extenderse a otros sustratos, se llevaron a cabo las mismas reacciones empleando mesitileno y *p*-xileno. Los resultados se muestran en la Tabla 11 y de ellos se pueden deducir conclusiones similares a las ya expuestas anteriormente. Tal y como ocurría en el caso

Tabla 11. Rendimientos obtenidos en las reacciones de sustratos aromáticos con sustituyentes metilo y EDA

Sustrato	Tp ^{Br3} Cu(NCMe)		Tp ^{Ms} Cu	
	% inserción	% adición	% inserción	% adición
Tolueno	8	62	20	nd
Mesitileno	12	75	30	<5
<i>p</i> -Xileno	41	34	30	nd

nd: no se detecta el producto mediante espectroscopia de RMN.

del tolueno, en presencia del complejo con el ligando Tp^{Ms} únicamente tiene lugar, para ambos sustratos, la reacción de activación del enlace C-H mientras que la reacción de adición de EDA al sistema aromático no tiene lugar o bien ocurre en una mínima extensión. Como consecuencia de ello los productos de expansión del anillo no se detectan o aparecen en una proporción muy pequeña, menor del 5%. Por el contrario, cuando el

complejo responsable de la catálisis es $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$, se produce una competición entre ambos procesos obteniéndose como productos tanto los correspondientes cicloheptatrienos como los dihidrocinamatos. Conviene mencionar también que los rendimientos totales alcanzados con respecto al EDA son mayores que los alcanzados con complejos de rodio. Así por ejemplo, para el tolueno se alcanza una conversión total del 70% mientras que en presencia de acetato de rodio el rendimiento obtenido es del 58%. Lo mismo ocurre con los otros dos sustratos; se obtiene un 87% para el mesitileno y un 75% para el *p*-xileno, que superan los ya publicados del 73% y 55% conseguidos con los catalizadores de rodio.

A la vista de los resultados anteriores puede confirmarse la existencia de un cierto grado de control sobre la reacción del EDA con este tipo de sustratos: mientras que el $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ favorece de forma predominante la reacción de inserción, el correspondiente catalizador con Tp^{Br^3} induce de forma mayoritaria la reacción de adición en el anillo aromático.

3.2. Sustratos aromáticos con sustituyentes etilo.

Los compuestos aromáticos que presentan este tipo de sustituyentes poseen dos tipos de enlaces en los que podría insertarse en principio el fragmento carbénico procedente del EDA, enlaces C-H primarios y enlaces C-H secundarios (bencílicos). Los datos de los que se dispone en la bibliografía con catalizadores basados en rodio indican una gran preferencia por los enlaces secundarios, no solo en relación a los primarios, sino también sobre la reacción de Büchner. Para comprobar si el sistema de $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ presenta un comportamiento similar, se estudiaron dos sustratos que poseen este tipo de enlaces, etilbenceno y etiltolueno (ec 18). Cuando dichos compuestos se hicieron reaccionar con EDA en presencia de los complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ bajo las mismas condiciones que las descritas en el apartado anterior, se obtuvieron de

forma mayoritaria los productos derivados de la inserción en los enlaces C-H bencílicos. La reacción de adición se minimizó en el caso del etilbenceno e incluso se suprimió en el del etiltolueno, como se puede deducir de los porcentajes de los productos de la reacción que se muestran en la Tabla 11.

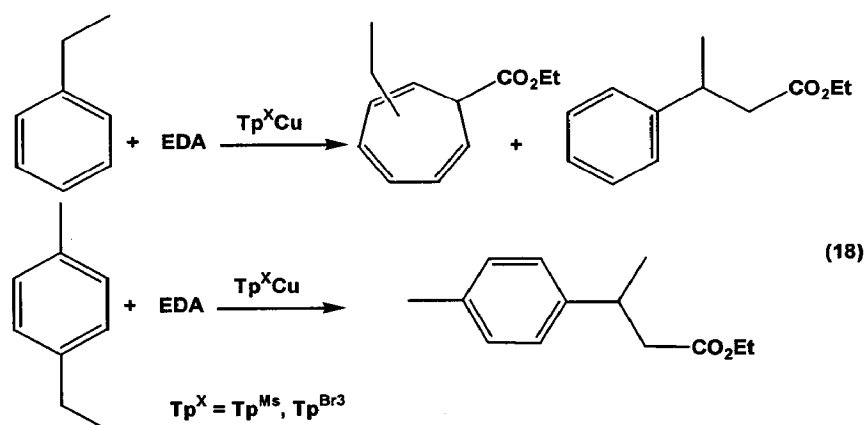


Tabla 12. Rendimientos obtenidos en la reacción de etilbenceno y etiltolueno + EDA

Sustrato	$Tp^{Br3}Cu(NCMe)$		$Tp^{Ms}Cu$	
	% inserción	% adición	% inserción	% adición
Etilbenceno	30	18	56	nd
Etiltolueno	45	nd	38	nd

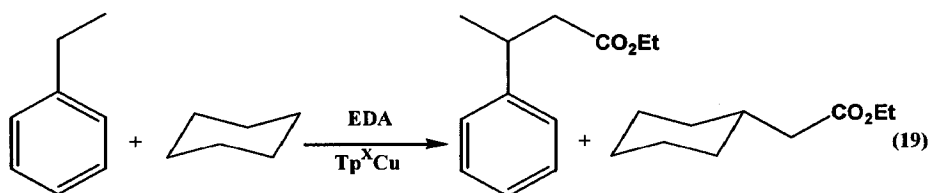
nd: no se detecta el producto mediante espectroscopia de RMN

Este comportamiento puede explicarse si se consideran los distintos factores que influyen en esta reacción. En primer lugar, la energía de los enlaces C-H secundarios es menor que la de los primarios (98.6 Kcal/mol vs 101.1 Kcal/mol).⁵⁵ Además, Davies⁴⁰ ha demostrado recientemente la influencia de los sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático en este tipo de reacciones. Por último, no hay que

menospreciar el efecto estérico que, en el caso del etiltolueno, puede ejercer el grupo metilo en la posición *para*- con respecto al grupo etilo.

3.3. Reactividad relativa de distintos tipos de enlaces C-H secundarios

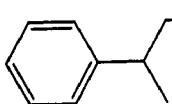
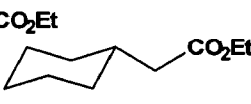
Ya se ha comentado la mayor reactividad que presentan los enlaces C-H secundarios con respecto a los primarios en la reacción de inserción de EDA. No obstante, debido a la existencia de distintos tipos de enlaces C-H secundarios, se ha querido evaluar la reactividad relativa de los enlaces C-H bencílicos frente a otros menos activados. Para ello se han llevado a cabo dos reacciones de competición en las que se han empleado etilbenceno y ciclohexano en presencia de los complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (ec 19):



La relación molar de ambos sustratos en la mezcla inicial de reacción fue de 6:1 etilbenceno:ciclohexano para equiparar el número de enlaces C-H secundarios de cada tipo presentes en la disolución. La adición de EDA se llevó a cabo con la jeringa automática en un tiempo de 4 horas, transcurridas las cuales se evaporaron los volátiles y se analizó el crudo de reacción mediante Resonancia Magnética Nuclear. Con ambos catalizadores se obtuvo como producto mayoritario el derivado de la inserción en el etilbenceno. La única diferencia observada correspondió a las selectividades alcanzadas con cada uno de ellos. (Tabla 13). Resulta obvio, a la vista de las conversiones obtenidas, que la presencia de enlaces bencílicos en el sustrato origina que la inserción tenga lugar

preferentemente en dichas posiciones. Hay que recordar que ambos complejos inducen la funcionalización del ciclohexano, cuando no existe otro sustrato en la mezcla de reacción, con rendimientos del 54% (Tp^{Ms}) y el 90% ($\text{Tp}^{\text{Br}3}$).⁴⁴

Tabla 13. Selectividades obtenidas en la reacción de competición entre etilbenceno y ciclohexano

Catalizador			Rendimiento ^a
$\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$	68%	32%	60%
$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$	82%	18%	43%

^a Rendimiento de los productos de inserción con respecto al EDA

3.4 Valoración de este apartado

Los complejos $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ favorecen la inserción del EDA en los enlaces C-H secundarios, de sustratos alquil-aromáticos, con respecto a los primarios. Además, los enlaces bencílicos son incluso más reactivos que los secundarios del ciclohexano. Únicamente en aquellos sustratos aromáticos que no poseen enlaces C-H secundarios se propicia una competencia entre las reacciones de adición e inserción de EDA. En este caso, debe elegirse el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador si se desea obtener cicloheptatrienos. Alternativamente, el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ es más adecuado si los productos buscados son los correspondientes dihidrocinamatos.

III-DESARROLLO EXPERIMENTAL

III-1 Materiales y técnicas instrumentales

III-2 Síntesis de los catalizadores de Cu

III-3 Síntesis de los diazocompuestos

III-4 Reacciones de inserción en enlaces N-H de aminas y amidas catalizadas por $Tp^X Cu$

III-5 Reacciones de inserción de EDA en el enlaces O-H de alcoholes

III-6 Reacciones de inserción y adición de EDA sobre sustratos aromáticos catalizada por $Tp^X Cu$

III-1 Materiales y técnicas instrumentales empleadas

Todas las preparaciones y operaciones se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk para este tipo de manipulaciones. Muchas de las reacciones se han llevado a cabo en la cámara seca, puesto que la mayoría de los complejos de cobre empleados en los procesos de activación son muy sensibles al agua y oxígeno atmosféricos. Los disolventes utilizados se secaron previamente siguiendo los procedimientos habituales y se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno, procediéndose asimismo a la eliminación del oxígeno disuelto inmediatamente antes de su uso. La fracción de éter de petróleo utilizada poseía un intervalo de ebullición de 40-60 °C.

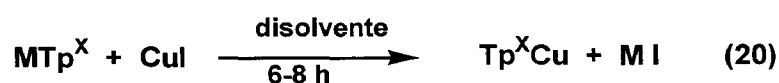
Los sustratos usados en las reacciones de activación (aminas, amidas, alcoholes y derivados del benceno), fueron adquiridos de Aldrich y se utilizaron sin purificación previa.

Los complejos de cobre Tp^*Cu ,⁵² $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$,⁵¹ y $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$, se han preparado de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en la bibliografía.

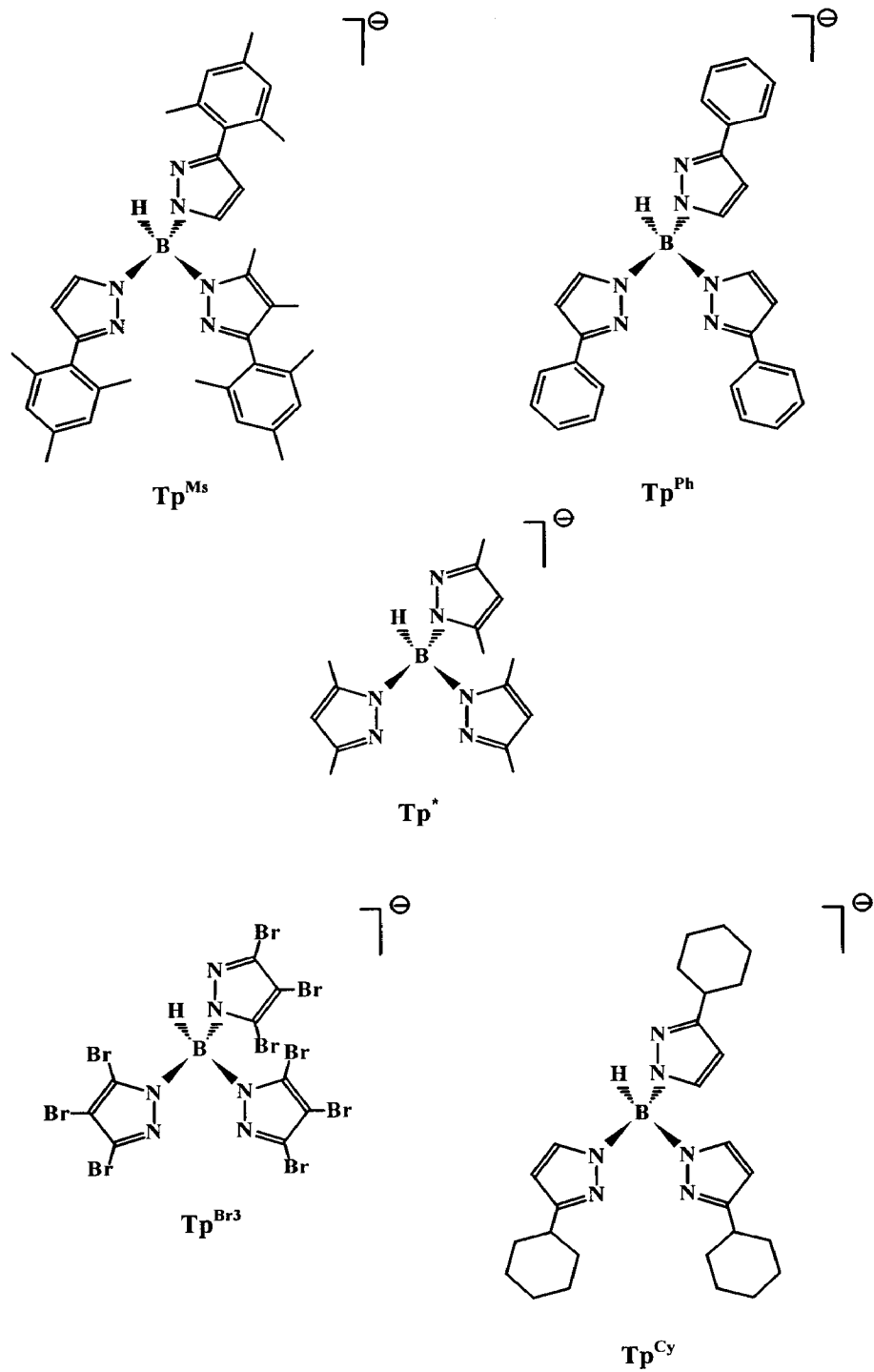
Los análisis elementales de los nuevos compuestos fueron realizados en la Unidad de Análisis Químico de la Universidad de Huelva. Los espectros de IR se han registrado en un espectroscopio Unicam modelo Mattson y los de RMN en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^1H y ^{13}C se han determinado con respecto al tetrametilsilano, usando las señales respectivas de ^1H y ^{13}C del disolvente como referencia interna. Los datos de cromatografía gaseosa fueron obtenidos con un cromatógrafo modelo Varian 3800 y los de espectrometría de masas en un equipo Varian Saturno 2100.

III-2 Síntesis de los catalizadores $Tp^X Cu$

Los complejos de cobre empleados como catalizadores se prepararon siguiendo la metodología que se describe a continuación. Una mezcla equimolecular de la sal de talio (o de potasio en el caso del Tp^*) del ligando, TIp^X y de CuI (190.45 mg, 1 mmol) se suspendió en 50 mL del disolvente apropiado (tetrahidrofurano para $Tp^{Ms}Cu$, acetonitrilo para $Tp^{Br3}Cu(MeCN)$, $Tp^{Cy}Cu$ y $Tp^{Ph}Cu$ y diclorometano en el caso de Tp^*Cu). La mezcla se agitó durante 6-8 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se dejó decantar y se filtró para eliminar las sales de TlI o KI formadas durante la reacción. A continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo de reacción se extrajo con una mezcla de THF: éter de petróleo (5:1) en el caso de $Tp^{Ms}Cu$, acetonitrilo en el caso de $Tp^{Ph}Cu$ y $Tp^{Cy}Cu$ y de diclorometano:éter de petróleo (5:1) en los demás casos. El enfriamiento de esta disolución a $-20^\circ C$ produjo cristales incoloros con rendimientos que oscilaron entre el 70% y el 90%.



Complejo	Sal del ligando	Disolvente	Referencia
$Tp^{Ms}Cu$	TIp^{Ms}	THF	51
$Tp^{Cy}Cu$	TIp^{Cy}	MeCN	
$Tp^{Br3}Cu(NCMe)$	$TIp^{Br3}Cu$	MeCN	44c
$Tp^{Ph}Cu$	TIp^{Ph}	MeCN	
Tp^*Cu	KTp^*	CH_2Cl_2	52



2.1 Caracterización del complejo $Tp^{Cy}Cu(NCMe)$

Nombre: tris-(3-ciclohexil-pirazolil)borato complejo de Cu(I)

Fórmula Molecular: $C_{27}H_{40}N_6BCu(NCCH_3)$

Peso molecular: 564.06 g/mol

RMN 1H (CD_3CN), δ (ppm): 1.28-1.52 (m, 18H), 1.74-1.97 (m, 12H), 2.78 (m, 3H), 5.90 (d, 3H₅), 7.44 (d, 3H₄).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CD_3CN) δ (ppm): 26.3 ($\underline{CH_2}$), 26.8 ($\underline{CH_2}$), 33.6 ($\underline{CH_2}$), 37.9 (\underline{CH}), 100.0 ($\underline{C5}$), 134.0 ($\underline{C4}$), 150.4 ($\underline{C3}$).

IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$): 2426 (B-H), 1548 (C-N).

Análisis Elemental (teórico): %C: 61.17, %N: 17.37, %H: 7.62

Análisis Elemental (experimental): %C: 61.30, %N: 16.69, %H: 7.73.

Características: Sólido cristalino de color blanco algo inestable al aire. Sus disoluciones se descomponen con rapidez en presencia de oxígeno.

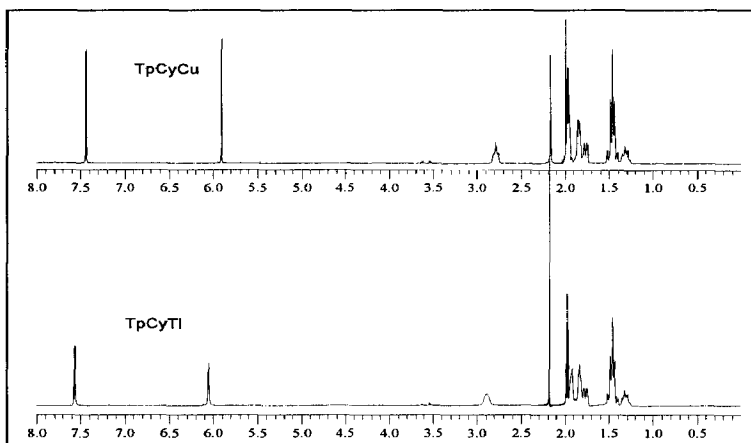


Figura 13a. Comparación de los espectros de RMN de 1H del complejo $Tp^{Cy}Cu$ y el ligando $TITp^{Cy}$

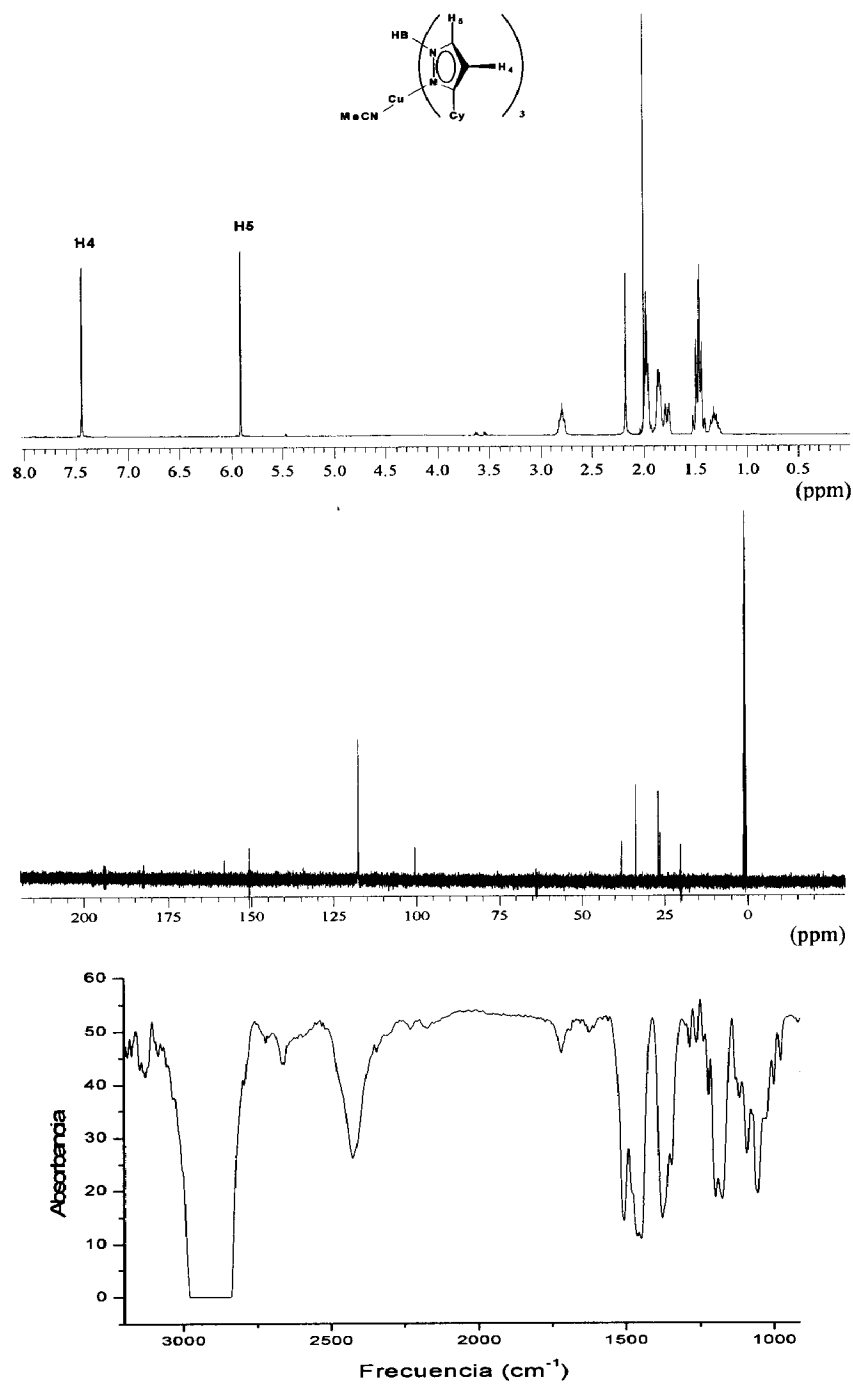


Figura 13b. Espectros de RMN de ^1H (CD_3CN) de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_3CN) e IR (nujol) del complejo $\text{Tp}^{\text{Cy}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$

2.2 Caracterización del complejo $Tp^{Ph}Cu(NCMe)$

Nombre: tris-(3-fenil-pirazolilborato) complejo de Cu(I)

Fórmula Molecular: $C_{29}H_{25}N_7BCu$

Peso molecular: 545.92 g/mol

RMN 1H (CD_3CN), δ (ppm): 6.49 (d 3H₅), 7.36 (m 3H), 7.44-7.48 (m 6H), 7.78 (d 3H₄), 7.88-7.91 (m 6H).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CD_3CN) δ (ppm): 103.0 (C5), 127.5 (C4), 128.2 (C arom.), 128.5 (C arom.), 133.6 (C arom.), 136.4 (C arom.), 152.5 (C3).

IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$): 2426 (B-H), 1458 (C-N).

Análisis Elemental (teórico): %C: 63.37, %N: 17.95, %H: 4.58

Análisis Elemental (experimental): %C: 62.63, %N: 16.83, %H: 4.41.

Características: Sólido cristalino de color blanco algo inestable al aire. Sus disoluciones se descomponen con rapidez en presencia de oxígeno.

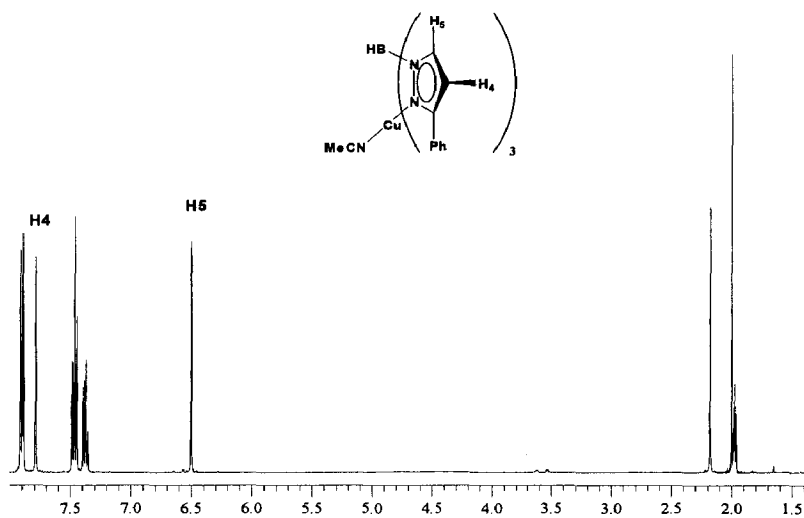


Figura 14. Espectro de RMN de 1H (CD_3CN) del complejo $Tp^{Ph}Cu(NCCH_3)$

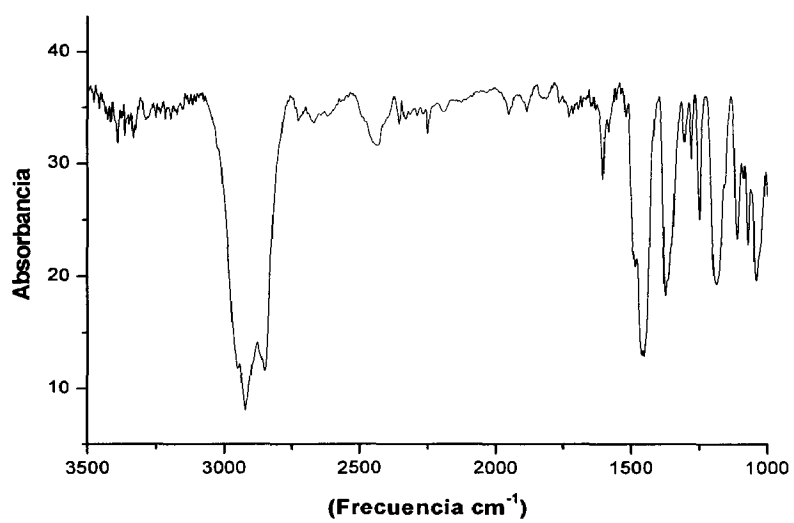
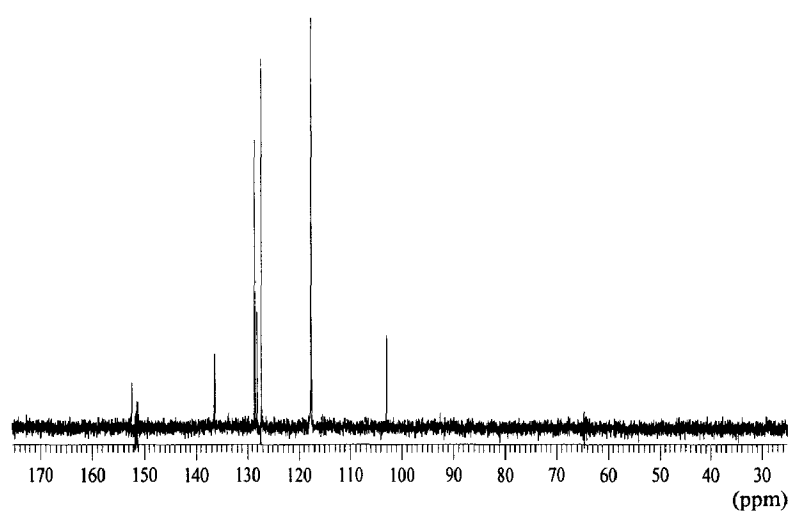
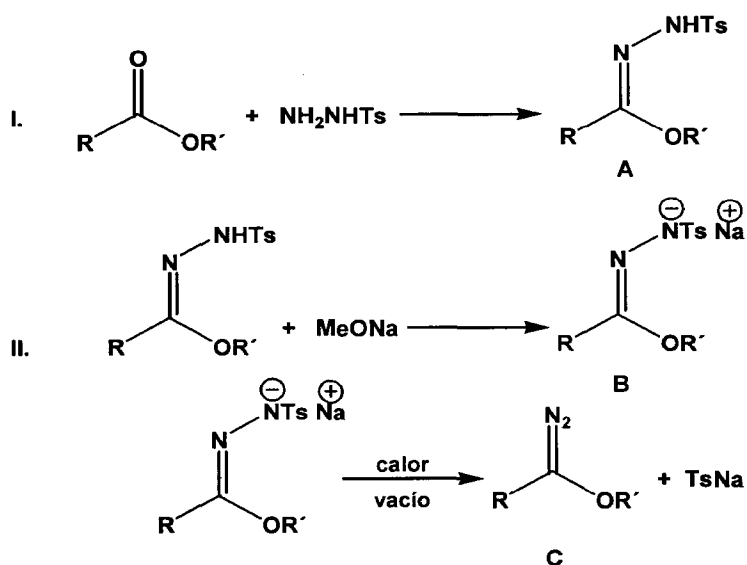


Figura 15. Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3CN) e IR (nujol) del complejo $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$.

III-3 Síntesis de los diazocompuestos

De los diazocompuestos utilizados en las reacciones que se describen en esta Memoria, únicamente el diazoacetato de etilo, EDA, es comercial mientras que el resto se ha preparado siguiendo los procedimientos publicados en la bibliografía.^{53,54} La metodología sintética consiste básicamente en la pirólisis bajo presión reducida de las sales sódicas de las tosilhidrazonas formadas a partir de los correspondientes compuestos carbonílicos y tosilhidrazina (Esquema 5):



Esquema 5

Debido a que este proceso sintético presenta ciertas modificaciones en función de cuál sea el grupo R unido al átomo de carbono que soporta la función diazo, a continuación se explican con detalle los procesos de obtención de los diazocompuestos MEDA y PhEDA.

3.1 Síntesis de 2-diazopropionato de etilo (MEDA)

En un matraz de 100 mL de fondo redondo se colocaron 0.047 moles de *p*-toluensulfonilhidrazina y 20 mL de metanol absoluto, formándose una suspensión gelatinosa de color blanquecino. Sobre esta suspensión se añadieron 0.043 moles de piruvato de etilo, generándose instantáneamente la correspondiente tosilhidrazona del mismo, **A**, que es soluble en el medio de reacción. La reacción es ligeramente exotérmica de modo que fue necesario enfriar la mezcla de reacción para que precipitara el producto, un sólido blanco que se filtró en un embudo Büchner y se lavó posteriormente con 20 mL de metanol muy frío para evitar que pudiera redisolverse. La segunda etapa de la síntesis consiste en la formación de la sal sódica de **A** y requiere ausencia total de humedad en el medio de reacción por lo que se realizó en el interior de la cámara seca. Se mezclaron cantidades equimoleculares de **A** (4.7 g) y de metóxido sódico (16.5 mL de una disolución 1M en metanol). La disolución se agitó durante dos horas durante las cuales fue adquiriendo un color amarillo pálido. Transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente, apareciendo una espuma de color amarillo a partir de la cual se obtiene el MEDA mediante destilación a 85 °C bajo presión reducida. La caracterización del producto se llevó a cabo mediante espectroscopia IR y RMN de ^1H .

Rendimiento total: 50%

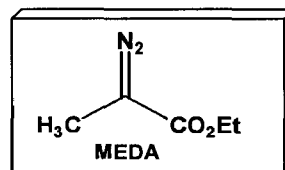
Fórmula empírica: $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

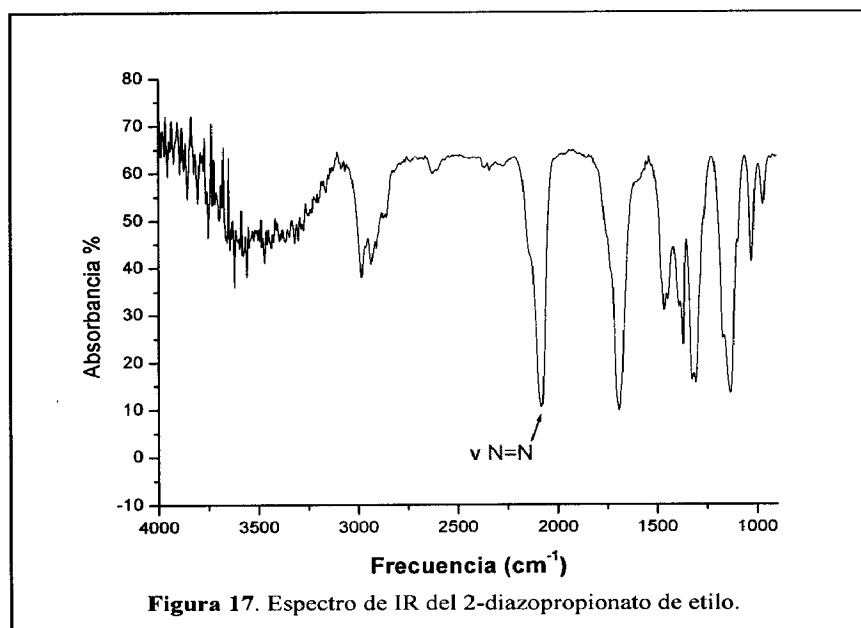
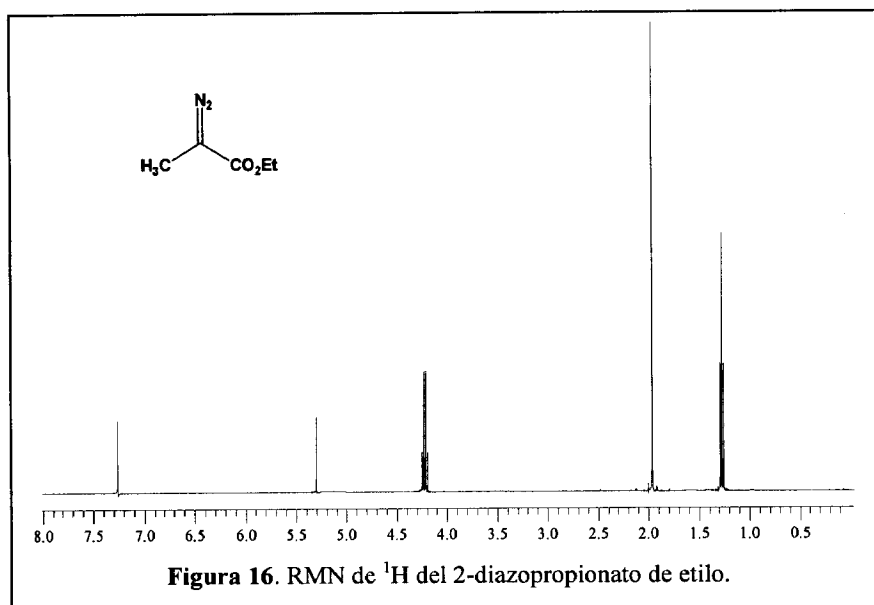
Peso Molecular: 128,06 g/mol

Líquido de color amarillo

RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1.24 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 4.22 (q, 2H).

IR (nujol), ν (cm^{-1}): 2084 (N=N), 1689 (C=O), 1318-1138.





3.2 Síntesis de 2-fenil-2-diazoacetato de etilo (PhEDA)

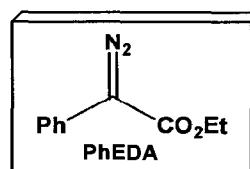
Para obtener la correspondiente tosilhidrazona del benzoilformiato de etilo, **B**, se procedió de manera similar al caso anterior. Se mezclaron 5 gramos (0.027) moles de *p*-toluensulfonilhidracina suspendidos en 20 mL de metanol absoluto con 4 mL (0.025 moles) de benzoilformiato de etilo, formándose una disolución de color amarillo pálido que se agitó durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente bajo vacío, obteniéndose un aceite de color amarillo que solidifica a temperatura ambiente transcurridos varios días. En este caso y debido a la volatilidad del PhEDA, la pirólisis se llevó a cabo según el procedimiento descrito por Goh, que introdujo la pirólisis en etilenglicol como método de obtención de diazocompuestos con puntos de ebullición bajos, para evitar su descomposición durante la pirólisis bajo vacío.⁵⁴ Sobre 70 mL de etilenglicol se añadió 1 gramo de sodio metálico, en pequeñas porciones, pues el agua presente en el alcohol reacciona vigorosamente con el sodio. Sobre la disolución aún caliente se adicionaron 8.7 gramos (0.025 mmoles) de la tosilhidrazona formada en la primera etapa e instantáneamente la mezcla adquirió un color anaranjado intenso indicativo de la formación del diazocompuesto. Tras 30 minutos de agitación, el PhEDA se extrajo con porciones de 100 mL de éter de petróleo hasta que desapareció el color anaranjado de la disolución. La fase orgánica se lavó con 150 mL de una disolución de NaOH al 50% y posteriormente con 200 mL de disolución saturada de NaCl. Tras secar la fase orgánica con MgSO₄, el éter se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un líquido de color naranja que es el producto deseado.

Rendimiento total: 30%

Fórmula empírica: C₁₀H₁₀N₂O₂

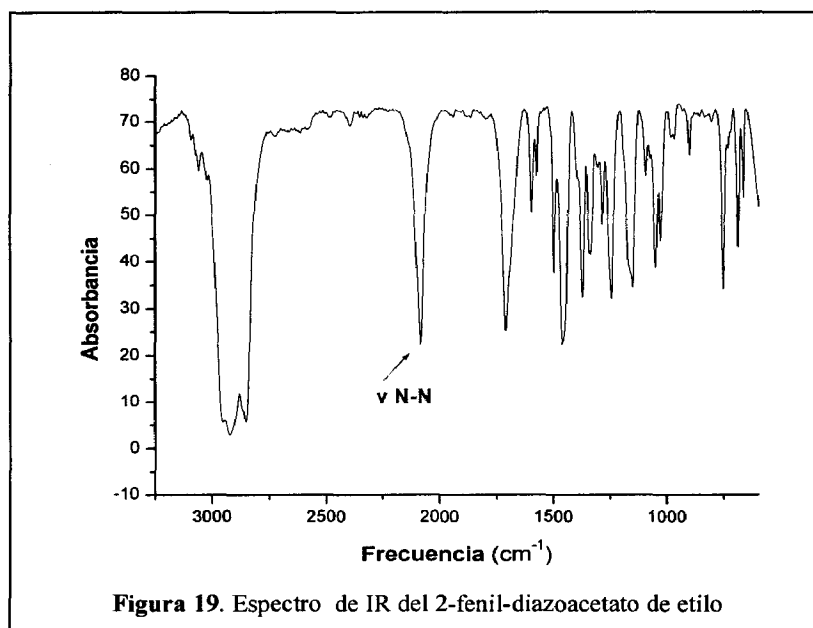
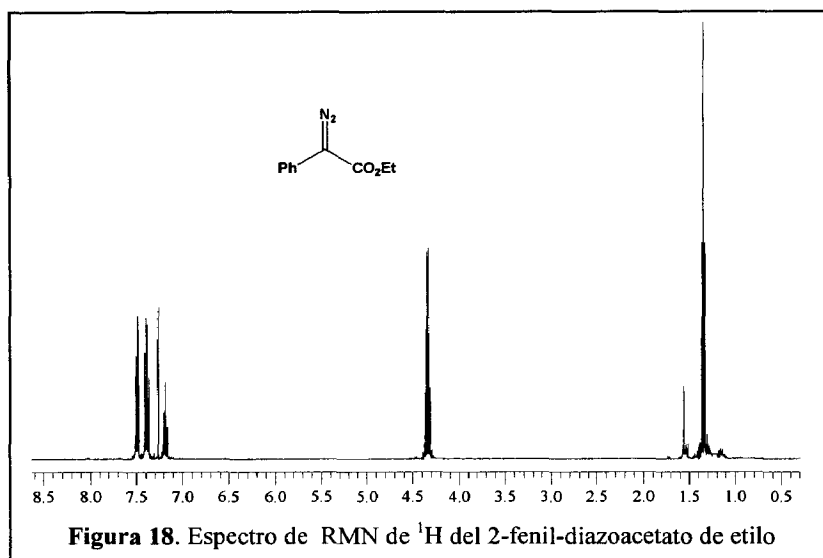
Peso Molecular: 190.1 g/mol

Líquido de color naranja



RMN de ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 2H).

IR (nujol), ν (cm^{-1}): 2090 (N=N), 1706 (C=O).



III-4 Reacciones de inserción en enlaces N-H de aminas y amidas catalizadas por $Tp^X Cu$

4.1 Reacciones con EDA

4.1.1 Procedimiento general

La cantidad correspondiente a 0.05 mmol del complejo $Tp^X Cu$ se disolvió en 25 mL de diclorometano. En el caso de las amidas y de la difenilamina que se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente, el sustrato se desoxigenó junto con el catalizador antes de añadir el disolvente, pero el resto de las aminas, que son líquidas, fueron adicionadas a la disolución simultáneamente con el EDA. La relación molar de los reactivos fue de 1:50:50 (catalizador: sustrato: EDA), mientras que para la obtención de las aminas doblemente activadas la relación molar empleada fue de 1:50:100. El EDA se adicionó en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó su presencia mediante cromatografía de gases. Únicamente en el caso de las aminas *terc*-butilamina, anilina y difenilamina, así como en el caso de las amidas, el EDA se adicionó disuelto en 10 mL de diclorometano durante 1 hora. La velocidad de adición del diazocompuesto fue establecida de modo que no se formaran los productos de su dimerización o los productos de la doble inserción de EDA en los casos en que eso fuera posible. Previamente fueron inyectadas en el cromatógrafo de gases muestras puras de fumarato y maleato de dietilo para establecer sus tiempos de retención. Los rendimientos fueron calculados mediante GC y RMN de 1H (Tabla 1 de la sección de Resultados y Discusión) sin encontrarse desviación alguna entre ambos métodos.

4.1.2 Métodos Cromatográficos y asignación de los t_R de los productos.

► Inserción de EDA en aminas (Método 1)

Tipo de columna: DB-5; (longitud = 30 m; diámetro interno = 0.32 mm; Anchura de pared interna = 0.5 μm)

Tipo de Detector: FID

Temperatura inicial de la columna: 50°C

Temperatura final de la columna: 250°C

Rampa de Temperatura: 10°C/min

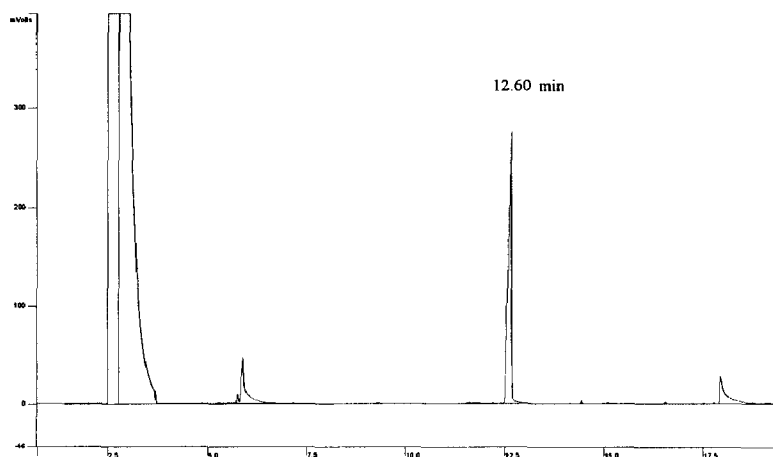
Temperatura del inyector: 250°C

Temperatura del detector: 300°C

► Inserción de EDA en amidas (Método 2)

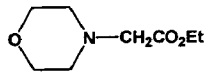
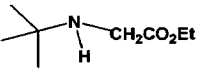
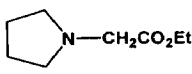
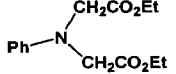
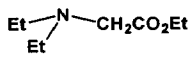
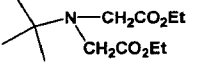
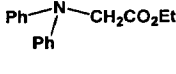
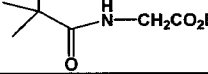
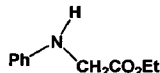
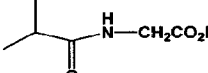
El Método 2 sólo se diferencia del Método 1 en la temperatura inicial de la columna que es de 60 °C.

A continuación se muestra el cromatograma de la reacción de inserción de EDA en la isobutiramida. En él aparecen las señales correspondientes al sustrato, (2.85 min) y al producto de reacción (12.60min).



En la Tabla 14 se recogen los tiempos de retención observados con los métodos cromatográficos anteriormente mencionados, de los productos de inserción de EDA en el enlace N-H de diversas aminas y amidas.

Tabla 14. Tiempos de retención de los productos de inserción N-H.

Productos	t _R (min)	Productos	t _R (min)
	10.6		7.1
	8.8		18.3
	7.0		13.7
	15.5		14.8
	13.3		12.7
Maleato de dietilo	7.0 ^a 10.1 ^b	Fumarato de dietilo	7.2 ^a 10.5 ^b

^a Método cromatográfico 1. ^b Método cromatográfico 2.

4.1.3 Reacciones catalizadas por otros complejos

Cuando las reacciones se llevaron a cabo en presencia de otros catalizadores de Cu y Rh se procedió de manera idéntica a la descrita con anterioridad con el fin de poder establecer una comparación entre los resultados proporcionados por dichos catalizadores y los complejos Tp^XCu. Los rendimientos obtenidos aparecen reflejados en la Tabla 3 del apartado de Resultados y Discusión.

4.1.4 Experimentos de competición de aminas y amidas.

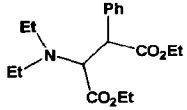
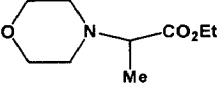
Sobre una disolución de 0.05 mmol de $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ en 25 mL de diclorometano se añadieron 50 equivalentes (2.5 mmol) de una mezcla equimolecular de morfolina y trimetilacetamida. Seguidamente se adicionaron, durante un tiempo de 2 horas, 10 mL de una disolución que contenía 1 mmol de EDA. Transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente y el extracto crudo de reacción se investigó mediante RMN de protón, pudiéndose establecer que el producto de inserción en el enlace N-H de la amina se formaba con un 95% de rendimiento, mientras que el de inserción en la amida sólo se detectaba en un 5%.

4.2 Reacción de inserción de otros diazocompuestos en enlaces N-H

4.2.1 Síntesis de los derivados de Phg y Ala

0.05 mmol de Tp^*Cu (18 mg), se disolvieron en 25 mL de diclorometano, añadiéndose a continuación 20 equivalentes (1 mmol) de la correspondiente amina: dietilamina en el caso del derivado de Phe y morfolina en el caso de Ala. Sobre la disolución se adicionó lentamente 1 mmol de diazocompuesto, PhEDA o MEDA respectivamente, disuelto en 10 mL de diclorometano. El tiempo de adición fue de 1 hora, transcurrida la cual se analizó el progreso de la reacción mediante cromatografía de gases hasta que no se detectó la presencia del diazocompuesto y el producto fue investigado por RMN de protón y carbono. Los espectros de RMN de ^1H y de RMN de ^{13}C aparecen en el apartado de Material Suplementario de esta Memoria. En la Tabla 15 aparecen los tiempos de retención de ambos productos cuando se emplea el Método cromatográfico 1.

Tabla 15. t_R de los derivados de Phg y Ala

Productos	t_R (min)
	16.3
	12.7

4.2.2 Síntesis del derivado de Asp.

La obtención de este derivado consta de dos reacciones de inserción de EDA, una en un enlace N-H, y otra en un enlace C-H. El catalizador empleado en el proceso fue $Tp^{Br^3}Cu$ ya que es el más activo en las reacciones de inserción C-H. Se disolvieron 0.05 mmoles de este complejo en 25 mL de diclorometano y sobre la disolución se añadió 1 mmol del glicinato de morfolina (20 equivalentes) obtenido según se describe en el apartado 4.1.1 de este capítulo. La cantidad correspondiente a 1.5 mmol de EDA se disolvió en 10 mL de diclorometano y se añadió sobre la mezcla anterior en un tiempo de 6 horas, transcurridas las cuales se inyectó una alícuota de la mezcla de reacción en el GC para comprobar que la reacción había finalizado. El derivado de Asp obtenido de esta forma tiene un tiempo de retención de 15.8 min, cuando se emplea el Método cromatográfico 1. Una vez evaporados los volátiles, el crudo de reacción se investigó mediante RMN de protón y carbono.

4.3. Síntesis de Dipéptidos

La reacción de síntesis se llevó a cabo disolviendo 0.05 mmoles de Tp^*Cu y 1 mmol de la aminoamida Z-Gly-NH₂ (C₁₀H₁₂N₂O₃) en 30 mL de 1,4-dioxano. Sobre esta disolución se adicionó 1 mmol de PhEDA disuelto en 10 mL del mismo disolvente. Tras 15 horas de agitación

durante las cuales se investigó el progreso de la reacción mediante CG, se evaporó el disolvente y se analizó el producto de reacción mediante RMN de protón.

III-5 Reacciones de inserción de EDA en enlaces O-H de alcoholes catalizadas por Tp^xCu

5.1 Procedimiento catalítico general de eterización de alcoholes

La cantidad correspondiente a 0.05 mmoles del complejo Tp^xCu se disolvió en 25 mL de diclorometano y sobre la disolución resultante se añadió el volumen equivalente a 2 mmoles del alcohol estudiado. Todos los alcoholes empleados en este estudio son líquidos a temperatura ambiente, con excepción del terc-butanol que se calentó a 35°C en el momento de su empleo. El EDA se adicionó disuelto en 10 mL de diclorometano con ayuda de la jeringa automática. El tiempo de adición con el que se alcanzaron rendimientos óptimos fue de 6 horas. En este caso y debido a la volatilidad de la mayoría de los éteres formados en estas reacciones, la cuantificación de las mismas se realizó mediante GC, integrando las áreas de los picos correspondientes a cada producto, (véase Tabla 6 de la sección de Resultados y Discusión.

5.2 Métodos cromatográficos y asignación de t_R de los productos

El método cromatográfico que se empleó para detectar la formación de los productos de inserción de EDA en alcoholes saturados e insaturados es el que se describe a continuación.

Tipo de columna: DB-5.

Tipo de Detector: FID

Temperatura inicial de la columna: 50°C

Temperatura final de la columna: 250°C

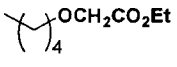
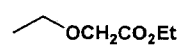
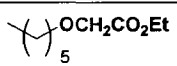
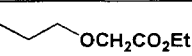
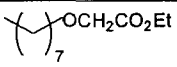
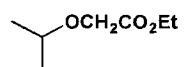
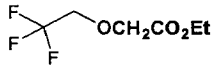
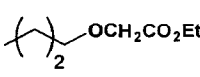
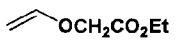
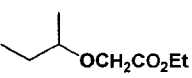
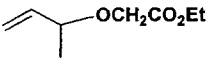
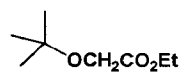
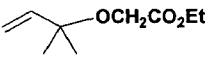
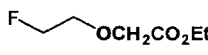
Rampa de Temperatura: 10°C/min

Temperatura del inyector: 250°C

Temperatura del detector: 300°C

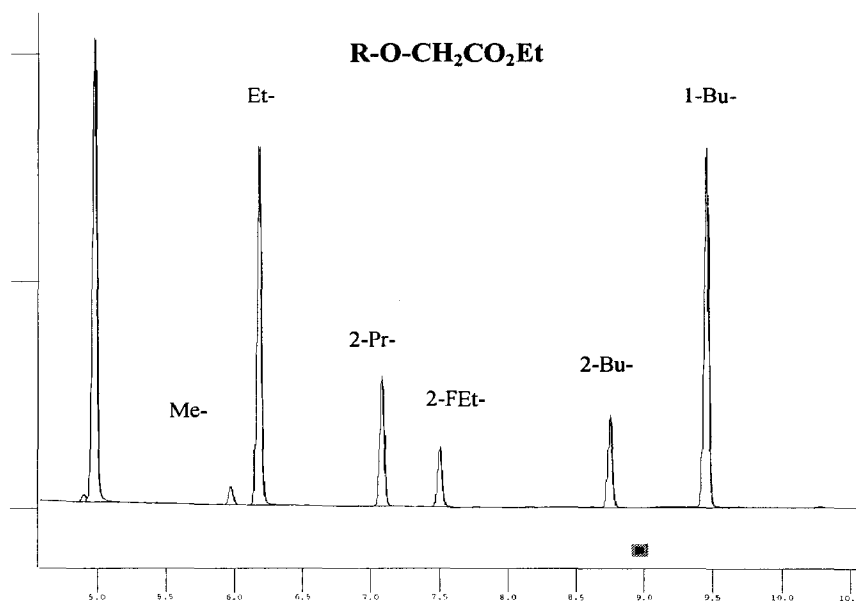
En la Tabla 16 aparecen reflejados los tiempos de retención de todos los éteres obtenidos según el método descrito previamente, así como de los productos de dimerización del EDA, fumarato y maleato de dietilo, y de inserción de EDA en el agua, glicidato de etilo.

Tabla 16. Tiempos de retención de los productos de inserción de EDA en alcoholes

PRODUCTO	t _R (min)	PRODUCTO	t _R (min)
—OCH ₂ CO ₂ Et	5.4		11.1
	6.2		12.6
	7.8		15.3
	6.9		12.6
	9.5		7.8
	8.8		8.2
	8.3		9.6
	7.4 min	HC≡C—OCH ₂ CO ₂ Et	7.6
H—OCH ₂ CO ₂ Et	4.2	EtO ₂ CH ₂ C—OCH ₂ CO ₂ Et	7.5
Maleato de dietilo	10.7	Fumarato de dietilo	10.9

5.3 Experimentos de competición entre alcoholes saturados

Sobre una disolución que contenía 0.05 mmoles de Tp^*Cu y una mezcla equimolar de los alcoholes correspondientes (1.25 mmoles de cada uno) se adicionó 1 mmol de EDA con la jeringa automática en un intervalo de una hora. Una vez finalizada la reacción se tomó una alícuota de la misma y se analizó su contenido mediante cromatografía de gases. Con objeto de poder determinar la actividad relativa de los alcoholes saturados, se ha desarrollado un método cromatográfico que permite determinar cuantitativamente los éteres formados en la distintas reacciones de competición interpolando las áreas de los picos en rectas de calibrado elaboradas previamente. El patrón empleado fue el tetradeceno, que cumple los requisitos habituales para este tipo de trabajos. En la figura siguiente se muestra el cromatograma correspondiente a uno de estos experimentos.



Los experimentos de competición realizados, así como las actividades relativas calculadas para cada alcohol aparecen reflejados en la Tabla 17.

Tabla 17. Experimentos de competición entre alcoholes

Alcoholes	Actividad	Alcoholes	Actividad
EtOH, n-PrOH, n-BuOH	$A_{[EtOH]} = 1$ $A_{[1-PrOH]} = 1.4$ $A_{[1-BuOH]} = 4.1$	EtOH, n-PrOH, 2-PrOH, 2-BuOH	$A_{[EtOH]} = 1.0$ $A_{[PrOH]} = 1.4$ $A_{[2PrOH]} = 0.7$ $A_{[2BuOH]} = 0.6$
EtOH, n-PrOH, n-BuOH, Octanol	$A_{[EtOH]} = 1$ $A_{[1PrOH]} = 1.5$ $A_{[1BuOH]} = 3.8$ $A_{[Octanol]} = 2$	EtOH, Pentanol, Hexanol, Octanol	$A_{[EtOH]} = 1.0$ $A_{[Pentanol]} = 1.7$ $A_{[Hexanol]} = 1.6$ $A_{[Octanol]} = 2.3$
EtOH, n-PrOH, 2-fluoroetanol	$A_{[EtOH]} = 1$ $A_{[nPrOH]} = 1.4$ $A_{[2Fluoroet]} = 0.5$	EtOH, n-BuOH, 2-BuOH, ^t BuOH	$A_{[EtOH]} = 1.0$ $A_{[BuOH]} = 4.3$ $A_{[2BuOH]} = 0.7$ $A_{[tBuOH]} = 0.3$
EtOH, 2-PrOH, 2-BuOH, ^t BuOH	$A_{[EtOH]} = 1$ $A_{[2-PrOH]} = 0.6$ $A_{[2-BuOH]} = 0.5$ $A_{[tBuOH]} = 0.2$	EtOH, Alcohol alílico	$A_{[EtOH]} = 1.0$ $A_{[Alcohol alílico]} = 1.3$
EtOH, n-PrOH, n-BuOH, Pentanol, Hexanol, Octanol	$A_{[EtOH]} = 1$ $A_{[PrOH]} = 1.4$ $A_{[BuOH]} = 4$ $A_{[Pentanol]} = 1.5$ $A_{[Hexanol]} = 1.5$ $A_{[Octanol]} = 1.7$	EtOH, Alcohol alílico, 2-fluoroetanol	$A_{[EtOH]} = 1.0$ $A_{[Alcohol alílico]} = 1.1$ $A_{[2Fluoroet]} = 0.5$

Los experimentos de competición anteriores han permitido establecer una escala de actividades relativas que aparece en la Figura 7 del apartado de Resultados y Discusión, para el que se ha tomado como referencia el alcohol etílico.

5.4 Elaboración de las rectas de calibrado

En primer lugar se sintetizaron los éteres derivados de los alcoholes, cuya actividad se deseaba investigar, según el procedimiento descrito en el apartado anterior. El bruto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria, con el fin de separar el catalizador del producto. A continuación se prepararon cuatro disoluciones de cada producto, que contenían una cantidad conocida de la sustancia patrón, tetradeceno en

nuestro caso, y las siguientes concentraciones de éter: 0.02 M, 0.01 M, 0.006 M y 0.004 M. Tras inyectar en el cromatógrafo de gases alícuotas de cada una de las disoluciones, se integraron las áreas correspondientes al éter y al patrón. La representación gráfica de la relación de áreas frente a la relación de concentraciones permite obtener las distintas rectas de calibrado que se muestran en el apartado de Material Suplementario.

5.5 Reacción de eterización del 2-butanol con varios $Tp^x Cu$.

Para evaluar dicha influencia se llevó a cabo la reacción de inserción de EDA en el 2-butanol, en presencia de cuatro catalizadores; Tp^*Cu , $Tp^{Cy}Cu$, $Tp^{Ms}Cu$ y $Tp^{Br3}Cu$. La cantidad correspondiente a 0.05 mmol de cada complejo se disolvió en 25 mL de diclorometano y sobre la disolución se añadieron 1.5 mmoles del alcohol. El EDA se adicionó con ayuda de la jeringa automática durante 1 hora. Una vez evaporados los volátiles a baja temperatura se estudiaron los brutos de reacción mediante RMN de protón, determinándose en cada caso el porcentaje de producto de inserción O-H y la relación de fumarato/maleato. Dichos valores aparecen reflejados en la Tabla 18.

Tabla 18

Catalizador	Rendimiento ^a	Fumarato/Maleato
Tp^*Cu	77%	4.35
$Tp^{Cy}Cu$	80%	3.28
$Tp^{Ms}Cu$	87%	1.50
$Tp^{Br3}Cu$	83%	2.53

^a Rendimiento del producto 2-butoxiacetato de etilo, referido al EDA

Al representar dichos valores, se obtuvo la gráfica que se muestra en la Figura 10 del apartado de Resultados y Discusión.

III-6 Reacciones de inserción y adición de EDA sobre sustratos aromáticos catalizada por $Tp^X Cu$.

6.1 Procedimiento catalítico general

La cantidad correspondiente a 0.05 mmoles del complejo $Tp^X Cu$ se disolvió en 20 mL del sustrato que se desea estudiar y sobre dicha disolución, preparada en el interior de la cámara seca, se añadió 1 mmol de EDA disuelto en 10 mL del mismo sustrato. La velocidad de adición del diazocompuesto fue establecida en 0.5 mL/h, con el fin de minimizar la reacción de dimerización del mismo. Una vez finalizada la adición y evaporado el disolvente, se procedió al estudio de las especies formadas mediante cromatografía de gases y Resonancia Magnética Nuclear. La mayoría de los ésteres preparados en este trabajo han sido descritos con anterioridad, de modo que la asignación de las señales correspondientes a los cicloheptatrienos y a los productos de inserción se realizó mediante comparación directa con los espectros que aparecen en la bibliografía. La caracterización de los productos se muestra en el apartado de Material Suplementario.

6.2 Experimentos de competición intermolecular entre etilbenceno y ciclohexano

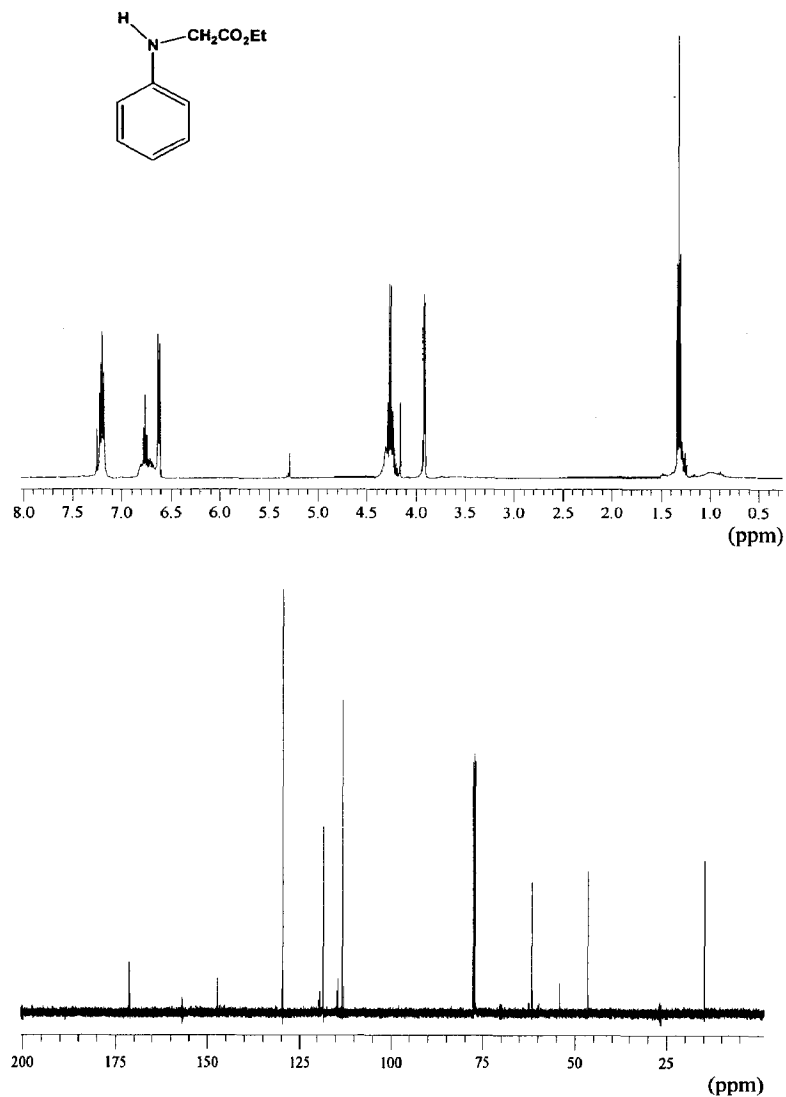
Los experimentos de competición se llevaron a cabo disolviendo 0.05 mmoles de los complejos $Tp^X Cu$ ($Tp^X = Tp^{Ms}$ y Tp^{Br3}) en 10 mL de una mezcla de etilbenceno y ciclohexano en una relación molar de 6:1. El EDA se adicionó disuelto en 10 mL de una disolución en la misma mezcla de ambos sustratos, durante un tiempo de 4 horas. Transcurrido este tiempo se evaporaron los volátiles, determinándose mediante RMN de 1H la proporción de los productos de inserción en cada sustrato. (Tabla 13 de Resultados y Discusión).

Compuesto: (*N*-fenilamino)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₃NO₂ **Peso Molecular:** 179.11 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.32 (t, 3H, CH₃), 3.91 (d, 2H, CH₂), 4.26 (q, 2H, CH₂), 4.31 (sa, 1H, N-H), 6.62 (d, 2H arom.), 6.76 (t, 1H arom.), 7.22 (m, 2H arom.).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.6 (CH₃), 46.2 (N-CH₂), 61.6 (CH₂), 113.2 (2C), 118.4 (C), 129.5 (2C), 147.1 (C), 171.2 (C=O).



IV-MATERIAL SUPLEMENTARIO

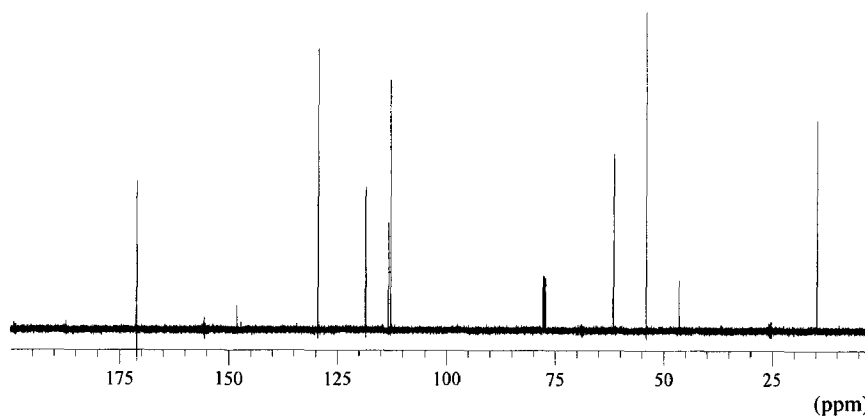
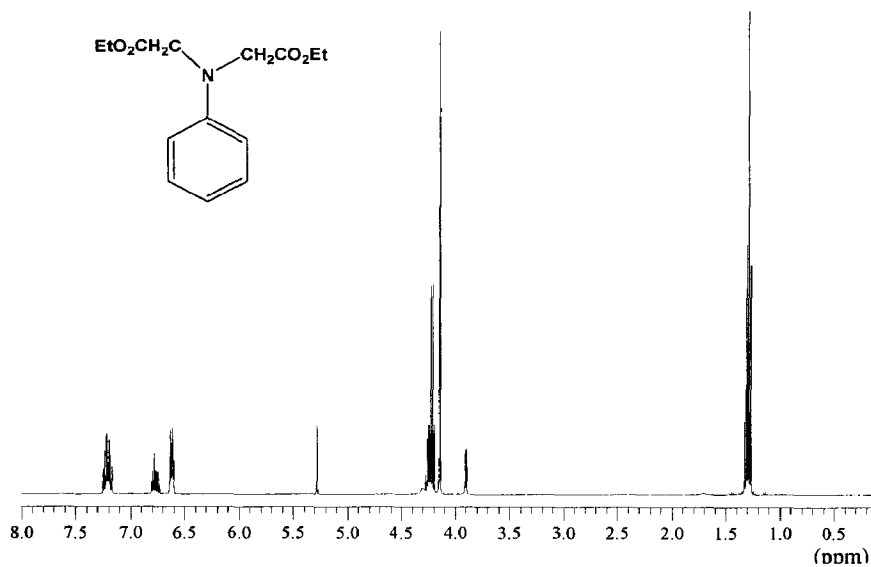
Compuesto: *(N,N*-diétoxicarbonilmetil)-anilina

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₉NO₂

Peso Molecular: 233,14 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.28 (t, 6H, CH₃), 4.14 (s, 4H, N-CH₂), 4.22 (q, 4H, CH₂), 6.62 (m, 2H arom.), 6.78 (m, 1H arom.), 7.20 (m, 2H arom.).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.6 (CH₃), 53.8 (2C N-CH₂), 61.4 (CH₂), 112.7 (2C), 118.5 (C), 129.4 (2C), 148.0 (C), 170.9 (C=O).



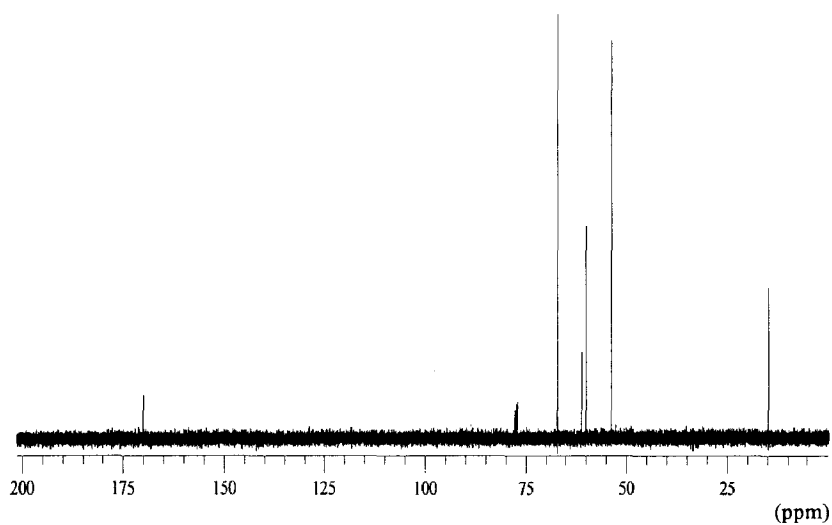
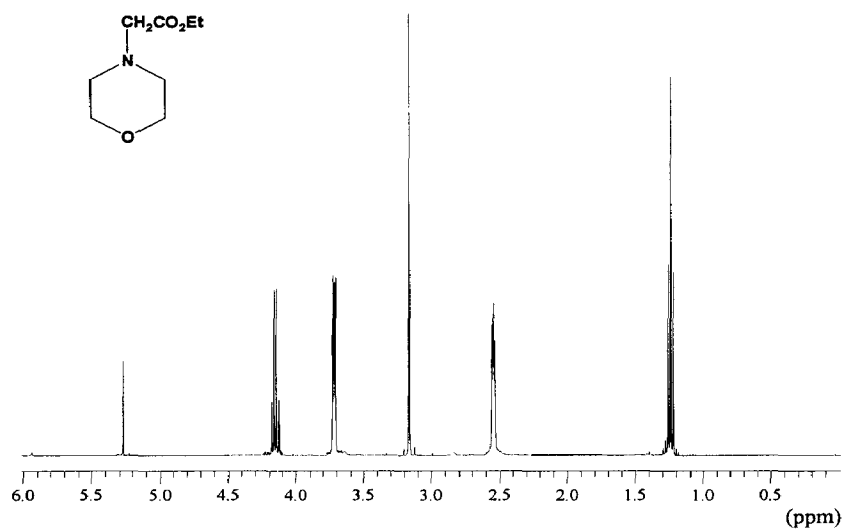
Compuesto: (*N*- morfolin)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: C₈H₁₅NO₃

Peso Molecular: 173.08 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.23 (t, 3H, CH₃), 2.53 (m, 4H, CH₂ ciclo), 3.16 (s, 2H, N-CH₂), 3.71 (m, 4H ciclo), 4.15 (q, 2H, CH₂).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.6 (CH₃), 53.6 (2C), 60.0 (N-CH₂), 60.9 (CH₂), 67.0 (2C), 170.1 (C=O).



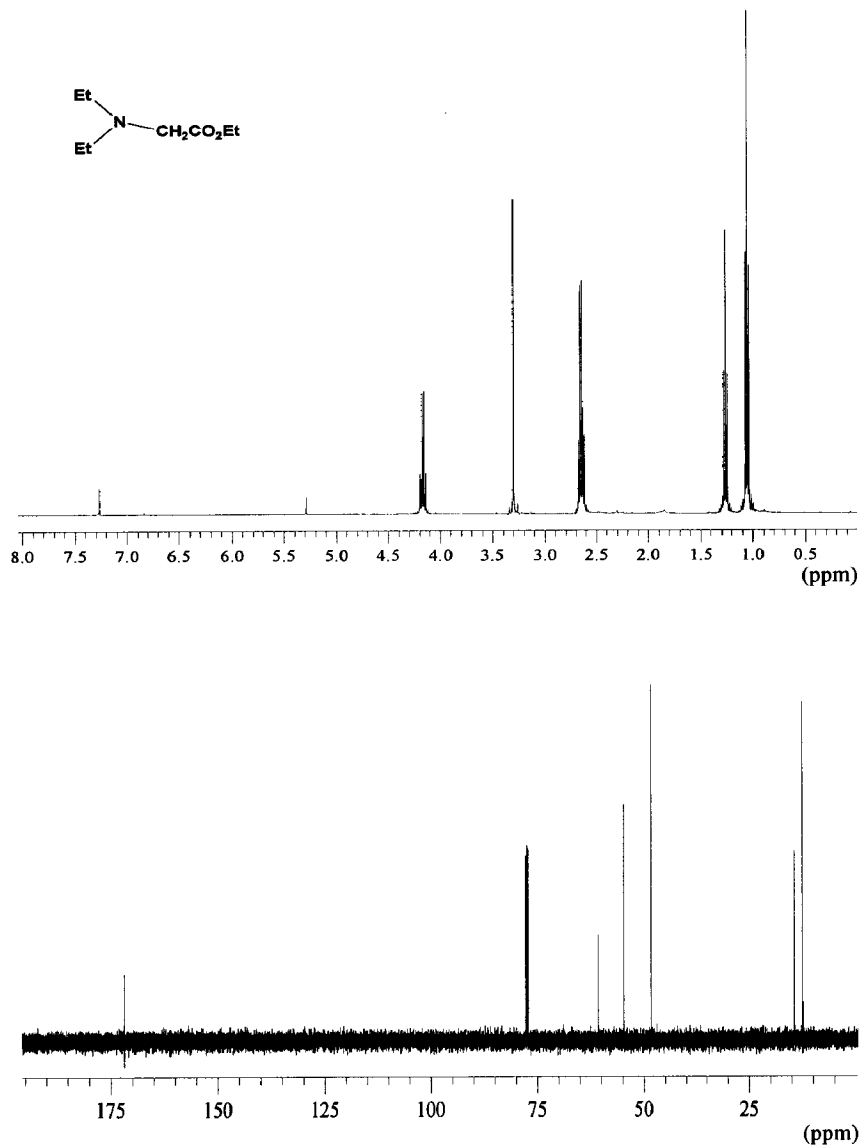
Compuesto: (*N,N* dietilamino)-acetato de etilo

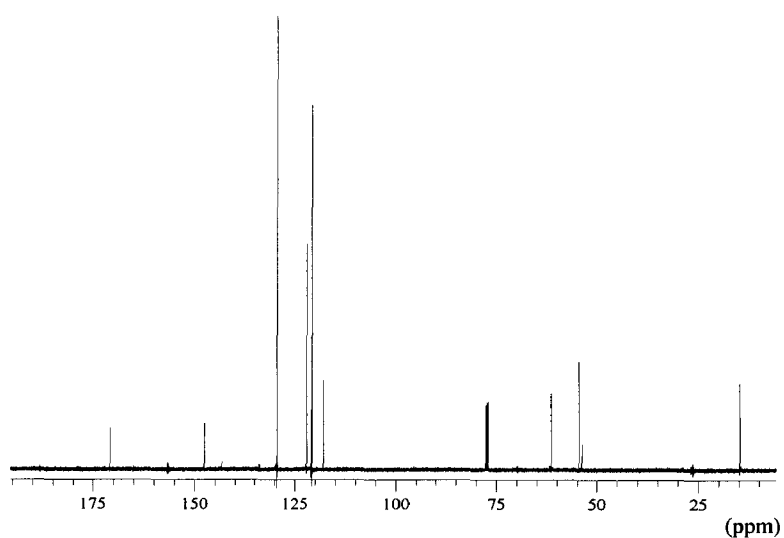
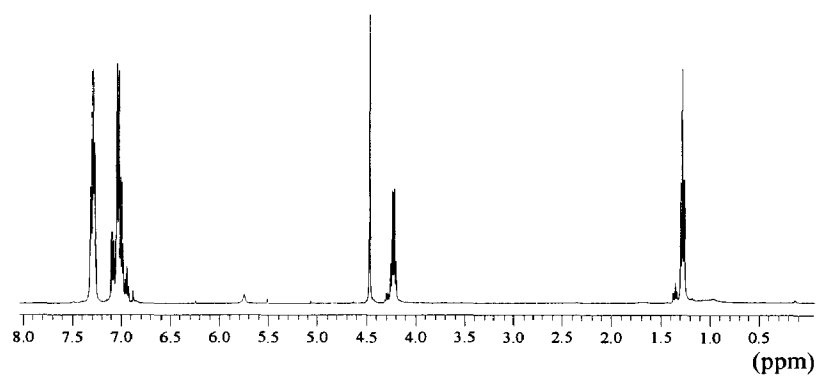
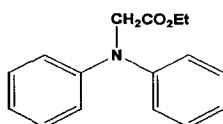
Fórmula Molecular: C₈H₁₇NO₂

Peso Molecular: 156.08 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.17 (t, 6H, CH₃), 1.26 (t, 3H, CH₃), 2.64 (q, 4H, CH₂), 3.30 (s, 2H, N-CH₂), 4.16 (q, 2H, CH₂).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 12.4 (2CH₃), 14.4 (CH₃), 47.9 (2CH₂), 54.4 (N-CH₂), 60.5 (CH₂), 173.0 (C=O).



Compuesto: 2-(N,N-difenilamino)-acetato de etilo**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₇NO₂ **Peso Molecular:** 255,16 g/mol**RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm):** 1.27 (t, 3H, CH₃), 4.21 (q, 2H, CH₂), 4.46 (s, 2H, N-CH₂), 6.95-7.04 (m, 6H arom.), 7.28 (m, 4H arom.).**RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm):** 14.6 (CH₃), 54.5 (N-CH₂), 61.4 (CH₂), 120.8 (4 C), 122.0 (2C), 129.5 (4C), 147.6 (2C), 170.9 (C=O).

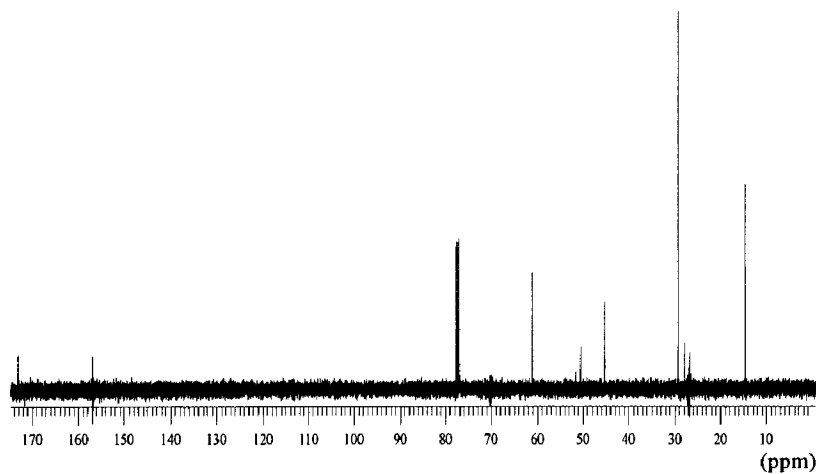
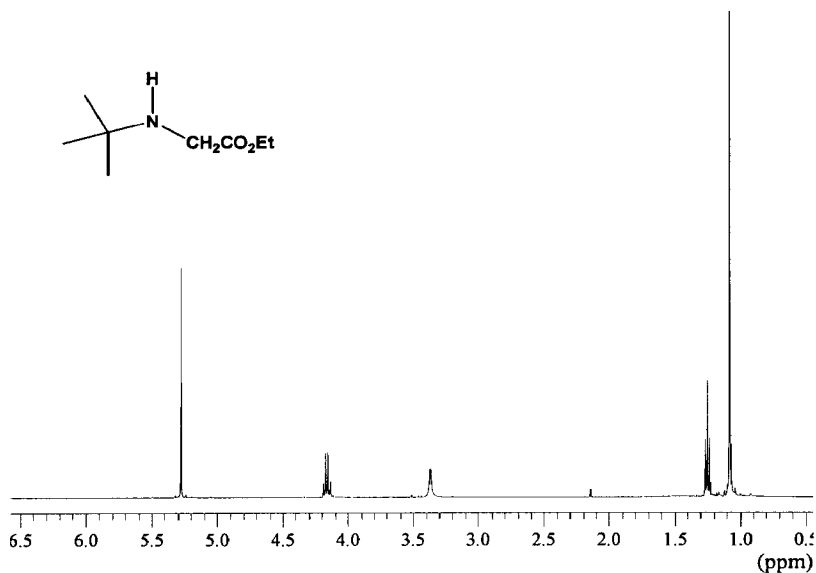
Compuesto: (*N*-*terc*-butilamino)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: C₈H₁₇NO₂

Peso Molecular: 159.08 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.09 (s, 9H, CH₃), 1.26 (t 3H, CH₃), 3.37 (sa 2H, N-CH₂), 4.17 (q, 2H, CH₂)

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.6 (CH₃), 29.1 (3 CH₃), 45.2 (N-CH₂), 50.8 (C), 61.1 (CH₂), 173.1 (C=O).



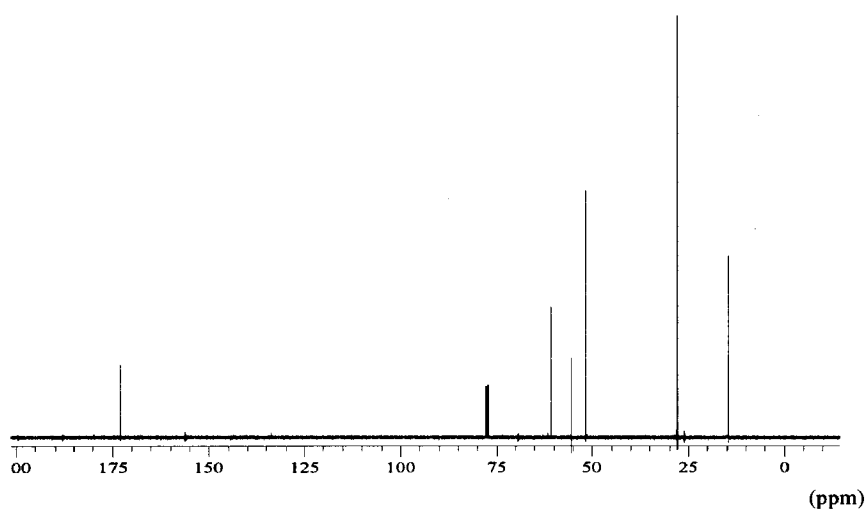
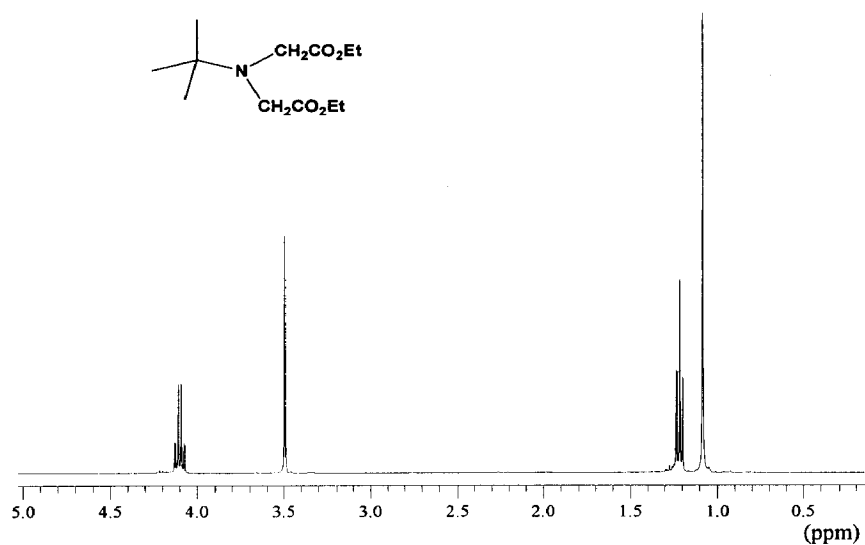
Compuesto: (*N*-*terc*-butil-*N*-etoxicarbonilmetilamino)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: C₁₂H₂₃NO₄

Peso Molecular 245.12 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.08 (s, 9H, CH₃), 1.21 (t, 6H, CH₃), 3.49 (s, 4H, CH₂), 4.10 (q, 4H, CH₂).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.5 (CH₃), 27.7 (3CH₃), 51.5 (2 CH₂), 55.3 (C), 60.6 (CH₂), 172.8 (C=O).



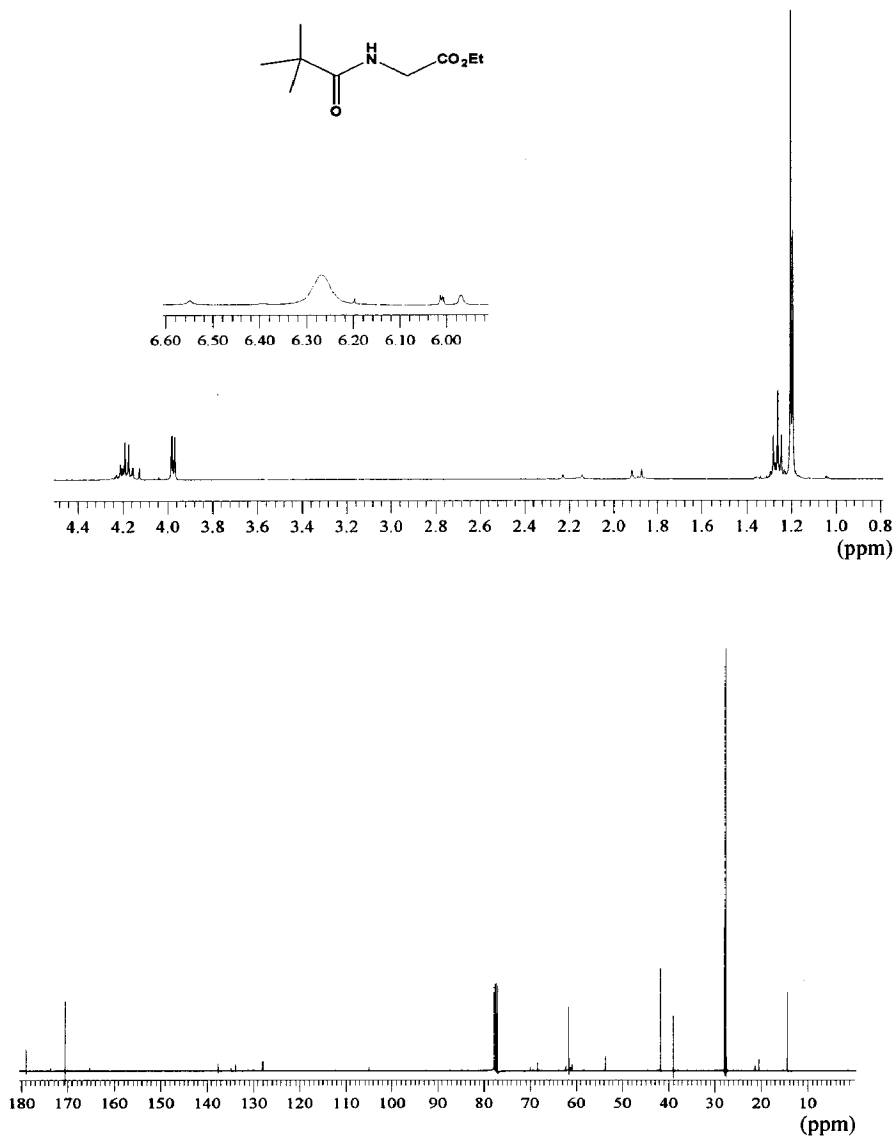
Compuesto: (*N*-*terc*-butilamido)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: C₉H₁₇N₁O₂

Peso Molecular: 187.09 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.20 (s, 9H, CH₃), 1.26 (t, 3H, CH₃), 3.97 (d, 2H, N-CH₂), 4.18 (q, 2H, CH₂), 6.23 (sa, N-H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.3 (CH₃), 27.6 (3CH₃), 41.7 (N-CH₂), 61.6 (CH₂), 170.5 (C=O).



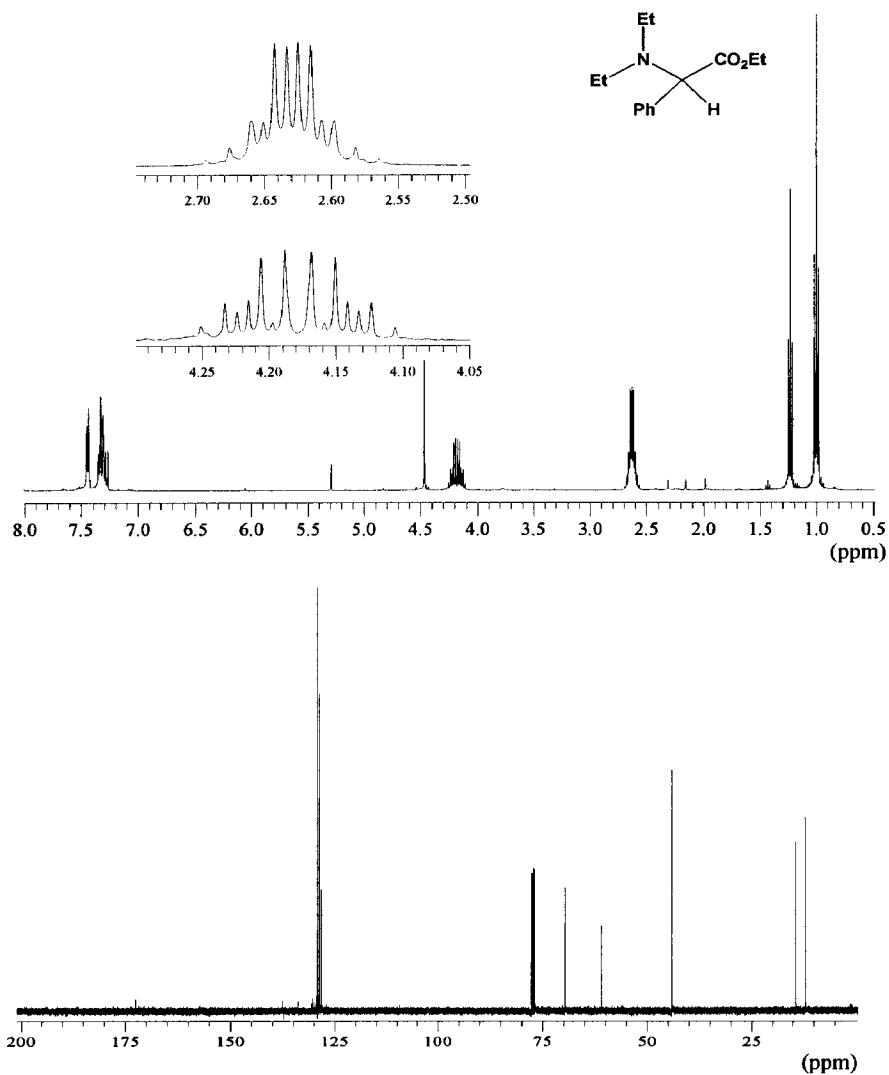
Compuesto: (*N,N*-dietilamino)-2-fenilacetato de etilo

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₁N₀₂

Peso Molecular: 235.14 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.00 (t, 6H, CH₃), 1.24 (t, 3H, CH₃), 2.63 (m AB, 4H, N-CH₂), 4.18 (m AB, 2H, CH₂), 4.50 (s, 1H, CH), 7.12-7.20 (m, 3H arom.), 7.45 (m, 2H arom.).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 12.1 (2CH₃), 14.4 (CH₃), 43.9 (N-CH₂), 60.6 (CH), 128.1 (C), 128.5 (2C), 128.9 (2C), 129.1 (C), 172.5 (C=O).



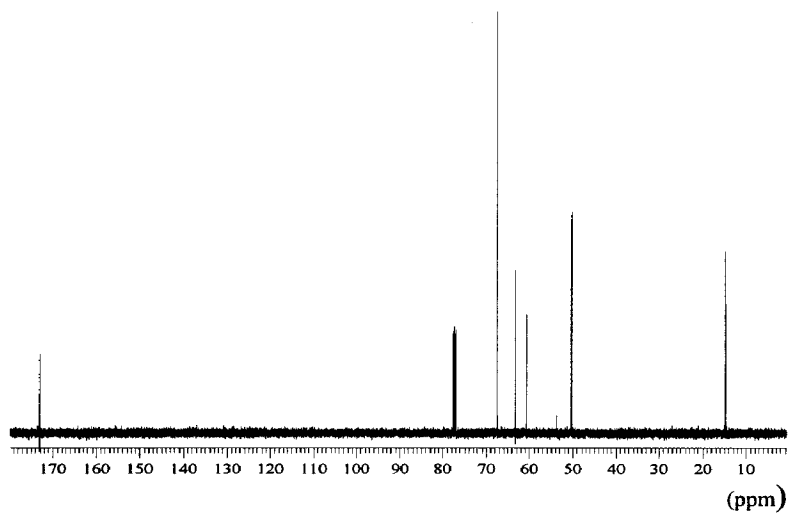
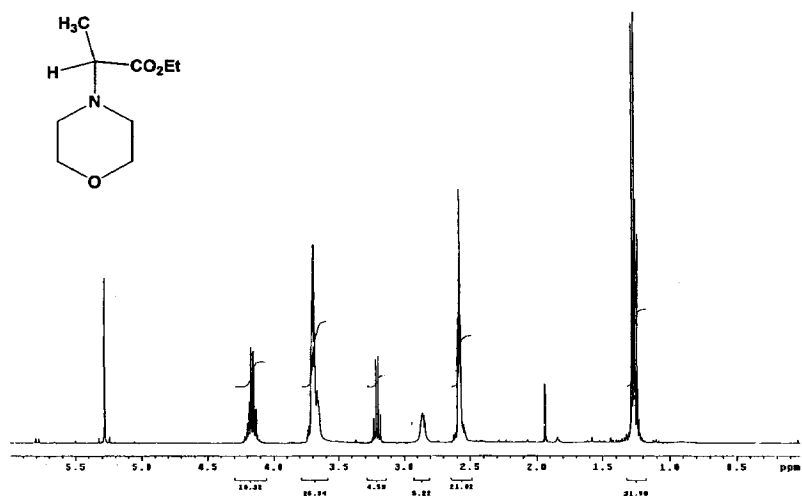
Compuesto: 2-(N-morfolin)-propionato de etilo

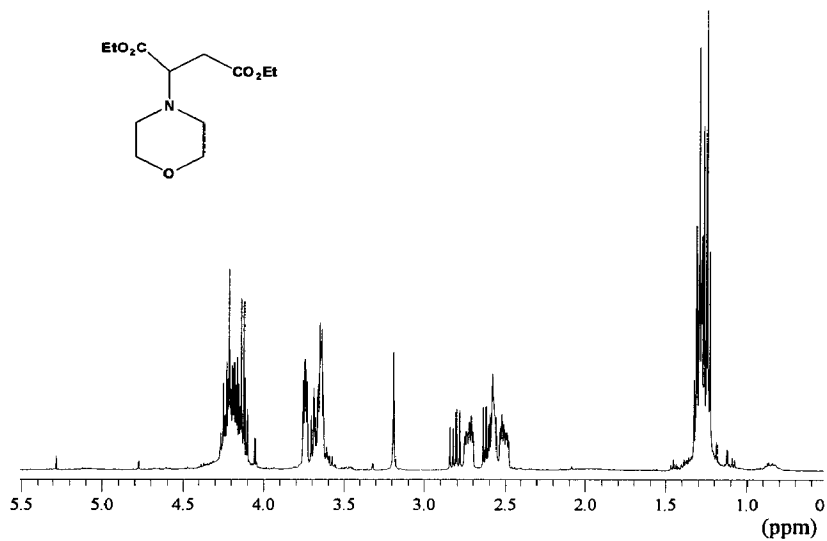
Fórmula Molecular: $C_9H_{17}NO_3$

Peso Molecular: 183.09 g/mol.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.25 (t, 3H, CH_3), 1.30 (d, 3H, CH_3), 2.58 (m, 4H ciclo), 3.21 (q, 1H, CH), 3.68 (m, 4H ciclo), 4.15 (q, 2H, CH_2).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 14.5 (CH_3), 14.8 (CH_3), 50.1 ($2CH_2$), 60.6 (CH_2), 63.2 (CH), 67.4 ($2C$), 129.1 (C), 173.0 ($C=O$).



Compuesto: 2-(N-morfolin)-succinato de dietilo**Fórmula Molecular:** C₁₂H₂₁N₀₅ **Peso Molecular:** 259.12 g/mol**RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm):** 1.20-1.33 (m, 6H, 2CO₂Et), fragmento CH-CH₂-CO₂Et, sistema ABM, δ_A 2.60, δ_B 2.82, δ_M 3.75; 2.51 (m, 2H, anillo morfolina), 2.70 (m, 2H anillo morfolina), 3.65 (m, 4H, anillo morfolina), 4.18-4.28 (m, 4H, 2CO₂Et).

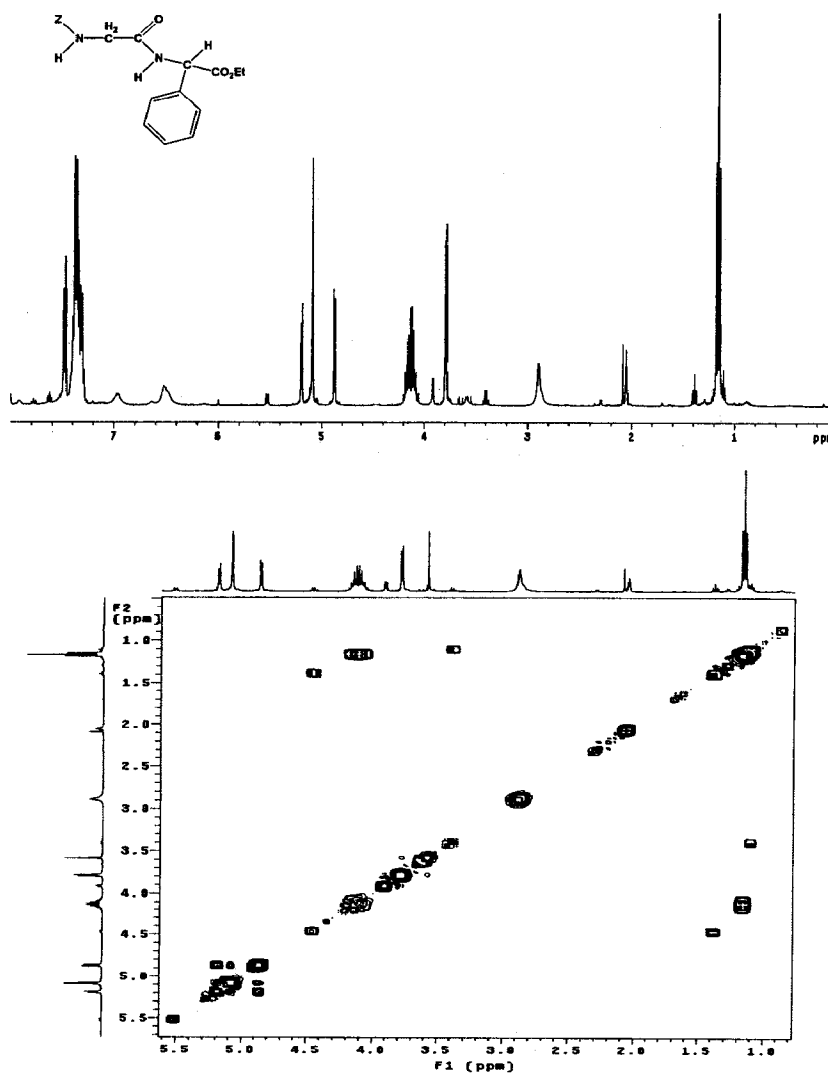
Compuesto: (*N*-carbocenciloxi)-glicil-fenilglicinato de etilo

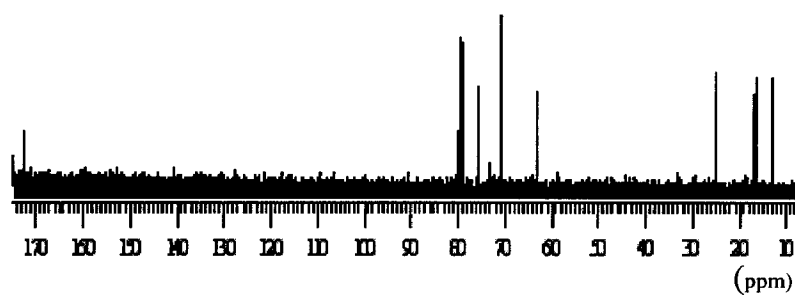
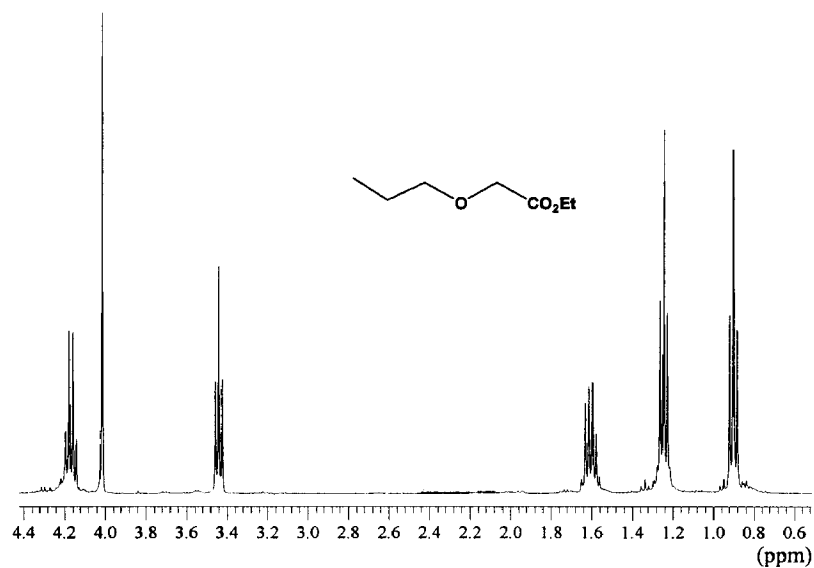
Fórmula Molecular: C₉H₁₇N₃

Peso Molecular: 183.09 g/mol.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1.17 (t 3H CH₃), 3.79 (d 2H N-CH₂), 4.13 (m AB 2H CH₂), 4.88 (d 1H N-H), 5.09 (s 2H CH₂), 5.20 (d 1H CH), 7.28-7.50 (m 6H arom.).

RMN ¹³C {¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 13.8 (CH₃), 44.0 (N-CH₂), 61.2 (CH₂), 66.3 (Ph-CH₂), 73.5 (CH-COOEt), 126.0-130.0 (12C arom.), 171.4 (C=O), 173.0 (C=O).



Compuesto: Propoxiacetato de etilo**Fórmula Molecular:** C₇H₁₄O₃**Peso Molecular:** 146.07 g/mol**RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm):** 0.82 (t, 3H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.65 (m, 2H, CH₂), 3.45 (t, 2H, CH₂-O), 4.05 (s, 2H, CH₂-CO), 4.20 (q, 2H, CH₂).**RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm):** 13.0 (CH₃), 16.5 (CH₃ CO₂Et), 25.1 (CH₂), 62.8 (CH₂ CO₂Et), 71.0 (CH₂-CO), 75.5 (O-CH₂), 172.5 C=O).

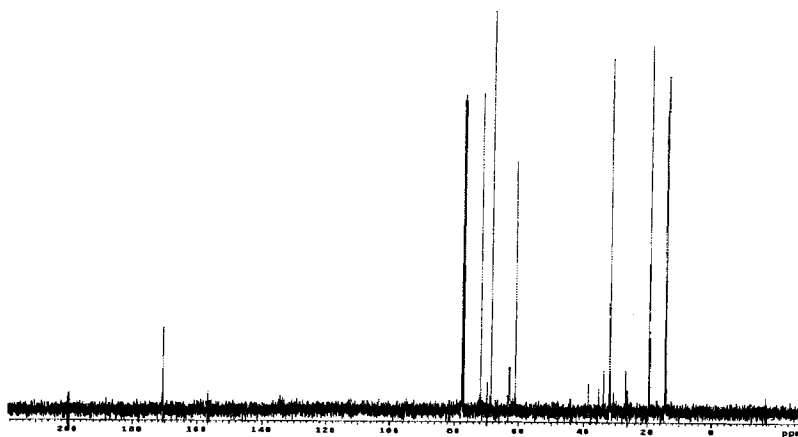
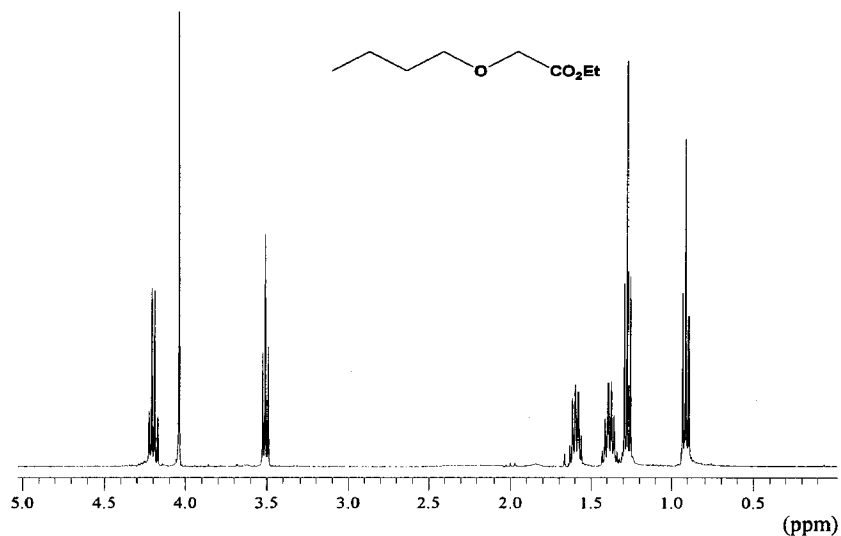
Compuesto: *1-Butoxiacetato de etilo*

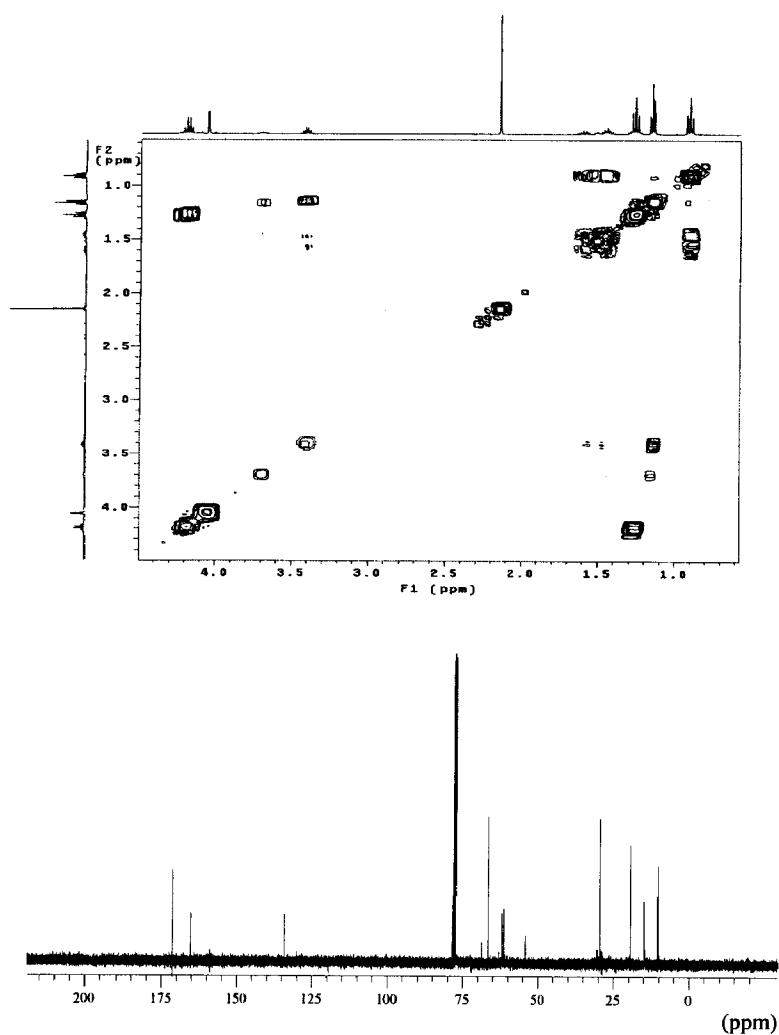
Fórmula Molecular: C₈H₁₆O₃

Peso Molecular: 160.08 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (t, 3H, CH₃), 1.26 (t, 3H, CH₃), 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.59 (m, 2H, CH₂), 3.50 (t, 2H, CH₂-O), 4.03 (s, 2H, CH₂-O), 4.20 (q, 2H, CH₂).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃), δ (ppm): 14.2 (CH₃), 14.6 (CH₃ CO₂Et), 19.5 (CH₂), 61.0 (CH₂ CO₂Et), 68.6 (CH₂-CO) 71.9 (O-CH₂), 170.6 (C=O).



Compuesto: 2-Butoxiacetato de etilo**Fórmula Molecular:** $C_8H_{16}O_3$ **Peso Molecular:** 160.08 g/mol**RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm):** 0.92 (t, 3H, CH_3), 1.16 (d, 3H, CH_3), 1.30 (m, 3H, CH_3), 1.46 (m, 1H, CH_2), 1.62 (m, 1H, CH_2), 3.42 (m, 1H, CH), 4.20 (q, 2H, CH_2 -CO), 4.24 (q, 2H, CH_2).**RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ (ppm):** 10.2 (CH_3), 14.6 (CH_3 CO_2Et), 19.2 (CH_3 -CH), 29.3 (CH_2), 61.0 (CH_2 CO_2Et), 66.3 (CH_2 -CO), 78.1 (CH), 171.0 (C=O).

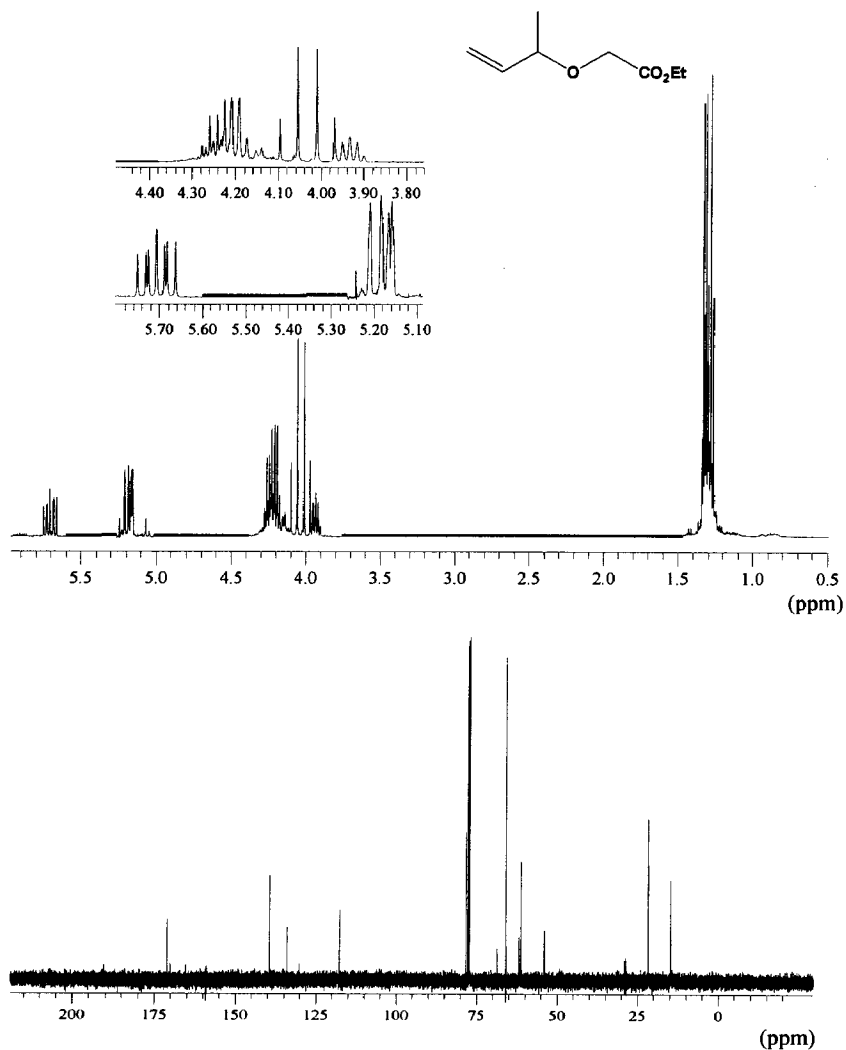
Compuesto: (1-metil-2-propenoxi)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: $C_8H_{14}O_3$

Peso Molecular: 158.08 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.20 (t, 3H, CH_3), 1.24 (d, 3H, CH_3), 3.86 (m, 1H, CH), 3.95 (m, 2H AB, CH_2), 4.12 (q, 2H, CH_2), 5.09 (dd, 1H, CH), 5.12 (dd, 1H, CH), 5.63 (m, 1H CH).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 14.5 (CH_3 CO_2Et), 21.6 (CH_3), 61.1 (CH_2 CO_2Et), 65.8 ($\underline{CH_2}$ -CO), 78.1 (CH), 117.4 (C=), 139.1 (C=), 170.8 (C=O).



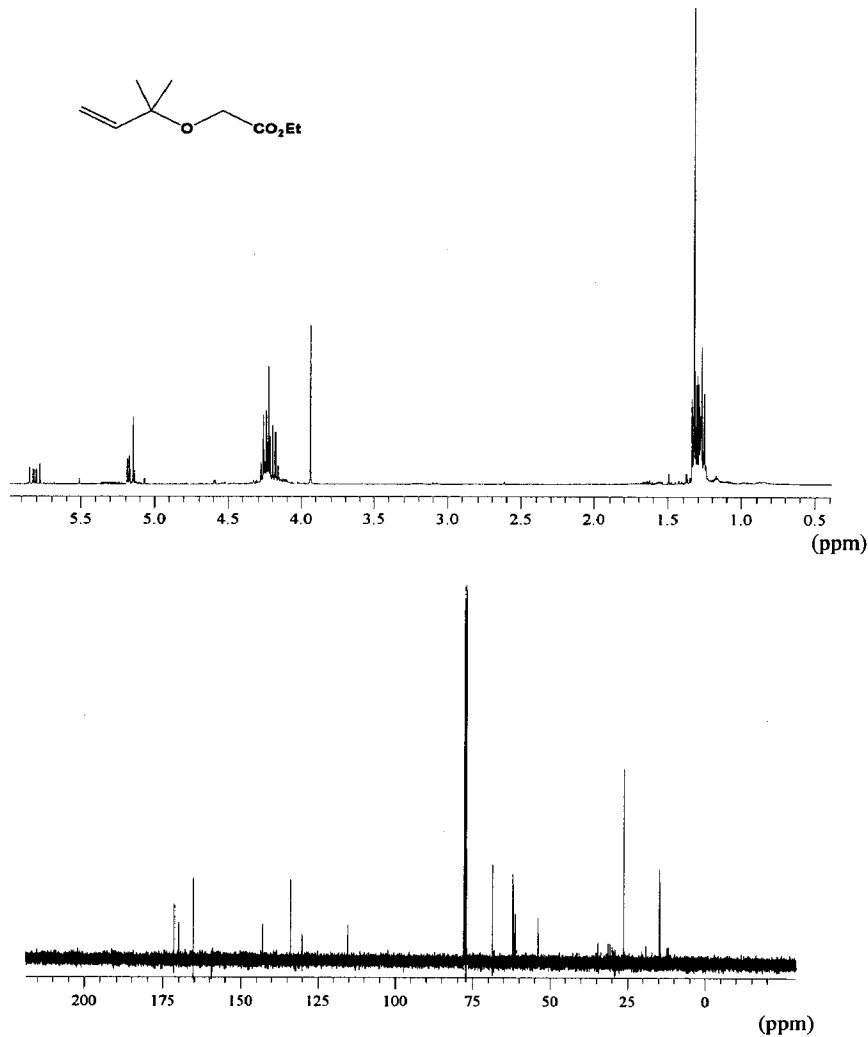
Compuesto: (1,1-dimetil-2-propenoxi)-acetato de etilo

Fórmula Molecular: $C_9H_{16}O_3$

Peso Molecular: 172.09 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.21 (t, 3H, CH_3), 1.23 (s, 6, $2CH_3$), 3.88 (s, 2H, O- CH_2), 4.13 (q, 2H, CH_2), 5.09 (dd, 1H, $CH=$), 5.10 (dd, 1H, $CH=$), 5.75 (dd, 1H, $CH=$).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 14.6 (CH_2 CO_2Et), 25.9 (CH_3), 61.0 (CH_2 CO_2Et), 61.6 (CH_2-CO), 115.3 ($C=$), 133.8 ($C=$), 171.2 ($C=O$).



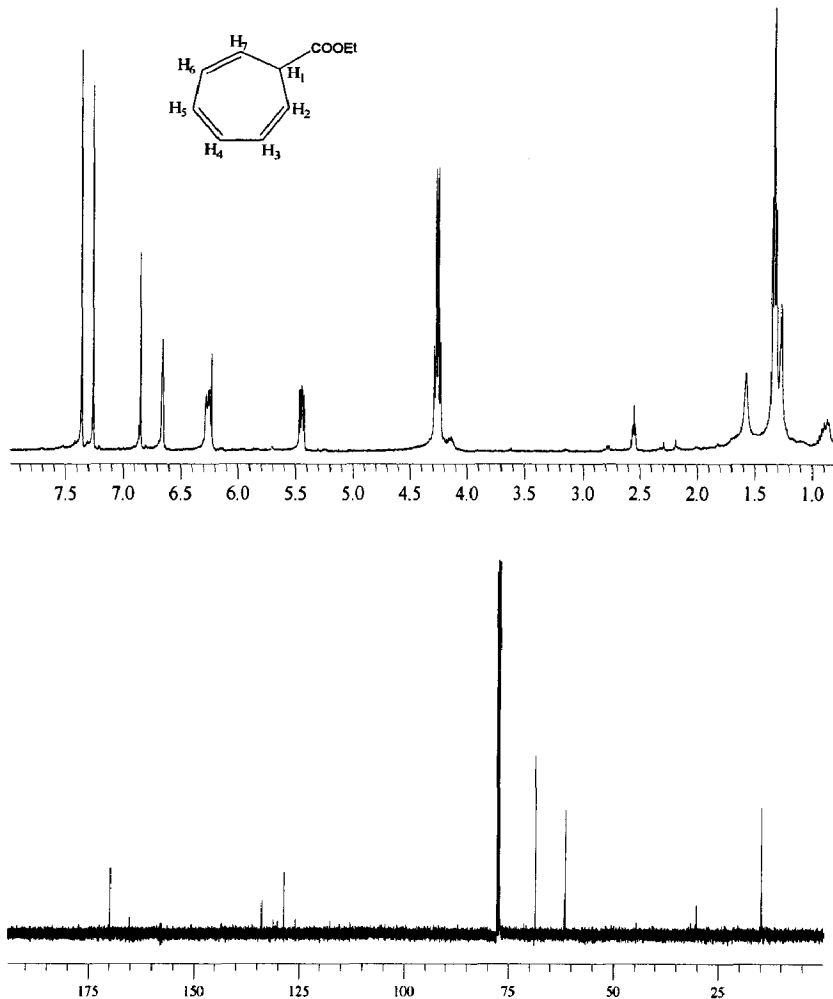
Compuesto: 7-etoxicarbonil-1,3,5-cicloheptatrieno

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{12}O_2$

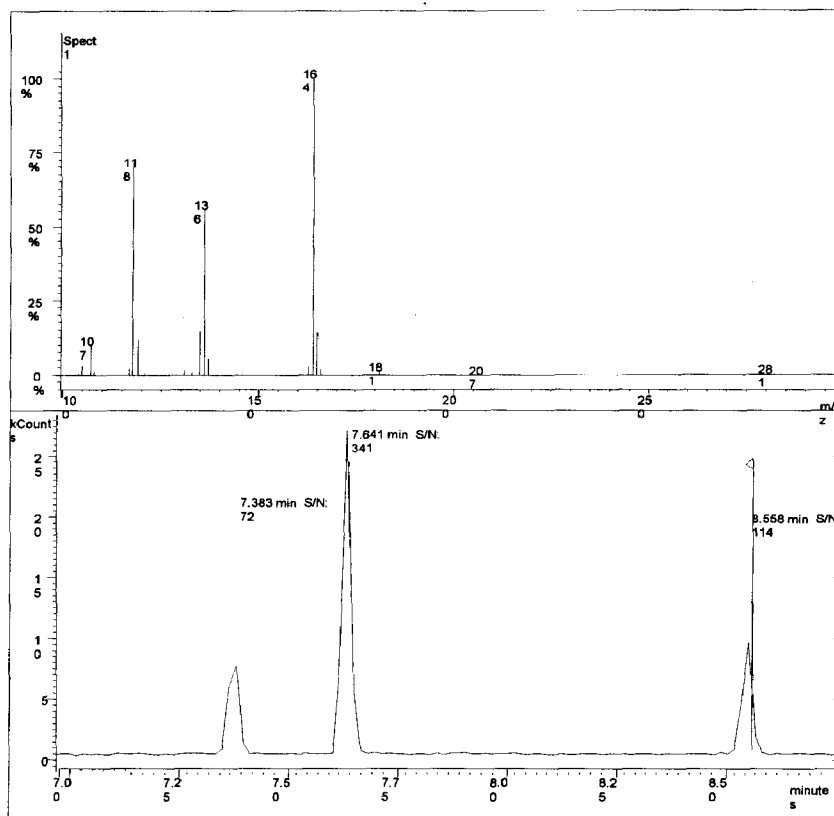
Peso Molecular: 164.1 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 1.29 (t, 3H, CH_3), 2.54 (t H_1), 4.24 (q, 2H, CH_2), 5.43 (dd, H_2 , H_7), 6.25 (dd, H_3 , H_6), 6.64 (t H_4 , H_5).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 14.5 (CH_3), 44.6 (C_1), 61.6 (CH_2), 117.4 (C_2 C_7), 125.7 (C_3 C_6), 133.8 (C_4 C_5), 148.0 (C), 169.7 (C=O).

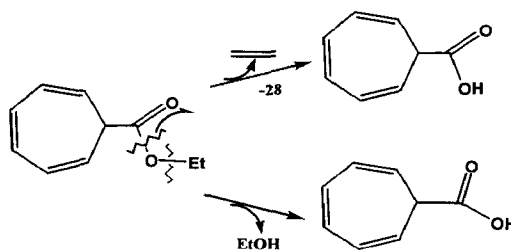


Espectro de GC-MS del compuesto 7-etoxicarbonil-1,3,5-cicloheptatrieno.



GC-MS:

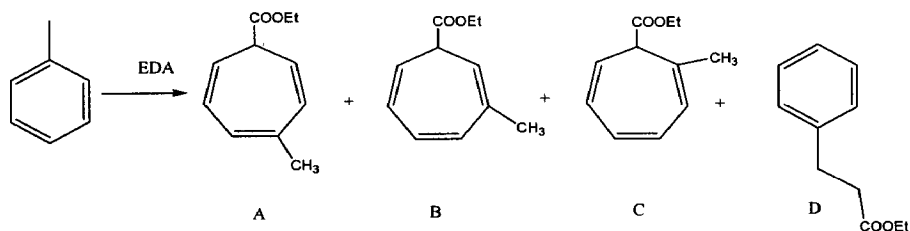
Pico a 8.55 min 164 (M^+) ión molecular
 136 ($M^+ - 28$) ↔ pérdida de etileno
 118 ($M^+ - 46$) ↔ pérdida de etanol



Compuestos: *Productos derivados de la reacción de Tolueno + EDA*

Fórmula Molecular: $C_{11}H_{14}O_2$

Peso Molecular: 178.11 g/mol



A: 7-etoxicarbonil-3-metil-1,3,5-cicloheptatrieno

B: 7-etoxicarbonil-2-metil-1,3,5-cicloheptatrieno

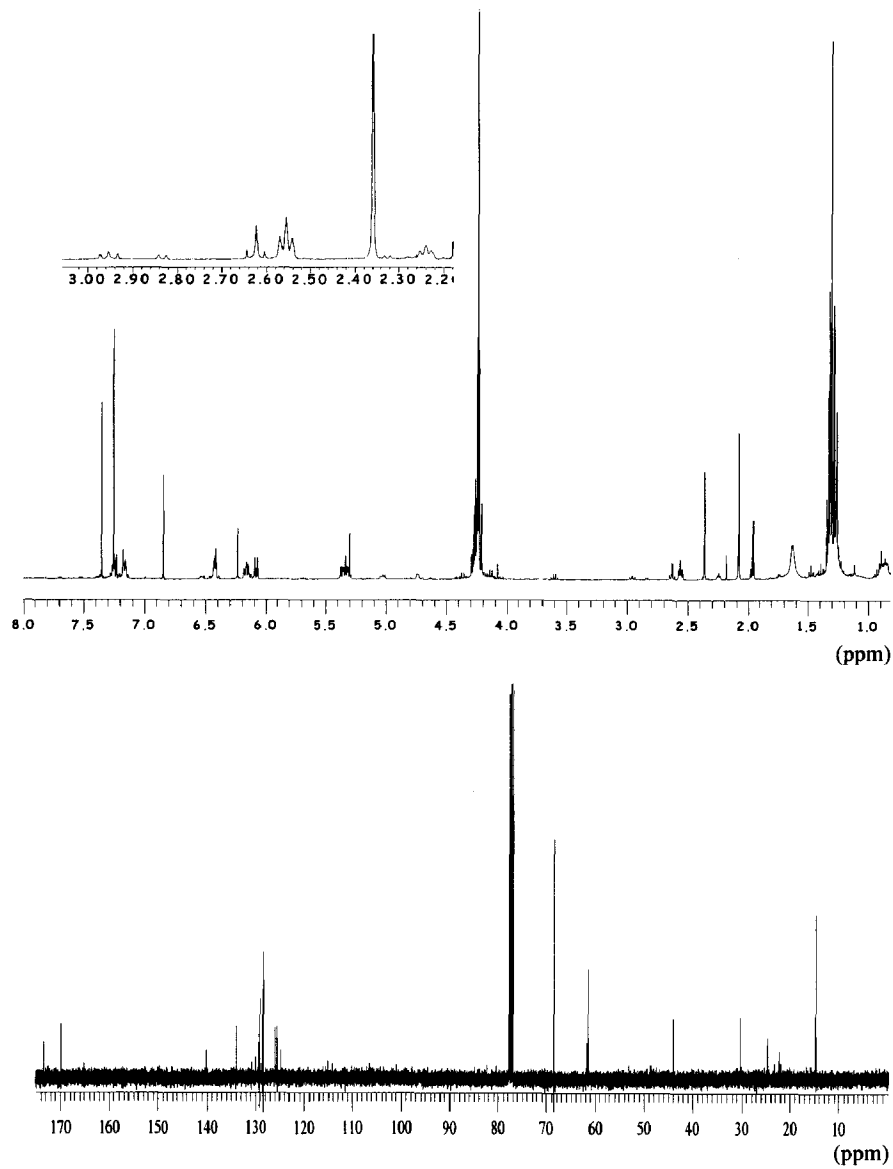
C: 7-etoxicarbonil-1-metil-1,3,5-cicloheptatrieno

D: 3-fenilpropionato de etilo

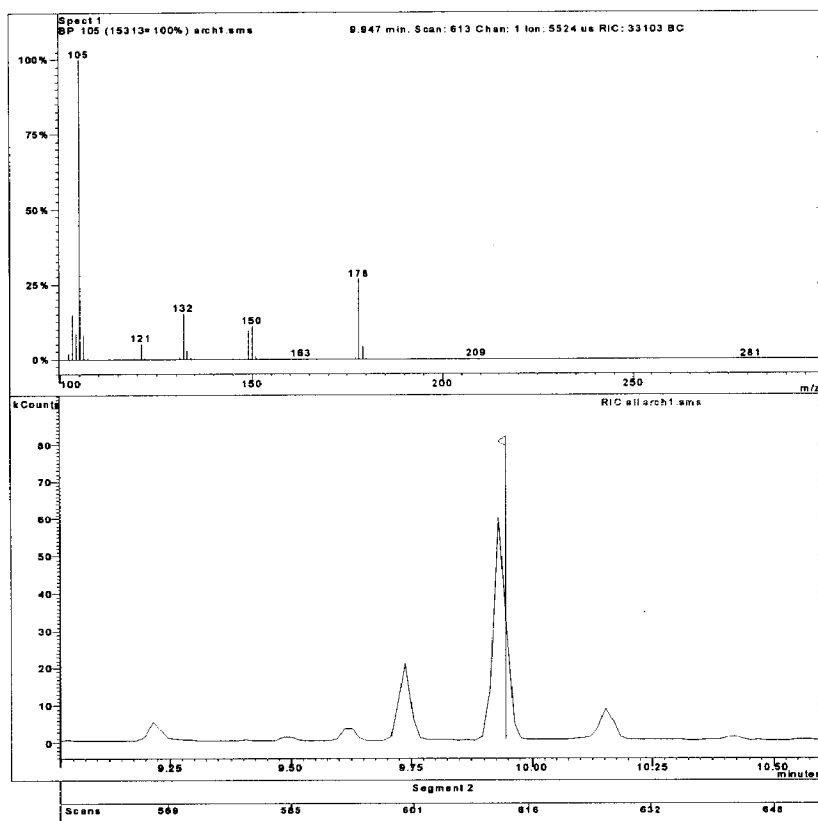
Producto	RMN de 1H ($CDCl_3$)			RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)	
	d(ppm)	m	Asignación	d(ppm)	Asignación
	6.10	m	H_3, H_6	133.7	C_4, C_5
	6.07	d	H_5	125.7	C_6, C_3
	5.34	m	H_2, H_7	117.4	C_2, C_7
	4.20	q	$CH_2(Et)$	61.4	$CH_2(Et)$
	2.55	t	H_1	43.9	C_1
	2.07	s	CH_3	24.5	CH_3
	1.29	t	$CH_3(Et)$	14.6	$CH_3(Et)$
	2.24	t	H_1	39.8	C_1
	2.36	s	CH_3	22.1	CH_3
	2.83	d	H_1	47.5	C_1
	1.95	s	CH_3	21.8	CH_3

Las señales de RMN de 1H y de ^{13}C del producto D concuerdan con las del producto comercial de Aldrich (3-fenilpropionato de etilo).

***Espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del bruto de la reacción
Tolueno + EDA***

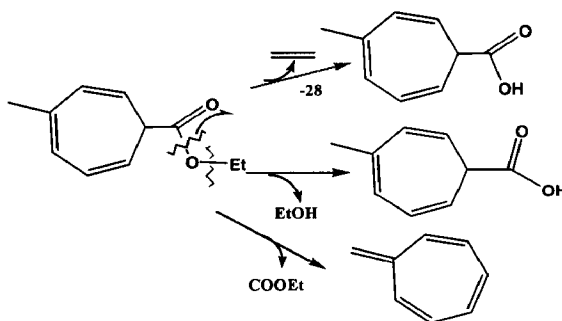


Espectro de GC-MS del compuesto 7-etoxicarbonil-3-metil-1,3,5-cicloheptatrieno

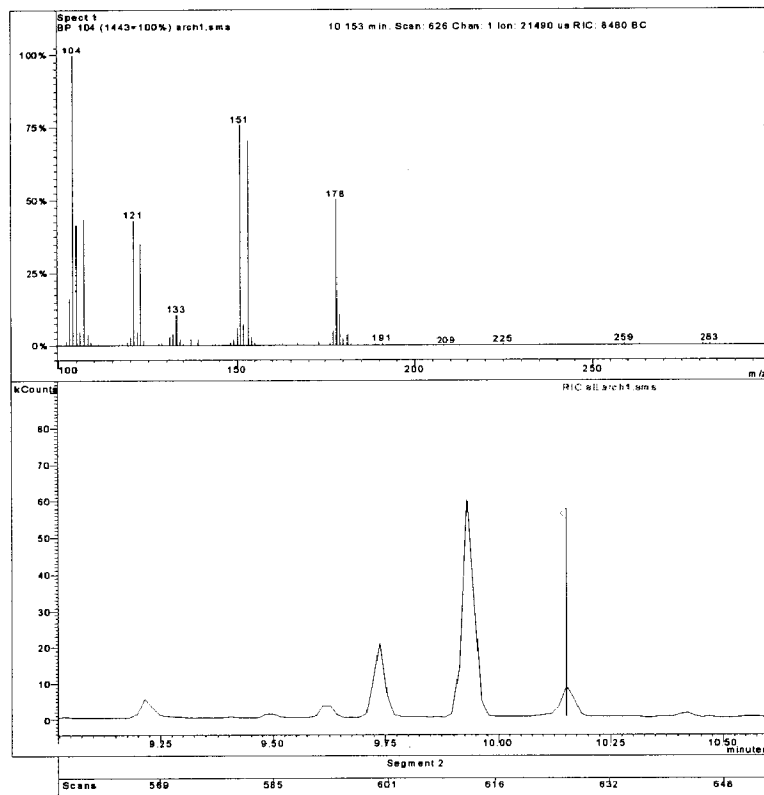


GC-MS:

Pico a 9.94 min 178 (M^+) ión molecular
 150 ($M^+ - 28$) \leftrightarrow pérdida de etileno
 132 ($M^+ - 46$) \leftrightarrow pérdida de etanol
 105 ($M^+ - 73$) \leftrightarrow pérdida de COOEt



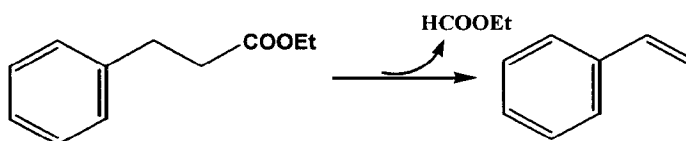
Espectro de GC-MS del compuesto 3-fenilpropionato de etilo



GC-MS:

Pico a 10.15 min: 178 (M^+): ión molecular

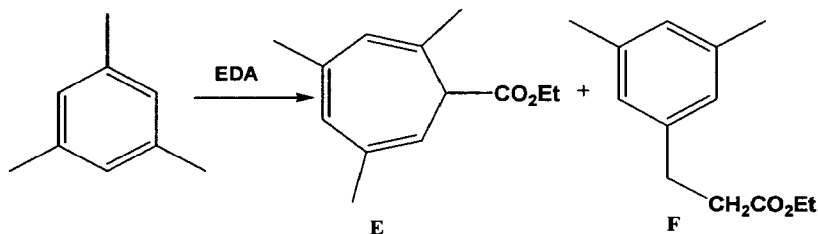
104 ($M^+ - 74$) \leftrightarrow pérdida de HCOOEt



Compuestos: *Productos derivados de la reacción de Mesityleno + EDA*

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{18}O_2$

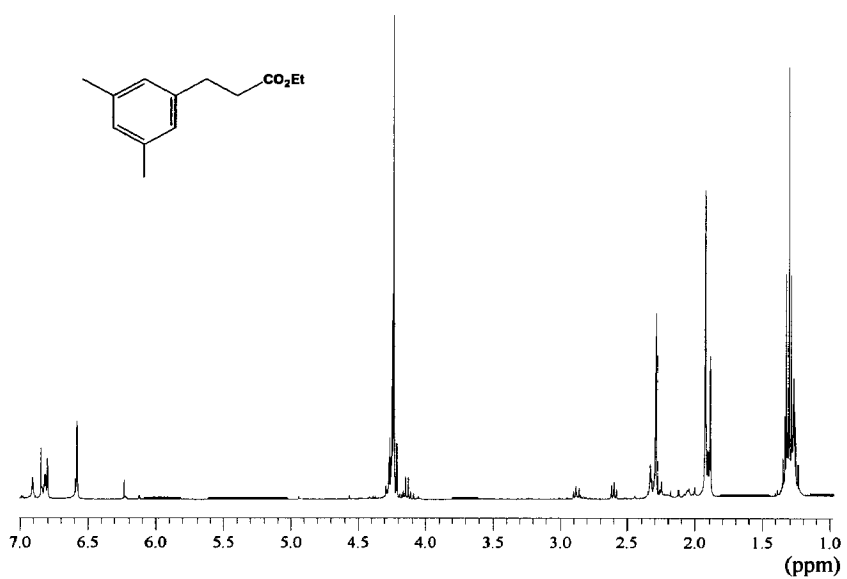
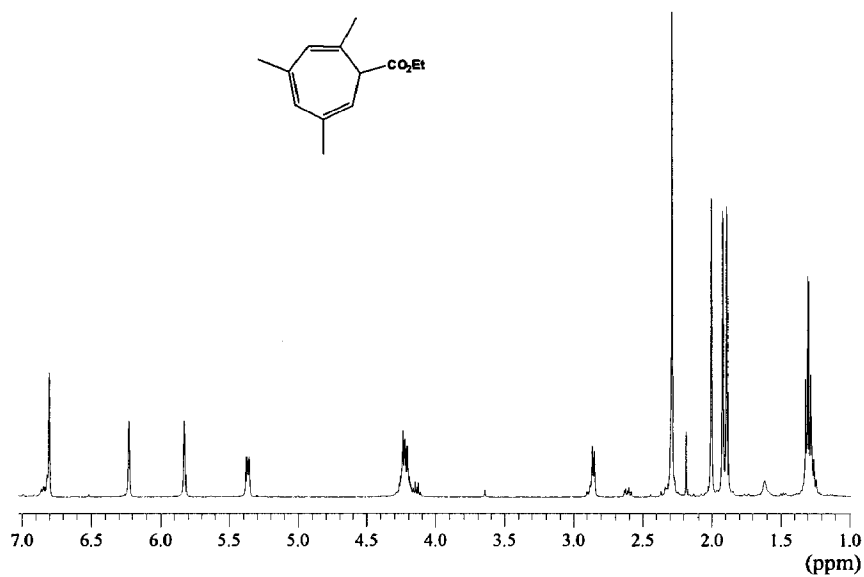
Peso Molecular: 206.13 g/mol



E: 7-etoxicarbonil-2,4,6-trimetil-1,3,5-cicloheptatrieno

F: 3-(3,5-dimetilfenil)-propionato de etilo

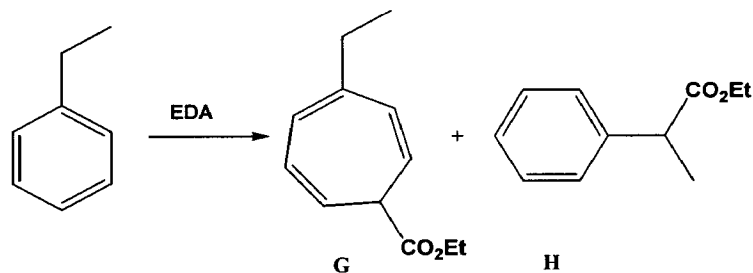
Producto	RMN de 1H ($CDCl_3$)			RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)	
	d(ppm)	m	Asignación	d(ppm)	Asignación
	6.22	sa	H_5	129.7	C_5
	5.82	sa	H_3	125.5	C_3
	5.36		H_7	114.5	C_7
	4.20	q	$\underline{CH_2}(Et)$	60.9	$CH_2(Et)$
	2.83	da	H_1	48.5	C_1
	1.95, 1.97, 1.99	3s	CH_3	18.4, 20.1, 20.5	$3CH_3$
	1.30	t	$\underline{CH_3}(Et)$	14.7	$CH_3(Et)$
	6.81	t	H_B	127.1	C_B
	6.58	s	$2H_A$	127.4	$2C_A$
	2.87	t	$CH_2(Ph)$	31.2	$\underline{CH_2}(Ph)$
	2.61	t	$CH_2(C=O)$	36.5	$\underline{CH_2}(C=O)$
	2.28	s	$2CH_3$	21.1	$2CH_3$



Compuestos: **Productos derivados de la reacción de Etiltolueno + EDA**

Fórmula Molecular: C₁₁H₁₄O₂

Peso Molecular: 178.12 g/mol



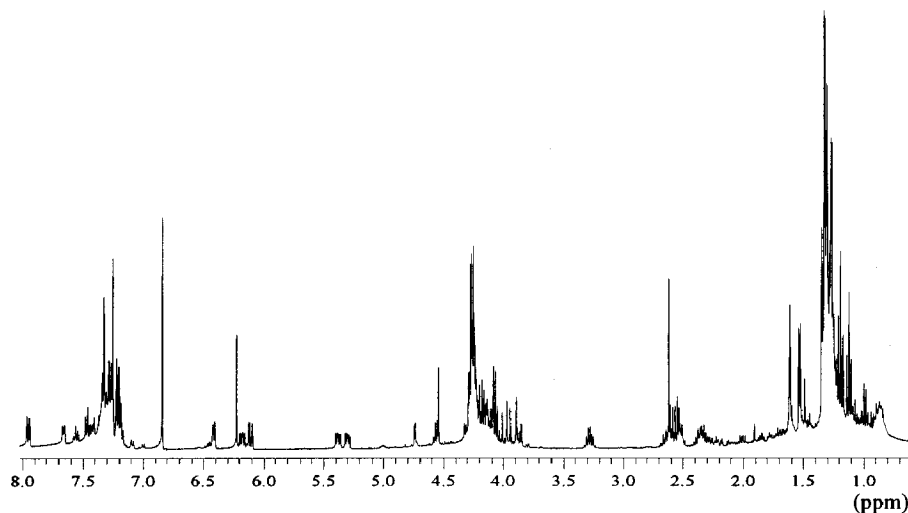
G: 3-etil-7-etoxicarbonil-1,3,5-cicloheptatrieno

H: 3-fenil-3-metil-propionato de etilo

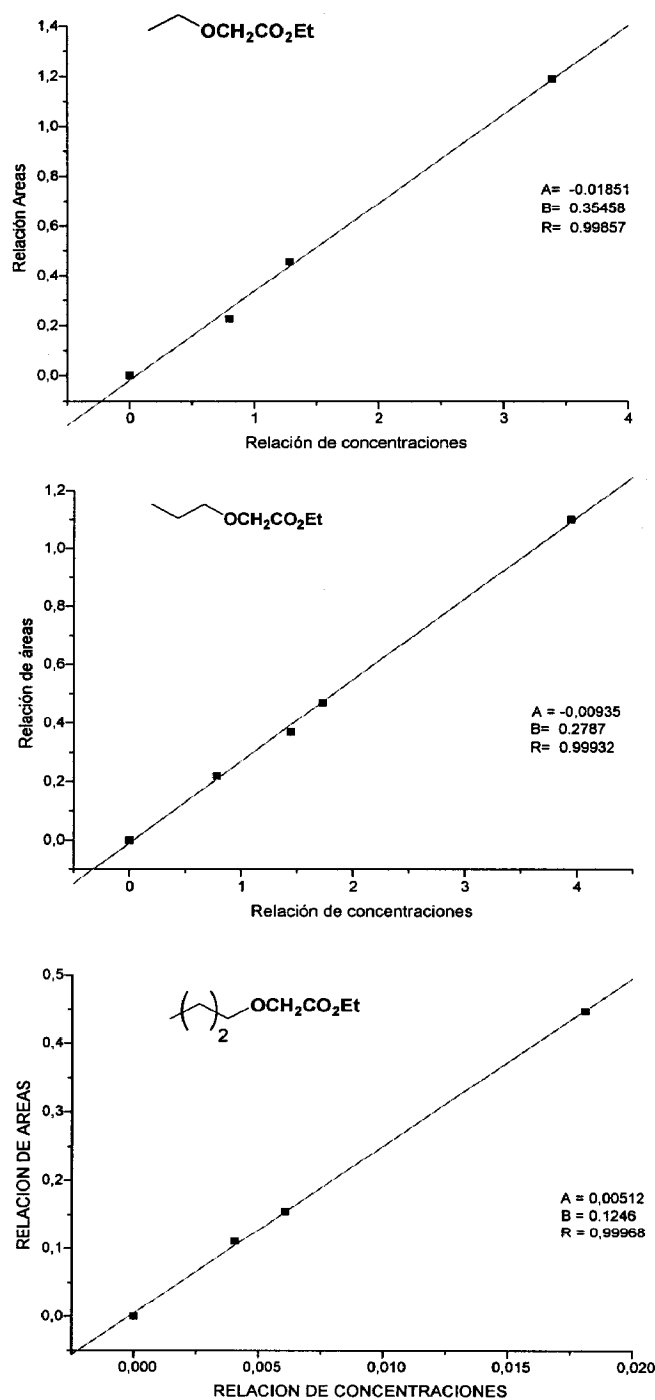
A continuación se muestran algunos datos seleccionados de los espectros de RMN de protón y el espectro de ¹H del bruto de la reacción de etiltolueno + EDA.

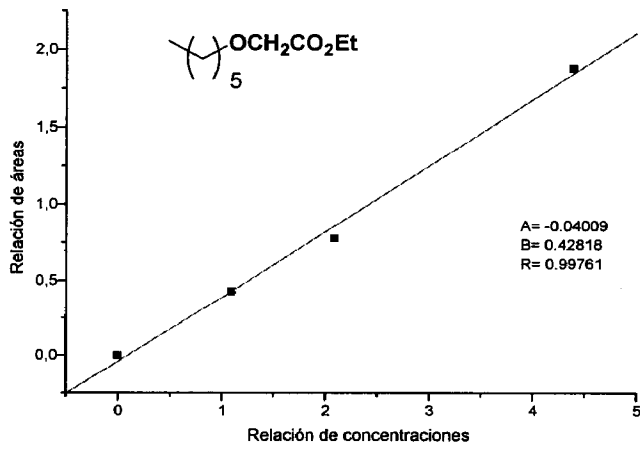
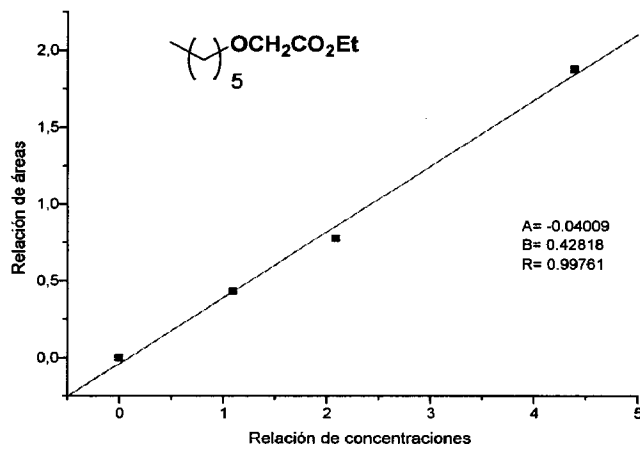
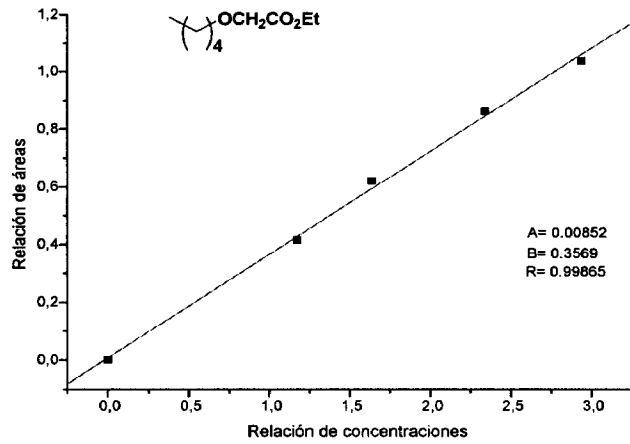
H. ¹H RMN (CDCl₃), δ (ppm): 1.30 (t, 3H), 1.53 (3H CH₃), 2.60 2H CH₂-CO₂-, 3.28 (1H CH(CH₃)), 4.21 (2H CH₂).

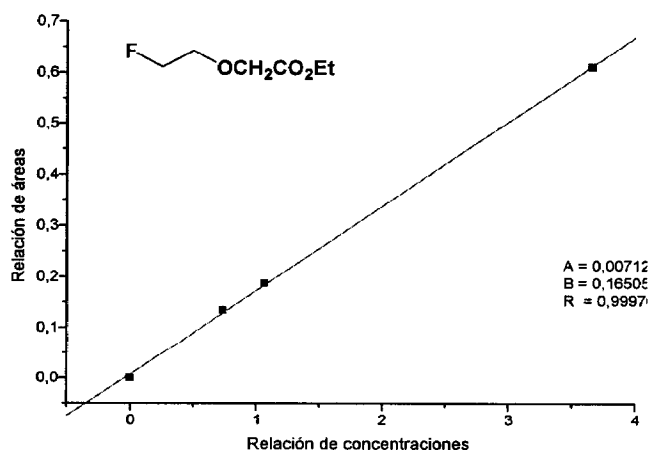
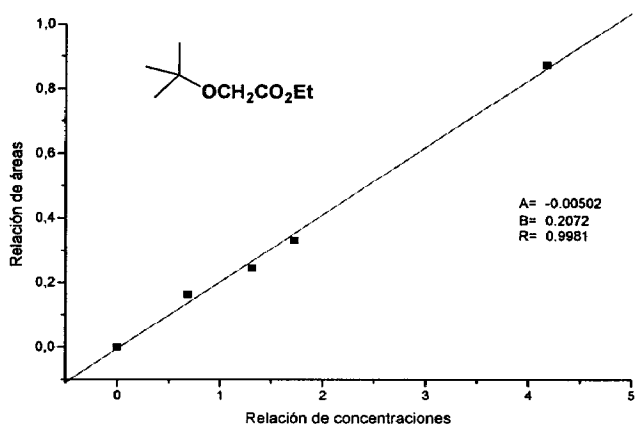
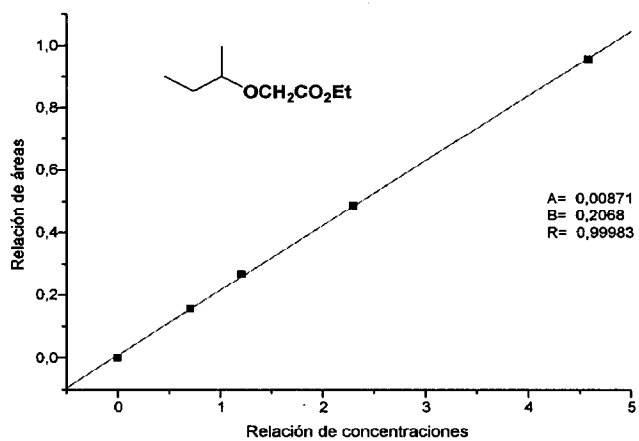
G. ¹H RMN (CDCl₃), δ (ppm): 1.30 (t, 3H), 2.55 (m 1), 4.20 (q, 2H), 5.32 (1H), 5.40 (1H), 6.11 (1H), 6.20 (1H), 6.40 (1H).



Rectas de calibrado de los éteres empleados en las reacciones de competición







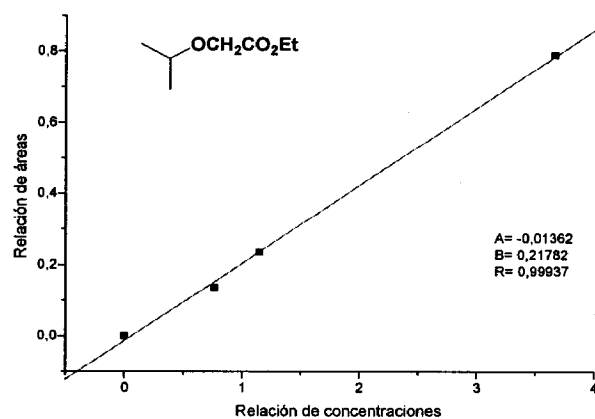
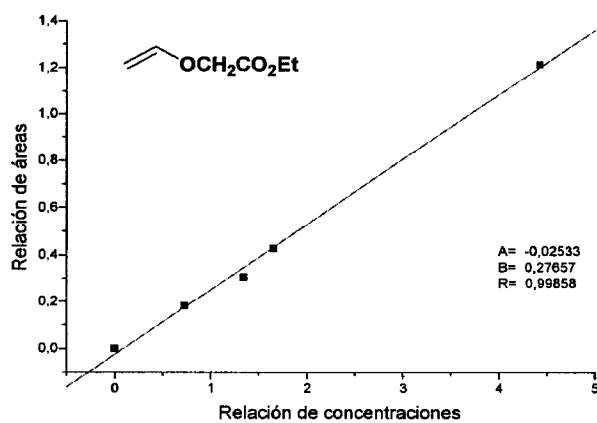
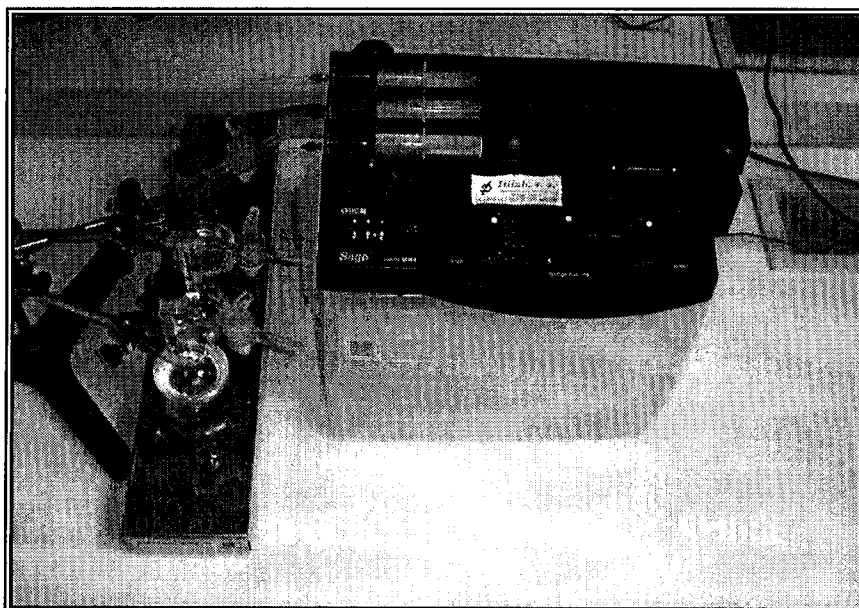


Tabla 19. Rectas de calibrado de los alcoholes.

SUSTRATO	RECTA DE CALIBRADO
etanol	$Y = 0.35458 X - 1.850 \cdot 10^{-2}$
1-propanol	$Y = 0.2787 X - 9.349 \cdot 10^{-3}$
1-butanol	$Y = 0.1246 X + 5.120 \cdot 10^{-3}$
pentanol	$Y = 0.3569 X + 8.520 \cdot 10^{-3}$
hexanol	$Y = 0.42818 X - 4.009 \cdot 10^{-2}$
octanol	$Y = 0.32653 X + 1.654 \cdot 10^{-2}$
2-butanol	$Y = 0.2068 X + 8.714 \cdot 10^{-3}$
terc-butanol	$Y = 0.2072 X - 5.016 \cdot 10^{-3}$
2-fluoroetanol	$Y = 0.1650 X + 7.119 \cdot 10^{-3}$
alcohol alílico	$Y = 0.2766 X - 2.500 \cdot 10^{-2}$
2-propanol	$Y = 0.21782 X - 0.0136$



Sistema de adición automática empleado en las reacciones de inserción

V-BIBLIOGRAFÍA

V-BIBLIOGRAFÍA

1. Silberrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 179-82.
2. Wulfman, D. S.; Linstrumelle, G.; Cooper, C. F. "Synthetic Applications of Diazoalkanes, Diazocyclopentadienes" in *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Ed. Patai, S., Wiley: New York, **1978**, Parte II, Capítulo 18.
3. Dave, V.; Warnhoff, E.W. "The Reactions of Diazoacetic Esters with Alkenes, Alkynes, Heterocyclic and Aromatic Compounds" *Org. React. (N.Y.)* **1970**, *18*, 217-401
4. Marchand, A. P.; Brochway, N. M. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 431.
5. Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *137*, 76-253.
6. Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
7. Doyle, M. P. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazo Decomposition-Insertion and Ylide Chemistry", *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Hegedus, L. S., Pergamon Press: New York, 1995, Vol. 12, Capítulo 5.2.
8. Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. Willey-Interscience Publication: New York, 1998.
9. (a) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162-63. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T.; Nicasio, M. C.; Prieto, F; Pérez, P. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2601. c) Straub, B. F.; Hoffman, P., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288.
10. Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Science* **1992**, *256*, 1544.
11. Helson, H. E.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3841.

12. Kirmse, W. "Carbenes and the O-H Bond", *Advances in Carbene Chemistry*, Brinker, U. JAI Press; Vol. 1, 1-57.
13. Lama, L. D.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4233.
14. Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.
15. Melillo, D. G.; Shinkai, I.; Liu, T.; Ryan, K.; Sletzing, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2783.
16. Yates P., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
17. Saegusa T.; Ito Y.; Kobayashi S.; Hirota K.; Shimizu T. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6131.
18. Nicoud, J.F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2065.
19. Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, Ph. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 607.
20. Osipov, S. N.; Sewald, N.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 615.
21. Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. Slawin, A. M. Z. *Synlett.* **1996**, 825.
22. Kametani, T.; Kanaya, N.; Mochizuki, T.; Honda, T. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1023.
23. Gillespie, J. R.; Porter, A. E. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 2624.
24. Buck, R. T.; Clarke, P. A.; Coe, D. M.; Drysdale, M. J.; Feris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Swann, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2160.
25. Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.
26. Casanova, R.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 417.
27. Paulissen R.; Reimlinger H.; Hayez E.; J. Hubert A.; Teyssié P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233.

28. Noels A. F.; Demonceau A.; Petiniot N.; Hubbert A. J.; Teyssié P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *38*, 2733.
29. Baumann B. C.; MacLeod J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6223.
30. (a) Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 63. (b) Cenini, S.; Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Tollari, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3637.
31. (a) Pellicciari, R.; Cogolli, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 2483. (b) Pellicciari, R.; Cogolli, P. *Synthese* **1975**, 269. (c) Takebayashi, M.; Ibata, T.; Hokara, H.; Kim, B. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2392. (d) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Shimizu, T. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 544.
32. Pansare, S. V.; Jain, R. P.; Battacharyya, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5255.
33. Davies, H. M. L. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 463.
34. Schils, R.; Simals, F.; Demonceau, A. Noels, A. F.; Eremenko, I. L.; Sodorov, A. A.; Nefedov, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7849.
35. Para ejemplos fotoquímicos y radicales ver (a) Knowles, H. S.; Hunt, K.; Parsons, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7121. (b) Wydila, J.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 233. (c) Likhovvorik, I.; Zhu, Z.; Tae, E. L.; Tippmann, E.; Hill, B. T.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6061.
36. Pommer, H. *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 281.
37. Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssie, P. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 873.

38. Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Petiniot, N.; Teyssie, P. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 765.
39. Callot, H. J.; Metz, F. *Nov. J. Chem.* **1985**, 9, 167.
40. Davies, H. M. L.; Qihui, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 941.
41. (a) Pérez, P.J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics*, **1993**, 12, 261. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, 16, 4399. (c) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3167. (d) Díaz-Requejo, Caballero A.; M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 978.
42. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain T. R.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.*, **2000**, 1853. (b) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics*, **2004**, 23, 253.
43. Díaz-Requejo, M. M.; Mairena, M. A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem Commun* **2001**, 1804.
44. (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 896. (b) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, 22, 4145. (c) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1446.
45. (a) Bagley, M. C.; Bashford, K. D.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 3301. (b) Hrysatsak, M.; Durst, T., *Heterocycles* **1987**, 26, 2393. (c) Brooks, G.; Howarth, T. T.; Hunt, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 642. (d) Singh, G.

- S.; Singh, S. B.; Mehrotra, K. N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 1667.
46. Aller, E.; Buck, R.T.; Drysdale, M. J.; Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J.; Pearson, N. D.; Sanghera, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1996**, *1*, 2879.
47. (a) Nelson, T.D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E.J.J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877. (b) Padwa, A.; Sá, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087. (c) Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223. (d) Ikota, N.; Ganem, B. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1978**, 869.
48. Sengupta, S.; Das, D.; Sen Sarma, D., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8815.
49. Démonceau, A.; Simal, F.; Noels, A. F.; Viñas, C.; Niñez, R.; Teixidor, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4079.
50. Endres, A.; Maas, G. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6365.
51. Schneider J. L.; Carrier S. M.; Ruggiero C. E.; Young V. G. Jr.; Tolman W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408.
52. Mealli, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *98*, 711.
53. Creary, X. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 207.
54. Goh, S. H. *J. Chem. Soc.* **1971**, 2275.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1 Se han sintetizado los complejos de fórmula molecular $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{tmeda})]$ (dieno = cod, **1** y nbd, **2**) mediante la reacción térmica de $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})]_n$ y tmeda. Al efectuar esta misma reacción en presencia de H_2 se obtienen los hidruro-derivados $[\text{RuHCl}(\text{dieno})(\text{tmeda})]$ (dieno = cod, **3** y nbd, **4**) y el bis-aducto *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{tmeda})_2]$, **5**. Las geometrías propuestas para las moléculas de los complejos **3** y **5** se confirmaron mediante estudios de difracción de rayos-X.
- 2 El empleo de un ligando más voluminoso como la teeda en las reacciones anteriores induce un proceso de desalquilación de uno o dos grupos etilo del ligando nitrogenado, obteniéndose nuevos ligandos diaminas que contienen una o dos funcionalidades NH. Estas reacciones culminan en la obtención de los complejos de composición *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{EtXNCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt})]$ (X = H, dieno = cod, **6**; X = Et, dieno = nbd, **7**). Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una ruta alternativa a partir de la reacción de $[\text{RuCl}(\text{dieno})]_n$ con las aminas comerciales $\text{EtHNCH}_2\text{CH}_2\text{NEtH}$ y $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NEtH}$. Estudios de difracción de rayos X han permitido dilucidar las estructuras de ambos compuestos.
- 3 Las reacciones de desalquilación transcurren de forma intramolecular y no precisan exceso de la diamina, como se deduce de los estudios en disolución llevados a cabo con los precursores solubles de Ru(II) *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dieno})(\text{amina})_2]$ (dieno = nbd, amina = morfolina, **9**; dieno = cod, amina = Et_2NH , **10**).

- 4 Los complejos **1**, **2**, **6** y **8** catalizan de forma efectiva las reacciones de hidrogenación de acetofenona, tanto en presencia como en ausencia de hidrógeno, y mediante la adición de una base inorgánica, KOH en 2-propanol. Los resultados obtenidos indican que la reacción de hidrogenación puede producirse mediante transferencia de hidrógeno desde el disolvente como a través de un proceso de hidrogenación con el hidrógeno molecular.
- 5 Los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ catalizan de forma efectiva la reacción de inserción de diazocompuestos en enlaces X-H (X = N, O y C), utilizando diazoacetatos como fuentes de carbeno y bajo condiciones de reacción muy suaves.
- 6 La inserción de EDA en el enlace N-H de un amplio grupo de aminas, en presencia de tales complejos de cobre, ha permitido sintetizar distintos derivados de la glicina. Estas reacciones transcurren de forma rápida a temperatura ambiente, y proporcionan conversiones cuantitativas. El empleo de otros diazoacetatos ha posibilitado la obtención de los derivados de los aminoácidos Ala, Phe y Asp con rendimientos bastante altos.
- 7 La metodología sintética descrita para sustratos de tipo amina, puede aplicarse para la obtención de dipéptidos si se utilizan como sustratos de partida aminoamidas. Concretamente se ha descrito la obtención del derivado de Z-Gly-Ph-OEt en presencia de Tp^*Cu con un rendimiento comparable al obtenido con complejos de Rh(II).
- 8 El estudio de la reacción de inserción de EDA en enlaces O-H de un amplio grupo de alcoholes saturados, catalizada por complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$, ha permitido establecer una escala de

reactividad relativa que está determinada por factores estéricos y electrónicos. En alcoholes lineales se observa un aumento de la reactividad conforme aumenta el número de átomos de carbono de la cadena, mientras que en alcoholes ramificados, el mayor tamaño de los sustituyentes implica un descenso de reactividad. Por otro lado la presencia de sustituyentes con grupos atractores de electrones, hace disminuir drásticamente la actividad de los mismos. Estas tendencias están de acuerdo con el mecanismo propuesto para este tipo de transformaciones.

- 9 Se ha estudiado la influencia del ligando Tp^{X} en la quimioselectividad de la reacción de eterización de alcoholes, determinándose que la componente estérica del ligando parece predominar sobre la electrónica en este tipo de reacciones.
- 10 Las reacciones de inserción de EDA sobre alcoholes insaturados catalizadas por complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ proceden quimioselectivamente hacia la formación del éter, no detectándose en ningún caso la formación de ciclopropanos o ciclopropenos.
- 11 Los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}$ catalizan la reacción de adición de EDA sobre sustratos aromáticos, obteniéndose los correspondientes derivados de tipo cicloheptatrieno con rendimientos moderados. En el caso de que el sustrato aromático posea sustituyentes alquílicos, es posible controlar la regioselectividad de la reacción modificando el catalizador empleado. En el caso de sustratos aromáticos en los que sólo existen enlaces C-H primarios, el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{MeCN})$ favorece la reacción de adición de EDA sobre uno de los dobles enlaces del anillo aromático, mientras que el complejo $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$,

favorece la reacción de inserción de EDA en el enlace C-H. Si el sustrato aromático presenta enlaces C-H secundarios, se obtiene en presencia de ambos catalizadores el producto de inserción.



Universidad
de Huelva

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D./D^a Esther Mañilla Gamero
Titulada Síntesis, caracterización estructural y
Aplicaciones catalíticas de complejos
acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE
CUM LAUDE

Huelva, 24 de Mayo de 2004

El vocal

El Vocal

El Vocal

El Presidente

El Secretario

El Doctorando

UNIVERSIDAD DE HUELVA
BIBLIOTECA



000210421