

Universidad de Huelva

Departamento de Química y Ciencia de los Materiales



Reacciones de formación de enlaces C-C y C-N catalizadas por complejos de cobre y oro

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

Manuela Delgado Rebollo

Fecha de lectura: 2 de enero de 2014

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro J. Pérez Romero

M^a Auxiliadora Prieto Cárdenas

Huelva, 2014





Universidad
de Huelva

***REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C Y C-N
CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE COBRE Y ORO***

Programa de Doctorado Técnicas Instrumentales en Química

Manuela Delgado Rebollo

Huelva, Febrero de 2014

***REACCIONES DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C Y C-N
CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE COBRE Y ORO***

por

Manuela Delgado Rebollo

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctorado Internacional en Química

Huelva, Febrero de 2014

Fdo: Manuela Delgado Rebollo

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero Fdo: Dra. Auxiliadora Prieto Cárdenas

“El éxito consiste en obtener lo que se desea. La
felicidad, en disfrutar lo que se obtiene.”

Ralph Waldo Emerson

“Antes se cansará la razón de imaginar, que el
Universo de maravillarnos.”

Blaise Pascal

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	7
Summary	15

Capítulo I

Nuevos complejos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina. Síntesis, caracterización estructural y propiedades catalíticas.

♠ Introducción	25
1. Complejos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina.....	33
<i>Objetivos</i>	35
♠ Resultados y Discusión	37
1. Síntesis de los ligandos tris(pirazolilmetil)amina (Tpa ^x).....	39
2. Síntesis y caracterización estructural de los complejos de Cu(I) con ligandos Tpa ^x	40
3. Reactividad de los complejos catiónicos 1-4 frente a PPh ₃ y CO.....	51
4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos catiónicos 1- 4 en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos.....	56
<i>Valoración de este Apartado</i>	61

♠ Métodos Experimentales	63
1. Materiales e Instrumentación.....	65
2. Procedimiento general para la síntesis de los ligandos tris(pirazolilmetil)amina (Tpa ^x).....	66
2.1. Caracterización de los ligandos Tpa ^x	66
3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos catiónicos 1-4.....	71
3.1. Caracterización de los complejos 1-4.....	72
4. Procedimiento general para la síntesis de los complejos neutros 5-8.....	77
4.1. Caracterización de los complejos 5-8.....	77
5. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de PPh ₃ de los complejos [Tpa ^x Cu]PF ₆	82
5.1. Caracterización de los complejos [Tpa ^x Cu(PPh ₃)]PF ₆ , 9-11.....	82
6. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de CO 12-15.....	86
6.1. Caracterización de los complejos [Tpa ^x Cu(CO)]PF ₆	87
7. Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.....	91
7.1. Caracterización del producto de ciclopropanación de estireno.....	91
8. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de enlaces N-H por inserción de carbenos.....	92
8.1. Caracterización del producto de funcionalización de la anilina.....	92
9. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de enlaces O-H por inserción de carbenos.....	93

9.1. Caracterización del producto de funcionalización de la etanol.....	94
10. Procedimiento general para las reacciones de aziridinación de estireno.....	95
10.1 Caracterización del producto de aziridinación de estireno.....	95
11. Procedimiento general para las reacciones de inserción de nitrenos en tetrahidrofurano.....	96
11.1 Caracterización del producto de inserción de nitrenos en la molécula de THF.....	96

Capítulo II

Funcionalización catalítica de enlaces de C-H de indoles mediante inserción de carbenos.

♠ Introducción	101
<i>Objetivos</i>	110
♠ Resultados y Discusión	111
1. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles por inserción de carbenos.....	113
2. Estudio mecanístico de la reacción de funcionalización de enlaces C-H de indoles.....	123
<i>Valoración de este Apartado</i>	128

♠ Métodos Experimentales	129
1. Materiales e Instrumentación.....	131
2. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de indoles con diazocompuestos empleando $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador.....	132
2.1. Caracterización de los productos obtenidos.....	132
3. Procedimiento general para las reacciones de apertura del ciclopropano utilizando Me_2CuLi como nucleófilo.....	157
3.1. Caracterización de los productos obtenidos.....	158
4. Procedimiento general para la obtención de 2-(1-metilindol-3-il)-2- <i>deuterio</i> -acetato de etilo.....	162
4.1. Caracterización de 2-(1-metilindol-3-il)-2- <i>deuterio</i> -acetato de etilo.....	163

Capítulo III

Complejos de Cu(I) y Au(I) con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados. Aplicaciones catalíticas en la funcionalización de metano.

♠ Introducción	169
1. Ligandos carbenos N-heterocíclicos.....	171
2. Complejos metálicos con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados.....	173
3. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de alcanos mediante inserción de carbenos procedentes de diazocompuestos.....	177

3.1. Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H catalizadas por complejos de oro(I) con ligandos NHC.....	181
4. Sistemas catalíticos en fluidos supercríticos.....	183
4.1. Aplicaciones catalíticas usando scCO ₂ como medio de reacción.....	185
<i>Objetivos</i>	188
♠ Resultados y Discusión	189
1. Diseño y síntesis de nuevas sales de imidazolio con grupos fluorados y sus correspondientes complejos de cobre, plata y oro.....	191
1.1. Síntesis de nuevas sales de imidazolio con grupos fluorados.....	191
1.2. Síntesis y caracterización de los complejos de cobre, plata y oro con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados.....	193
2. Funcionalización de metano catalizada por complejos de oro(I) con ligandos NHC fluorados utilizando scCO ₂ como disolvente.....	200
2.1. Dispositivo experimental para la reacción de funcionalización de metano en scCO ₂	202
2.2. Determinación de la cantidad de catalizador activo en la reacción de funcionalización de metano en scCO ₂	206
2.3. Actividad catalítica de los complejos de oro en la reacción de funcionalización de metano con EDA.....	208
<i>Valoración de este Apartado</i>	210

♠ Métodos Experimentales	211
1. Materiales e Instrumentación.....	213
2. Procedimiento de síntesis de la sal de imidazolio con grupos fluorados 1a	214
2.1. Caracterización de bromuro de N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-[(perfluorofenil)metil]-imidazolio (1a).....	214
3. Procedimiento de síntesis de la sal de imidazolio con grupos fluorados 1b	216
3.1. Caracterización de bromuro de N-(perfluorofenil)-N'-[(perfluorofenil)metil]-imidazolio (1b).....	217
4. Procedimiento general de síntesis de los complejos de plata con grupos fluorados 2a-b	218
4.1. Caracterización de los complejos de plata 2a-b	219
5. Procedimiento general de síntesis de los complejos de cobre con grupos fluorados 3a-b	222
5.1. Caracterización de los complejos de cobre 3a-b	222
6. Procedimiento general de síntesis de los complejos de oro con grupos fluorados 4a-b	226
6.1. Caracterización de los complejos de oro 4a-b	226
7. Procedimiento general para la síntesis de los complejos de Au(I) soportados en sílice.....	230
8. Procedimiento catalítico general para la funcionalización de metano con EDA en scCO ₂	231
8.1. Catalizada por complejos de oro soportados en sílice.....	231
8.2. Catalizada por el complejo NHCF ₁₀ AuCl (4b) con AgSbF ₆	232

8.3. Caracterización del producto de funcionalización de metano.....	233
8.4. Análisis de la cantidad de oro disuelto en las reacciones medido por ICP-MS.....	233

Capítulo IV

Gold-catalyzed Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with N-protected imines.

♠ Introduction	239
1. Metal catalyzed direct Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds to imines.....	243
<i>Goal</i>	250
♠ Results and Discussion	251
<i>Summary of this Section</i>	261
♠ Experimental Section	263
1. Materials and Equipments.....	265
2. General catalytic procedure for Mannich reactions of β -keto esters and diketones catalyzed by IPrAuNTf ₂	265
2.1. Characterization of the Mannich adducts.....	266
Conclusiones	287
Conclusions	291
Publicaciones	295

Lista de Abreviaturas empleadas

Å	Ångström
acac	Anión acetilacetato
Ar	Aromático
atm	Atmosfera
ATRA	Atom Transfer Radical Addition
ATRP	Atom Transfer Radical Polymerization
B(C ₆ F ₅) ₃	Tris(pentafluorofenil)borano
BINAP	2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
BINOL	Binaphtholate
Box	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
br. s.	Broad singlet
Bu	Grupo butilo
Bu ₂ O	Dibutiléter
Cat.	Catalizador
CG	Cromatografía de gases
CG-MS	Cromatografía de gases-masas
CH ₃ NO ₂	Nitrometano
cm	Centímetro
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
CuAAC	Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
CuBr	Bromuro de cobre
CuI	Yoduro de cobre
d	Doblete
d _c	Densidad crítica
DCM	Diclorometano

Abreviaturas

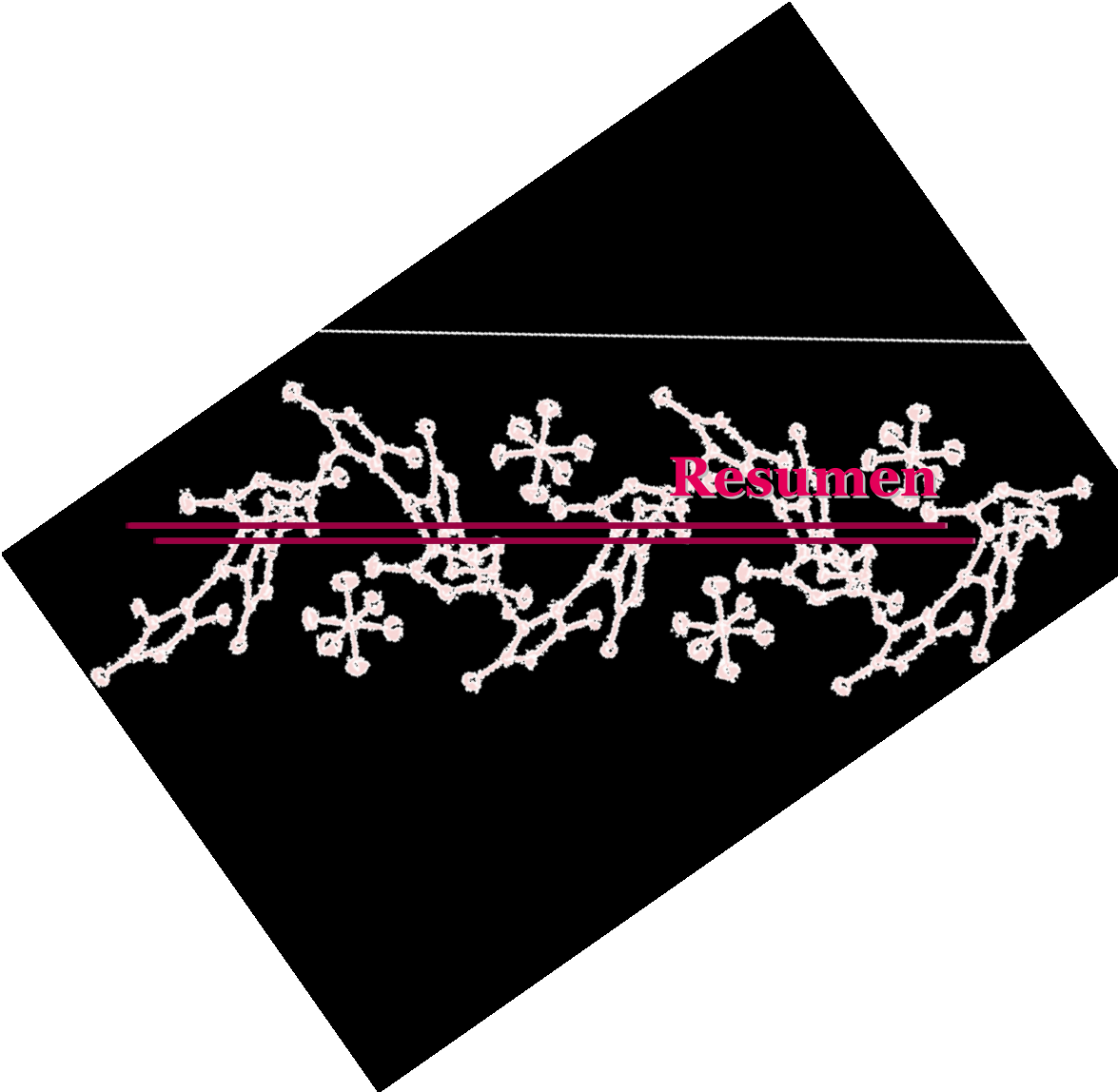
dd	Doble doblete
DEF	Fumarato de dietilo
DEM	Maleato de dietilo
DHIQs	Dihydroisoquinolines
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>d. r.</i>	Relación de diastereoisómeros
Dte.	Disolvente
ec.	Ecuación
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EDA	Diazoacetato de etilo
eq	Equivalentes
Et	Grupo etilo
Et ₃ N	trietilamina
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GAE	Grupo aceptor de electrones
g-COSY	Gradient Correlation Spectroscopy
GDE	Grupo donador de electrones
g-HSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	Hercios
ICP-MS	Espectroscopía de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo
IMes	1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno
IR	Infrarrojo
ⁱ Pr	Grupo isopropilo
IPr	1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>J</i>	Constante de acoplamiento medida en Hz
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio

KO ^t Bu	<i>Tert</i> -butoxido de potasio
L _n	Ligando
m	Multiplete
M	Metal
Me	Grupo metilo
MeLi	Metil litio
Me ₂ CuLi	Dimetilorganocuprato de litio
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaBAR' ₄	Tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio
NaO ^t Bu	<i>Tert</i> -butoxido de sodio
NCMe	Acetonitrilo
NHC	Ligando carbeno N-heterocíclico
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NTf ₂	Grupo amiduro de bis(trifluorometanosulfonilo)
OLED	Organic Light-Emitting Devices
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf	Grupo triflato
P _c	Presión crítica
Ph	Grupo fenilo
PhF	Fluorobenceno
PhH	Benceno
PhINTs	N-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-feniliodano
PMP	<i>p</i> -metoxifenil
PPh ₃	Ligando trifenilfosfano

Abreviaturas

ppm	Partes por millón
Pr ₃ N	Tripropilamina
P _T	Punto triple
PyBOX	pyridinebisoxazoline
q	Cuartete
qui	Quintete
R	Radical de tipo orgánico
R ^f	Grupo alquilo perfluorado
R _f	La constante R _f (Ratio of Front)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
RT	Room temperature
s	Singlete
s. a.	Singlete ancho
sc	Condición de supercrítico
sept	Septete
SiMe ₃	Grupo trimetilsililo
<i>t</i>	Tiempo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
'Bu	Grupo <i>tert</i> -butilo
T _c	Temperatura crítica
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TOF	Turnover frequency
TON	Turnover number
Tp ^x	Ligando tris(pirazolil)borato
Tp [*]	Tris(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{*Br}	Tris(4-bromo-3,5-dimetil-pirazolil)borato

$\text{Tp}^{\text{Br}3}$	Tris(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tpa^{x}	Ligando tris(pirazolilmetil)amina
Tpa	Tris(pirazolilmetil)amina
Tpa^*	Tris(3,5-dimetil-pirazolilmetil)amina
$\text{Tpa}^{\text{Me}3}$	Tris(3,4,5-trimetil-pirazolilmetil)amina
$\text{Tpa}^{*,\text{Br}}$	Tris(4-bromo-3,5-dimetil-pirazolilmetil)amina
Tpm^{x}	Ligando tris(pirazolil)metano
Tpm^*	Tris(3,5-dimetil-pirazolil)metano
$\text{Tpm}^{*,\text{Br}}$	Tris(4-bromo-3,5-dimetil-pirazolil)metano
$\text{F}_n\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{Rf}}$	Tris(indazolil)borato perfluorado con grupo R_f
Ts	Grupo tosilo (<i>p</i> -Toluensulfonilo)
°	Grado
°C	Grados centígrado
δ	Desplazamiento químico (en ppm)
η	Indicador de hapticidad de un ligando
κ	Indicador de denticidad de un ligando
μ	Indicador de denticidad de un ligando puente
ν	Frecuencia de vibración de infrarrojo



Los trabajos que se presentan en esta Memoria describen la síntesis y caracterización así como actividad catalítica de complejos de cobre(I) y oro(I) con ligandos del tipo tris(pirazolilmetil)amina, tris(pirazolil)metano y carbenos N-heterocíclicos en reacciones de formación de enlaces C-C y C-N.

Esta Tesis Doctoral se divide en cuatro Capítulos. El primero describe la preparación y caracterización estructural de nuevos complejos de cobre (I) con ligandos del tipo tris(pirazolilmetil)amina (Tpa^x). Asimismo, se estudian las capacidades catalíticas de estos complejos en reacciones de inserción de carbenos y nitrenos a sustratos saturados e insaturados comparando de este modo la actividad catalítica que presentan estos complejos con la observada con otros complejos de cobre(I) con ligandos tridentados ya conocidos, como son el tris(pirazolil)borato (Tp^x) y el tris(pirazolil)metano (Tpm^x).

En el segundo Capítulo de esta Tesis Doctoral se describe el uso de complejos de cobre(I) con ligandos tris(pirazolil)borato (Tp^x) en reacciones de funcionalización de enlaces C-H de derivados del indol utilizando diazocompuestos como fuente carbénica. Dado que la reacción transcurre a través de un intermedio ciclopropano, se ha podido llevar a cabo, de manera consecutiva, la funcionalización de las posiciones C2 y C3 del indol. Asimismo, se han realizado estudios mecanísticos para elucidar el mecanismo de reacción de funcionalización indoles mediante transferencia de carbenos.

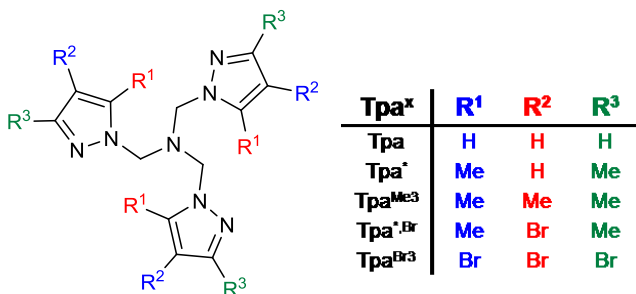
En el tercer Capítulo de esta Tesis Doctoral se presenta la síntesis y caracterización de nuevas sales de imidazolio fluoradas precursoras de ligandos NHC y se han preparado los correspondientes complejos de Cu(I) y Au(I). Por otro lado, estos nuevos complejos de oro se han empleado como catalizadores en la reacción de funcionalización de

metano con el diazoacetato de etilo utilizando CO₂ supercrítico como disolvente de la reacción.

El último capítulo de esta Tesis Doctoral está dedicado al estudio de la capacidad catalítica de los complejos NHC-Au(I) en la reacción de Mannich entre iminas y compuestos 1,3-dicarbonílicos. Este Capítulo está escrito en inglés, para cumplir con la normativa vigente de la Universidad de Huelva para poder optar al título de Doctorado Internacional.

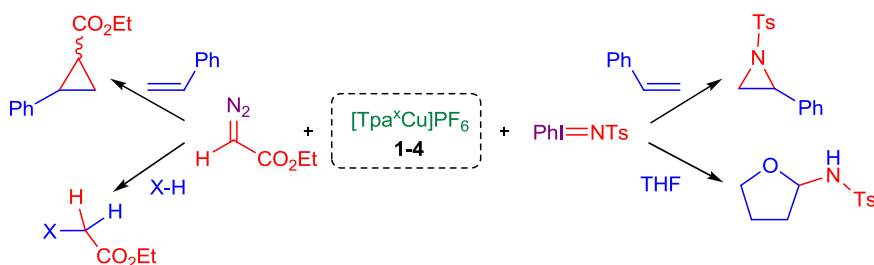
Capítulo I. Nuevos complejos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina. Síntesis, caracterización estructural y propiedades catalíticas.

En la última década, nuestro grupo de investigación ha desarrollado diversos sistemas catalíticos basados en la utilización de complejos de Cu(I) con ligandos polidentados nitrogenados del tipo tris(pirazolil)borato (Tpa^x) y tris(pirazolil)metano (Tpm^x). En este primer Capítulo se describe la síntesis y caracterización de los nuevos complejos catiónicos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina [Tpa^xCu]PF₆ (**1-4**) así como la de los correspondientes complejos neutros [Tpa^xCuI] (**5-8**).



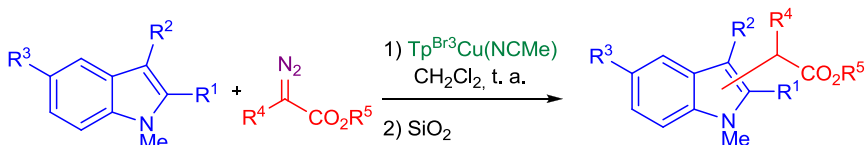
Adicionalmente, a partir de los complejos catiónicos [Tpa^xCu]PF₆ se han preparado los aductos de PPh₃ y de CO, éstos últimos de gran utilidad para poder evaluar mediante espectroscopia de IR la densidad electrónica del centro metálico. Por último, se ha realizado un estudio de la capacidad catalítica que presentan estos complejos **1-4** en reacciones ya descritas con

complejos Tp^xCuNCMe y $[\text{Tpm}^x\text{Cu}(\text{NCMe})]\text{BF}_4$, como son la ciclopropanación de estireno, la inserción de grupos carbenos a enlaces N-H y O-H, la aziridinación de estireno y la inserción de grupos nitrenos en enlaces C-H activados.

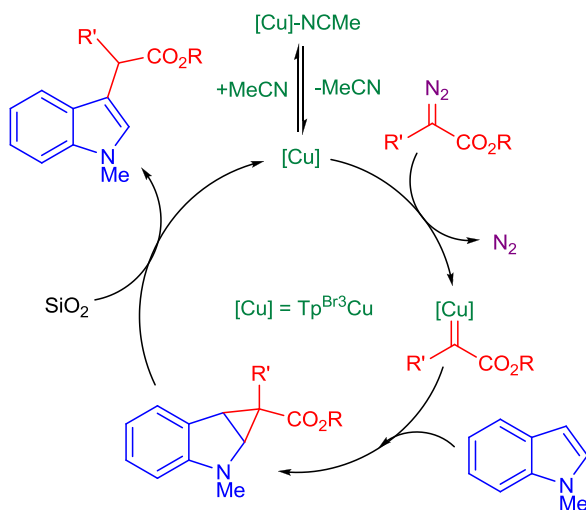


Capítulo II. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles mediante inserción de carbenos.

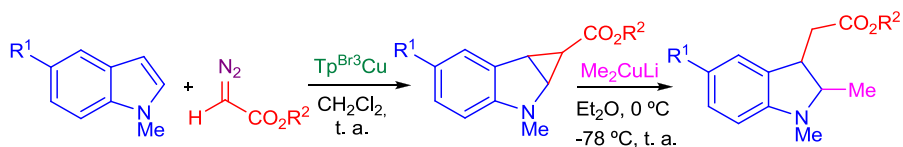
Dada la amplia experiencia que nuestro grupo de investigación tiene en procesos de funcionalización catalítica de enlaces C-H mediante transferencia de carbenos desde diazocompuestos empleando complejos de Cu(I) y, debido al gran interés que presentan los indoles funcionalizados, se ha estudiado la reacción de funcionalización de derivados del indol empleando este tipo de transformaciones. En este estudio se ha utilizado complejos de Cu(I) con ligandos del tipo trispirazoliborato (Tp^x) y carbenos N-heterocíclicos (NHC), siendo el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ el que ha mostrado las mejores capacidades catalíticas. Esta reacción se ha extendido a una amplia variedad de indoles y diazocompuestos con muy buenos rendimientos y utilizando condiciones muy suaves de reacción.



Adicionalmente, con todos los datos experimentales obtenidos se ha propuesto un mecanismo para la reacción de inserción de diazocompuestos a indoles catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Este estudio indica que la reacción transcurre mediante la formación inicial de un intermedio ciclopropano que, en presencia de un catalizador ácido (SiO_2), sufre la apertura del mismo generando el indol funcionalizado en la posición 3.

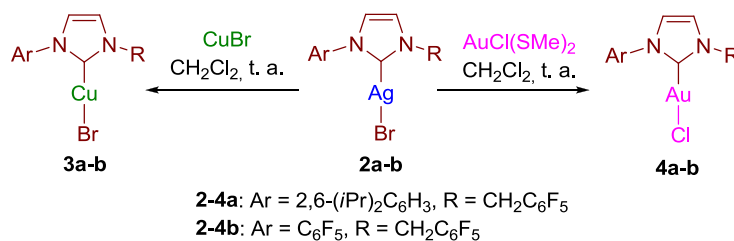


Asimismo, la formación de este intermedio ciclopropano se ha utilizado para llevar a cabo la funcionalización consecutiva en las posiciones C2 y C3 del indol mediante reacción de apertura del mismo con Me_2CuLi .

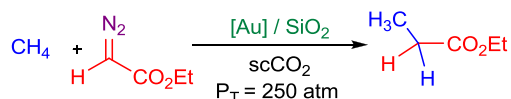


Capítulo III. Complejos de Cu(I) y Au(I) con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados. Aplicaciones catalíticas en la funcionalización de metano.

En este tercer Capítulo se han sintetizado nuevas sales de imidazolio fluoradas **1a-b** precursoras de ligandos NHC de una manera fácil y con buenos rendimientos. Asimismo, se han preparado los correspondientes complejos de Cu(I) (**3a-b**) y Au(I) (**4a-b**) por transmetalación a partir de los complejos de plata (**2a-b**). Las estructuras cristalinas de los complejos **3a**, **4a** y **4b** han podido ser estudiadas por difracción de Rayos X.

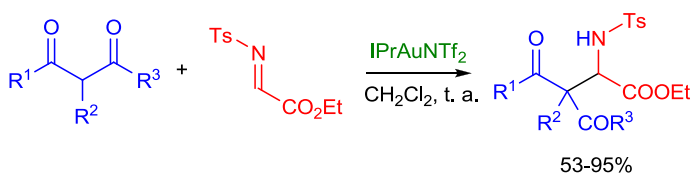


Conocida la actividad catalítica del complejo IPrAuCl con NaBAR'₄ en reacciones de funcionalización de C-H de alcanos con diazoacetato de etilo (EDA), se ha probado la actividad catalítica de los complejos de oro IPrAuCl y **4b** soportados en gel de sílice como catalizadores en la reacción de funcionalización de metano con EDA utilizando scCO₂ como medio de reacción. Los altos valores de TON (turnover number) muestran un alto potencial como catalizadores en esta transformación.

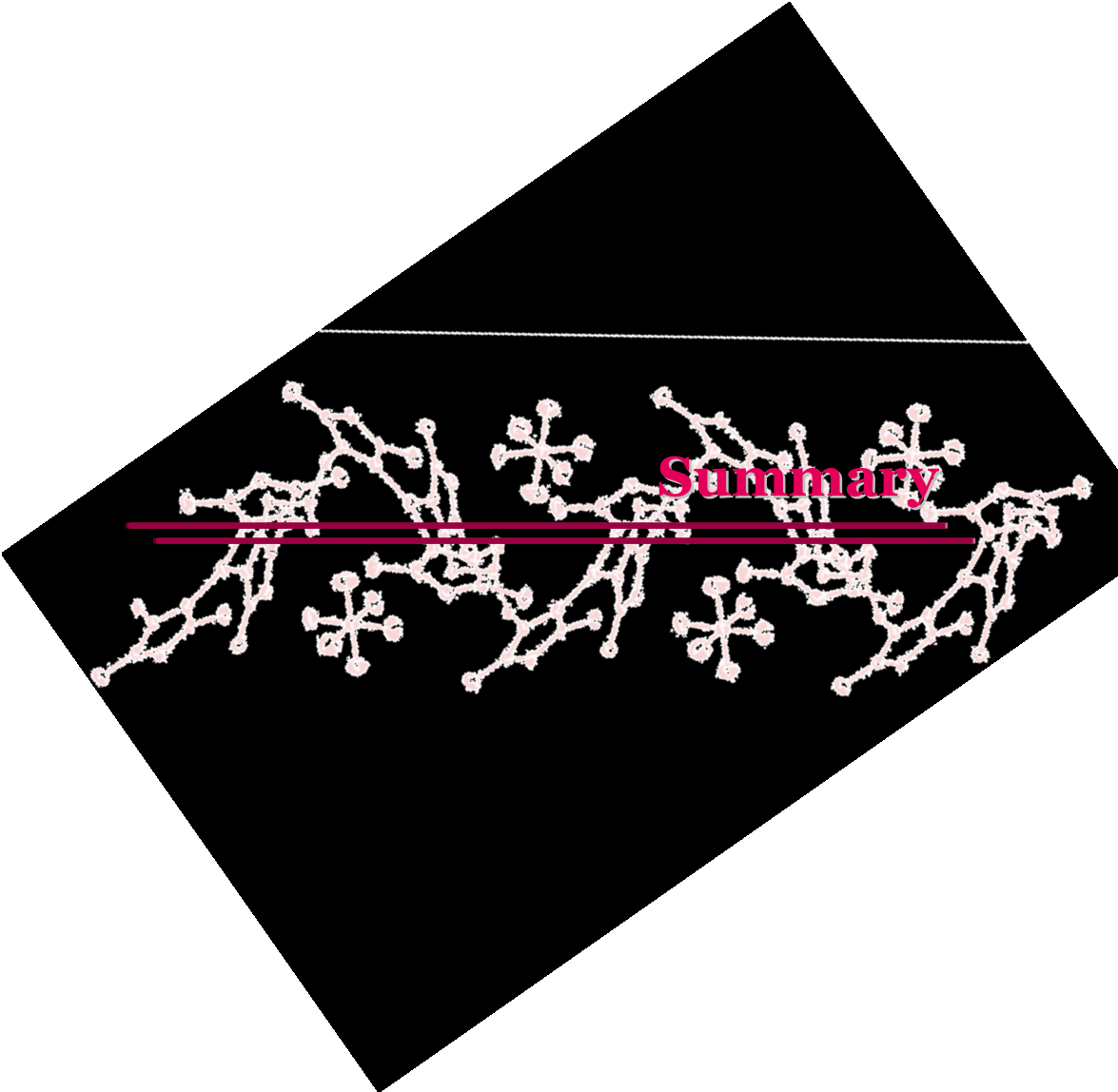


Capítulo IV. Uso de complejos de oro como catalizadores en las reacciones de Mannich de compuestos 1,3-dicarbonílicos con iminas.

En este último capítulo, se ha estudiado la actividad catalítica de complejos de oro(I) con ligandos carbenos N-heterocíclicos en la reacción de Mannich de compuestos 1,3-dicarbonílicos con iminas. El complejo IPrAuNTf₂ ha sido el que ha mostrado las mejores capacidades catalíticas de entre los estudiados.



Esta metodología se ha aplicado a una gran variedad de compuestos 1,3-dicarbonílicos utilizando condiciones muy suaves de reacción.



This PhD Thesis describes the synthesis and characterization as well as the catalytic activity of copper(I) and gold(I) complexes with tris(pyrazolylmethyl)amine, tris(pyrazolyl)borate and N-heterocyclic carbenes ligands in C-C and C-N bonds forming reactions.

This Thesis is divided in four Chapters. The first one describes the preparation and structural characterization of new copper(I) complexes with tris(pyrazolylmethyl)amine (Tpa^x) ligands and their catalytic activities in the insertion reactions of carbene and nitrene moieties to saturated and unsaturated molecules. The catalytic activity observed with these new complexes is compared to that previously observed with copper(I) complexes with tridentate nitrogen ligands, such as tris(pyrazolyl)borate (Tp^x) and tris(pyrazolyl)methane (Tpm^x).

In the second Chapter, the C-H bond functionalization of indole derivatives with ethyl diazoacetate employing Tp^xCu(NCMe) complexes as catalysts is described. Additionally, as the reaction takes place through a cyclopropyl indole intermediate, the double functionalization of C2 and C3 positions has consecutively been achieved. The last part of this chapter is devoted to mechanistic studies of this reaction.

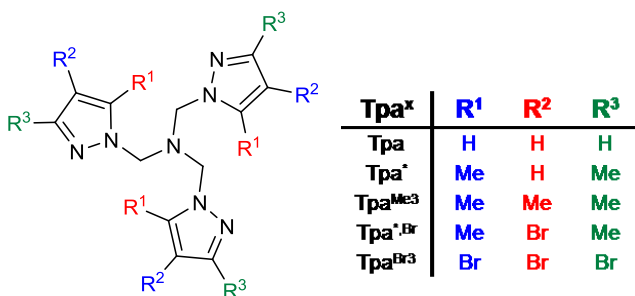
The third Chapter describes the synthesis and characterization of novel fluorinated imidazolium salts precursors of NHC ligands. Additionally, the preparation of the corresponding copper(I) and gold(I) complexes using these ligands has been carried out. Furthermore, these new gold(I) complexes with fluorinated NHC ligands are used as catalysts in the methane functionalization with ethyl diazoacetate employing scCO₂ as reaction solvent.

The last Chapter studies the catalytic capabilities of NHC-Au(I) complexes in the Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with N-protected imines. This Chapter has been written in

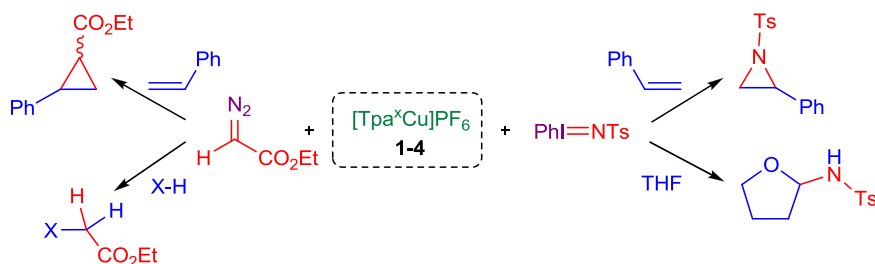
English to accomplish with the regulation at the University of Huelva to achieve the International Doctorate degree.

Chapter I. Novel Cu(I) complexes with tris(pyrazolylmethyl)amine ligands. Synthesis, structural characterization and catalytic properties.

Our research group has described a variety of catalytic systems based in copper(I) complexes with polydentate nitrogen ligands as tris(pyrazolyl)borate (Tp^x) and tris(pyrazolyl)methane (Tpm^x). In order to develop new copper complexes with tridentate nitrogen ligands, the preparation and characterization of cationic [Tpa^xCu]PF₆ (**1-4**) and neutral [Tpa^xCuI] (**5-8**) copper(I) complexes with tris(pyrazolylmethyl)amine ligands is described.

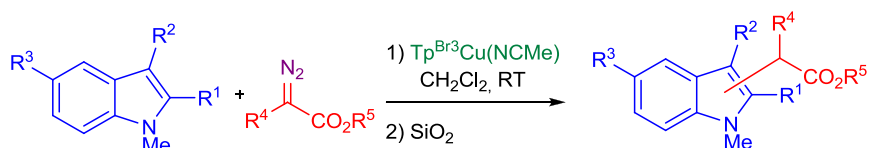


A series of CO and PPh₃ adducts of [Tpa^xCu]PF₆ has been synthesized, the former serving as a probe to evaluate the electron density of the metal center by IR spectroscopy. Finally, the catalytic activity of **2a-d** has been studied in styrene cyclopropanation, N-H and O-H bonds carbene insertion, styrene aziridination and nitrene insertion to activated C-H bonds.

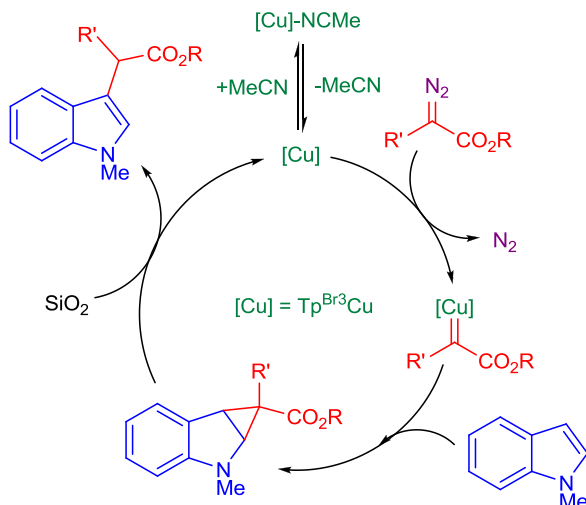


Chapter II. C-H bond indole catalytic functionalization by carbene insertion.

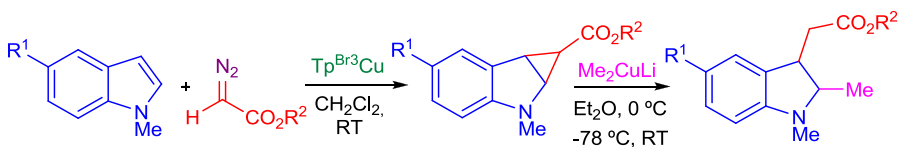
The synthesis of functionalized indoles is a field of intensive investigations since the indole structure is found in a large number of pharmaceutical and agrochemical compounds. As our research group has a large experience in the C-H bond functionalization field through transfer reaction of carbene units from diazo compounds, we have applied this methodology to the synthesis of indole derivatives. In this study, Cu(I) complexes with tris(pyrazolyl)borate (Tp^x) and N-heterocyclic carbenes (NHC) ligands have been used as catalysts. The $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ complex has shown the best catalytic capabilities in this transformation affording the functionalized indoles in very good yields under very mild reaction conditions.



Mechanistic studies carried out indicate that the reaction proceeds via formation of a cyclopropyl indole intermediate which in the presence of an acid catalyst (SiO_2) suffers a ring opening reaction to generate the C3 functionalized indole.

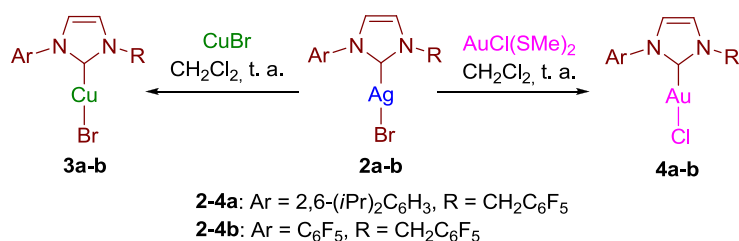


Additionally, this cyclopropyl indole intermediate has been used to obtain the C2 and C3 functionalized indole through a consecutive cyclopropanation and Me_2CuLi ring opening reactions.

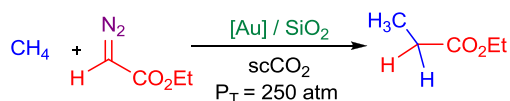


Chapter III. Cu(I) and Au(I) complexes with fluorinated N-heterocyclic carbene ligands. Catalytic applications in the functionalization of methane.

In this Chapter, the synthesis of novel fluorinated imidazolium salts (**1a-b**) precursors of NHC ligands has been carried out in good yields. Furthermore, the corresponding copper(I) (**3a-b**) and gold(I) (**4a-b**) complexes have been synthesized by transmetalation reaction from silver(I) complexes (**2a-b**). The crystal structures of complexes **3a**, **4a** and **4b** have been obtained.

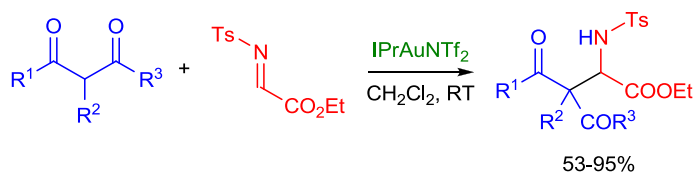


Previous work from our group showed that the mixture of IPrAuCl complex with NaBAR'₄ as a halide scavenger catalyzed the C-H bond functionalization by carbene insertion reactions. We have now employed the complexes IPrAuCl or **4b**, supported on silica gel, as catalysts in the methane functionalization with EDA employing scCO₂ as reaction solvent. High TON values have been observed, demonstrating that these gold complexes are highly active catalysts in this transformation.



Chapter IV. Gold-catalyzed Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with *N*-protected imines.

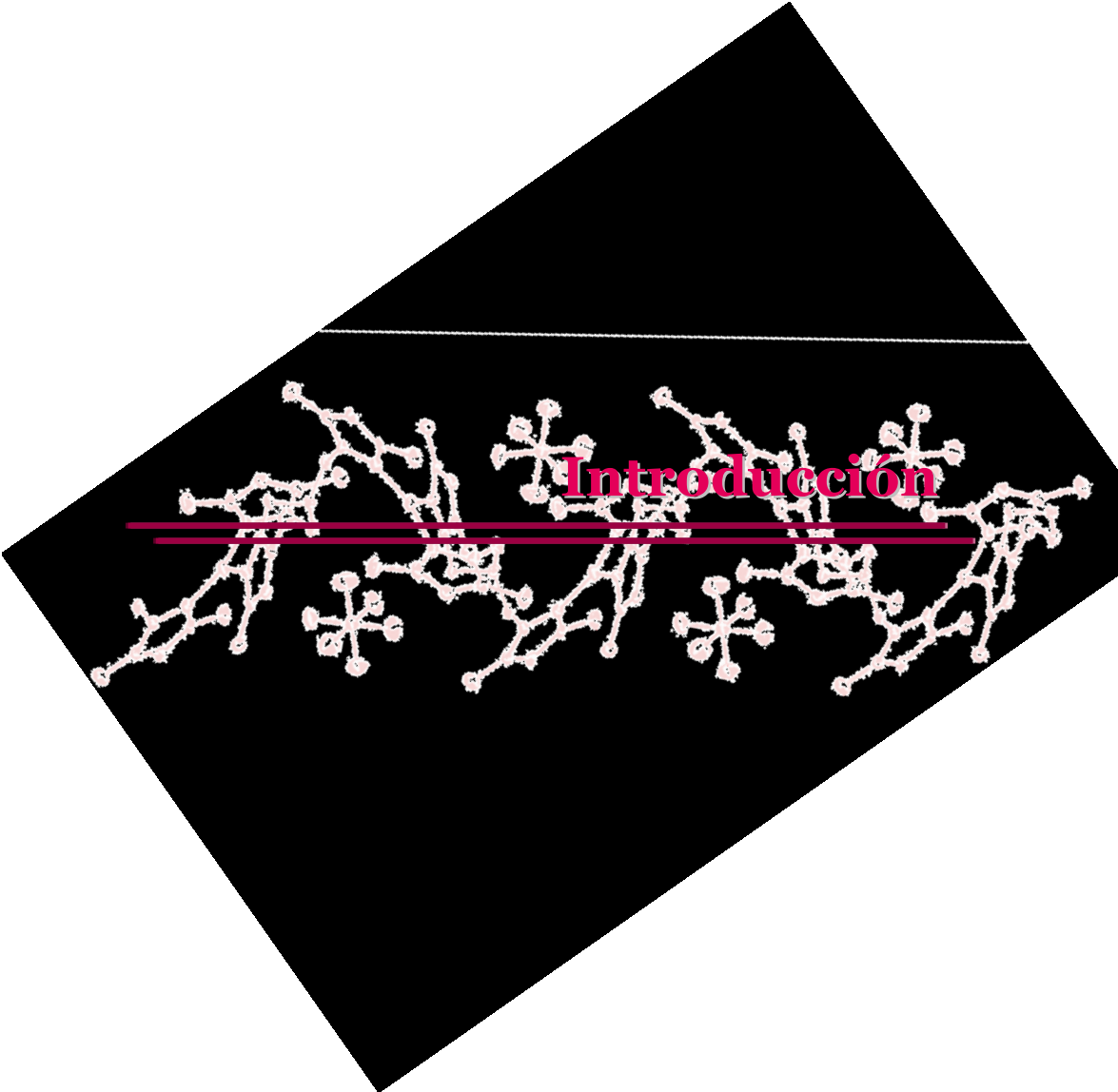
This last Chapter describes the catalytic capabilities of NHC-gold(I) complexes in the Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with *N*-protected imines. The IPrAuNTf₂ complex has shown the best catalytic capabilities in this reaction.



The study is extended to a wide variety of 1,3-dicarbonyl compounds using very mild reaction conditions.

Capítulo I

*NUEVOS COMPLEJOS DE Cu(I) CON LIGANDOS
TRIS(PIRAZOLILMETIL)AMINA. SÍNTESIS,
CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y
PROPIEDADES CATALÍTICAS.*



Introducción

Los complejos de Cu(I) con ligandos polidentados nitrogenados¹ presentan una interesante diversidad estructural, fruto de las diferentes geometrías y números de coordinación que puede adoptar el ion Cu(I) con configuración electrónica d^{10} (Figura I).

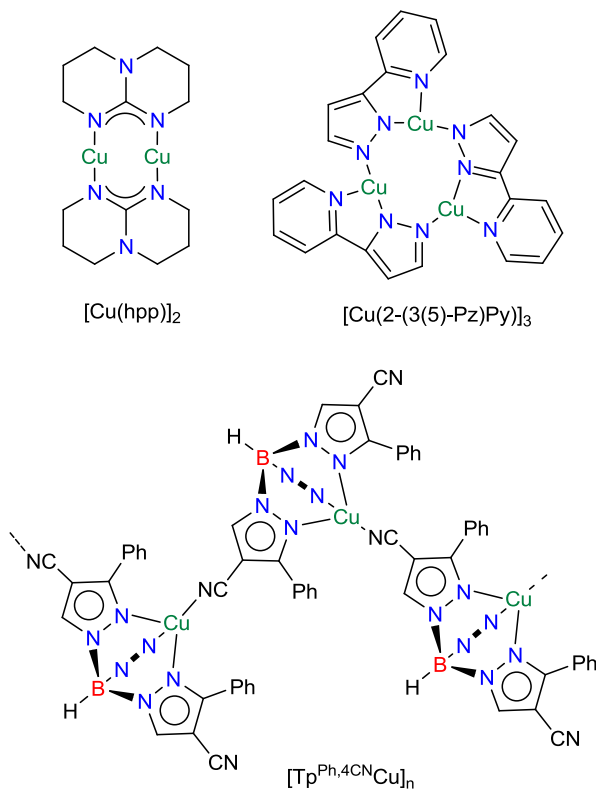


Figura I. Complejos de Cu(I) con diferentes modos de coordinación.

Esta flexibilidad coordinativa se ha utilizado para la preparación de compuestos con estructuras supramoleculares complejas² (Figura II),

¹ Mohamed, A. A. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1918.

² (a) Lopez, S.; Keller, S. W. *Cryst. Eng.* **1999**, *2*, 101. (b) Peng, R.; Li, M.; Li, D. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1. (c) Patra, G.; Goldberg, I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1051. (d) Tuna, F.; Hamblin, J.; Jackson, A.; Clarkson, G.; Alcock, N. W.; Hannon, M. J. *Dalton Trans.* **2003**, 2141. (e) Anthony, S. P.; Radhakrishnan, T. P. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1223. (f) Fu, W.-F.; Gan, X.; Che, C.-M.; Cao, Q.-Y.; Zhou, Z.-Y.; Zhu, N.-Y.

algunas de las cuales presentan interesantes aplicaciones en el área de la ciencia de materiales por su uso potencial en dispositivos del tipo OLED (Organic Light-Emitting Devices)³ debido a sus propiedades fotoluminiscentes.⁴

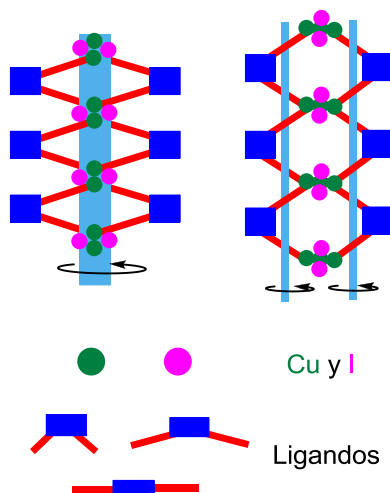


Figura II. Ejemplos de estructuras supramoleculares de algunos complejos de Cu(I).

Chem. Eur. J. **2004**, *10*, 2228. (g) Halper, S. R.; Malachowski, M. R.; Delaney, H. M.; Cohen, S. M. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1242. (h) Huang, X.-C.; Zheng, J.-P.; Lin, Y.-Y.; Chen, X.-M. *Chem. Commun.* **2005**, 2232. (i) Peng, R.; Li, D.; Wu, T.; Zhou, X.-P.; Ng, S. W. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4035. (j) Li, N.-X.; Wang, H.; Liang, S.-W.; Shao, M.; He, X.; Wang, Z.-H.; Zhu, S.-R. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 4626. (k) Hou, J.-J.; Li, S.-L.; Li, C.-R.; Zheng, X.-M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2701. (l) Beheshti, A.; Nobakht, V.; Carlucci, L.; Proserpio, D. M.; Abrahams, C. *J. Molec. Struct.* **2013**, 236,1037.

³ (a) Cui, Y.; Yue, Y.; Quian, G.; Chen, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1126. (b) Allendorf, M. D.; Bauer, C. A.; Bhakta, R. K.; Houk, R. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1330. (c) Wen, T.; Zhang, D.-X.; Liu, J.; Lin, R.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5660. (d) Chen, J.-L.; Cao, X.-F.; Wang, J.-Y.; He, L.-H.; Liu, Z.-Y.; Wen, H.-R.; Chen, Z.-N. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 9727. (e) Ni, J.; Wei, K.-J.; Min, Y.; Chen, Y.; Zhan, S.; Li, D.; Liu, Y. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5280. (f) Li, H.-Y.; Zhang, Y.; *J. Molec. Struct.* **2011**, 996, 90. (g) Manbeck, G. F.; Brennessel, W. W.; Evans, C. M.; Eissebner, R. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2834.

⁴ (a) Lavie-Cambot, A.; Cantuel, M.; Leydet, Y.; Jonusauskas, G.; Bassani, D. M.; McClenaghan, N. D. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2572. (b) Armaroli, N.; Accorsi, G.; Cardinali, F.; Listorti, A. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 69. (c) Armaroli, N. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 113. (d) Scaltrito, D. V.; Thompson, D. W.; O'Callaghan, J. O.; Meyer, G. J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *208*, 243.

Asimismo, los compuestos de Cu(I) con ligandos tripoides nitrogenados, como los derivados de la tris(piridilmetil)amina, se han empleado extensamente como modelos de los centros activos de las metaloproteínas basadas en cobre que participan en la activación de la molécula de oxígeno (Figura III).⁵

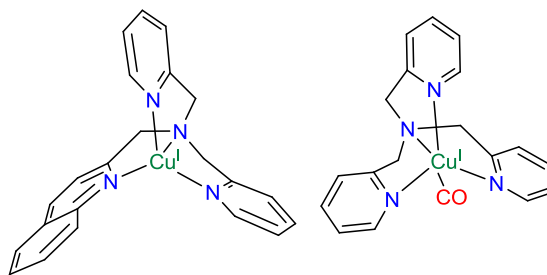


Figura III. Estructuras de algunos complejos de Cu(I) empleados como modelos para el estudio de la reactividad frente a oxígeno.

Además de los estudios estructurales, el campo donde los complejos de cobre(I) con ligandos nitrogenados han encontrado una mayor aplicación es, sin duda, en la catálisis homogénea. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha desarrollado durante los últimos 15 años diversos sistemas basados en Cu(I) con ligandos tridentados nitrogenados del tipo tris(pirazolil)borato⁶ (Tp^x) y tris(pirazolil)metano⁷ (Tpm^x) (Figura IV) para una variedad de procesos catalíticos.

⁵ (a) Cramer, C. J.; Tolman, W. B. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 601. (b) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013. (c) Rorabacher, D. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 651. (d) Brown, E. C.; Johnson, B.; Palavicini, S.; Kucera, B. E.; Casella, L.; Tolman, W. B. *Dalton Trans.* **2007**, 3035. (e) Lucas, H. R.; Meyer, G. J.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12927. (f) Maiti, D.; Woertink, J. S.; Ghiladi, R. A.; Solomon, E. I.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8342. (g) Fry, H. C.; Lucas, H. R.; Sarjeant, A. A. N.; Karlin, K. D.; Meyer, D. J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 241. (h) Kobayashi, Y.; Ohkubo, K.; Nomura, T.; Kubo, M.; Fujieda, N.; Sugimoto, H.; Fukuzumi, S.; Goto, K.; Ogura, T.; Itoh, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4572.

⁶ (a) Trofimenko, S. *Scorpionates: the Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*; Imperial College Press: London, 1999. (b) Pettinari, C. *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*; Imperial College Press: London, 2008.

⁷ (a) Pettinari, C.; Pettinari, R. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 525. (b) Bigmore, H. R.; Lawrence, S. C.; Mountford, P.; Tredget, C. S. *Dalton Trans.* **2005**, 635. (c) Reger, D. L. *Comments Inorg. Chem.* **1999**, *21*, 1.

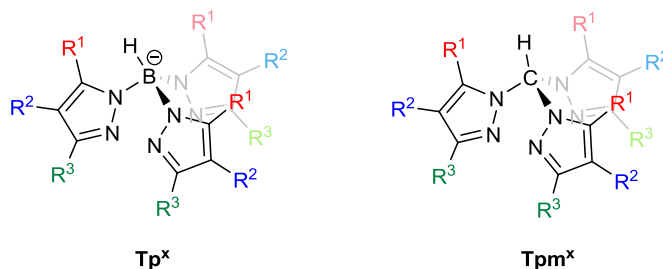


Figura IV. Ligandos Tp^x y Tpm^x empleados en nuestro grupo de investigación.

Los complejos neutros de composición $Tp^xCu(NCMe)$ y, en menor medida, los derivados catiónicos del tipo $[Tpm^xCu(NCMe)]BF_4$, han demostrado ser catalizadores eficientes en procesos de adición de grupos carbenos procedentes del diazoacetato de etilo (EDA) o de grupos nitrenos a sustratos orgánicos insaturados,^{8,9} y en la funcionalización de enlaces X-H (X = C, N, O) mediante la inserción de carbenos o de nitrenos (Esquema I).^{8a-f,10, 11,12,13,14}

⁸ (a) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559. (c) Despagnet-Ayoub, E.; Jacob, K.; Vendier, L.; Etienne, M.; Álvarez, E.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4779. (d) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446. (e) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896. (f) Rodríguez, P.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 557. (g) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978.

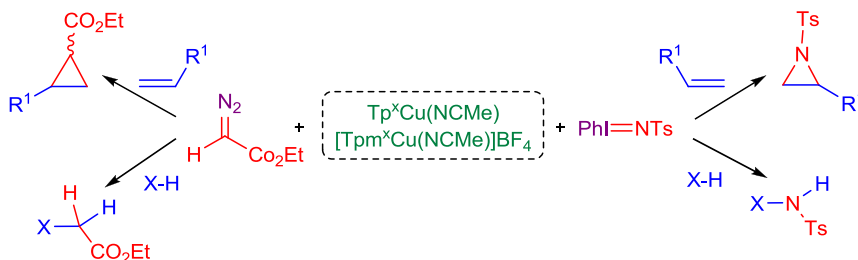
⁹ Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun* **2001**, 1804.

¹⁰ Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun* **2002**, 2998.

¹¹ Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 2914.

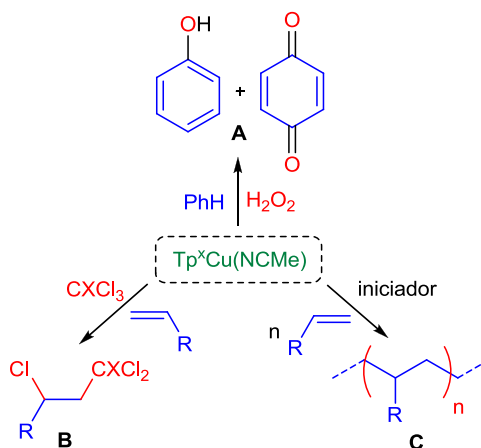
¹² (a) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 253. (b) Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338. (c) Frutos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4600. (d) Frutos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784. (e) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078.

¹³ Llaveira, J.; Beltrán, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092.



Esquema I. Reacciones de adición e inserción de grupos carbenos/nitrenos a sustratos saturados e insaturados.

Asimismo, los complejos $Tp^x Cu(NCMe)$ se han empleado como catalizadores en reacciones de oxidación,¹⁵ de adición radicalaria por transferencia de átomo¹⁶ (ATRA por sus siglas en inglés) y en procesos de polimerización radicalaria por transferencia de átomo¹⁷ (ATRP por sus siglas en inglés) como se muestra en el Esquema II.



Esquema II. Reacciones de A) oxidación, B) ATRA y C) ATRP catalizadas por complejos $Tp^x Cu(NCMe)$.

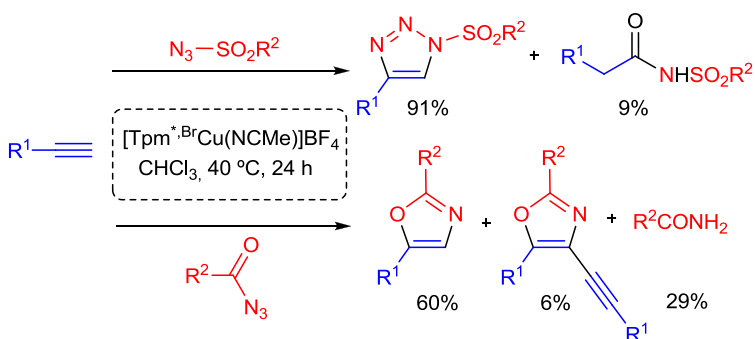
¹⁴ Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126.

¹⁵ Conde, A.; Vilella, L.; Balcells, D.; Díaz-Requejo, M. M.; Lledos, A.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3887. (b) Conde, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8154.

¹⁶ (a) Muñoz-Molina, J. M.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2458. (b) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 642. (c) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2365.

¹⁷ Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3221.

Por otro lado, los derivados con ligandos Tpm^x han demostrado ser activos como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado del tipo Ullmann y Goldberg¹⁸ y también en las reacciones de síntesis de *N*-sulfonil triazoles mediante la cicloadición [3+2] de *N*-sulfonilazidas y alquinos¹⁹ o de formación de oxazoles 2,5-disustituidos mediante la reacción de carbonil azidas con alquinos terminales²⁰ (Esquema III). Esta última transformación representa una nueva ruta sintética para la obtención de este tipo de heterociclos.



Esquema III. Reacciones de cicloadición de azidas y alquinos para obtener sulfonil triazoles y oxazoles catalizadas por $[\text{Tpm}^x\text{Cu}(\text{NCMe})]\text{BF}_4$.

Con el fin de mejorar los rendimientos y la selectividad observados en la reacción de formación de oxazoles catalizada por el complejo $[\text{Tpm}^*\text{BrCu}(\text{NCMe})]\text{BF}_4$,²¹ se decidió optimizar el diseño del catalizador modificando el ligando nitrogenado. Centramos nuestra atención en los ligandos del tipo tris(pirazolilmetil)amina, Tpa^x , estructuralmente relacionados con los ligandos tripoides Tp^x y Tpm^x pero que poseen un

¹⁸ Haldón, E.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 8298.

¹⁹ Cano, I.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 536.

²⁰ Cano, I.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 191.

²¹ Cvetkovic, M.; Batten, S. R.; Moubaraki, B.; Murray, K. S.; Spiccia, L. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *324*, 131.

átomo de nitrógeno adicional (nitrógeno de la posición apical), lo que les convierte en ligandos potencialmente tetradentados (Figura V).

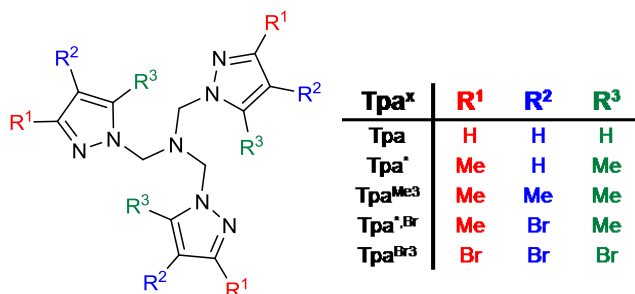


Figura V. Ligandos tris(pirazolilmetil)amina, Tpa^x.

1. Complejos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina.

Los ligandos tris(pirazolilmetil)amina, Tpa, y tris(3,5-dimetilpirazolilmetil)amina, Tpa^{*}, fueron preparados a mediados de la década de los 80s por el grupo de Driessen.²² A diferencia de los ligandos Tpa^x y Tpm^x, la química de la coordinación de este tipo de ligandos con metales de transición ha sido mucho menos estudiada.²³ Principalmente, se han preparado complejos de Tpa y Tpa^{*} con metales divalentes de la primera serie de transición como Fe,²⁴ Co,^{24b,25} Ni,^{24b,26} Cu^{25c,26,27} y Zn,²⁸ y se han descrito también algunos ejemplos con metales como Rh,²⁹ Ir^{29a} o Cd.²⁶

²² (a) Driessen W. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, 101, 441. (b) Van Driel, G. J.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 2919.

²³ Blackman, A. G. *Polyhedron* **2005**, 24, 1 y las referencias en él.

²⁴ Zang, Y.; Jang, H. G.; Chiou, Y.-M.; Hendrich, M. P.; Que, J. Jr. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 213, 41. (b) Mani, F.; Scapacci, G. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, 38, 151.

²⁵ (a) Driessen, W. L.; De Graaff, R. A. G.; Ochocki, J.; Reedijk, J. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 150, 41. (b) Yang, G. *J. Chem. Crystallogr.* **2004**, 24, 269. (c) Yang, H.; Tang, Y.; Shang, Z.-F.; Han, X.-L.; Zhang, Z.-H. *Polyhedron* **2009**, 28, 3491. (d) Chen, Z.; Karasek, N.; Craig, D. C.; Colbran, S. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3445.

²⁶ Kleywegt, G. J.; Wiesmeijer, W. G.; Van Driel, G. J.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2177.

²⁷ Fujisawa, K.; Chiba, S.; Miyashita, Y.; Okamoto, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3921.

²⁸ Spek, A. L.; Driessen, W. L.; Wiesmeijer, W. G. R. *Acta Cryst.* **1988**, C44, 1567.

²⁹ (a) Fernández, M. J.; Rodríguez, M. J.; Oro, L. A. *Polyhedron* **1991**, 10, 1595. (b) Zamora, G.; Pons, J.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 980.

Con respecto a los complejos de Cu(I) con ligandos Tpa^x , tan sólo se han caracterizado estructuralmente dos complejos monoméricos, un complejo catiónico que contiene el ligando tris(3-(4-metoxifenil)-5-metilpirazolilmetil)amina,^{25d} y el aducto de trifenilfosfina de composición $[Tpa^*Cu(PPh_3)]ClO_4$ ²⁷ (Figura VI).

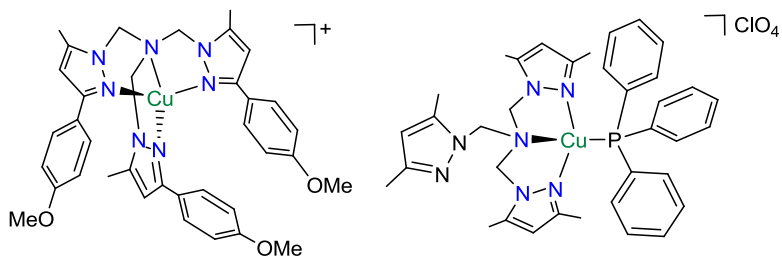


Figura VI. Complejos de Cu(I) con ligandos Tpa^x que se han caracterizado estructuralmente.

Ante el escaso número de complejos de Cu(I) con ligandos tris(pirazolilmetil)amina descritos en la bibliografía se decidió llevar a cabo la preparación, caracterización estructural y estudio de la reactividad de diversos complejos neutros y catiónicos de Cu(I) ligandos Tpa^x . Asimismo se decidió estudiar sus propiedades catalíticas en las reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos antes comentadas, con el fin de comparar la actividad de estos nuevos complejos con la de los sistemas basados en los ligandos Tp^x y Tpm^x .

Objetivos

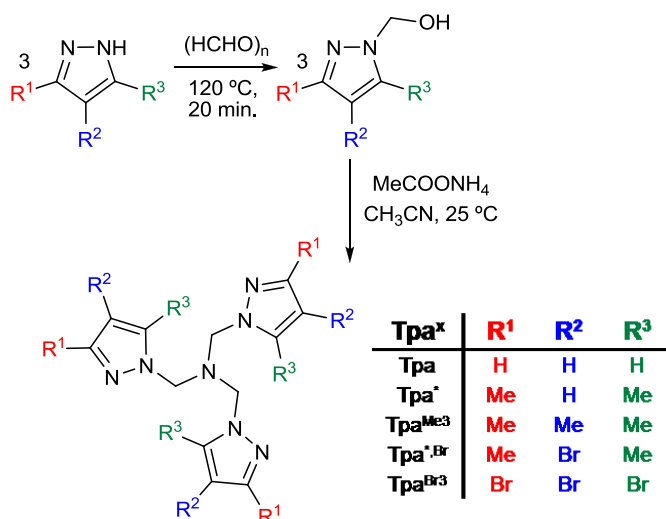
- ♠ *Preparar nuevos ligandos tris(pirazolilmetil)amina (Tpa^x) y sintetizar y caracterizar estructuralmente nuevos complejos de Cu(I) con este tipo de ligandos.*
- ♠ *Evaluar la reactividad de los complejos de cobre preparados frente a PPh_3 y CO.*
- ♠ *Estudiar las propiedades catalíticas de los complejos preparados en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos a sustratos saturados e insaturados.*



Resultados y Discusión

1. Síntesis de los ligandos tris(pirazolilmetil)amina (Tpa^x).

Siguiendo el procedimiento desarrollado por Driessen y colaboradores²² para la síntesis de los derivados Tpa y Tpa^* (Esquema 1), se prepararon nuevos ligandos tris(pirazolilmetil)amina variando la naturaleza de los sustituyentes en los anillos de pirazol. Para obtener los derivados $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$ y $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$, que poseen átomos de bromo en su estructura, se hizo necesario el calentamiento de las mezclas del 1-hidroximetilpirazol correspondiente y de acetato de amonio a 70 °C durante 3 y 6 días, respectivamente.



Esquema 1. Síntesis de los ligandos tris(pirazolilmetil)amina, Tpa^x .

Los nuevos ligandos $\text{Tpa}^{\text{Me}3}$, $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$ y $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$ se caracterizaron mediante análisis elemental y espectroscopía de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. En los espectros de RMN de ^1H de estos compuestos en CDCl_3 o DMSO-d_6 se observa una señal en el intervalo comprendido entre 4.90-5.50 ppm debida a los protones de los grupos metileno, mientras que la resonancia debida al átomo de carbono de esos grupos aparece entre 62.5-68.2 ppm en los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Las estructuras moleculares de los derivados $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$

y $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$ se determinaron mediante difracción de rayos X (Figura 1). En ambos casos la geometría en torno al átomo de nitrógeno del grupo amino terciario es tetraédrica distorsionada (valor promedio de los ángulos de enlace $\text{C-N}_{\text{apical}}\text{-C}$ de $113.2(3)^\circ$ para $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$ y $115.3(5)^\circ$ para $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$). Las distancias de enlace $\text{C-N}_{\text{apical}}$ son idénticas en ambos derivados (valor promedio de $1.446(5) \text{ \AA}$ para $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$ $1.448(8) \text{ \AA}$ para $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$) y similares a los valores encontrados para los ligandos Tpa^* y $\text{Tpa}^{\text{Pr}2}$ descritos en la bibliografía.²⁷

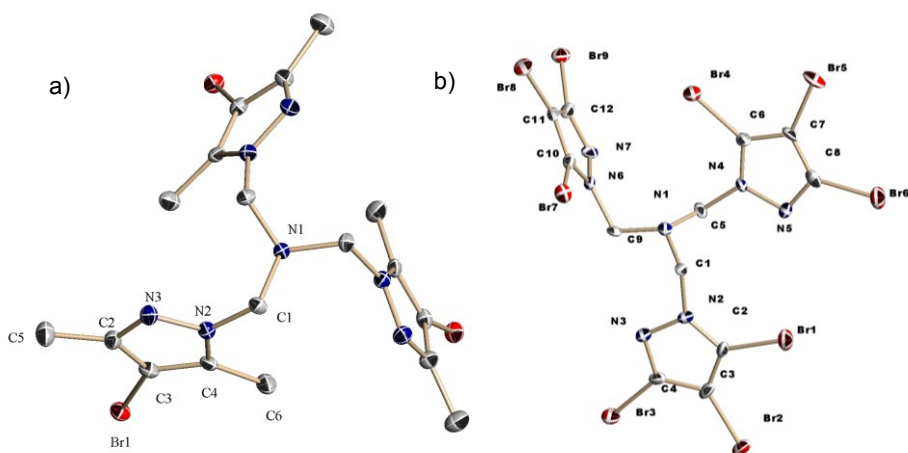


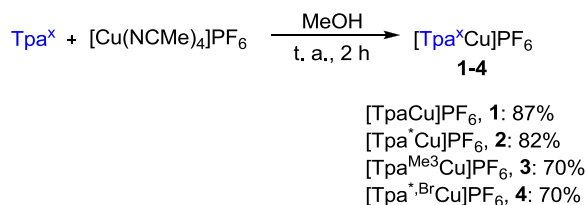
Figura 1. Estructuras moleculares de (a) $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$ y (b) $\text{Tpa}^{\text{Br}3}$.

De los datos cristalográficos se infiere que los sustituyentes en los anillos de pirazol no ejercen influencia alguna en la estructura del ligando, pero no así en las estructuras de los complejos a los que dan lugar, como se discutirá más adelante.

2. Síntesis y caracterización estructural de los complejos de Cu(I) con ligandos Tpa^x .

Los complejos catiónicos **1-4** se prepararon haciendo reaccionar cantidades equimolares de la sal $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$ y del correspondiente

ligando Tpa^x en metanol seco a la temperatura ambiente (Esquema 2). Todos los intentos llevados a cabo para obtener el derivado de Tpa^{Br³}-Cu(I) fueron infructuosos, recuperándose en todos los casos los materiales de partida sin reaccionar. Este hecho podría relacionarse con la pobre capacidad donadora σ que presenta el ligando Tpa^{Br³} debida a la presencia de los nueve átomos de bromo en los tres anillos de pirazol.



Esquema 2. Síntesis de los complejos 1-4.

Los complejos **1-4** se obtuvieron como sólidos blancos, con buenos rendimientos, por precipitación desde las disoluciones de metanol. Son solubles únicamente en acetonitrilo y DMSO y presentan estabilidad al aire en estado sólido pero no en disolución. La coordinación del ligando Tpa^x al centro metálico de Cu(I) se refleja en los espectros de RMN de ¹H de **1**, **3** y **4** en CD₃CN mediante un desplazamiento de las señales debidas a los ligandos hacia la zona de alta frecuencia del espectro, con respecto a las observadas para los ligandos libres (Figura 2). Es interesante destacar que sólo se observa un único conjunto de señales para los tres anillos de pirazol de los ligandos en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} de estos compuestos, indicando la existencia de una especie en disolución que posee un eje de simetría C₃. No se observa ninguna resonancia asignable a la presencia de acetonitrilo coordinado en estas moléculas, hecho que se confirma por la ausencia de la banda de absorción característica debida a la vibración del enlace C≡N en los espectros de IR. Asimismo, los datos del análisis elemental obtenidos para cada uno de estos compuestos sugieren una proporción Cu/ligando de 1:1.

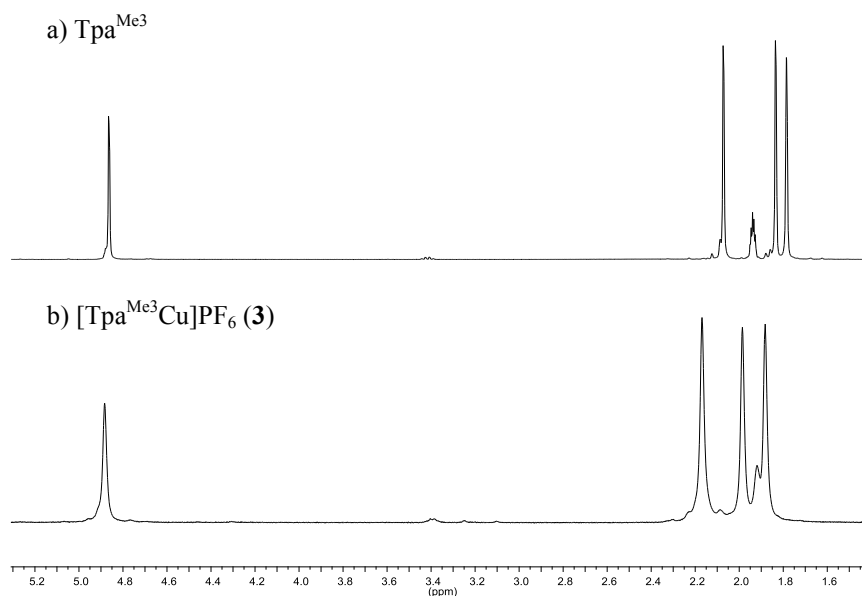


Figura 2. Espectros de RMN de ^1H (CD_3CN , 400 MHz) de (a) $\text{Tpa}^{\text{Me}3}$ y (b) compuesto **3**.

Las características espectroscópicas y analíticas encontradas para **1**, **3** y **4** son análogas a las descritas por Fujisawa y colaboradores²⁷ para el derivado $[\text{Tpa}^*\text{Cu}]\text{PF}_6$, **2**, para el cual proponen una estructura mononuclear basada en la coordinación tetradentada κ^4 del ligando Tpa^* , como se muestra en la Figura 3. Sobre la base de este precedente, podría proponerse una estructura similar para los nuevos complejos $\text{Tpa}^x\text{-Cu(I)}$ sintetizados en este trabajo.

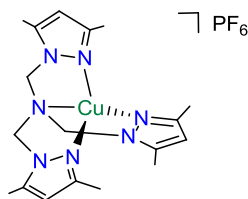


Figura 3. Estructura propuesta por Fujisawa y colaboradores para el complejo **2**.

Con objeto de confirmar esta propuesta estructural se decidió determinar las estructuras en estado sólido de los complejos catiónicos **1-4** mediante difracción de rayos X. Sin embargo, sólo se consiguieron cristales adecuados para la difracción de los derivados **2** y **3** mediante la difusión lenta de éter dietílico en una disolución del complejo en diclorometano, a la temperatura ambiente. Sorprendentemente, estos complejos no presentan una estructura mononuclear como parece deducirse de los datos analíticos y espectroscópicos, sino que ambos son especies polinucleares de Cu(I). La Figura 4 muestra el diagrama ORTEP del complejo **2**. Se trata de un polímero helicoidal unidimensional $\{[\text{Tpa}^*\text{Cu}]\text{PF}_6\}_\infty$,^{2a,30} en el que cada ion Cu(I) se encuentra en un entorno trigonal plano CuN_3 distorsionado formado por la coordinación a dos anillos de pirazol de un ligando Tpa^* y a un tercer anillo de pirazol de otro ligando. El átomo de nitrógeno apical de cada ligando no se coordina a ningún centro metálico, de manera que el ligando Tpa^* adopta un modo de coordinación del tipo $\mu^2:\kappa^2:\kappa^1$. Los ángulos de enlace $\text{N}_{\text{pir}}\text{-Cu}\text{-N}_{\text{pir}}$ varían en el intervalo $112.7\text{-}128.1^\circ$ y las distancias de enlace $\text{Cu}\text{-N}_{\text{pir}}$ están comprendidas entre $1.964\text{-}2.004 \text{ \AA}$, valores similares a los encontrados para las especies mononucleares $\text{Tpa}^x\text{-Cu(I)}$ descritas en la bibliografía.^{25d,27} La separación Cu-Cu entre dos metales unidos por un mismo ligando puente Tpa^* es de 6.840 \AA , excluyendo cualquier tipo de interacción de enlace entre los centros metálicos.

³⁰ (a) Wen, T.; Zhang, D.-X.; Liu, J.; Lin, R.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5660. (b) Zhou, X.-P.; Lin, S.-H.; Li, D.; Yin, Y.-G. *CrystEngComm.* **2009**, 11, 1899. (c) Csmppbell, V. E.; de Hatten, X.; Delsuc, N.; Kauffmann, B.; Hua, I.; Nitschke, J. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6138. (d) pen, M.-X.; Li, C.-J.; Wang, J.; Tong, M.-L. *J. Mol. Struct.* **2006**, 798, 149. (e) Ronson, T. K.; Adams, H.; Ward, M. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4533. (f) Tuna, F.; Hamblin, J.; Jackson, A.; Clarkson, G.; Alcock, N. W.; Hannon, M. J. *Dalton Trans.* **2003**, 2141. (g) Lobbia, G. G.; Pelli, M.; Pettinari, C.; Santini, C.; Skelton, B. W.; Somers, N.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2333.

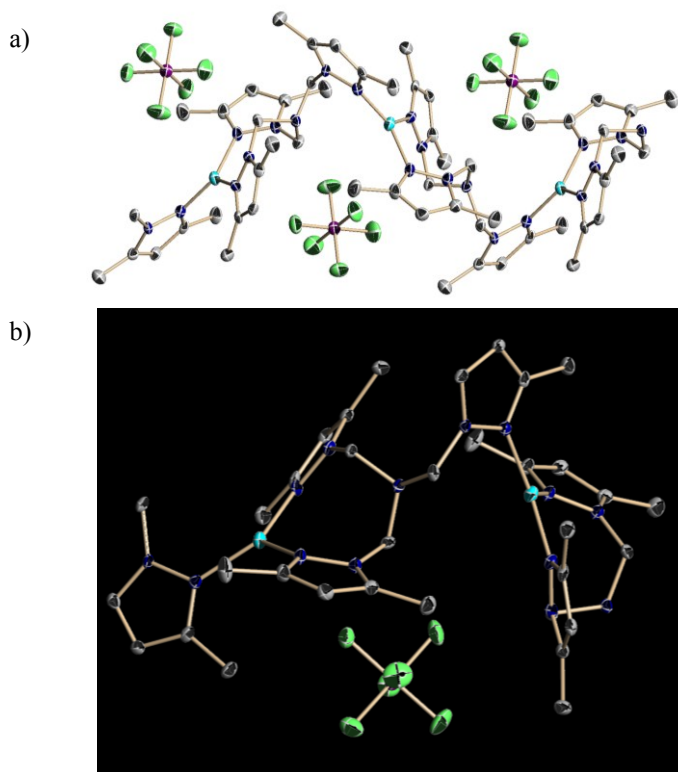


Figura 4. a) Diagrama ORTEP de la estructura del complejo $[Tpa^*Cu]PF_6$, 2, y b) entorno de coordinación del ion cobre(I) en 2.

El complejo **3** es un tetrámero helicoidal circular con cuatro núcleos de cobre (Figura 5). La geometría y el entorno de coordinación que poseen los centros metálicos en este compuesto son análogos a los descritos para el complejo **2**, adoptando el ligando Tpa^{Me3} el mismo modo de coordinación observado para el ligando Tpa^* en **2**. Los ángulos de enlace $N_{pir}-Cu-N_{pir}$ (valor promedio 119.8°), las distancias de enlace $Cu-N_{pir}$ (valor promedio 1.974 \AA) y la separación $Cu-Cu$ entre metales unidos por el mismo ligando puente (valor promedio $7,039 \text{ \AA}$) son similares a los obtenidos para el complejo **2**. Hay que hacer notar que dentro de la cavidad formada por los iones de cobre y los anillos de pirazol reside un anión hexafluorofosfato y los aniones restantes se empaquetan alrededor de las unidades tetraméricas.

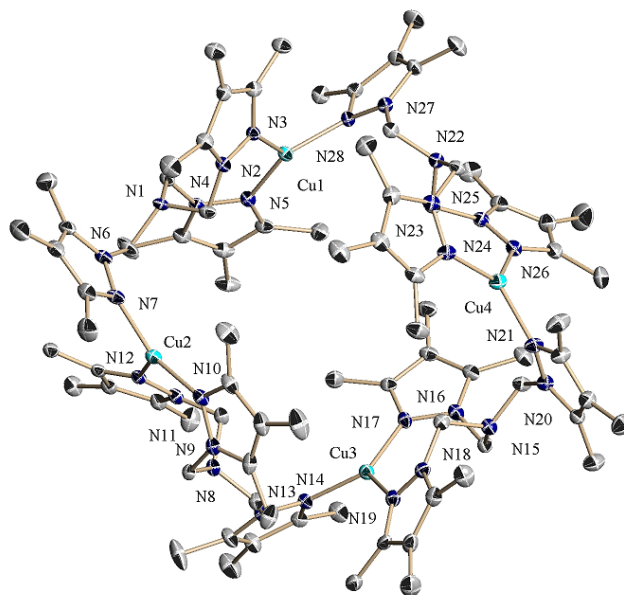


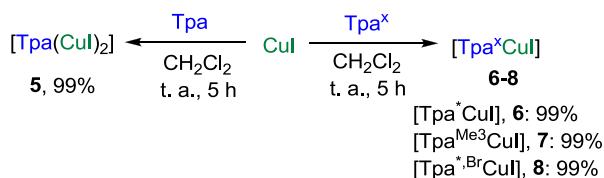
Figura 5. Diagrama ORTEP de la estructura del complejo $[Tpa^{Me^3}Cu]PF_6$, **3**.

Como se ha comentado, en las estructuras en estado sólido de **2** y **3** los ligandos Tpa^* y Tpa^{Me^3} actúan como puente entre dos centros metálicos mediante la coordinación de dos de los anillos a un metal y el tercero a otro. Como consecuencia de ello, cada ion Cu(I) se encuentra en un entorno tri-coordinado con geometría triangular plana distorsionada. El bajo número de coordinación encontrado para el ion Cu(I) en estos compuestos parece reflejar la dificultad de los ligandos Tpa^* y Tpa^{Me^3} para cumplir con los requisitos impuestos por la geometría tetraédrica, la más común observada para este estado de oxidación del cobre. Este hecho parece estar relacionado con el tamaño del sustituyente en la posición 3 de los anillos de pirazol, en ambos casos un grupo metilo. En este sentido, se ha observado que el ligando voluminoso tris[3-(4-metoxifenil)-5-metilpirazolilmetyl]amina se coordina al ion Cu(I) a través de los cuatro átomos de nitrógeno (coordinación κ^4).^{25d} En este caso, el mayor volumen estérico del sustituyente en la posición 3 de los anillos de pirazol de este

ligando parece reducir la tensión que impide la unión de los cuatro átomos de N del ligando al centro metálico, observándose la formación del compuesto mononuclear estabilizado por la coordinación tetradentada κ^4 del ligando.

No obstante, las estructuras en estado sólido de **2** y **3** no se mantienen en disolución. Como se ha comentado arriba, los espectros de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ambos complejos en CD_3CN a temperatura ambiente muestran la equivalencia química de los tres anillos de pirazol de los ligandos, hecho que parece estar de acuerdo con una estructura con simetría C_3 . Este comportamiento observado en disolución podría ser el resultado de un proceso fluxional que implicase la asociación o disociación rápida del ligando en estos complejos polinucleares o bien, podría ser debido a la presencia de un equilibrio rápido entre especies con diferente nuclearidad. La insolubilidad de los complejos **2** y **3** impidió llevar a cabo un estudio por RMN de temperatura variable para poder dilucidar la naturaleza de los procesos fluxionales en disolución.

Tras preparar los complejos catiónicos de Cu(I) con ligandos del tipo tris(pirazolilmetil)amina (Tpa^x), se procedió a estudiar la reactividad de estos ligandos empleando CuI como fuente de cobre. La reacción de CuI con 1 equivalente del ligando Tpa^x en diclorometano, a la temperatura ambiente, condujo a la formación de disoluciones incoloras a partir de las cuales se obtuvieron los complejos **5-8** con rendimientos prácticamente cuantitativos, mediante la precipitación (**5**) o por la evaporación del disolvente (**6-8**) (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los complejos neutros de Cu(I) con ligandos Tpa^x .

El análisis elemental obtenido para el complejo **5** indicó una relación 2:1 Cu/ligando, mientras que el análisis elemental de los compuestos **6-8** era acorde con la formación de los aductos 1:1. Presumiblemente, la presencia del grupo metilo en la posición 3 de los anillos de pirazol en los ligandos de **6-8** favorece la formación de los aductos 1:1. Se ha observado un comportamiento similar en las reacciones de CuI con ligandos Tpm y Tpm*, obteniéndose en el primer caso un complejo tetranuclear que presenta una relación 2:1 Cu/ligando, mientras que con el ligando Tpm* se aisló el derivado mononuclear con estequiometría 1:1.¹⁸

La información más relevante contenida en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} en DMSO-d₆ o en CDCl₃ de estos compuestos es, de nuevo, la equivalencia de los tres anillos de pirazol de los ligandos Tpa^x coordinados al cobre. En la Figura 6 se muestra, a modo de ejemplo el espectro del complejo [Tpa^{Me3}CuI], **7**. A la vista del comportamiento estructural tan distinto que presentan los complejos **2** y **3** en estado sólido y en disolución y teniendo en cuenta la bien conocida tendencia de los haluros de Cu(I) con ligandos quelatantes a formar compuestos polinucleares con estructuras complejas y muy diversas,³¹ no resulta fácil realizar una proposición estructural para los complejos **5-8** únicamente sobre la base de la información proporcionada por los estudios analíticos y espectroscópicos.

³¹ (a) Peng, R.; Li, M.; Li, D. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1. (b) Blake, A. J.; Brooks, N. R.; Champness, N. R.; Cooke, P. A.; Deveson, A. M.; Fenske, D.; Hubberstey, P.; Li, W.-S.; Schröder, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2103. (c) Graham, P. M.; Pike, R. D.; Sabat, M.; Bailey, R. D.; Pennington, W. T. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5121 and references therein. (d) Näther, C.; Wriedt, M.; Jess, I. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2391 and references therein. (e) Thébault, F.; Barnett, S. A.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Champness, N. R.; Schröder, M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6179. (f) Cheon, S.; Kim, T. H.; Jeon, Y.; Kim, J.; Park, K.-M. *CrystEngComm.* **2013**, *15*, 451.

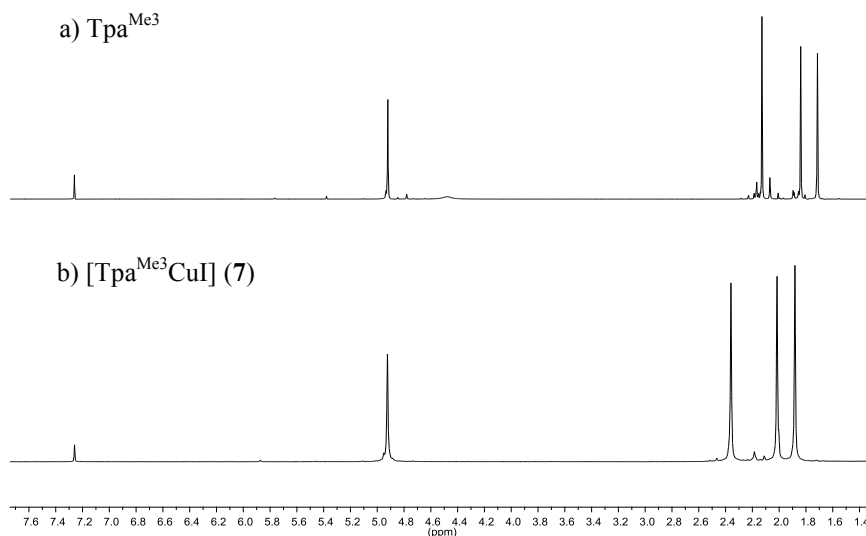


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de a) Tpa^{Me_3} b) $[\text{Tpa}^{\text{Me}_3}\text{CuI}]$.

Los numerosos intentos llevados a cabo para obtener cristales adecuados para difracción de rayos X resultaron infructuosos, obteniéndose en la mayoría de los casos la descomposición de las disoluciones de partida, excepto para el compuesto **5** cuya estructura en estado sólido pudo ser determinada. Como se muestra en la Figura 7, se trata de un polímero tridimensional cuya red se encuentra constituida por unidades $[(\text{Tpa})_2\text{Cu}_4\text{I}_4]$. Cada clúster $[\text{Cu}_4\text{I}_4]$ está formado por dos agrupaciones romboidales planas $[\text{Cu}_2\text{I}_2]$ compuestas a su vez por dos átomos de iodo puente ($\mu_2\text{-I}$) que conectan dos átomos de Cu(I). Ambas unidades se unen entre sí mediante dos interacciones Cu-I (2.780(1) Å) dando lugar a un clúster $[\text{Cu}_4\text{I}_4]$ en escalera. Las unidades tetranucleares se interconectan a través de los ligandos Tpa que sirven de puentes, dando lugar a una estructura entrelazada. Los ligandos Tpa actúan como ligandos tridentados ($\mu^2:\kappa^2:\kappa^1$) uniéndose a dos átomos de Cu de diferentes clústeres $[\text{Cu}_4\text{I}_4]$.

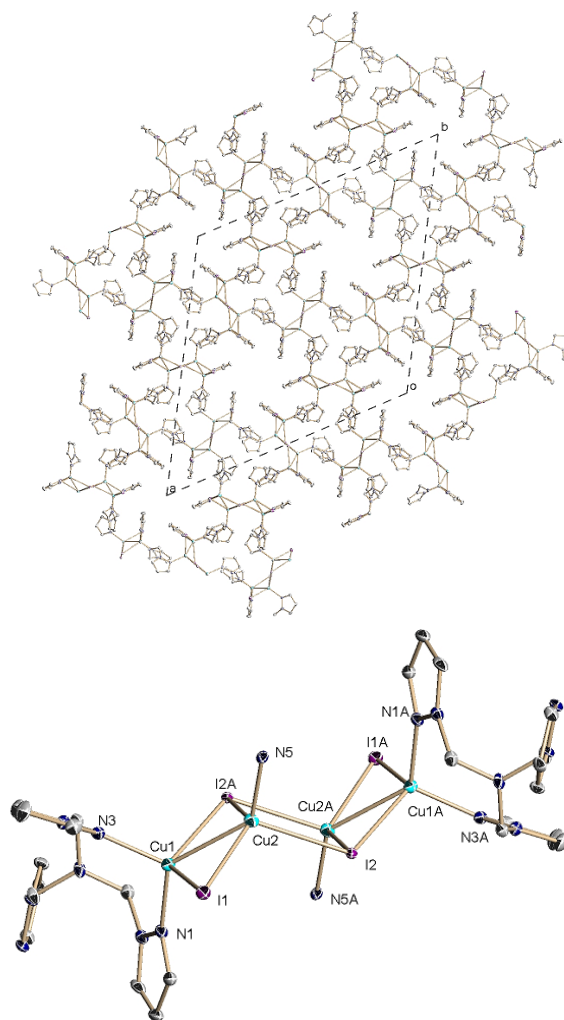


Figura 7. Diagrama ORTEP de la estructura en estado sólido de 5.

Los átomos Cu1 y Cu2 se encuentran en un entorno con geometría tetraédrica distorsionada, sin embargo el átomo Cu1 se coordina a dos átomos de iodo (I1 e I2) y a dos átomos de nitrógeno de dos anillos de pirazol (N1 y N3) de un mismo ligando Tpa, mientras que el átomo Cu2 está unido a tres átomos de iodo (I1, I2 y I2A) y a un átomo de nitrógeno (N5) de un anillo de pirazol de una unidad $[(Tpa)_2Cu_4I_4]$ vecina. Las distancias de enlaces Cu-N_{pir} y Cu-I en las unidades $[Cu_4I_4]$ son

comparables a las encontradas en otras unidades de tipo escalera.³² La separación Cu1...Cu2 es 2.6965(5) Å, siendo más corta que el doble del radio de Van der Waals del ion Cu(I) (2.80 Å),³³ pero se encuentra dentro del intervalo descrito para este tipo de interacción en otras estructuras tetraméricas de cobre(I)-yodo.³²

Los ejemplos encontrados en la bibliografía sobre polímeros de coordinación basados en la unión de clústeres [Cu₄I₄] en escalera mediante ligandos quelantes son muy escasos, y los que existen presentan estructuras unidimensionales^{32a,32i,34} y bidimensionales.^{32a,35} Recientemente, se han descrito algunos ejemplos de polímeros de coordinación tridimensionales con interesantes propiedades fotoluminiscentes, aunque están formados por unidades [Cu₄I₄] del tipo cubano.³⁶ Por tanto, la estructura de **5** representa el primer ejemplo de un polímero de coordinación de cobre(I) constituidos por unidades [Cu₄I₄] en escaleras unidas entre sí por ligandos nitrógenados tetradentados.

³² (a) Song, R.-F.; Xie, Y.-B.; Li, J.-R.; Bu, X.-H. *CrystEngComm* **2005**, *7*, 249. (b) Peng, R.; Li, D.; Wu, T.; Zhou, X.-P.; Ng, S. W. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4035. (c) Díez, J.; Gamasa, M. P.; Panera, M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10043. (d) Xie, Y.-B.; Ma, Z.-C.; Wang, D. *J. Mol. Struct.* **2006**, *784*, 93. (e) Ma, Z.-C.; Xian, H.-S. *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, *36*, 129. (f) Panera, M.; Díez, J.; Merino, I.; Rubio, E.; Gamasa, M. P. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11147. (g) Manbeck, G. F.; Brennessel, W. W.; Evans, C. M.; Eisenberg, R. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2834. (h) Maekawa, M.; Sugimoto, K.; Okubo, T.; Kuroda-Sowa, T.; Munakata, M. *Polyhedron* **2010**, *29*, 2807. (i) Yuan, S.; Wang, H.; Wang, D.-X.; Lu, H.-F.; Feng, S.-Y.; Sun, D. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 7792.

³³ Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.

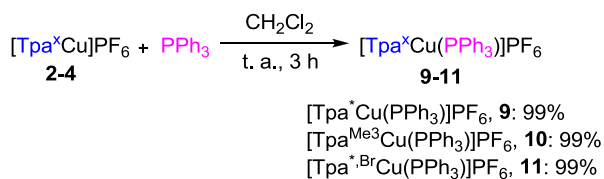
³⁴ Li, N.-Y.; Ren, Z.-G.; Liu, D.; Wang, J.; Dai, M.; Li, H.-X.; Lang, J.-P. *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12*, 1031.

³⁵ (a) Kim, T. H.; Lee, S.; Jeon, Y.; Shin, Y. W.; Kim, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 252. (b) Kim, T. H.; Lee, S.; Jeon, Y.; Shin, Y. W.; Kim, J. *Inorg. Chem. Commun.* **2013**, *33*, 114.

³⁶ (a) Hu, X.; Tong, M.-L. *Dalton Trans.* **2005**, 1165. (b) Lee, J. Y.; Lee, S. Y.; Seo, J.; Park, C. S.; Go, J. N.; Sim, W.; Lee, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6221. (c) Bi, M.; Li, G.; Hua, J.; Liu, X.; Hu, Y.; Shi, Z.; Feng, S. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 984. (d) Wang, G.-X.; Xiong, R.-G. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1405. (e) Bi, M.; Li, G.; Zhou, Y.; Shi, Z.; Feng, S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 604. (f) Zhao, Z.-G.; Yu, R.-M.; Wu, X.-Y.; Zhang, Q.-S.; Xie, Y.-M.; Wang, F.; Ng, S. W. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 2494. (g) Tzeng, B.-C.; Chang, T.-Y. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 5343. (h) Chai, X.; Zhang, S.; Chen, Y.; Sun, Y.; Zhang, H.; Xu, X. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 240.

3. Reactividad de los complejos catiónicos 1-4 frente a PPh₃ y CO.

Se ha explorado la reactividad de los complejos catiónicos de Tpa^x-Cu(I), **1-4**, frente a PPh₃ y a CO. Cuando se hicieron reaccionar cantidades equimolares de PPh₃ en diclorometano con el correspondiente complejo de cobre a la temperatura ambiente, se obtuvieron los derivados **9-11** con rendimientos cuantitativos (Esquema 4), a excepción del complejo de Tpa-Cu(I), **1**, para el cual no se observó reacción alguna.



Esquema 4. Síntesis de los aductos de fosfina 9-11.

La presencia del ligando PPh₃ en los nuevos compuestos sintetizados se confirmó por la aparición de un singlete en sus espectros de RMN de ³¹P{¹H} entre 0.06-0.81 ppm, a frecuencia más alta que la observada para la PPh₃ libre (Figura 8). Asimismo, los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} muestran un único conjunto de señales para los tres anillos de pirazol de los ligandos Tpa^x. Por otra parte, los datos del análisis elemental realizado para cada uno de los complejos están de acuerdo con una proporción Cu/PPh₃ de 1:1.

La estructura en estado sólido del complejo **9** fue determinada por difracción de rayos X y se muestra en la Figura 9 en forma de diagrama de ORTEP. Se trata de una especie mononuclear en la que el cobre se encuentra en un entorno tetracoordinado, enlazado a dos átomos de nitrógeno de dos anillos de pirazol y al nitrógeno apical del ligando Tpa^{*} y la molécula de PPh₃. La geometría alrededor del centro metálico es de pirámide trigonal distorsionada, en la que el átomo de nitrógeno apical del ligando Tpa^{*} ocupa la posición axial. La distancia Cu-N_{apical} es más larga

(2,355(3) Å) que las distancias Cu-N_{pir} (2,014(3) y 2.015(3) Å), lo cual indica una interacción de enlace más débil con el centro metálico en el primer caso. La estructura de este catión complejo ha sido descrito por Fujisawa y colaboradores²⁷ como la sal de ClO₄⁻ y es análoga a la estructura del catión [(tmpa)Cu(PPh₃)], donde tmpa es el ligando tetradentado tris(piridilmetil)amina.³⁷

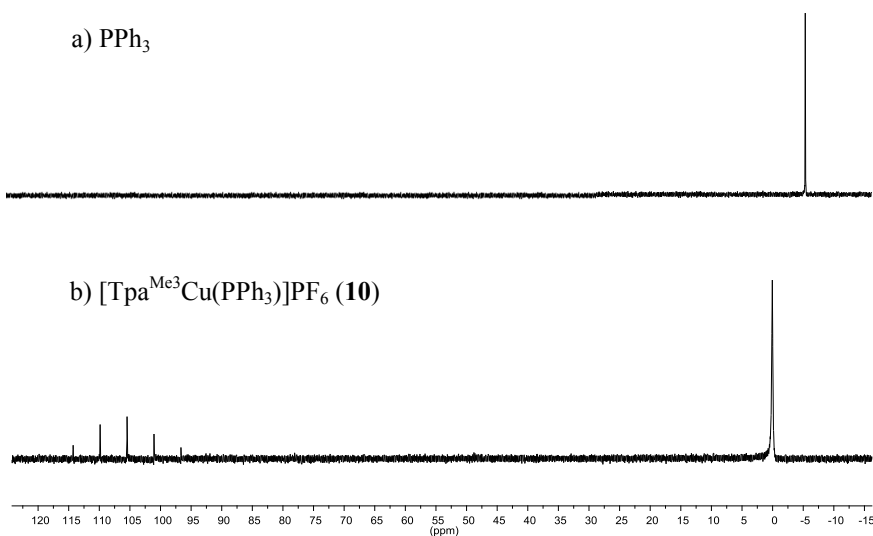


Figura 8. Espectro de RMN de ³¹P{¹H} (CDCl₃, 400 MHz) de a) PPh₃ libre, b) complejo **10**.

A pesar de que en la estructura en estado sólido de **9** el ligando Tpa* presenta un modo de coordinación tridentado con un anillo de pirazol no coordinado al centro metálico, los datos espectroscópicos obtenidos para este complejo así como para los derivados **10** y **11**, revelan la equivalencia química de los tres anillos en disolución. Esta observación pone de manifiesto una vez más la existencia de un proceso dinámico en disolución que podría implicar la asociación/disociación de un anillo de pirazol con la

³⁷ Tyeklár, Z.; Jacobson, R. R.; Wei, N.; Murthy, N. N.; Zubieta, J.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2677.

formación de una especie pentacoordinada. Un proceso similar ha sido propuesto para explicar el comportamiento dinámico en disolución del complejo $[(\text{tmpa})\text{Cu}(\text{NCMe})]^+$,^{37,38} el cual contiene el ligando tris(piridilmetil)amina, estructuralmente relacionado con los ligandos Tpa^x .

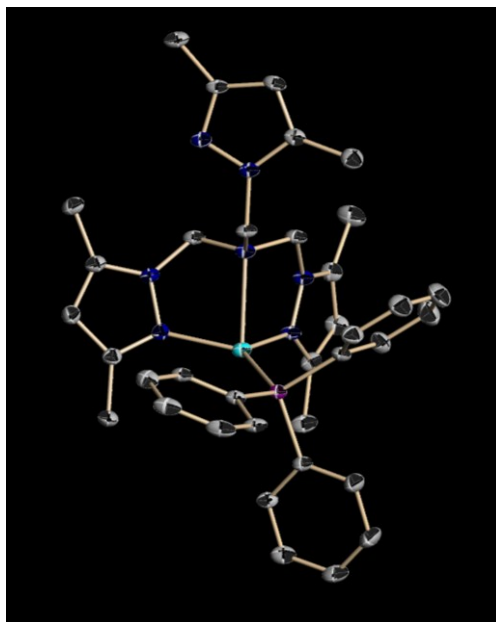
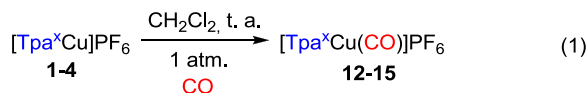


Figura 9. Diagrama ORTEP de la estructura molecular del catión complejo $[\text{Tpa}^*\text{Cu}(\text{PPh}_3)]^+$, **9**.

El burbujeo de CO sobre las suspensiones de los complejos **1-4** en diclorometano a la temperatura ambiente condujo a la formación de disoluciones incoloras, desde las que se aislaron los complejos **12-15** como sólidos de color blanco tras la evaporación del disolvente (ec. 1). Los datos del análisis elemental realizado para estos complejos están de acuerdo con una proporción Cu/CO de 1:1.

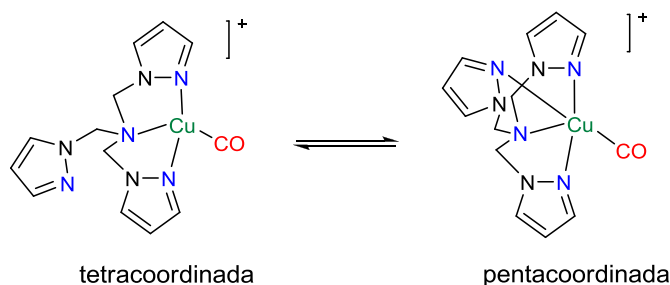
³⁸ (a) Lee, D.-H.; Wei, N.; Murthy, N. N.; Tyeklár, Z.; Karlin, K. D.; Kaderli, S.; Jung, B.; Zuberbühler, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12498.



Las evidencias adicionales sobre la coordinación de la molécula de CO al Cu(I) en **12-15** se obtuvieron a partir de las espectroscopías de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y de IR. En los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CD_2Cl_2 de los aductos **13-15** se observó una señal sobre 173 ppm correspondiente al ligando CO coordinado. Sin embargo, el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del derivado **12** resultó ser idéntico al del complejo de partida **1**, lo cual sugiere que el enlace Cu-CO es muy lábil en este compuesto. Los datos obtenidos de los espectros de RMN de **13-15** están de acuerdo, como se ha puesto de manifiesto en todos los complejos de Tpa^x preparados en esta Memoria, con la existencia en disolución de moléculas con simetría C_3 .

Sobre la base de estudios de IR realizados con complejos del tipo $[(\text{tmpa})\text{Cu}(\text{CO})]^+$, Karlin y colaboradores³⁹ han propuesto la existencia de un equilibrio en disolución entre aductos de carbonilo tetracoordinados y pentacoordinados. Habida cuenta de que en la estructura en el estado sólido del complejo $[\text{TpaCu}(\text{PPh}_3)]^+$, **9**, uno de los anillos de pirazol del ligando Tpa^* no se encuentra coordinado al centro metálico y de que, por otra parte, este compuesto presenta un comportamiento dinámico en disolución, sería razonable considerar la existencia de un equilibrio en disolución para los complejos **12-15** similar al propuesto por Karlin (Esquema 5).

³⁹ Fry, C. H.; Lucas, H. R.; Narducci Sarjeant, A. A.; Karlin, K. D.; Meyer, G. J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 241.



Esquema 5. Equilibrio en disolución entre especies tetracoordinadas y pentacoordinadas.

Los estudios de IR de las disoluciones de diclorometano de los complejos **12-15** parecen confirmar la existencia de dicho equilibrio. La Tabla 1 recoge los valores de $\nu(\text{CO})$ obtenidos para cada complejo en disolución. Estos valores oscilan entre $2073\text{-}2107\text{ cm}^{-1}$ y se encuentran dentro del intervalo descrito para aductos catiónicos LCu(I)-CO ($2040\text{-}2125\text{ cm}^{-1}$).³⁹ Como se refleja en la Tabla, sólo se observa una única absorción para el complejo **12** a 2087 cm^{-1} , mientras que para el complejo **13** se obtiene dos bandas a 2103 y a 2076 cm^{-1} , siendo esta última la más intensa. Estas bandas pueden asignarse a las frecuencias de vibración $\nu(\text{CO})$ de cada uno de los dos isómeros. Dado que el valor de $\nu(\text{CO})$ del ligando carbonilo disminuye al aumentar la magnitud de la retrodonación π del metal al ligando, el valor de $\nu(\text{CO})$ más alto debe corresponder al isómero tetracoordinado y el más bajo al del isómero pentacoordinado.

Tabla 1. Datos de $\nu(\text{CO})$ para los complejos **12-15** en disolución de CH_2Cl_2 .

	12	13	14	15
$\nu(\text{CO})\text{ cm}^{-1}$	2087	2103, 2076	2099, 2073	2107, 2083

La observación de una única banda debida a $\nu(\text{CO})$ en disolución para el complejo **12** sugiere que sólo hay un isómero presente en disolución.

Teniendo en cuenta que el ligando Tpa, al carecer de sustituyentes en los anillos de pirazol, es el menos voluminoso y menos donador σ de la serie de ligandos, sería razonable suponer que dicha banda correspondería a $\nu(\text{CO})$ del isómero pentacoordinado. Los espectros de IR de los complejos **14** y **15** muestran también dos absorciones en la zona característica de los ligandos CO. La presencia de un grupo metilo en la posición 4 de los anillos de pirazol en el aducto **14** produce un pequeño desplazamiento de las bandas $\nu(\text{CO})$ hacia la zona de menor energía (2099 y 2073 cm^{-1} , esta última es la de menor intensidad), mientras que el sustituyente bromo en esa posición en **15** origina un desplazamiento de las bandas hacia la zona de energía más alta (2107 y 2083 cm^{-1} , esta última es la más intensa). La imposibilidad de obtener cristales de los complejos **12-15** adecuados para realizar estudios de difracción de rayos X nos ha impedido obtener información acerca de la geometría del cobre en estos complejos en el estado sólido.

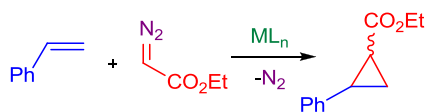
4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos catiónicos 1-4 en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos.

Una vez preparados y caracterizados los complejos catiónicos $\text{Tpa}^{\text{x}}\text{-Cu(I)}$ **1-4**, se examinaron las capacidades catalíticas de los mismos en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos a sustratos saturados e insaturados.

En primer lugar se estudió el comportamiento catalítico de **1-4** en la reacción de ciclopropanación de estireno empleando diazoacetato de etilo (EDA) como fuente de la unidad carbénica $:\text{CH}_2\text{COOEt}$. Las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano en presencia de un 5 mol% del precursor catalítico de cobre y empleando proporciones estireno: EDA: precatalizador de 100: 20: 1 y añadiendo el diazocompuesto en una sola porción (Tabla 2). El seguimiento de la reacción se realizó por

cromatografía de gases (CG) observándose la desaparición del EDA a las 3 horas de reacción. En todos los casos, la conversión obtenida fue aproximadamente del 80% (Tabla 2, entradas 1, 3, 5 y 7), completándose el balance de masas con la formación de los productos de homoacoplamiento del diazocompuesto (fumarato y maleato de dietilo). La conversión aumentó notablemente al adicionar lentamente el diazocompuesto durante 3 horas empleando un dispositivo de adición automática (Tabla 2, entradas 2, 4, 6 y 8). La diaestereoselectividad (proporción de ciclopropanos cis:trans) observada fue prácticamente la misma (38:62) en todos los casos.

Tabla 2. Reacción de ciclopropanación de estireno catalizada por 1-4.^a



Entrada	ML _n	Conv. (%) ^b	cis:trans
1	[TpaCu]PF ₆	82	(37:63)
2 ^c	[TpaCu]PF ₆	88	(33:67)
3	[Tpa [*] Cu]PF ₆	82	(33:67)
4 ^c	[Tpa [*] Cu]PF ₆	95	(35:65)
5	[Tpa ^{Me3} Cu]PF ₆	80	(38:62)
6 ^c	[Tpa ^{Me3} Cu]PF ₆	94	(37:63)
7	[Tpa ^{*,Br} Cu]PF ₆	81	(38:62)
8 ^c	[Tpa ^{*,Br} Cu]PF ₆	96	(38:62)

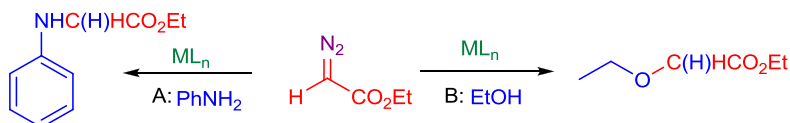
^aCondiciones de Reacción: estireno: diazoacetato de etilo: precatalizador (100: 20: 1) en 4 mL de diclorometano a temperatura ambiente durante 3h. ^bConversión determinada por RMN de ¹H (patrón interno: 9-antracenoicarboxaldehído). ^cAdición lenta del diazoacetato de etilo durante 3h.

Estos resultados son similares a los encontrados para los complejos catiónicos del tipo [Tpm^{*}Cu(NCMe)]BF₄.^{8f} Sin embargo no mejoran aquellos obtenidos por los precatalizadores neutros del tipo Tp^xCu(L), para

los que se han descrito conversiones cuantitativas y diastereoselectividades muy elevadas hacia el isómero cis.^{8g}

Seguidamente se exploraron las reacciones de inserción de una unidad :CHCO₂Et procedente del EDA en los enlaces N-H (anilina) y O-H (etanol) catalizadas por los complejos de Tpa^x-Cu(I). Estas reacciones transcurrieron con rendimientos muy elevados para todos los precatalizadores empleados (Tabla 3). Los resultados obtenidos se comparan bien con aquellos alcanzados por los derivados de Tpm^x^{8f} y Tp^x.^{10,11}

Tabla 3. Reacción de funcionalización de enlaces N-H y O-H catalizada por 1-4.



Entrada	ML _n	Conv. A (%) ^a	Conv. B (%) ^b
1	[TpaCu]PF ₆	97	94
2	[Tpa [*] Cu]PF ₆	98	98
3	[Tpa ^{Me3} Cu]PF ₆	97	97
4	[Tpa ^{*,Br} Cu]PF ₆	99	99

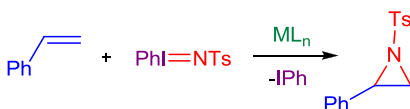
^aCondiciones de reacción para la funcionalización de enlaces N-H: Anilina: EDA: catalizador (100: 40: 1) en 10 mL de diclorometano a temperatura ambiente durante 12h. Conversión determinada por RMN de ¹H (patrón interno: 9-antracencarboxaldehído). ^bCondiciones de reacción para la funcionalización de enlaces O-H: EDA: catalizador (40: 1) en 5 mL de etanol a temperatura ambiente durante 12h. Conversión determinada por CG.

Sin embargo, en la reacción de inserción de la unidad carbeno en uno de los enlaces C-H del ciclohexano se obtuvieron conversiones muy bajas (menores del 10%) hacia el producto de la funcionalización de este hidrocarburo con todos los precatalizadores. Es bien conocido que la funcionalización de enlaces C-H de hidrocarburos mediante la metodología de la inserción de carbenos requiere el empleo de complejos metálicos

altamente electrofílicos, como es el caso del compuesto $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})]$, el cual cataliza la reacción de funcionalización del ciclohexano con conversiones cercanas al 90%.⁴⁰ Los ligandos Tpa^x empleados en este estudio resultan ser mejores donadores σ que el ligando aniónico $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}]^-$ y en consecuencia sus complejos metálicos no alcanzan el grado de electrofilia necesario para activar los inertes enlaces C-H de los hidrocarburos.

A continuación se estudió la actividad catalítica de **1-4** en las reacciones de transferencia de nitrenos empleando PhINTs como fuente de nitreno. (Tabla 4). La reacción de aziridinación de estireno se llevó a cabo en diclorometano a la temperatura ambiente durante 3 h, empleando proporciones estireno: PhINTs: catalizador de 100: 20: 1. Como se refleja en la Tabla 4, los cuatro precatalizadores mostraron una buena actividad catalítica, siendo el derivado $[\text{Tpa}^{*\text{Br}}\text{Cu}]\text{PF}_6$, **4**, el más activo (entrada 4).

Tabla 4. Reacción de aziridinación de estireno catalizada por **1-4**.^a



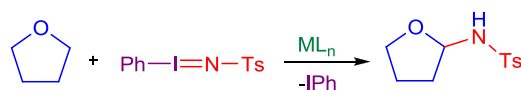
Entrada	ML_n	Conv. (%) ^b
1	$[\text{TpaCu}]\text{PF}_6$	85
2	$[\text{Tpa}^*\text{Cu}]\text{PF}_6$	91
3	$[\text{Tpa}^{\text{Me}_3}\text{Cu}]\text{PF}_6$	88
4	$[\text{Tpa}^{*\text{Br}}\text{Cu}]\text{PF}_6$	94

^aCondiciones de Reacción: Estireno: PhINTs: catalizador (100: 20: 1) en 5 mL de diclorometano a temperatura ambiente durante 3h. ^bConversión determinada por RMN de ¹H (patrón interno: 9-antracencarboxaldehído).

⁴⁰ Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, Nicasio, M. C.; T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446.

En cuanto a las reacciones de inserción de unidades :NTs en los enlaces C-H en α de la molécula de THF, los complejos **1-4** mostraron una actividad catalítica moderada, siendo de nuevo el derivado de Tpa^{*,Br} el que mostró un mejor comportamiento catalítico hacia el producto de la aminación (Tabla 5). Estos resultados son comparables a los encontrados para el complejo [Tp^{*}Cu]^{12a} pero claramente inferiores a los que proporciona el complejo [Tp^{Br3}Cu(NCMe)] en este tipo de reacciones.^{12d-e}

Tabla 5. Reacción de inserción de nitrenos en enlaces C-H catalizada por **1-4**.^a



Entrada	ML _n	Conv. (%) ^b
1	[TpaCu]PF ₆	64
2	[Tpa [*] Cu]PF ₆	64
3	[Tpa ^{Me3} Cu]PF ₆	70
4	[Tpa ^{*,Br} Cu]PF ₆	84

^aCondiciones de Reacción: PhINTs: catalizador (20: 1) en 5 mL de THF a temperatura ambiente durante 3h.

^bConversión determinada por RMN de ¹H (patrón interno: mesitileno).

Valoración de este Apartado

♠ *Se han sintetizado nuevos ligandos tris(pirazolilmetil)amina y se han preparado sus complejos catiónicos y neutros de Cu(I), con este tipo de ligandos.*

♠ *Las estructuras en estado sólido revelan que se trata de especies polinucleares en las que el ligando Tpa^x actúa como ligando puente entre dos centros metálicos, empleando únicamente los anillos de pirazol en la coordinación con los metales. En disolución se observan comportamientos dinámicos que dan lugar a la equivalencia química de todos los anillos de pirazol del ligando coordinado.*

♠ *Se ha estudiado la reactividad de los complejos catiónicos **1-4** frente a PPh_3 y CO.*

♠ *Se ha demostrado la actividad catalítica de los complejos **1-4** en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos a sustratos saturados e insaturados.*

Métodos Experimentales



1. Materiales e Instrumentación

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, usando las técnicas de Schlenk o bien utilizando una cámara inerte MBRAUN-UNILAB. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso. Los reactivos utilizados se adquirieron en Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación previa, como es el caso del pirazol, acetato de amonio, $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$, CuI y PPh_3 .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz y Varian Premium Shielded 500 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Para las asignaciones de las señales se llevaron a cabo experimentos de dos dimensiones como g-COSY y g-HSQC. Los espectros de IR fueron registrados en un espectrofotómetro varian FTS1000, Serie Scimitar. Los datos de CG fueron registrados en un equipo Varian 3800. Los análisis elementales se realizaron en el analizador elemental Perkin Elmer 2400 serie II en el Centro de Investigación de Química Sostenible-CIQSO de la Universidad de Huelva. Los análisis de difracción de rayos X de las estructuras cristalinas se realizaron en el Instituto de Investigaciones Químicas y en el Centro de Investigación Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla (CITIUS).

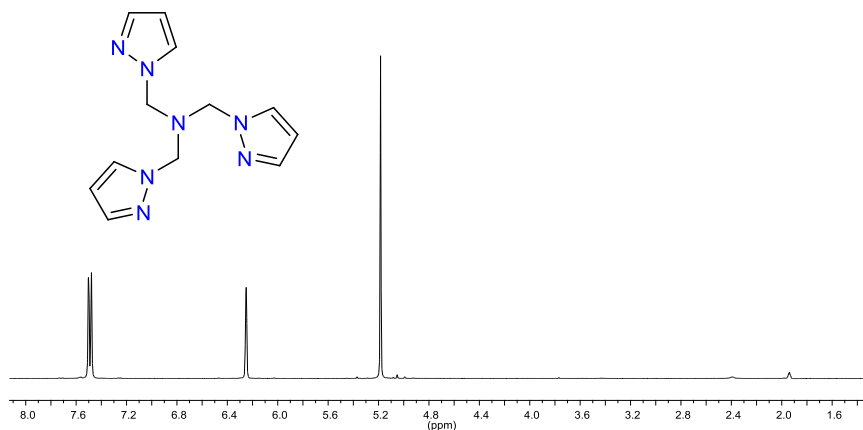
2. Procedimiento general para la síntesis de los ligandos tris(pirazolilmetil)amina (Tpa^x).

En un matraz equipado con un agitador magnético, se disuelven el correspondiente 1-hidroximetilpirazol (17.1 mmol) y acetato de amonio (5.82 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 24 h (Tpa, Tpa^{*} y Tpa^{Me3}) o a 70 °C durante 3 y 6 días (Tpa^{*,Br} y Tpa^{Br3}, respectivamente). Una vez completada la reacción se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 99%, **Tpa**; 74%, **Tpa***; 99%, **Tpa^{Me3}**; 70%, **Tpa^{*,Br}**; 68%, **Tpa^{Br3}**.

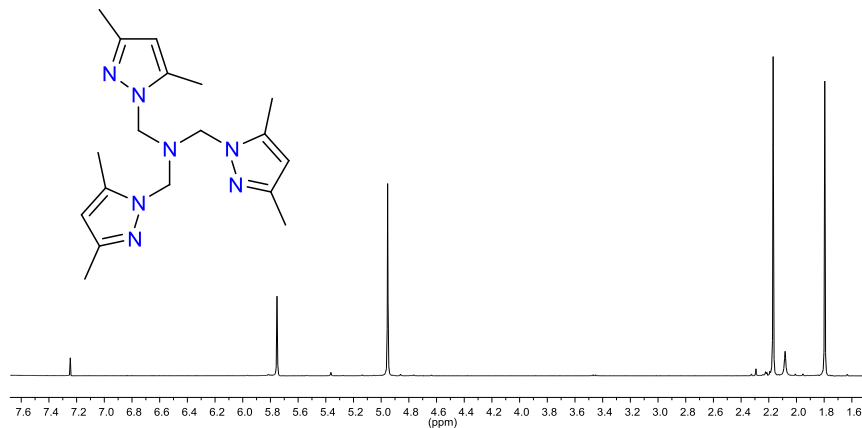
2.1. Caracterización de los ligandos Tpa^x.

Tris(pirazolilmetil)amina, Tpa²²

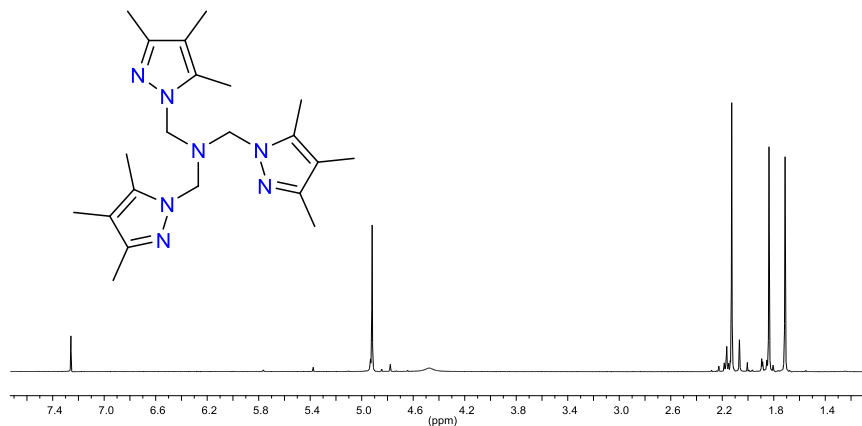
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):



δ 7.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 6H, CH), 6.25 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H, CH), 5.18 (s, 6H, CH₂).

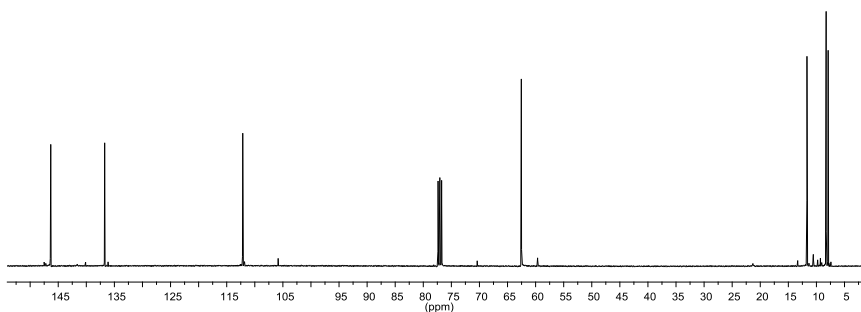
Tris(3,5-dimetil-pirazolilmetil)amina, Tpa^{*22}Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 5.76 (s, 3H, CH), 4.97 (s, 6H, CH₂), 2.18 (s, 9H, CCH₃), 1.81 (s, 9H, CCH₃).

Tris(3,4,5-trimetil-pirazolilmetil)amina, Tpa^{Me3}Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 4.91 (s, 6H, CH₂), 2.11 (s, 9H, CCH₃), 1.82 (s, 9H, CCH₃), 1.70 (s, 9H, CCH₃).

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

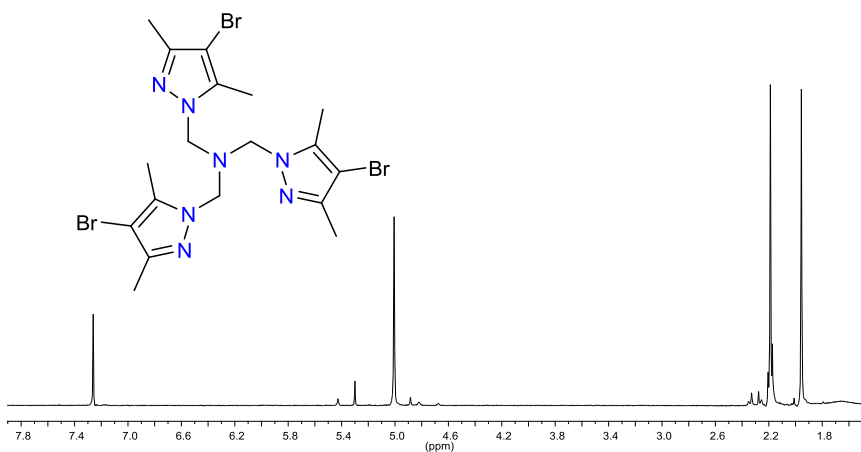


δ 146.3 (pirazol), 136.7 (pirazol), 112.1 (pirazol), 62.5 (CH_2), 11.7 (CCH_3), 8.3 (CCH_3), 7.9 (CCH_3).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_7$ (383.3): C, 65.07; H, 8.67; N, 25.56. Experimental: C, 65.07; H, 8.77; N, 25.24.

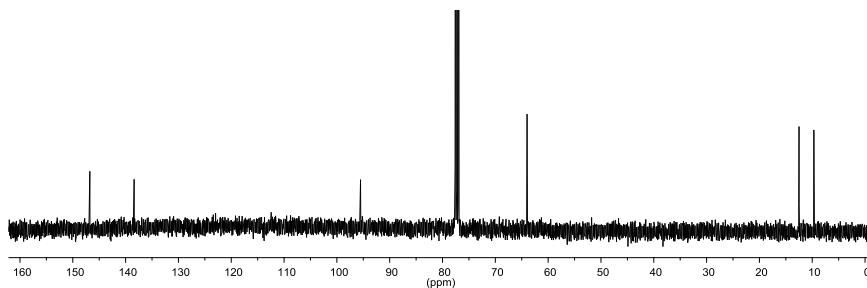
Tris(4-bromo-3,5-dimetil-pirazolilmetil)amina, $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$

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



δ 5.01 (s, 6H, CH_2), 2.19 (s, 9H, CCH_3), 1.96 (s, 9H, CCH_3).

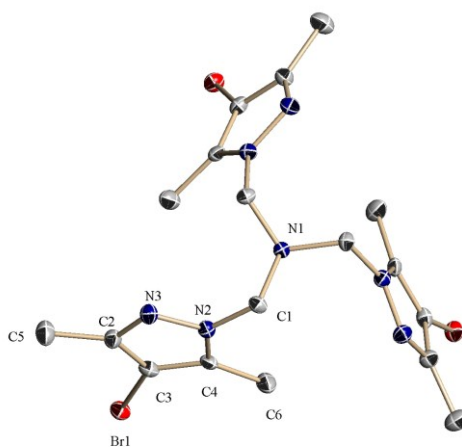
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3):



δ 146.7 (pirazol), 138.3 (pirazol), 95.5 (pirazol), 63.9 (CH_2), 12.5 (CCH_3), 9.6 (CCH_3).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Br}_3\text{N}_7$ (574.9): C, 37.39; H, 4.18; N, 16.16. Experimental: C, 37.21; H, 4.25; N, 16.83.

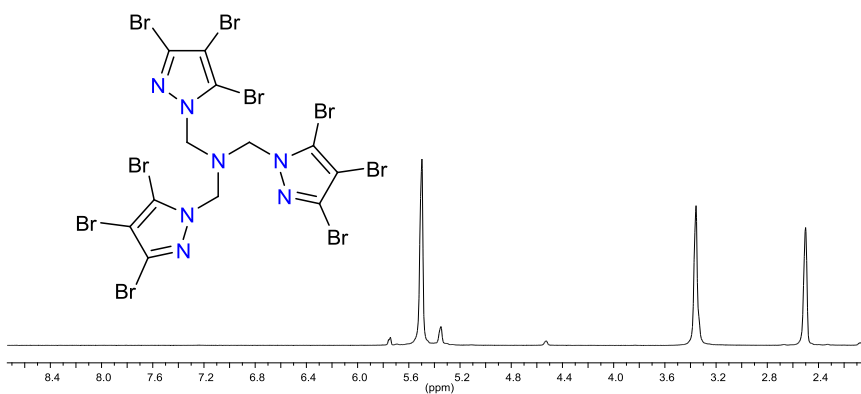
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de $\text{Tpa}^{*\text{Br}}$.



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
C1-N1 = 1.446(5)	C1-N1-C1#1 = 113.2(3)
N1-C1#1 = 1.446(5)	C1-N1-C1#2 = 113.2(3)
N1-C1#2 = 1.446(5)	C1#1-N1-C1#2 = 113.2(3)

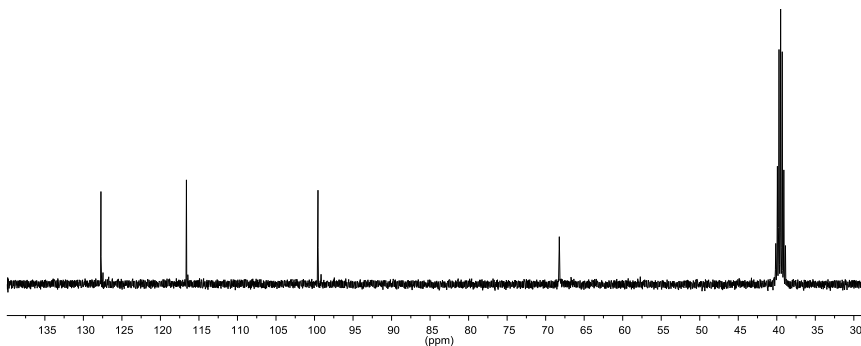
Tris(3,4,5-tribromo-pirazolilmetil)amina, Tpa^{Br3}

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):



δ 5.50 (s, 6H, CH₂).

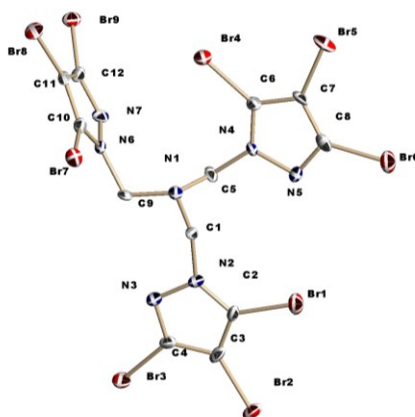
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-d₆):



δ 127.7 (pirazol), 116.6 (pirazol), 99.5 (pirazol), 68.2 (CH₂).

Análisis elemental calculado para C₁₂H₆Br₉N₇ (958.3): C, 14.90; H, 0.63; N, 10.14. Experimental: C, 14.32; H, 0.41; N, 10.01.

Distancias y ángulos de enlace más relevantes de Tpa^{Br3}.



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
N1-C1 = 1.421(8)	C1-N1-C9 = 116.9(5)
N1-C5 = 1.473(8)	C1-N1-C5 = 115.9(5)
N1-C9 = 1.449(7)	C9-N1-C5 = 113.2(5)

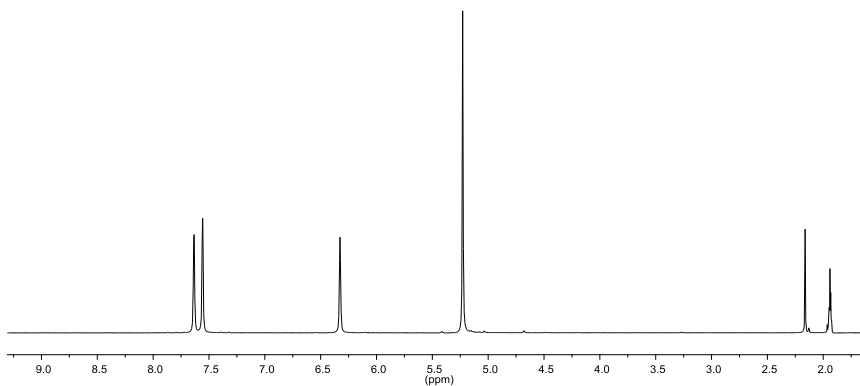
3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos catiónicos 1-4.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelve el ligando Tpa^x (0.3 mmol) en metanol anhidro (20 mL). Esta disolución se añade sobre otra disolución previamente preparada con [Cu(NCMe)₄]PF₆ (148.8 mg, 0.4 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, observándose la formación de una suspensión. El sólido se filtra y se seca a vacío obteniéndose el complejo como un sólido blanco. Rendimiento: 87%, **1**; 82%, **2**; 70%, **3**; 70%, **4**.

3.1. Caracterización de los complejos 1-4.

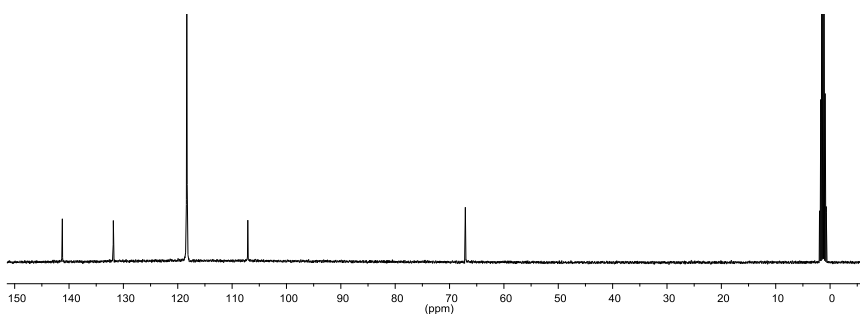
[TpaCu]PF₆ (1)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):



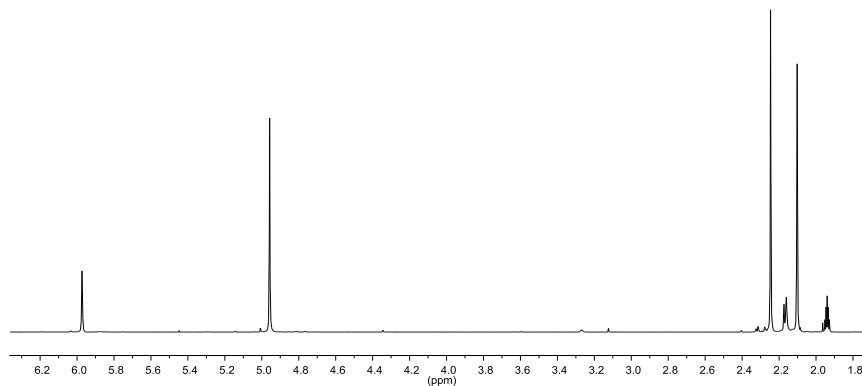
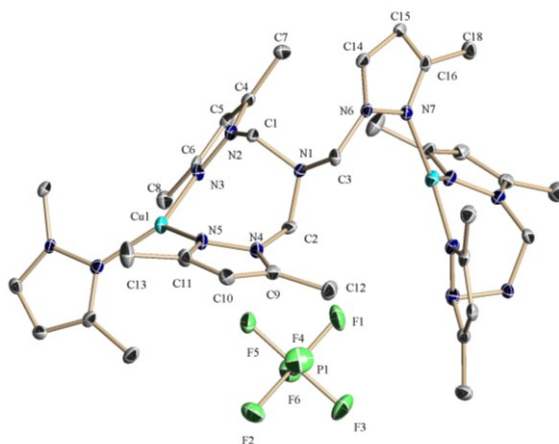
δ 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 6.35 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 5.25 (s, 6H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₃CN):



δ 141.2, 131.8, 107.1, 67.1.

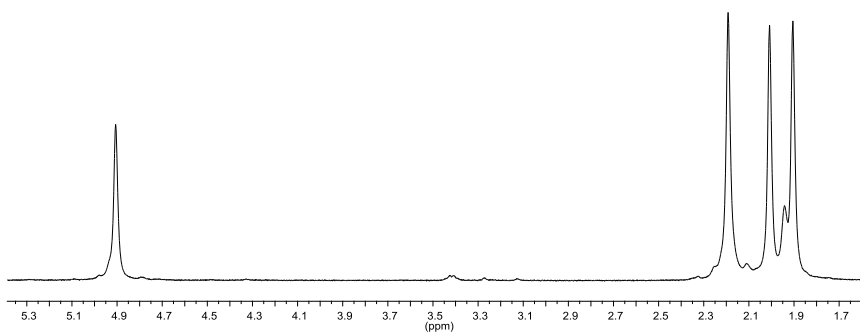
Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₅CuF₆N₇P: C, 30.94; H, 3.25; N, 21.05. Experimental: C, 30.69; H, 3.18; N, 20.63.

[Tpa*Cu]PF₆ (2)²⁷Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):
 δ 5.97 (s, 3H), 4.96 (s, 6H), 2.25 (s, 9H), 2.10 (s, 9H).
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de [Tpa*Cu]PF₆ (2).

Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Cu1-N3 = 1.989(3)	N7#-Cu1-N3 = 128.11(15)
Cu1-N5 = 2.004(4)	N7#-Cu1-N5 = 118.79(14)
Cu1-N7# = 1.964(3)	N3-Cu1-N5 = 112.70(14)

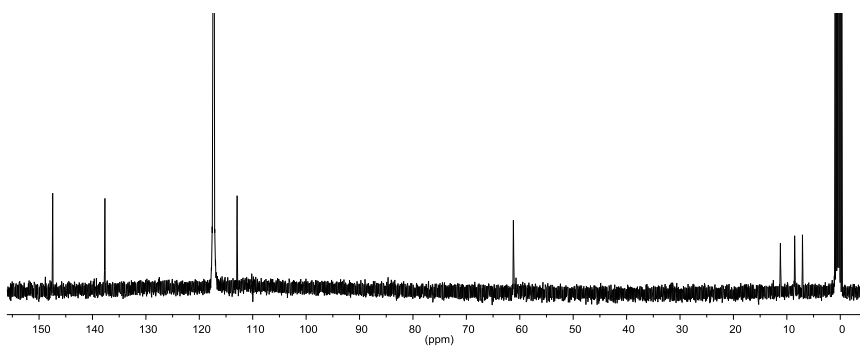
[Tpa^{Me3}Cu]PF₆ (3)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):



δ 4.91 (s, 6H), 2.19 (s, 9H), 2.01 (s, 9H), 1.91 (s, 9H).

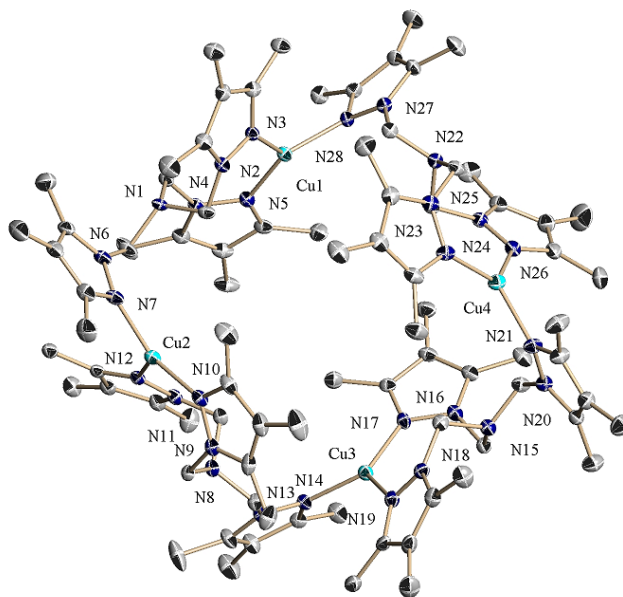
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₃CN):



δ 147.4, 137.6, 112.9, 61.2, 11.2, 8.5, 7.0.

Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₃CuF₆N₇P·0.5CH₂Cl₂: C, 40.70; H, 5.40; N, 15.45. Experimental: C, 41.08; H, 5.30; N, 15.20.

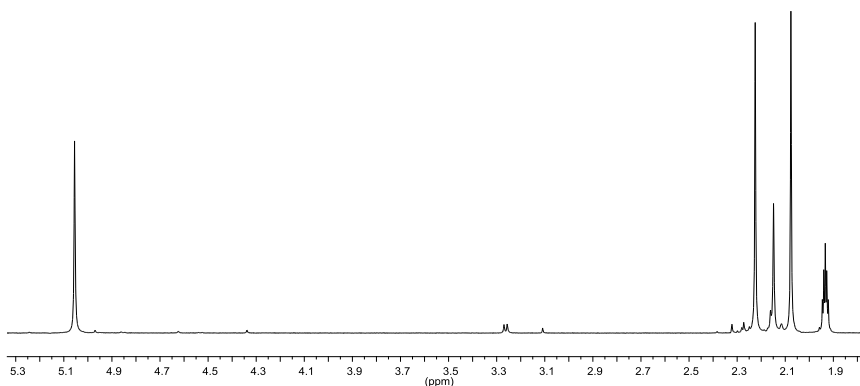
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de $[\text{Tpa}^{\text{Me}_3}\text{Cu}]\text{PF}_6$ (**3**).



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Cu1-N5 = 1.965(5)	N5-Cu1-N28 = 124.3(2)
Cu1-N3 = 1.989(5)	N5-Cu1-N3 = 118.0(2)
Cu1-N28 = 1.968(5)	N28-Cu1-N3 = 117.0(2)
Cu2-N7 = 1.966(6)	N(10)-Cu2-N7 = 128.4(2)
Cu2-N10 = 1.960(6)	N10-Cu2-N12 = 118.6(2)
Cu2-N12 = 2.017(5)	N7-Cu2-N12 = 113.0(2)
Cu3-N14 = 1.963(5)	N14-Cu3-N17 = 120.4(2)
Cu3-N17 = 1.967(6)	N14-Cu3-N19 = 120.3(2)
Cu3-N19 = 2.007(6)	N17-Cu3-N19 = 119.3(2)
Cu4-N21 = 1.996(6)	N24-Cu4-N21 = 122.2
Cu4-N24 = 1.958(6)	N24-Cu4-N26 = 119.5(2)
Cu4-N26 = 1.990(6)	N26-Cu4-N21 = 118.3(2)

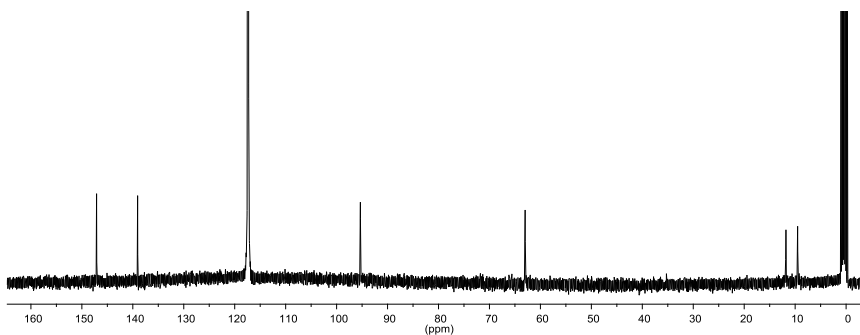
[Tpa^{*},BrCu]PF₆ (4)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):



δ 5.06 (s, 6H), 2.22 (s, 9H), 2.08 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₃CN):



δ 147.1, 139.0, 95.3, 62.9, 11.8, 9.5.

Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₄Br₃CuF₆N₇P: C, 27.48; H, 3.08; N, 12.46. Experimental: C, 27.39; H, 2.93; N, 12.03.

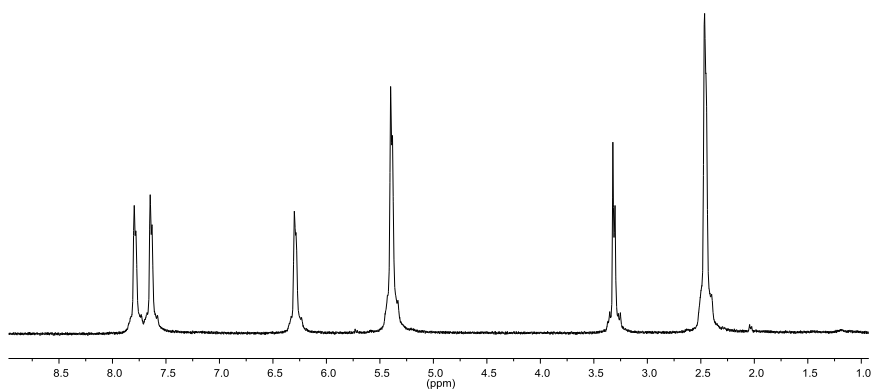
4. Procedimiento general para la síntesis de los complejos neutros 5-8.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético se disuelve el ligando Tpa^x (0.3 mmol) en diclorometano (20 mL). Esta disolución se añade a otra disolución previamente preparada con CuI (0.3 mmol) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, el complejo **5** precipita en el medio, se filtra y se lava con éter dietílico. Para obtener los complejos **6-8** la reacción se lleva a sequedad obteniéndose los productos como sólidos de color blanco. Rendimiento: 99%, **5**; 99%, **6**; 99%, **7**; 99%, **8**.

4.1. Caracterización de los complejos 5-8.

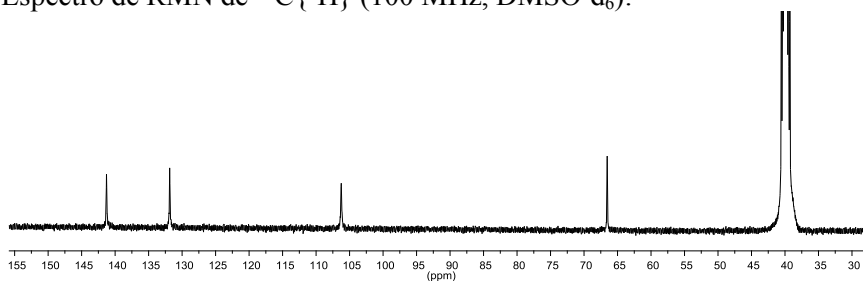
[Tpa₂Cu₄I₄] (**5**)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):



δ 7.80 (s, 3H), 7.64 (s, 3H), 6.30 (s, 3H), 5.39 (s, 6H).

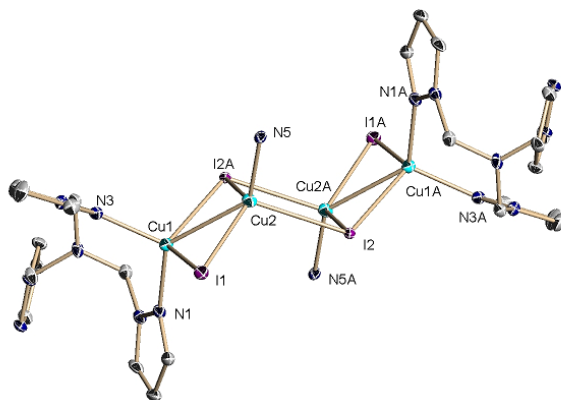
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6):



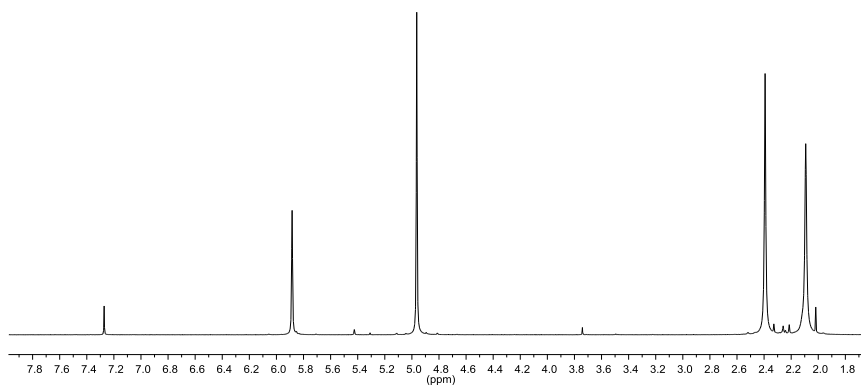
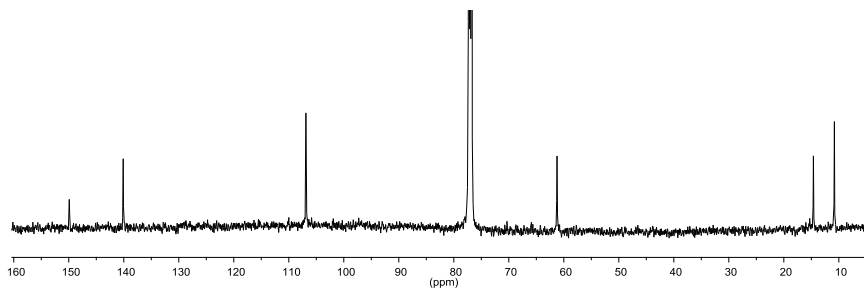
δ 141.3, 131.8, 106.2, 66.5.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cu}_4\text{I}_4\text{N}_{14} \cdot 1/3 (\text{Et})_2\text{O}$: C, 23.39; H, 2.58; N, 15.07. Experimental: C, 23.55; H, 2.22; N, 15.54.

Distancias y ángulos de enlace más relevantes de $[\text{Tpa}_2\text{Cu}_4\text{I}_4]$ (**5**).

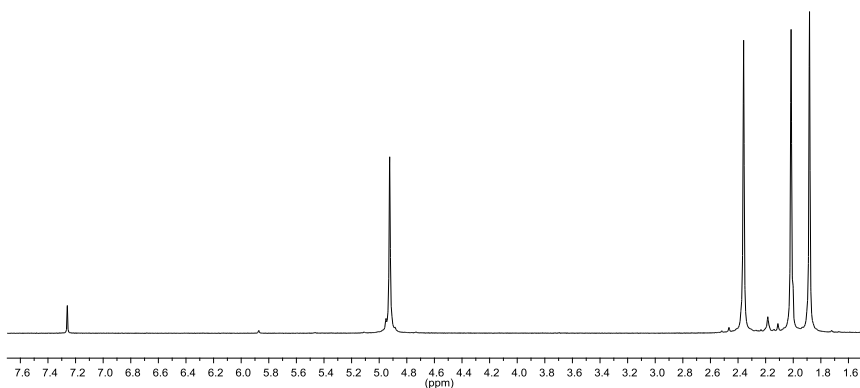


Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Cu1-N1 = 2.033(2)	N3-Cu1-N1 = 110.02(7)
Cu1-N3 = 2.0272(19)	N3-Cu1-I1 = 106.96(5)
Cu2-N5 = 2.0419(19)	N3-Cu1-I2#1 = 109.19(6)
Cu1-I1 = 2.6401(3)	N5-Cu2-I1 = 112.50(6)
Cu1-I2#1 = 2.7110(3)	N5-Cu2-I2#1 = 112.62(5)
Cu2-I1 = 2.5901(3)	N5-Cu2-I2 = 101.11(5)
Cu2-I2 = 2.7799(3)	
Cu2-I2#1 = 2.6407(3)	
Cu1-Cu2 = 2.6971(4)	

[Tpa*CuI] (6)Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5.88 (s, 3H), 4.96 (s, 6H), 2.39 (s, 9H), 2.09 (s, 9H).Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.9, 140.1, 106.8, 61.2, 14.62, 10.8.Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{CuIN}_7 \cdot 0.25\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 39.63; H, 5.01; N, 17.73. Experimental: C, 39.66; H, 5.06; N, 17.50.

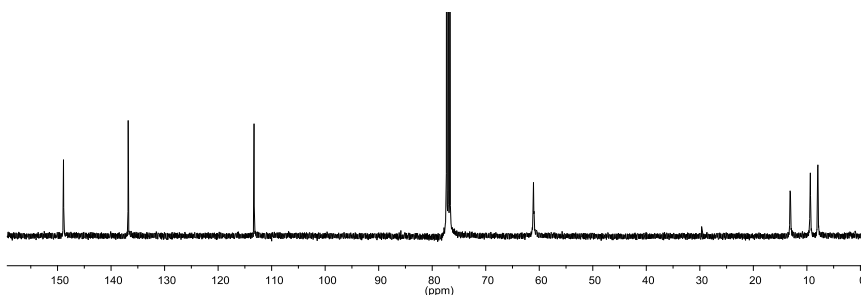
[Tpa^{Me3}CuI] (7)

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



δ 4.92 (s, 6H), 2.36 (s, 9H), 2.02 (s, 9H), 1.88 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃):

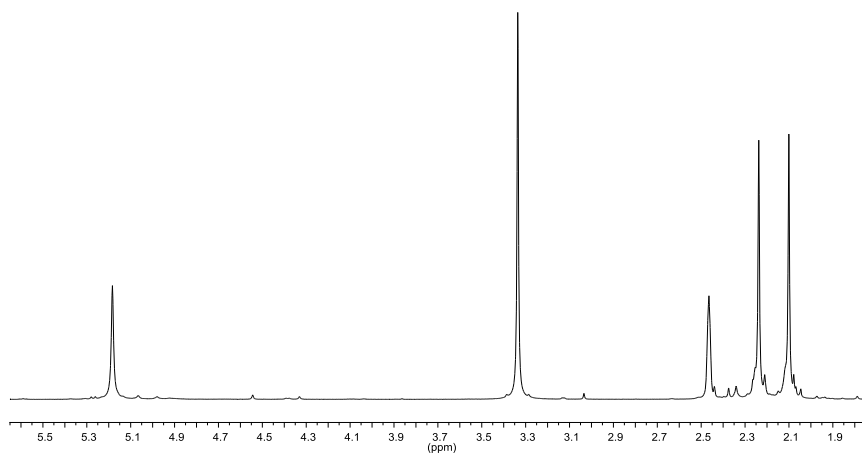


δ 148.8, 136.8, 113.2, 61.0, 13.1, 9.3, 7.9.

Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₃CuIN₇ · 0.5 CH₂Cl₂: C, 41.89; H, 5.56; N, 15.91. Experimental: C, 42.21; H, 5.48; N, 16.25.

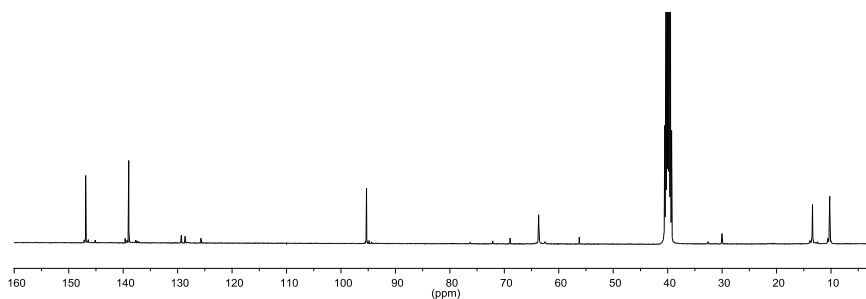
[Tpa^{*}.BrCuI] (8)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):



δ 5.18 (s, 6H), 2.24 (s, 9H), 2.10 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C {¹H} (100 MHz, DMSO-d₆):



δ 146.8, 138.9, 95.3, 63.7, 13.4, 10.2.

Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₄Br₃CuIN₇ · 0.5CH₂Cl₂: C, 27.40; H, 3.11; N, 12.09. Experimental: C, 26.97; H, 2.92; N, 11.80.

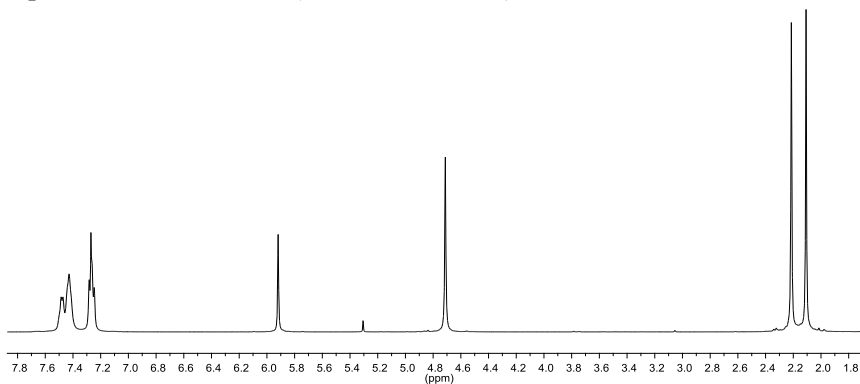
5. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de PPh_3 de los complejos $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético se disuelven el complejo $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.217 mmol) y PPh_3 (0.217 mmol) en diclorometano seco (15 mL). La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se lleva a sequedad obteniéndose los productos como sólidos de color blanco. Rendimiento: 99%, **9**; 99%, **10**; 99%, **11**.

5.1. Caracterización de los complejos $[\text{Tpa}^x\text{Cu}(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$, **9-11**.

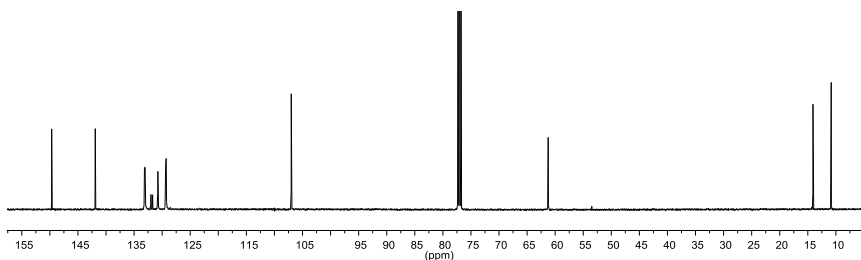
$[\text{Tpa}^x\text{Cu}(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (**9**)

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



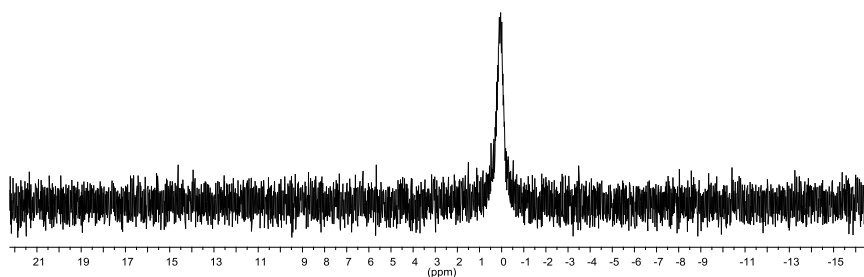
δ 7.49-7.43 (m, 10H), 7.28-7.25 (m, 5H), 5.92 (s, 3H), 4.71 (s, 6H), 2.21 (s, 9H), 2.11 (s, 9H).

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



δ 149.7, 141.9, 133.1, 133.0, 131.9, 131.7, 130.8, 129.4, 129.3, 107.1, 61.2, 14.1, 10.8.

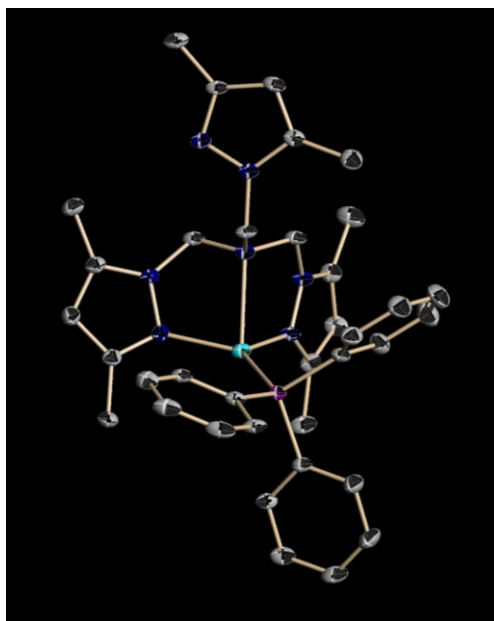
Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3):



δ 0.06 (s, PPh_3).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{CuF}_6\text{N}_7\text{P}_2 \cdot 0.33\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 51.92; H, 5.12; N, 11.66. Experimental: C, 52.06; H, 4.96; N, 11.58.

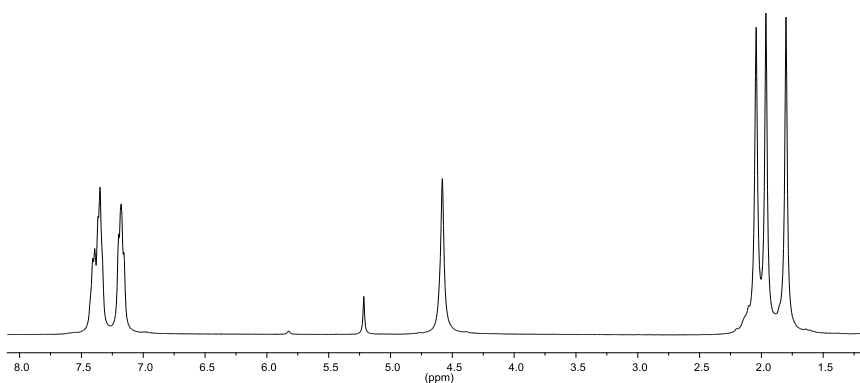
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de $[\text{Tpa}^*\text{Cu}(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (**9**).



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Cu1-N3 = 2.014(3)	N3-Cu1-N5 = 112.51(14)
Cu1-N5 = 2.051(3)	N3-Cu1-P1 = 119.51(11)
Cu1-P1 = 2.1777(11)	N5-Cu1-P1 = 127.64(11)
Cu1-N1 = 2.355(3)	

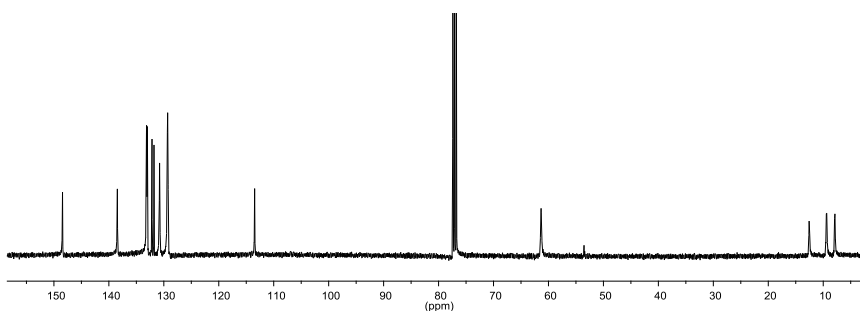
[Tpa^{Me3}Cu(PPh₃)]PF₆ (10)

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



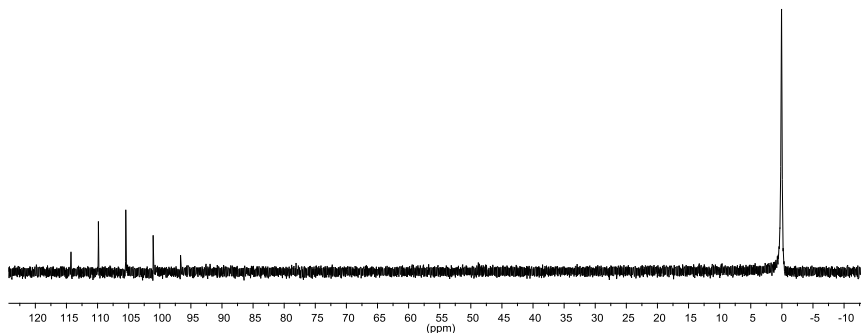
δ 7.41-7.35 (m, 9H), 7.20-7.16 (m, 6H), 4.58 (s, 6H), 2.04 (s, 9H), 1.96 (s, 9H), 1.80 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃):



δ 148.4, 138.5, 133.1, 133.0, 132.1, 131.8, 130.9, 129.3, 113.5, 61.3, 12.6, 9.4, 7.9.

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3):

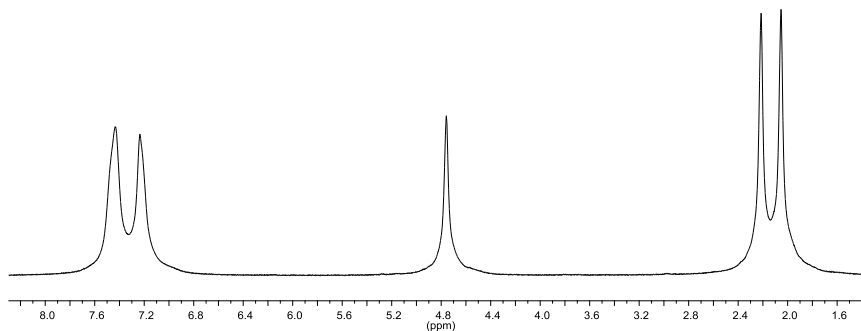


δ 105.46 (sep, $J = 701.1$ Hz, PF_6), 0.06 (s, PPh_3).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{CuF}_6\text{N}_7\text{P}_2 \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 52.90; H, 5.51; N, 10.93. Experimental: C, 53.07; H, 5.46; N, 10.99.

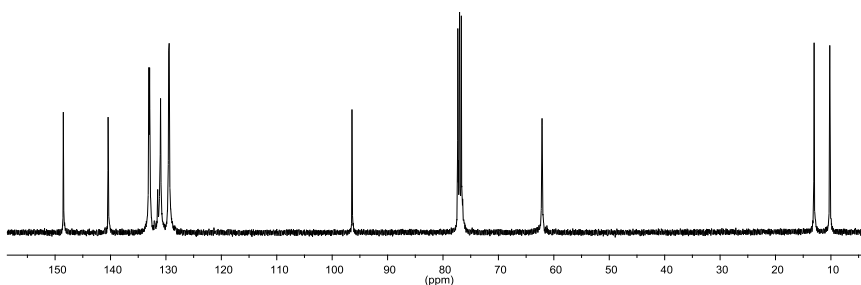
[Tpa^{*}BrCu(PPh₃)]PF₆ (11)

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



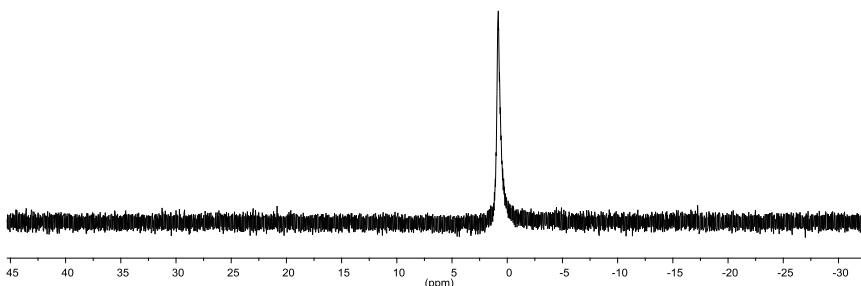
δ 7.43 (s. a., 10H), 7.24 (s. a., 5H), 4.76 (s, 6H), 2.22 (s, 9H), 2.05 (s, 9H).

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



δ 148.5, 140.4, 133.1, 132.9, 131.5, 130.9, 129.5, 129.4, 96.4, 62.1, 13.0, 10.2.

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3):



δ 0.81 (s, PPh_3).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Br}_3\text{CuF}_6\text{N}_7\text{P}_2 \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 40.17; H, 3.69; N, 8.65. Experimental: C, 40.21; H, 3.74; N, 8.93.

6. Procedimiento general para la síntesis de los aductos de CO 12-15.

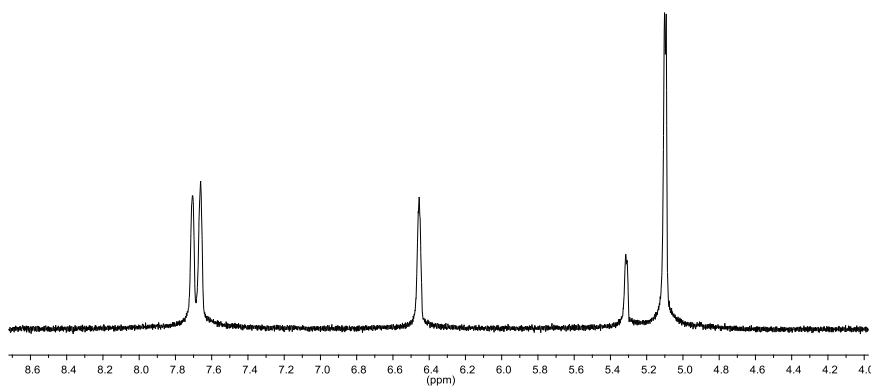
En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se suspende el complejo $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.074 mmol) en diclorometano seco (30 mL). Sobre la suspensión se burbujea CO durante 20 minutos, obteniéndose una disolución incolora. La difusión lenta de pentano sobre

la disolución del complejo en diclorometano permite el aislamiento de los productos como sólidos de color blanco.

6.1. Caracterización de los complejos [Tpa^xCu(CO)]PF₆.

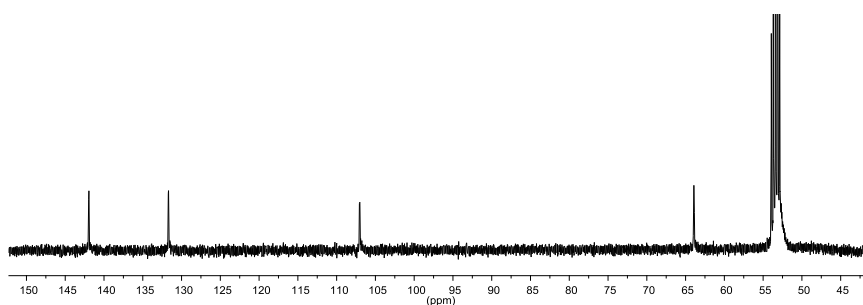
[TpaCuCO]PF₆ (12)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):



δ 7.71 (s, 3H), 7.66 (s, 3H), 6.46 (s, 3H), 5.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₂Cl₂):



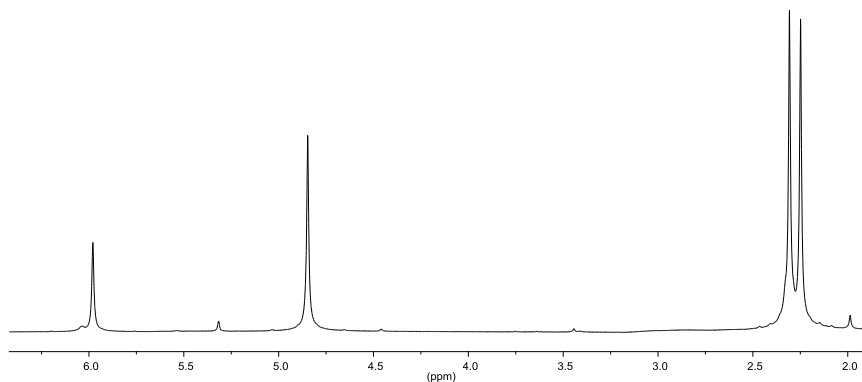
δ 141.9, 131.6, 107.0, 63.9.

Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₅CuF₆N₇OP·0.33CH₂Cl₂: C, 30.67; H, 3.02; N, 18.78. Experimental: C, 30.86; H, 2.79; N, 18.84.

IR (diclorometano, cm^{-1}) 2086.

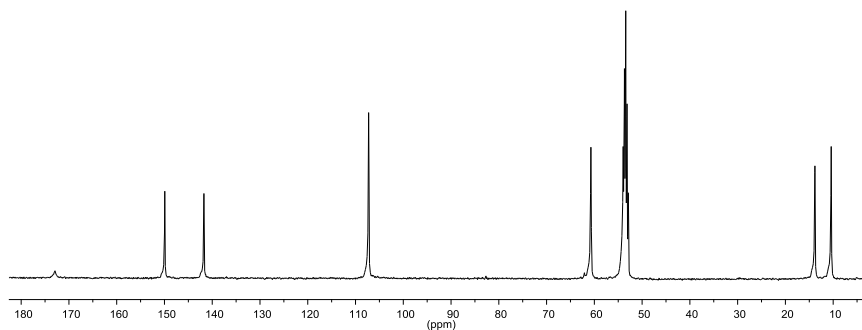
[Tpa⁺CuCO]PF₆ (13)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):



δ 5.98 (s, 3H), 4.85 (s, 6H), 2.31 (s, 9H), 2.25 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₂Cl₂):



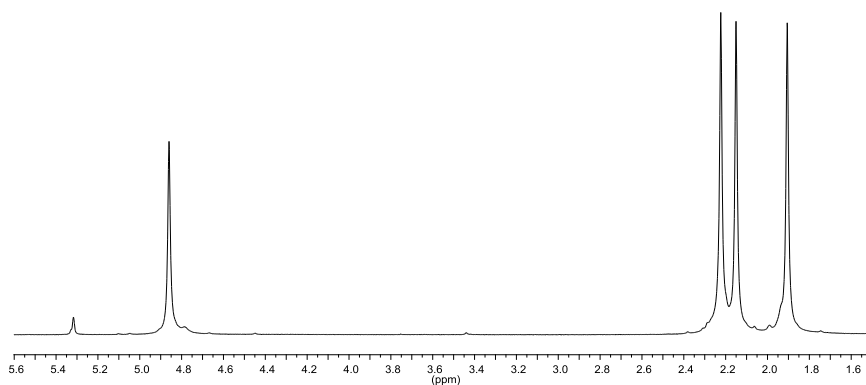
δ 173.1, 149.9, 141.7, 107.3, 60.7, 13.8, 10.4.

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₇CuF₆N₇OP · 0.14CH₂Cl₂: C, 38.96; H, 4.60; N, 16.62. Experimental: C, 38.54; H, 4.87; N, 17.20.

IR (diclorometano, cm^{-1}) 2102, 2075.

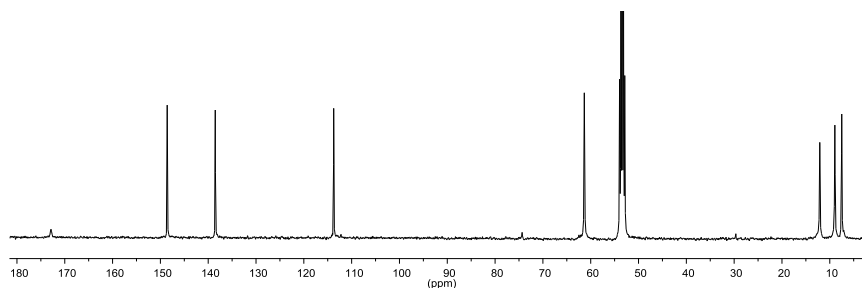
[Tpa^{Me3}CuCO]PF₆ (14)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):



δ 4.86 (s, 6H), 2.22 (s, 9H), 2.15 (s, 9H), 1.91 (s, 9H).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₂Cl₂):



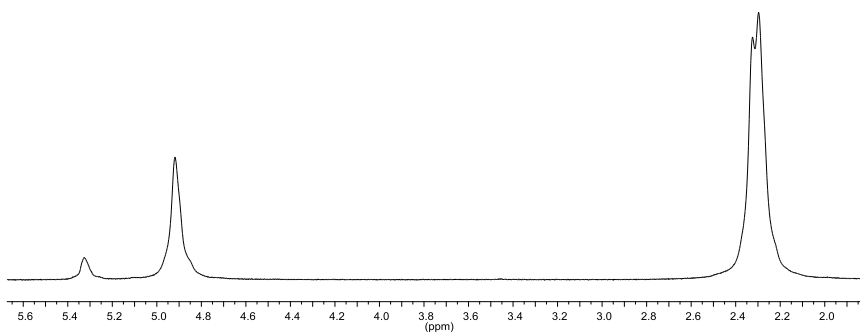
δ 172.8, 148.5, 138.5, 113.7, 61.3, 12.1, 8.9, 7.5.

Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₃CuF₆N₇OP: C, 42.62; H, 5.36; N, 15.81. Experimental: C, 42.75; H, 5.28; N, 15.25.

IR (diclorometano, cm^{-1}) 2099, 2073.

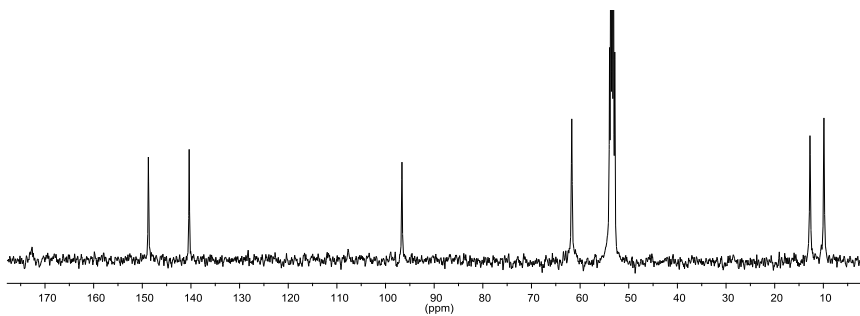
[Tpa^{*},BrCuCO]PF₆ (15)

Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂):



δ 4.92 (s, 6H), 2.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 18H)

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CD₂Cl₂):



δ 172.4, 149.2, 140.3, 96.6, 61.7, 12.7, 9.5.

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₄ Br₃CuF₆N₇OP ·CH₂Cl₂: C, 26.70; H, 2.91; N, 10.90. Experimental: C, 26.53; H, 3.06; N, 11.33.

IR (diclorometano, cm^{-1}) 2107, 2083.

7. Procedimiento general para las reacciones de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo.

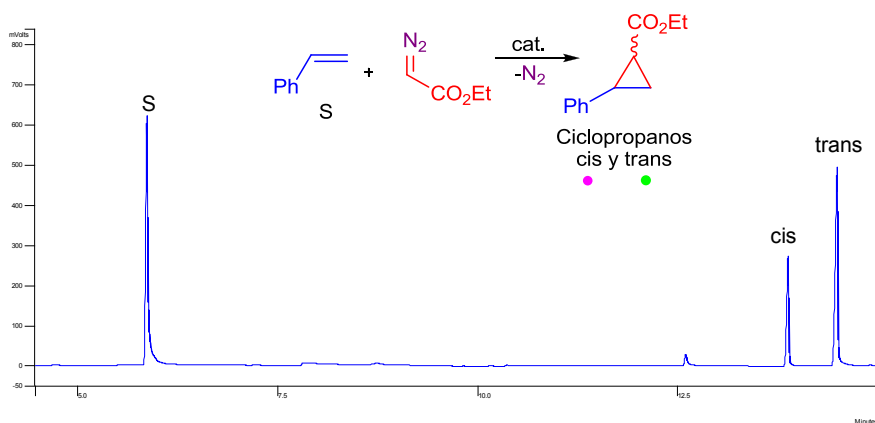
En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelven el complejo $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.0125 mmol) y estireno (1.25 mmol) en diclorometano (5 mL) y se adiciona lentamente el diazoacetato de etilo, EDA, (0.25 mmol) con una jeringa automática durante 3 h. La reacción se monitoriza por CG hasta la desaparición del diazocompuesto. Se lleva a sequedad y el crudo es analizado por RMN de ^1H usando 9-antracencarboxaldehído como patrón interno para el cálculo de las conversiones.

7.1. Caracterización del producto de ciclopropanación de estireno.

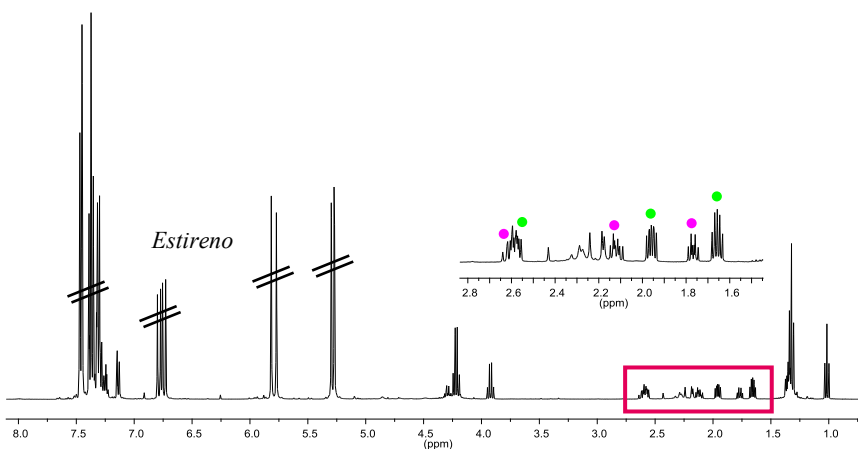
Método Cromatográfico:

- Tipo de columna: DB-5 (30 m, 0.25 mm, 0.25 μm)
- Tipo de detector: FID
- Temperatura inicial de la columna: 50 $^\circ\text{C}$
- Temperatura final de la columna: 250 $^\circ\text{C}$
- Rampa de temperatura: 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$
- Temperatura del inyector: 225 $^\circ\text{C}$
- Temperatura del detector: 255 $^\circ\text{C}$

Cromatograma de la reacción de ciclopropanación de estireno con EDA:



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



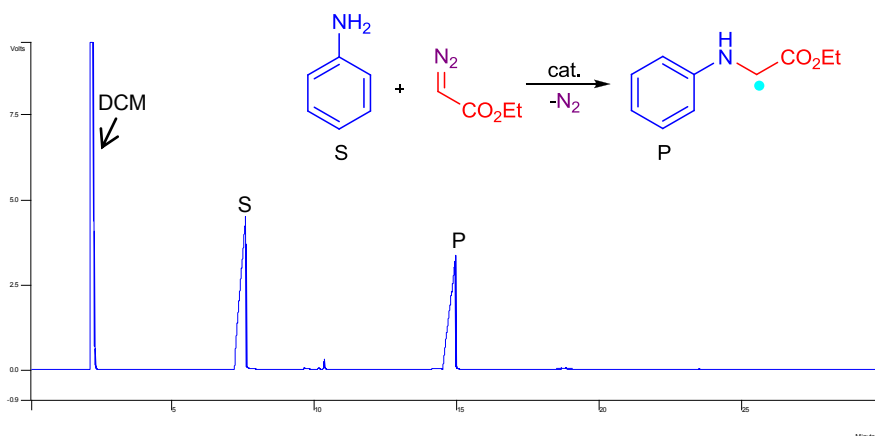
8. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de enlaces N-H por inserción de carbenos.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelven el complejo $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.025 mmol) y anilina (2.5 mmol) en diclorometano (10 mL) y se adiciona el diazoacetato de etilo (1 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a la temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se observa en el CG que se ha consumido todo el diazocompuesto. Se lleva a sequedad y el crudo es analizado por RMN de ^1H usando 9-antracencarboxaldehído como patrón interno para el cálculo de las conversiones.

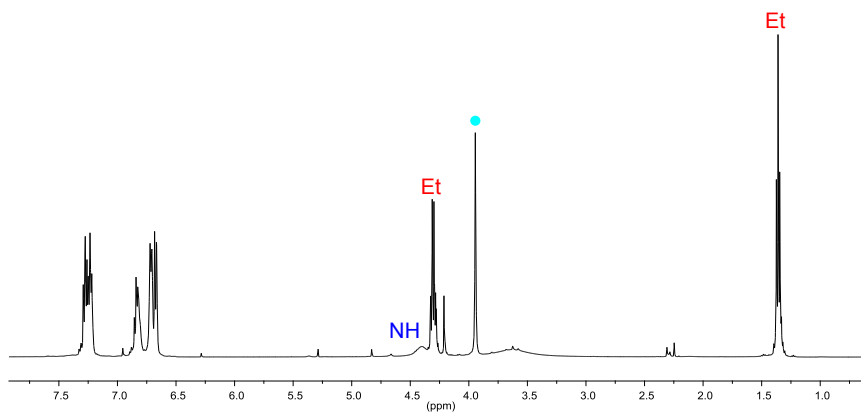
8.1. Caracterización del producto de funcionalización de la anilina.

El método cromatográfico usado es el mismo que se utilizó para las reacciones de ciclopropanación de estireno.

Cromatograma de la reacción de funcionalización de la anilina con EDA:



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) del crudo de reacción:



9. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de enlaces O-H por inserción de carbenos.

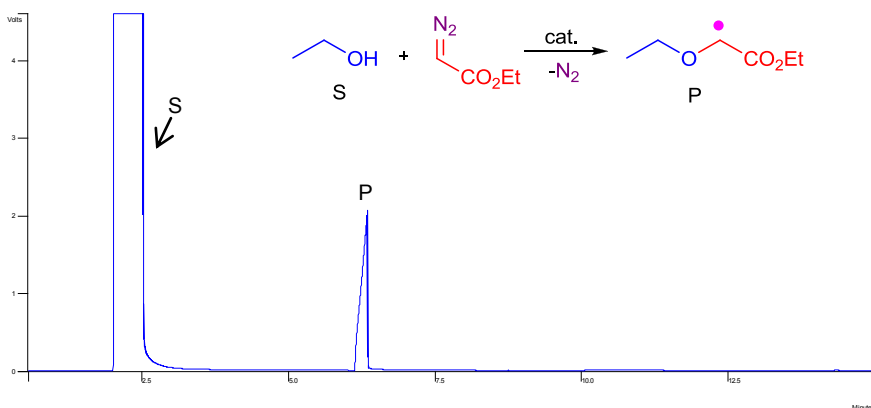
En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelve el complejo [Tpa^xCu]PF₆ (0.025 mmol) en etanol absoluto (5 mL) y se adiciona el diazoacetato de etilo (1 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a la temperatura ambiente.

Después de ese tiempo, se observa en el CG que se ha consumido todo el CG que se ha consumido todo el diazocompuesto. Se lleva a sequedad y el crudo es analizado por RMN de ^1H .

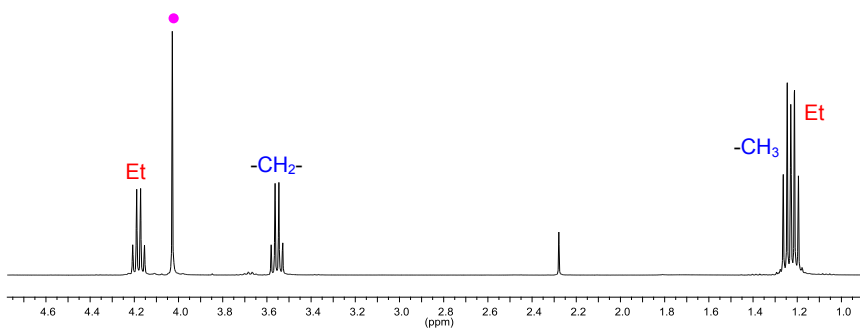
9.1. Caracterización del producto de funcionalización del etanol.

El método cromatográfico usado es el mismo que se utilizó para las reacciones de ciclopropanación de estireno.

Cromatograma de la reacción de funcionalización de la anilina con EDA:



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

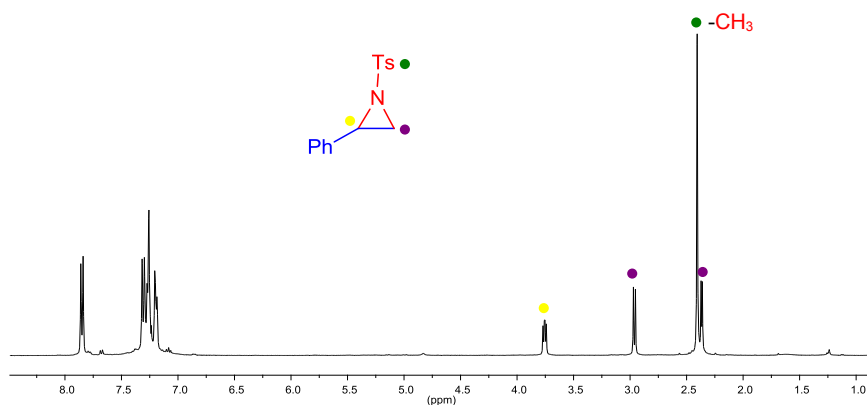


10. Procedimiento general para las reacciones de aziridinación de estireno.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelven el correspondiente $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.0125 mmol) y estireno (1.25 mmol) en diclorometano (5 mL) y se adiciona el PhINTs (0.25 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el crudo es analizado por RMN de ^1H usando 9-antracencarboxaldehído como patrón interno para el cálculo de las conversiones.

10.1. Caracterización del producto de aziridinación de estireno.

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

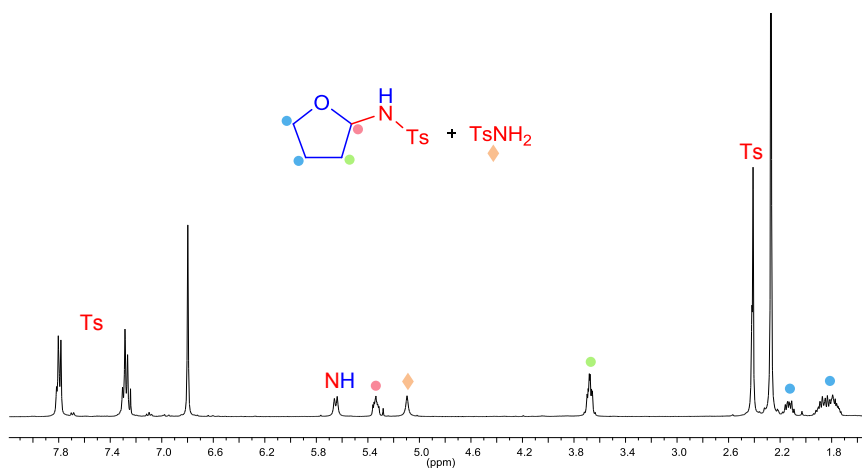


11. Procedimiento general para las reacciones de inserción de nitrenos en tetrahidrofurano.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, se disuelve el complejo $[\text{Tpa}^x\text{Cu}]\text{PF}_6$ (0.0125 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se adiciona el PhINTs (0.25 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. Una vez transcurrido ese tiempo, se lleva a sequedad y el crudo es analizado por RMN de ^1H usando mesitileno como patrón interno para el cálculo de las conversiones.

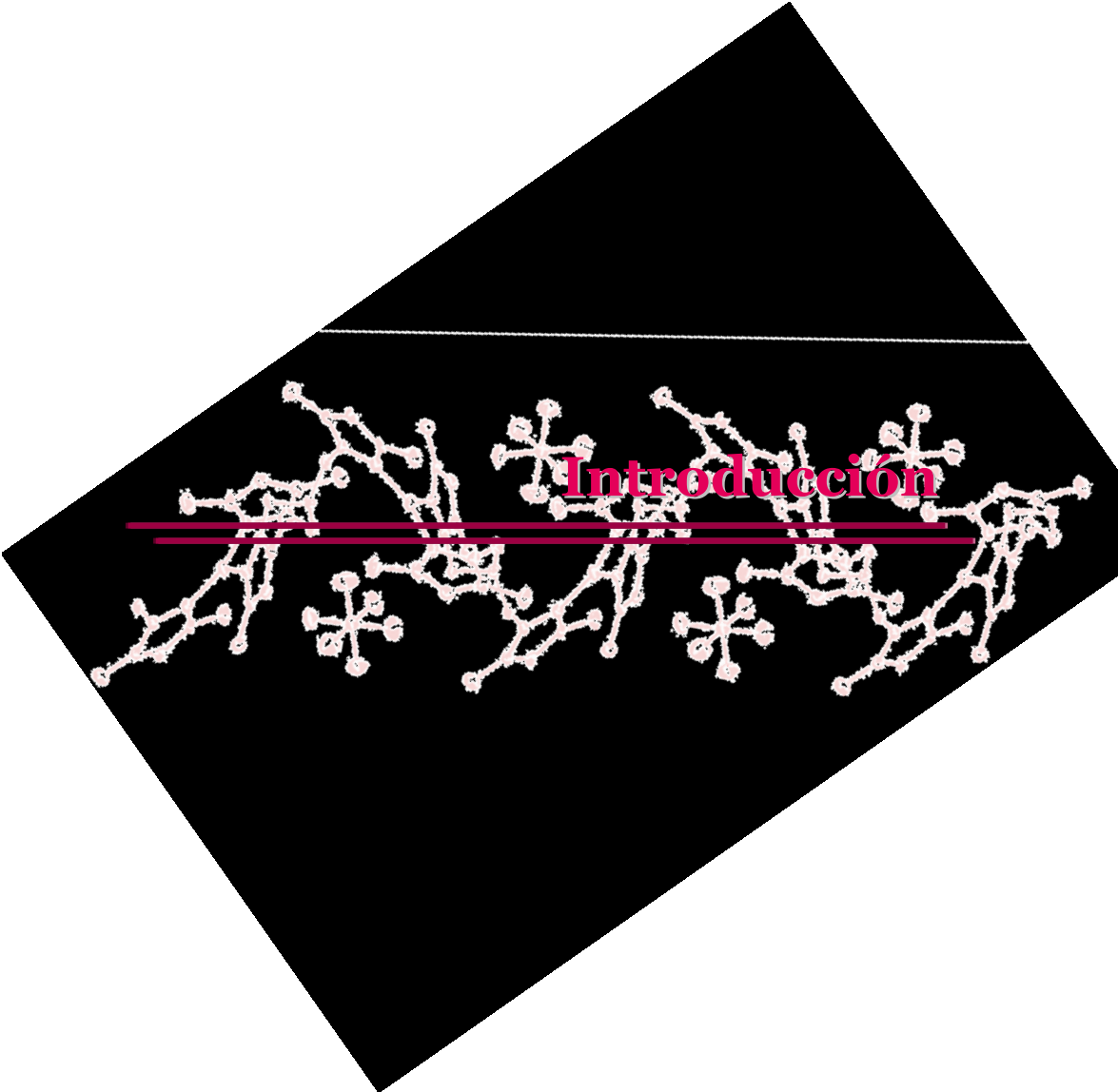
11.1. Caracterización del producto de inserción de nitrenos en la molécula de THF.

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



Capítulo II

*FUNCIONALIZACIÓN CATALÍTICA DE ENLACES C-H
DE INDOLES MEDIANTE INSERCIÓN DE
CARBENOS.*



Introducción

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico que presenta una estructura bicíclica formada por un anillo de seis miembros condensado con otro de cinco miembros (Figura I).

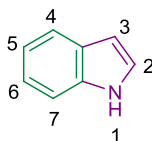


Figura I. Estructura del indol.

Dado que la estructura del indol se encuentra presente en un gran número de productos farmacéuticos y agroquímicos (Figura II),¹ en los últimos años ha crecido enormemente el interés por el desarrollo de nuevos métodos sintéticos encaminados a la obtención de derivados de este heterociclo.² Una de las posibles estrategias para la síntesis de derivados del indol es la funcionalización de los enlaces C-H mediante inserción de carbenos a partir de diazocompuestos catalizada por complejos de metales de transición (Esquema II). En este sentido, se ha descrito que los indoles N-acil protegidos sufren la reacción de ciclopropanación en el anillo de pirrol con diazoacetato de etilo en presencia de un catalizador de cobre (Esquema II, ruta A),³ mientras que

¹ (a) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*; John Wiley & Sons Inc.: Chichester, 2009. (b) Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; MethCohn, O.; Kelly, J. W. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1999. (c) Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic: New York, 1996. (d) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1970. (e) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489. (f) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.

² (a) Loh, C. C. J.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 46. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. (d) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199. (e) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.

³ (a) Welstead, W. J., Jr.; Stauffer, H. F., Jr.; Sancilio, L. F. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 544. (b) Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Gottlieb, H. E.; Sanchez, E. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3945. (c) Keller, H.; Langer, E.; Lehner, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 123. (d) Gnad, F.; Poleschak, M.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4277. (e) Zhang, X.-J.; Liu, S.-P.; Yan, M. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 716. (f) Özüdüdu, G.; Schubach, T.; Boysen, M. M. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.

las catalizadas por rodio dan lugar a la doble ciclopropanación en el anillo de benceno.⁴

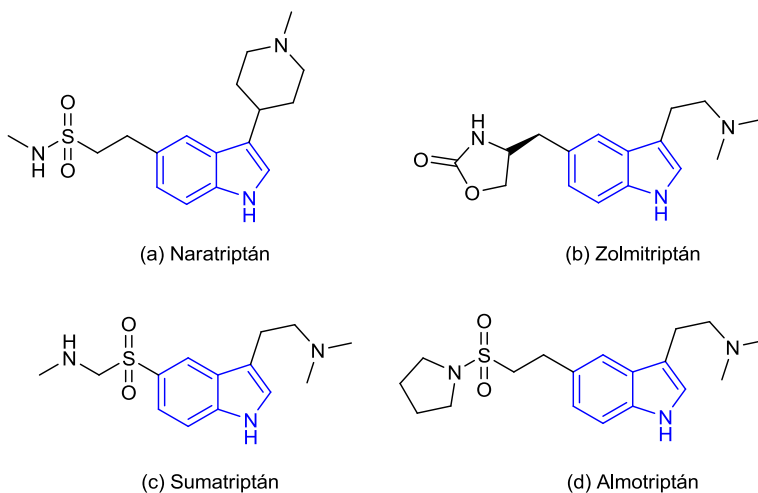


Figura II. Familia de productos farmacéuticos derivados del indol.

Por otro lado, los indoles cuyo nitrógeno pirrolidínico está alquilado presentan principalmente activación C-H en la posición C3 del anillo de pirrol (Esquema II, ruta B).^{5,6,7,8} Adicionalmente, es posible llevar a cabo la inserción en la posición C2 del anillo cuando la posición C3 está sustituida (Esquema II, ruta C), excepto cuando se emplea un catalizador

⁴ Hedley, S. J.; Ventura, D. L.; Dominiak, P. M.; Nygren, C. L.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5349.

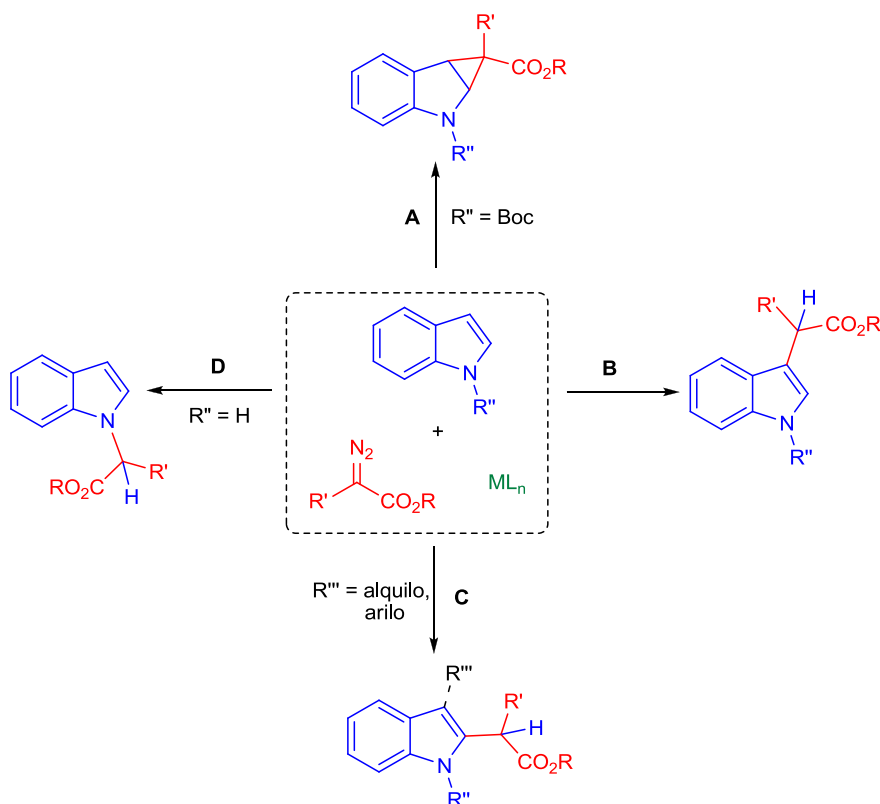
⁵ Reacciones catalizadas por Cu: (a) Jackson, R. W.; Manske, R. H. *Can. J. Res. B* **1935**, *13*, 170. (b) Zhang, X.-J.; Liu, S.-P.; Yan, M. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 716. (c) Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956. (d) Fraile, J. M.; Le Jeune, K.; Mayoral, J. A.; Ravasio, N.; Zaccheria, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4327.

⁶ Reacciones catalizadas por Rh: (a) Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247. (b) Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Babu, S. A.; Suresh, E.; Dastidar, P., *Chem. Commun.* **2002**, 824. (c) Muthusamy, S.; Gnanaprakasam, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 475. (d) DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650. (e) Goto, T.; Natori, Y.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 907. (f) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934.

⁷ Reacción catalizada por Ir: Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8331.

⁸ Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2939.

basado en rutenio que activa selectivamente esta posición.⁹ Finalmente, en el caso de indoles sin proteger, ambas funcionalizaciones en C2 y C3 han sido descritas junto con la inserción del carbeno en el enlace N-H (Esquema II ruta D).^{6a,5b-c}

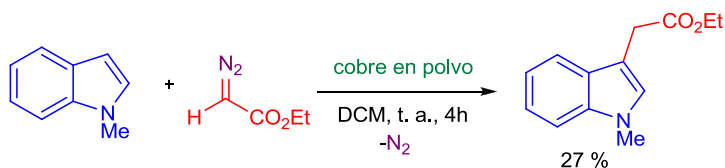


Esquema I. Funcionalización de indoles mediante transferencia de carbenos desde diazocompuestos.

El primer ejemplo de funcionalización de indoles en la posición C3 con diazocompuestos fue descrito hace casi 80 años por Jackson y colaboradores.^{5a} En este trabajo se describe la reacción entre el 1-metilindol con diazoacetato de etilo en presencia de cobre metálico en

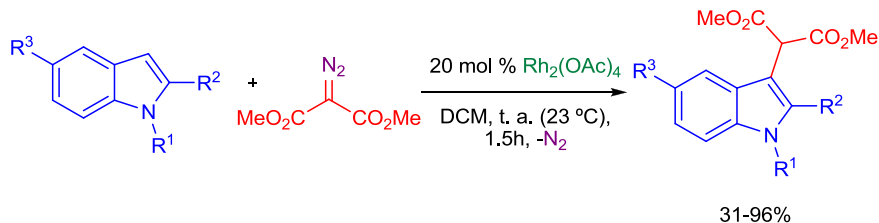
⁹ Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 604.

polvo como catalizador obteniéndose el producto de inserción con bajo rendimiento (Esquema II).



Esquema II. Reacción de EDA con el 1-metilindol catalizada por cobre en polvo.

Más recientemente, el grupo de Kerr^{6a} introdujo el uso de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador en las reacciones con diazomalonato de metilo y derivados del indol (Esquema III). Aunque los rendimientos de los productos de funcionalización en C3 se encontraban entr moderados y buenos, se hacía necesario el empleo de 20 mol% de catalizador y un gran exceso del indol (5 equivalentes) con respecto al diazocompuesto.

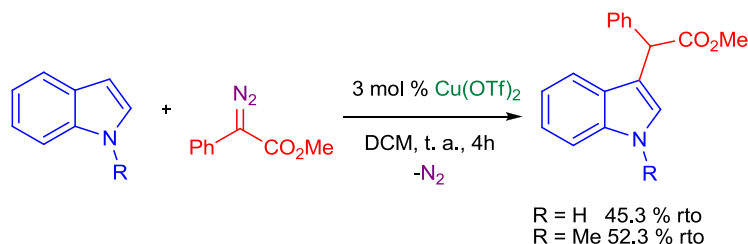


Esquema III. Funcionalización de derivados del indol con diazomalonato de metilo catalizada por rodio.

Tras este trabajo han aparecido nuevas contribuciones de funcionalización de indoles catalizadas por este metal que incluso han alcanzado la versión asimétrica de esta reacción.^{6b-f} Asimismo, la transferencia de carbenos a indoles ha sido descrita empleando InBr_3 ⁷ y $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ ⁸ como catalizadores.

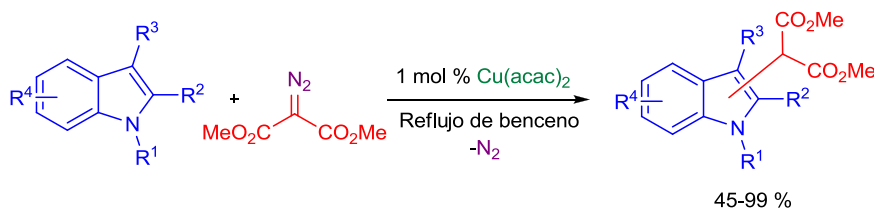
En lo que se refiere a la utilización de cobre como catalizador, el grupo de Yan^{5b} ha descrito el empleo de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en la reacción de

transferencia del carbeno desde α -fenildiazoacetato de metilo (Esquema IV). En este caso, la reacción transcurre con rendimientos moderados a temperatura ambiente empleando 3 mol% de catalizador.



Esquema IV. Funcionalización de indoles con α -fenildiazoacetato de metilo catalizada por $Cu(OTf)_2$.

Adicionalmente, Kerr y colaboradores^{5c} han desarrollado la funcionalización de derivados del indol por inserción del diazomalonato de dimetilo empleando 1 mol% de $Cu(acac)_2$, siendo necesario calentar a reflujo de benceno para obtener los productos deseados con rendimientos que varían de moderados a muy buenos (Esquema V).

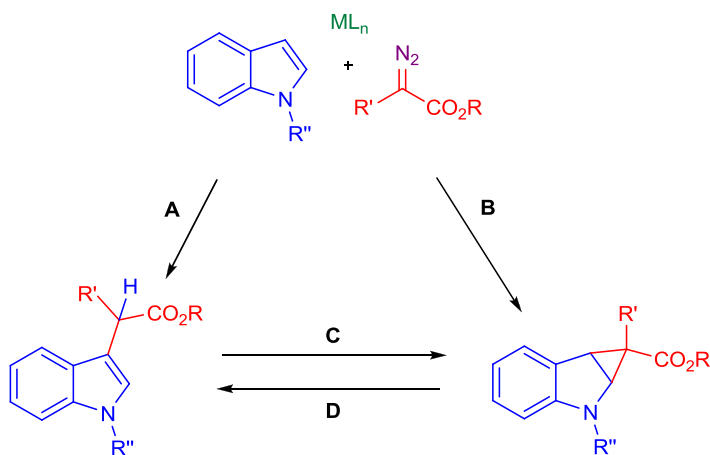


Esquema V. Funcionalización de derivados del indol por inserción del diazomalonato de dimetilo.

Muy recientemente, Fraile y colaboradores han descrito el empleo de óxido de cobre soportado en sílice como catalizador heterogéneo en la reacción de α -fenildiazoacetato de metilo con derivados del indol. Los correspondientes productos de inserción en C3 se obtuvieron con buenos

rendimientos siendo posible la reutilización del catalizador en cinco ciclos.^{5d}

Por otro lado, el mecanismo de la reacción de funcionalización de indoles empleando diazocompuestos sigue siendo tema de discusión y son pocas las propuestas mecanísticas realizadas hasta el momento apoyadas con evidencias experimentales. Algunos autores han propuesto pasos de reacción independientes para la inserción (Esquema VI A)^{8,5b,6d} o la adición (Esquema VI B) del carbeno,^{3c} basada en el ataque del fragmento metalocarbénico al sustrato. Otros han propuesto que la inserción tiene lugar previamente a la formación del anillo de ciclopropano (Esquema VI C).^{5b} Y la última propuesta mecanística se basa en la formación de un anillo de ciclopropano que tras apertura da lugar al producto de inserción (Esquema VI D).^{6a,7,9}



Esquema VI. Caminos de reacción para la formación de los compuestos de inserción y ciclopropanación.

Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en procesos de funcionalización catalítica de olefinas y de enlaces C-H mediante la metodología de transferencia de carbenos desde

diazocompuestos empleando metales del grupo 11.¹⁰ Los catalizadores empleandos en estas transformaciones contienen ligandos del tipo trispirazolilborato (Tp^x) o del tipo carbeno N-heterocíclico (NHC). Sobre la base de dicha experiencia y dado el gran interés que presentan los indoles funcionalizados, se planteó el siguiente objetivo para este Capítulo de esta Tesis Doctoral.

¹⁰ (a) Fructos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237. (b) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846. (c) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978. (d) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896. (e) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145. (f) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446.

Objetivos

◆ *Evaluar la capacidad catalítica de los complejos $Tp^xCu(NCMe)$ e $IPrCuCl$ en la funcionalización de derivados del indol mediante inserción de carbenos a partir de diazocompuestos.*



Resultados y Discusión

1. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de indoles por inserción de carbenos.

Como se ha comentado en la introducción, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha demostrado la capacidad catalítica de los complejos de cobre(I) con ligandos del tipo Tp^x (hidrotrispirazolilborato) y ligandos carbenos N-heterocíclicos (IPr) (Figura 1) en procesos de transferencia de grupos carbenos desde diazocompuestos a sustratos orgánicos saturados e insaturados.¹⁴ Por ello, se decidió evaluar la capacidad catalítica de estos complejos en la reacción de funcionalización de derivados del indol.

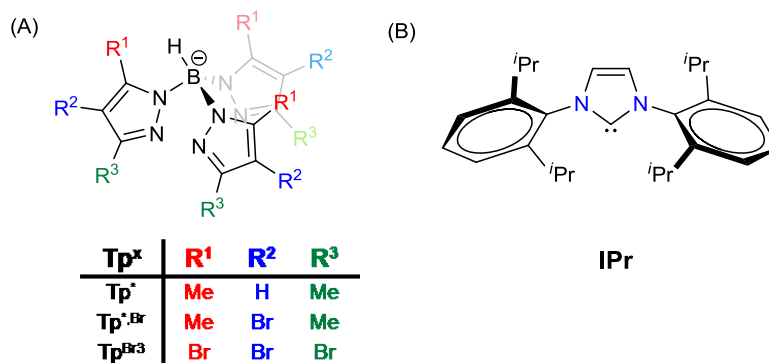
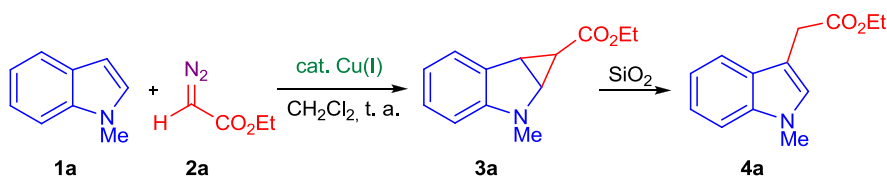


Figura 1. Ligandos (a) Tp^x y (b) IPr empleados en este estudio.

En una primera aproximación, se eligió como sistema modelo la reacción entre el 1-metilindol y el diazoacetato de etilo (EDA). Las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano a temperatura ambiente y usando un 5 mol% del correspondiente complejo de Cu(I) (Tabla 1). En todos los casos, los crudos de reacción fueron analizados por espectroscopía de RMN de protón observándose como producto mayoritario el ciclopropano derivado de la adición del grupo $:CHCO_2Et$ al anillo de pirrol (Figura 2). Este resultado resulta en cierto modo

sorprendente ya que en ninguno de los sistemas descritos anteriormente en la bibliografía se había observado la formación del anillo de ciclopropano en indoles N-metilados. Adicionalmente, en el crudo de reacción se observaron pequeñas cantidades del producto de inserción en C3 y como subproductos el fumarato y maleato de dietilo procedentes de la dimerización del EDA (Tabla 1, entrada 1-4). Asimismo, hay que destacar que cuando el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el producto **3a** se transformó limpia y cuantitativamente en el producto de inserción **4a**.

Tabla 1. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Cu(I) en la funcionalización del 1-metilindol empleando EDA.^a



Entrada	Catalizador	(mol%)	t/h	Rto. 3a (4a) /%	Rto. 4a / % ^b
1	IPrAuCl + NaBAR ₄	5	12	36 (10)	46 ^c
2	Tp [*] Cu(NCMe)	5	12	42 (6)	48 ^c
3	Tp ^{*,Br} Cu(NCMe)	5	0.42	59 (9)	68 ^c
4	Tp ^{Br³} Cu(NCMe)	5	0.02	68 (15)	79 ^c
5	Tp ^{Br³} Cu(NCMe)	1	0.25	63 (16)	79 ^c
6	Tp ^{Br³} Cu(NCMe)	1	1	83 (15)	98 ^d

^aCondiciones de reacción: 1-metilindol (1 mmol); diazoacetato de etilo (0.5 mmol); complejo de Cu(I) (0.025-0.005 mmol); CH₂Cl₂ (4 mL). ^bRendimiento aislado. ^cAdición de EDA en una sola porción. ^dAdición lenta de EDA durante 1h.

Como se muestra en la Tabla 1, el complejo Tp^{Br³}Cu(NCMe) mostró las mejores capacidades catalíticas observándose el consumo del diazocompuesto en tan solo 1 minuto de reacción y generando el producto de inserción en C3 tras el proceso de purificación con un 79% de rendimiento (Tabla 1, entrada 4). Una vez seleccionado el complejo

$Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ como el catalizador más activo para esta transformación, se optimizaron las condiciones de reacción. Se observó que era posible disminuir la cantidad de catalizador hasta 1 mol% manteniéndose el mismo rendimiento (Tabla 1, entrada 5) y que la formación de fumarato y maleato podía eliminarse mediante la adición lenta del diazocompuesto durante 1 hora empleando una jeringa de adición automática (Tabla 1 entrada 6).

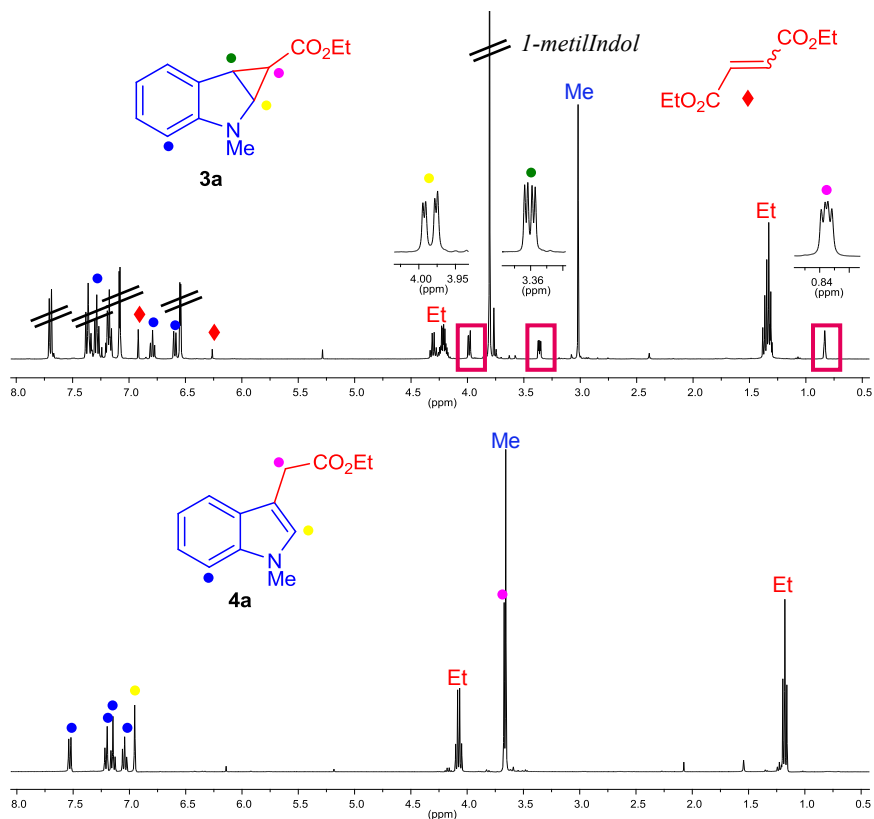
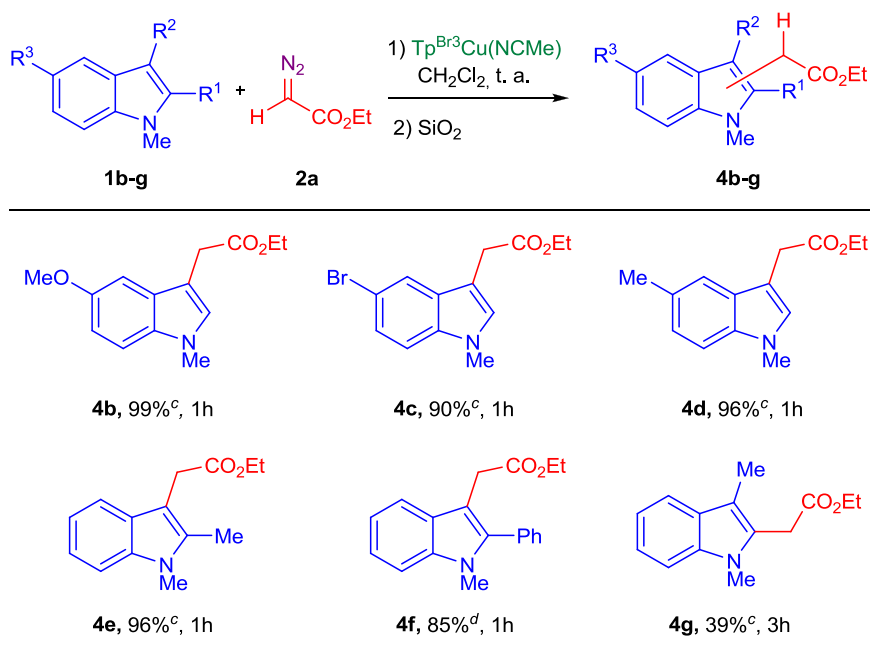


Figura 2. Arriba: Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del crudo de la reacción de 1-metilindol y diazoacetato de etilo (EDA) cuando se utiliza el $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ como catalizador. Abajo: Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del producto de apertura **4a**.

Sobre la base de las condiciones óptimas de reacción ya cocidas, se amplió el estudio de adición del EDA a diferentes derivados del indol (Tabla 2). Tal y como se ha comentado anteriormente, el producto de

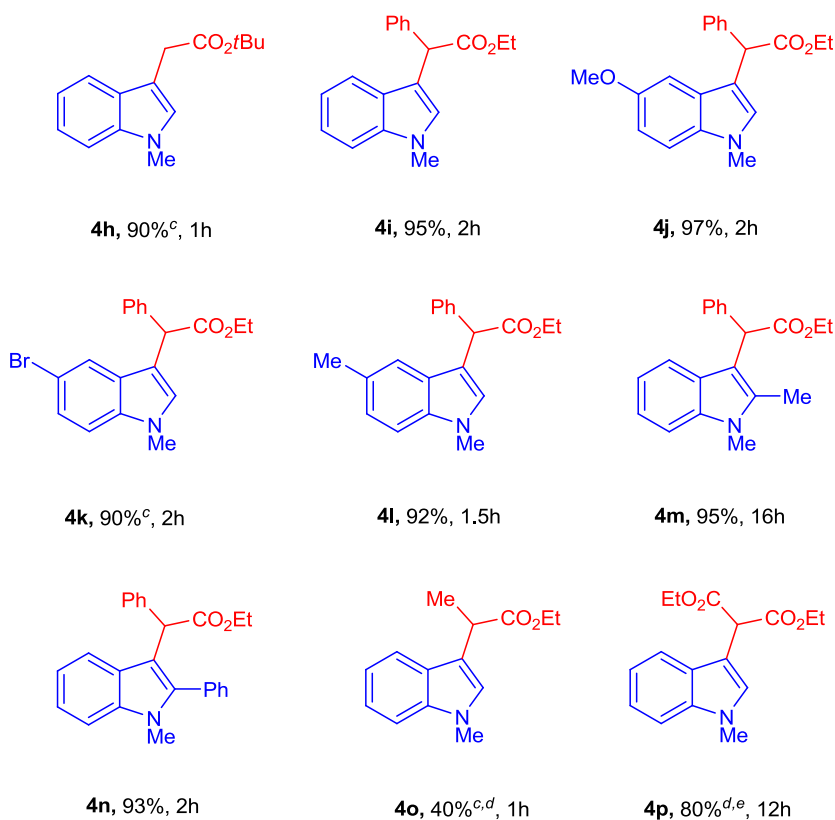
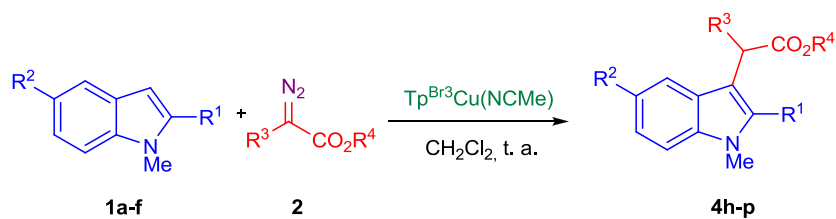
ciclopropanación fue obtenido mayoritariamente con indoles que tuvieran tanto sustituyentes electrón donadores como electrón-aceptores en el anillo de benceno. En todos los casos el producto de ciclopropanación se convirtió selectiva y cuantitativamente en el correspondiente producto de inserción en C3 tras tratamiento con gel de sílice (Tabla 2, **4b-d**). Por otro lado, cuando se emplearon indoles con sustituyentes en C2 y C3, los intermedios ciclopropilos no se observaron en el crudo de reacción. Así, la reacción con indoles sustituidos en C2 con un metilo o incluso con un grupo fenilo condujo a los correspondientes productos de inserción en C3 con un 96% y 85% de rendimiento, respectivamente (**4e-f**). En el caso del indol sustituido en C3 se obtuvo el producto correspondiente a la inserción en la posición 2 (**4g**) con rendimiento moderado tras 3 horas de reacción.

Tabla 2. Funcionalización de derivados del 1-metilindol con EDA catalizada por $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.^{a,b}



^aCondiciones de reacción: Indol (1 mmol), diazoacetato de etilo (0.5 mmol), 1 mol% $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$, CH_2Cl_2 (4 mL) a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cAdición lenta de EDA durante 1 h. ^dAdición lenta de EDA durante 2 h.

Tabla 3. Funcionalización de derivados del 1-metilindol con otros diazocompuestos catalizada por $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.^{a,b}



^aCondiciones de Reacción: Indol (1 mmol), diazocompuesto (0.5 mmol), 1 mol% $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$, CH_2Cl_2 (4 mL) a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cAdición lenta del diazocompuesto durante 1 h. ^dReacción a 40 °C. ^e2 mol% de $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.

Adicionalmente se llevó a cabo un estudio con diferentes diazocompuestos, distintos del EDA. Así, el diazoacetato de *tert*-butilo,

que presenta mayor impedimento estérico, mostró muy buena reactividad siendo posible detectar el producto de ciclopropanación y su conversión en el de apertura con un 90% de rendimiento (Tabla 3, **4h**). Por otro lado, cuando se utilizó el α -fenildiazoacetato de etilo con diferentes indoles sustituidos, los correspondientes productos de inserción en C3 se obtuvieron con excelentes rendimientos en tan solo dos horas de reacción (Tabla 3, **4i-n**). En este caso, los estudios de RMN llevados a cabo al final de la reacción mostraron la formación exclusiva de estos productos únicamente, sin que se observaran los productos de ciclopropanación. Sin embargo, cuando se utilizó el complejo $Tp^*Cu(NCMe)$ como catalizador, que es menos activo para esta transformación como se aprecia en la Tabla 1, se pudo observar por RMN la formación de pequeñas cantidades del producto de ciclopropanación, lo que demuestra que esta especie es un intermedio en la formación del producto de inserción en C3 (Figura 3).

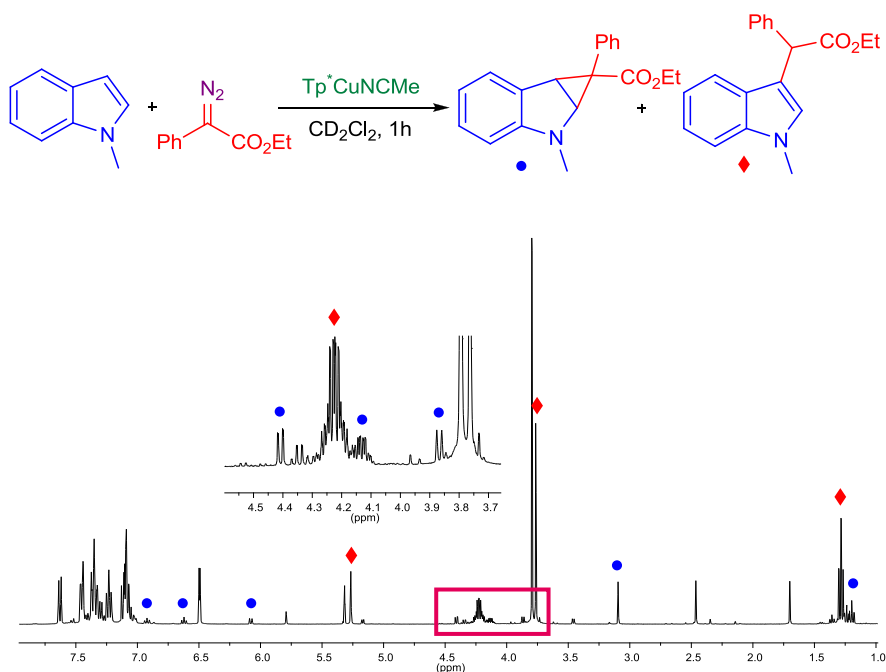


Figura 3. Espectro de RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz) de la reacción del α -fenildiazoacetato de etilo con 1-metilindol catalizada por $Tp^*Cu(NCMe)$.

Por el contrario, cuando se llevó a cabo la reacción con el α -metildiazoacetato de etilo se observó que el producto de ciclopropanación era muy estable y prácticamente aparece inalterado tras la columna cromatográfica en gel de sílice. La transformación en el producto de inserción en C3 (Tabla 3, **4o**) se consiguió mediante agitación del crudo de reacción durante 30 minutos con gel de sílice (600 mg de gel de sílice por cada 0.5 mmol de diazocompuesto, Figura 4). Finalmente, el diazomalonato de dietilo mostró ser el diazocompuesto menos reactivo siendo necesario llevar a cabo la reacción empleando un 2 mol% de catalizador a 40 °C durante 12 horas para obtener el producto **4p** con un 80% de rendimiento.

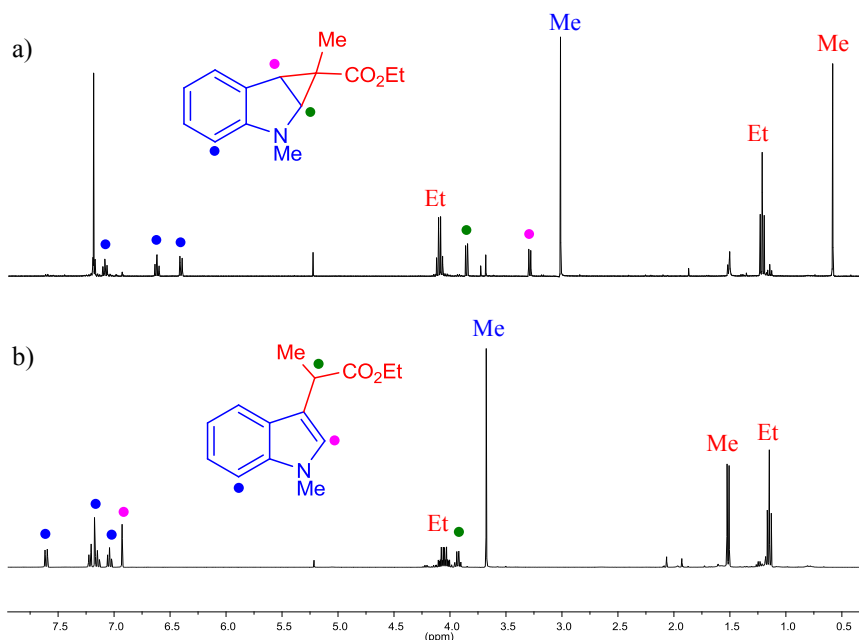


Figura 4. a) Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) del ciclopropano generado con MEDA y el 1-metilindol tras purificación por columna. b) Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) del producto de inserción en C3 tras adicionar al crudo de reacción SiO₂.

También se ha estudiado la reacción de funcionalización del indol sin proteger con EDA y α -fenildiazoacetato de etilo. La reacción con el EDA se llevó a cabo empleando las condiciones antes comentadas con el 1-metilindol (1 mmol de indol, 0.5 mmol de EDA y 1 mol% de catalizador). El espectro de ^1H RMN del crudo de reacción mostró la formación de una mezcla de tres productos. Aunque algunas de las señales podrían ser atribuidas a la formación de anillos de ciclopropano, la complejidad de la mezcla impidió realizar una caracterización espectroscópica completa. Sin embargo, tras tratamiento con gel de sílice y posterior purificación en columna cromatográfica se obtuvieron los compuestos **4q-s** con un 73, 9 y 15 % de rendimiento, respectivamente (Figura 5). Conviene comentar que no se observó ninguna diferencia cuando la reacción se llevó a cabo con cantidades equimoleculares de indol y EDA.

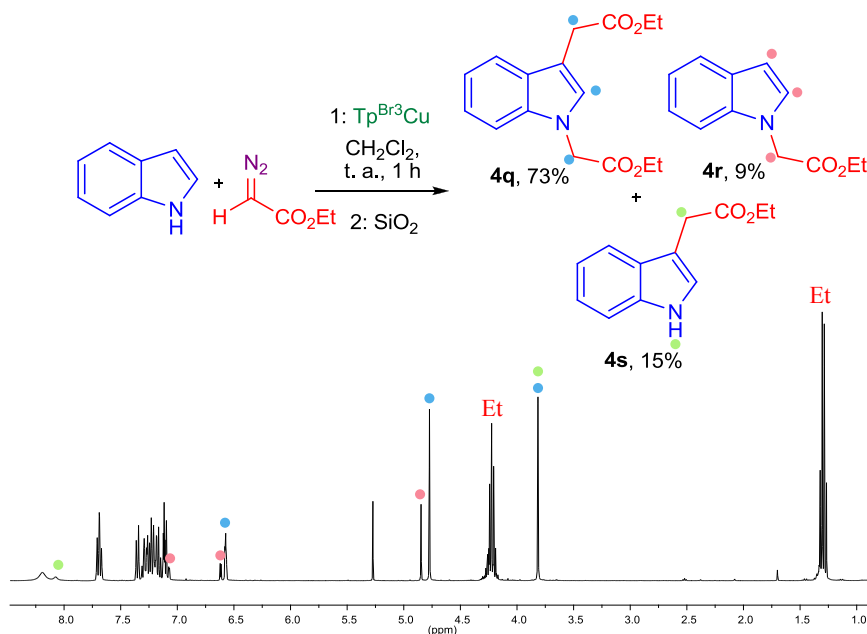


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del crudo de reacción del indol con EDA tras purificación cromatográfica en gel de sílice.

Por último, se llevó a cabo la reacción empleando el α -fenildiazoacetato de etilo. Cuando la adición de este diazocompuesto se

realizó en una sola porción, se obtuvo una mezcla de los productos de inserción en C-3 (**4t**) y N-H (**4u**) con rendimientos del 50 y 40%, respectivamente. Sin embargo, cuando hizo mediante la adición lenta del diazocompuesto durante 2 horas se consiguió aumentar la selectividad de la reacción obteniéndose los compuestos **4t** y **4u** con un 62 y 28% de rendimiento, respectivamente (Figura 6). La inserción de carbenos en los enlaces N-H catalizada por estos complejos ya había sido observada previamente con aminas en nuestro grupo de investigación.¹¹

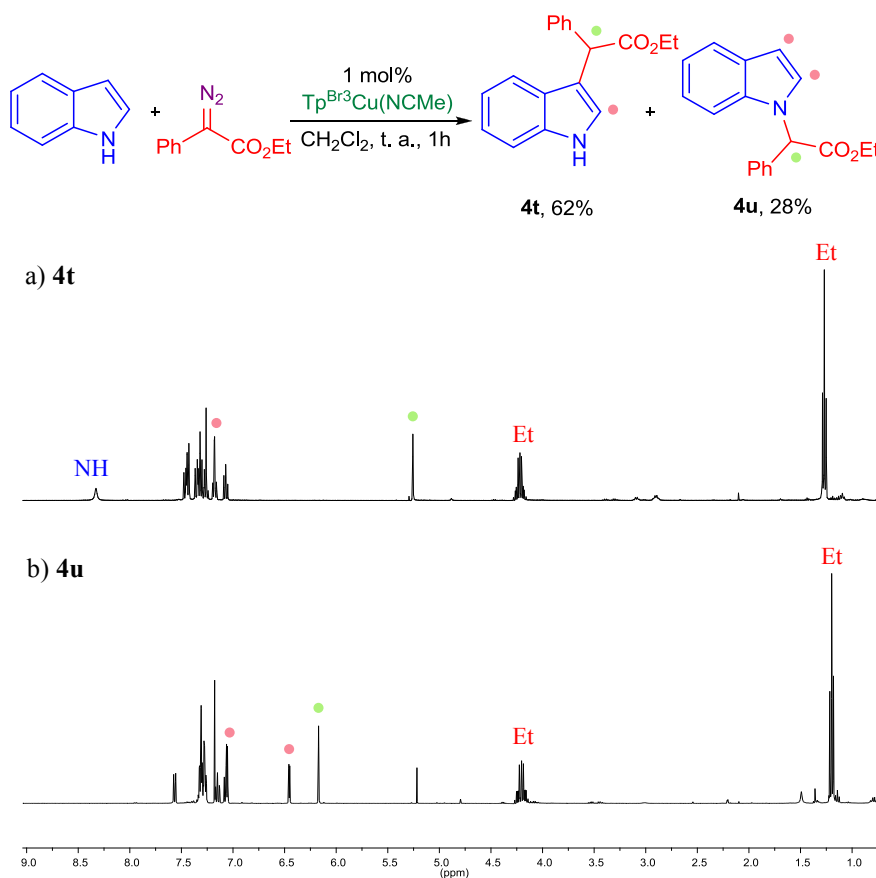
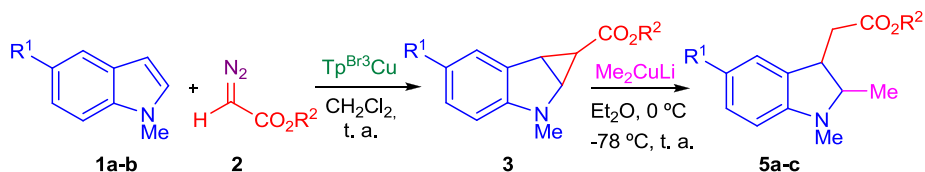


Figura 6. a) Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) del producto de inserción en la posición C3 del indol. b) Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) del producto de inserción en el enlace N-H del indol.

¹¹ Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998.

Como continuación de este estudio y dado que la reacción de funcionalización de los indoles transcurre a través de un intermedio ciclopropano, se ha intentado desarrollar una metodología para llevar a cabo selectivamente la apertura de dicho intermedio cíclico. De este modo se conseguiría la funcionalización de las posiciones C2 y C3 del indol generando indolinas, que son estructuras presentes en un gran número de productos naturales y en compuestos no naturales con actividad biológica.¹² Para realizar esta doble funcionalización, y una vez generado el ciclopropano, se procedió a la reacción de apertura del mismo adicionando un nucleófilo al crudo de reacción.

Tabla 4. Apertura del ciclopropano con Me_2CuLi .^a



Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rto. /% ^b	d. r. /%
1	H	Et	5a	89	52:48
2	H	^t Bu	5b	81	70:30
3	OMe	Et	5c	92	57:43

^aCondiciones de Reacción: Indol (1 mmol), 1 mol% $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, CH_2Cl_2 (4 mL) adición lenta del diazocompuesto (0.5 mmol) durante 1h a temperatura ambiente. CuI (0.539 mmol), Et_2O (3 mL) y MeLi (1.078 mmol, 1.6 M en éter) a 0 °C durante 5 minutos. ^bRendimiento aislado.

Tras ensayar diferentes reactivos de carácter nucleofílico se observó que el Me_2CuLi era capaz de llevar a cabo la apertura en condiciones suaves y con excelentes rendimientos (Tabla 4).¹³ La apertura se llevó a cabo adicionando el crudo de la reacción de adición del diazocompuesto al

¹² (a) Gueritte, F.; Fahy, J. In *Anticancer Agents from Natural Products*; Cragg, G. M., Kingston, D. G. I., Newman, D. J., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2005. (b) Nicolaou, K. C.; Roecker, A. J.; Pfefferkorn, J. A.; Cao, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2966.

¹³ Casey, C. P.; Cesa, M. C.; Shusterman, A. J. *Organometallics* **2012**, *31*, 7849.

indol disuelto en éter a una disolución del Me_2CuLi preparado *in situ*¹⁴ en el mismo disolvente. La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se enfrió a -78 °C. Seguidamente se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante 4 horas. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener los productos **5a-c** con excelentes rendimientos aunque baja relación diastereomérica (Tabla 4). Únicamente cuando se utilizó un diazocompuesto con un grupo voluminoso como es el diazoacetato de *tert*-butilo (Tabla 4, entrada 2) la relación diastereomérica aumentó a un 70:30 (Figura 7).

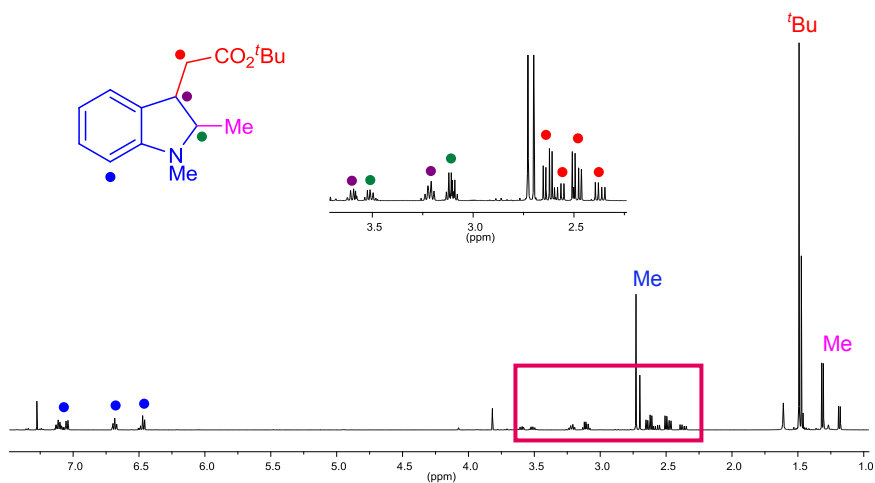


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **5b**.

2. Estudio mecanístico de la reacción de funcionalización de enlaces C-H de indoles.

Como se ha comentado en la Introducción, a pesar del gran número de sistemas catalíticos descritos hasta la fecha, son pocas las propuestas mecanísticas realizadas hasta el momento apoyadas con evidencias experimentales. Por este motivo se han realizado algunos experimentos encaminados a elucidar el mecanismo que rige la reacción catalizada por

¹⁴ Bertz, S. H.; Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. J.; Snyder, J. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 1213.

los complejos $\text{Tp}^{\text{X}}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Tal y como se ha comentado anteriormente, en las reacciones de inserción de EDA y α -metildiazoacetato de etilo se observaron, en el experimento de ^1H RMN del crudo de reacción, la formación del correspondiente producto de ciclopropanación. Este hecho indica que la ruta B-D del Esquema VI de la Introducción de este Capítulo es la que parecen seguir las reacciones catalizadas por $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Con la finalidad de explicar cómo ocurre el paso de apertura del anillo de ciclopropano se llevaron a cabo diferentes experimentos de deutерación. Por un lado, se preparó el 3-deutero-1-metilindol, mediante pequeñas modificaciones del procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁵ para comprobar si tiene lugar migración del protón desde la posición C3 del indol a la posición α del éster durante el paso de apertura. La reacción se realizó con EDA y se observó, como era de esperar, el producto de ciclopropanación deutерado en la posición 3 del indol. Sin embargo, no se observó ningún átomo de deutерio en el producto final de inserción en C-3 (Figura 8).

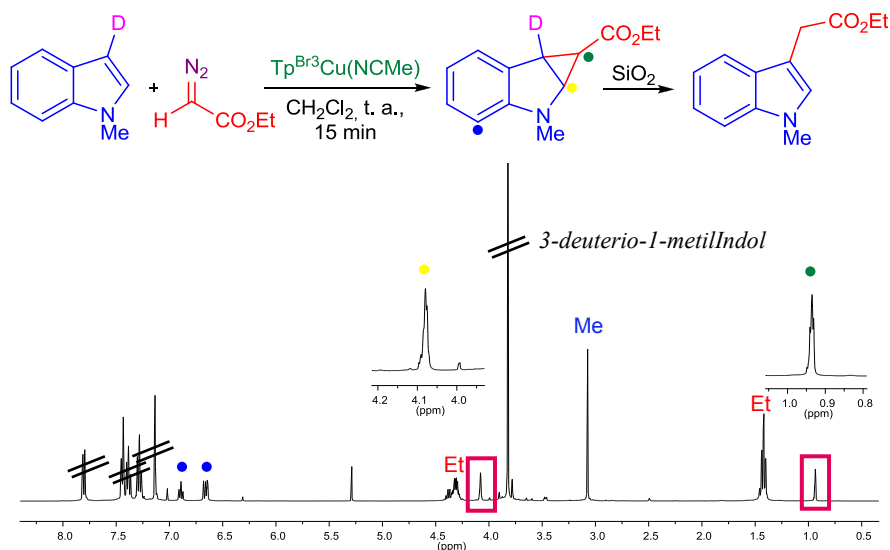


Figura 8. Reacción del 3-deuterio-1-metilindol con EDA para generar el ciclopropano.

¹⁵ Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324.

Para confirmar la hipótesis de que el protón en posición α del éster en el producto final proviene del medio de reacción, se realizó un segundo experimento en el que la apertura del anillo de ciclopropilindol se llevó a cabo en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua deuterada en presencia de cantidades catalíticas de ácido clorhídrico. Tras 30 minutos de agitación y posterior purificación por cromatografía de gel de sílice, se obtuvo de manera selectiva el producto deuterado en la posición α al éster (Figura 9).

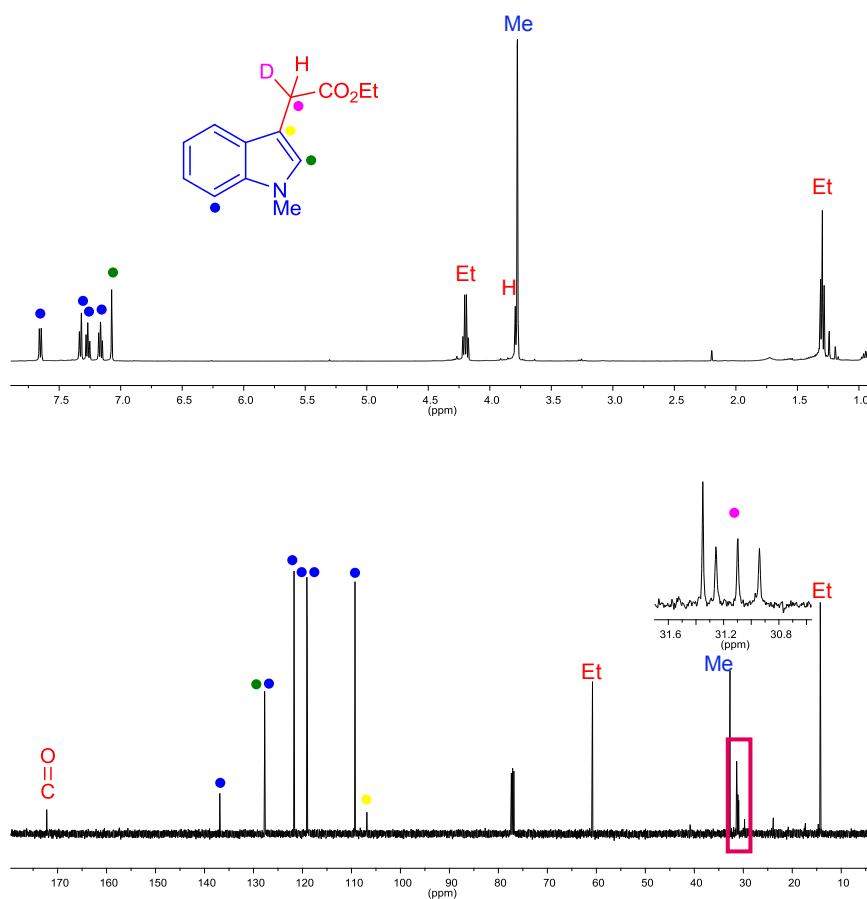
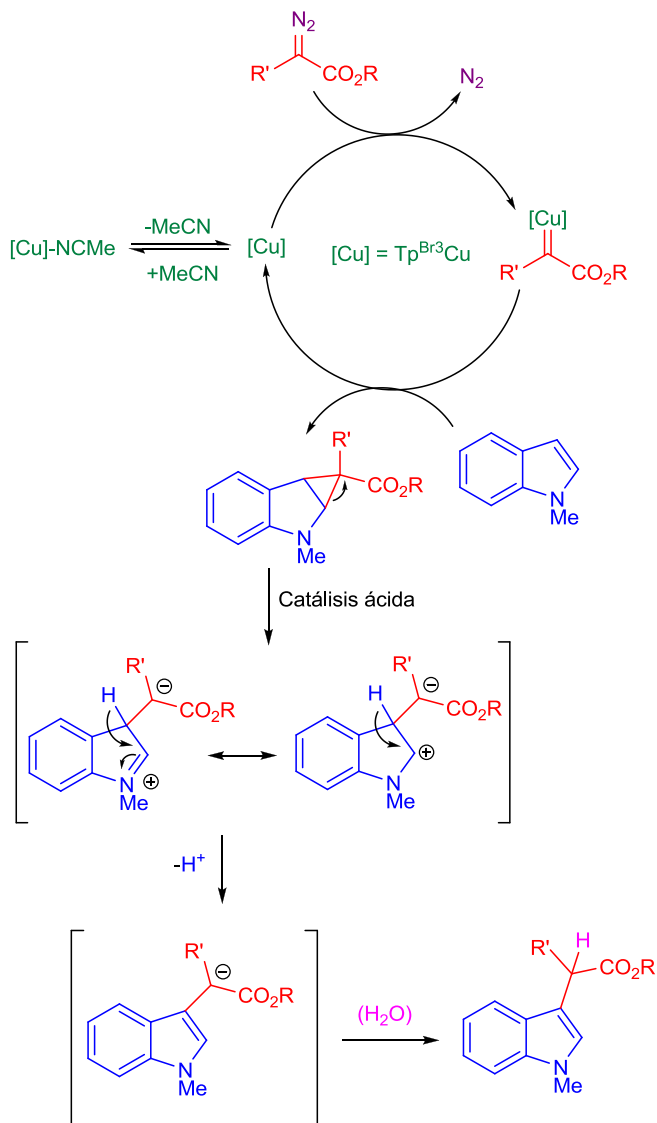


Figura 9. Arriba: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del producto de apertura con deuterio. Abajo: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 500 MHz) donde se observa el triplete debido al acoplamiento del carbono con el deuterio.

Con toda esta información, el mecanismo que se propone para la reacción de inserción de diazocompuestos a indoles catalizada por $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$ es el que se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo propuesto para la reacción de funcionalización de indoles por inserción de carbenos catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

En el primer paso ocurre la descomposición del diazocompuesto por el complejo metálico para generar el metalacarbeno. Seguidamente, el metalacarbeno reacciona con el indol para formar el ciclopropano en el anillo de pirrol y liberar el catalizador. En presencia de un catalizador ácido, en este caso gel de sílice, el ciclopropano sufre la reacción de apertura generando un intermedio zwitteriónico. La posterior eliminación del protón en posición C3 y consiguiente transferencia de un protón desde el medio a la posición α del éster darían el producto de inserción. Este mecanismo también explica la escasa estabilidad que presenta el producto de ciclopropanación cuando se utilizan el α -fenildiazoacetato de etilo y el diazomalonato de etilo. En estos casos, el intermedio zwitteriónico está estabilizado por el grupo electrón atractor, fenilo o CO_2Et , haciendo posible que la apertura del anillo esté favorecida y el propio centro metálico de cobre, que es un ácido de Lewis, puede inducir la misma. Esta estabilización no es posible con el diazoacetato de etilo ni con el α -metildiazoacetato de etilo de modo que la reacción de apertura necesita catálisis ácida para que ocurra.

Valoración de este Apartado

♠ *Los complejos $Tp^xCu(NCMe)$ catalizan de manera eficiente la inserción de carbenos, a partir de diazocompuestos, en enlaces C-H de derivados del indol, siendo el complejo $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ el mejor catalizador para esta transformación.*

♠ *Estos resultados son mejores que los obtenidos con complejos de Cu(II), In(III), Fe (II) y comparables a los obtenidos con catalizadores de Rh(II).*

♠ *Los productos se obtienen con muy buenos rendimientos empleando 1 mol% de catalizador y cortos tiempos de reacción.*

♠ *Se ha demostrado que el mecanismo de la reacción tiene lugar mediante la ciclopropanación del doble enlace del indol y posterior apertura del anillo.*

♠ *A partir de la apertura de los intermedios de ciclopropanos con un nucleófilo, como es Me_2CuLi , se ha conseguido funcionalizar el indol en las posiciones C3 y C2 con muy buenos rendimientos.*

Métodos Experimentales



1. Materiales e Instrumentación

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, usando las técnicas de Schlenk o bien utilizando una cámara inerte MBRAUN-UNILAB. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso. Los reactivos utilizados se adquirieron en Aldrich y Alfa-Aesar y se emplearon sin ninguna purificación previa. Los ligandos tris(pirazolil)borato (Tp^x),¹⁶ los correspondientes complejos de cobre(I) (Tp^xCuPF_6),¹⁷ el complejo IPrCuCl ,¹⁸ NaBAr'_4 ,¹⁹ los indoles **1b-g**,²⁰ el α -fenildiazoacetato de etilo,²¹ el α -metildiazoacetato de etilo²² y el diazomalonato de dietilo²³ se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizaron en espectrómetros Varian Mercury 400 MHz y Varian Premium Shielded 500 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Para las asignaciones de las señales se llevaron a cabo experimentos de dos dimensiones como g-COSY y g-HSQC. Los espectros de IR fueron registrados en un

¹⁶ (a) S. Trofimenko in *Scorpionates, The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*; Imperial College Press: London, 1999. (b) C. Pettinari in *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*; Imperial College Press; River Edge NJ 2008.

¹⁷ (a) Mealli, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711. (b) Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G. Jr.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408. (c) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428.

¹⁸ (a) de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2005**, *24*, 2411. (b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics*, **2007**, *26*, 4704.

¹⁹ Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe, A. F. *Organometallics*, **1992**, *11*, 3920.

²⁰ Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956.

²¹ Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.

²² Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.

²³ Gibe, R.; Kerr, M. A., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247.

espectrofotómetro varian FTS1000, Serie Scimitar. Los análisis elementales se realizaron en el analizador elemental Perking Elmer 2400 serie y la espectrometría de masas de alta resolución en el Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla.

2. Procedimiento general para las reacciones de funcionalización de indoles con diazocompuestos empleando $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador.

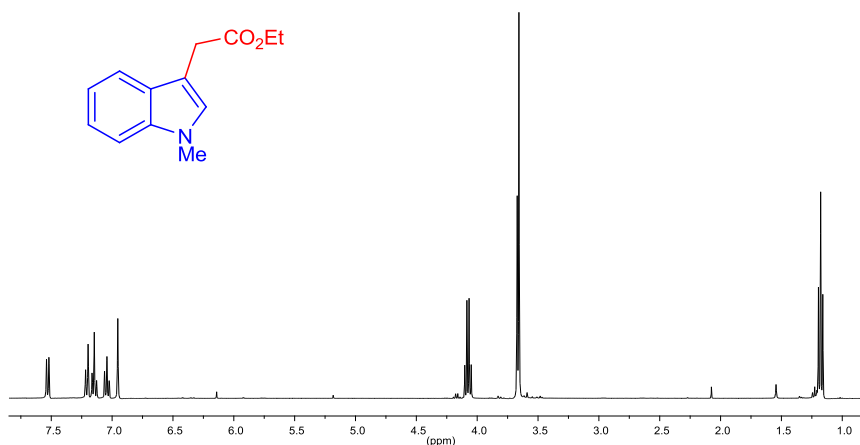
En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0.01-0.02 mmoles de catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en 4 mL de diclorometano. A continuación, se adicionaron 1 mmol del indol y 0.5 mmoles del diazocompuesto. La adición de este último se llevó a cabo utilizando una jeringa automática de adición lenta en el caso del EDA, del diazoacetato de *tert*-butilo y el α -metildiazoacetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o 40 °C, según el caso, hasta consumir el diazocompuesto. Una vez completada la reacción, los volátiles se evaporaron a vacío. En el caso de la reacción con α -metildiazoacetato de etilo, se añadió 600 mg de gel de sílice, se agitó durante 30 minutos y posteriormente los volátiles se evaporaron a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice y utilizando éter dietílico:éter de petróleo 1:7 con 1% de Et_3N como eluyente.

2.1. Caracterización de los productos obtenidos.

2-(1-metilindol-3-il)acetato de etilo (4a)⁴

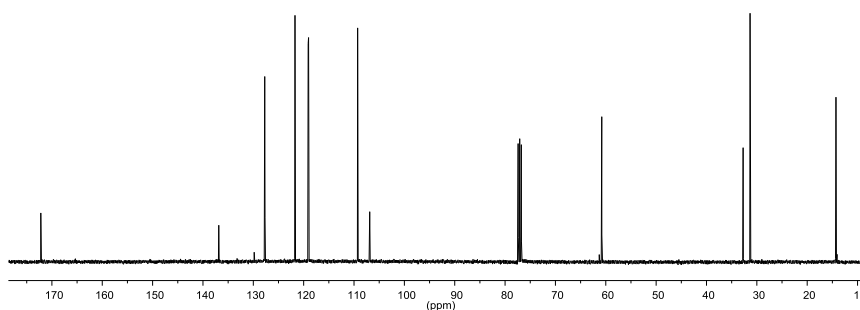
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.11$). Rendimiento: 106.3 mg, 98%.

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



δ 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH arom.), 6.95 (s, 1H, NCH), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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

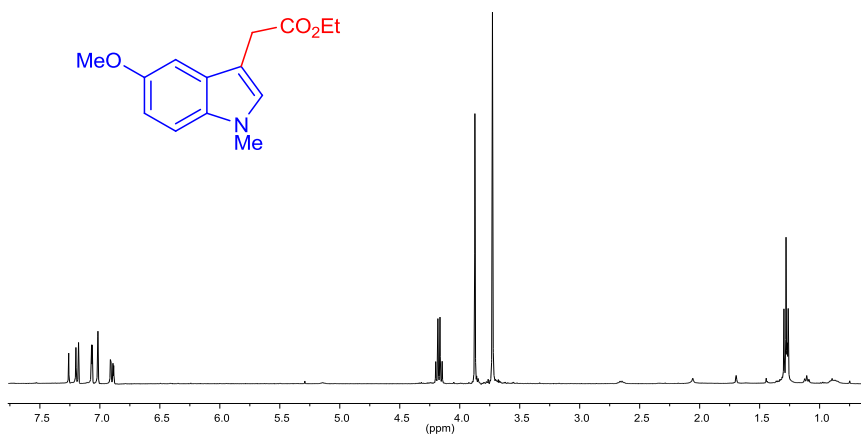


δ 172.2 (C=O), 136.9 (C arom.), 127.7 (NCH), 127.7 (C arom.), 121.7 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 119.0 (CH arom.), 109.3 (CH arom.), 106.9 (NCHCCH₂), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.7 (NCH_3), 31.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

2-(5-metoxi-1-metilindol-3-il)acetato de etilo (4b)

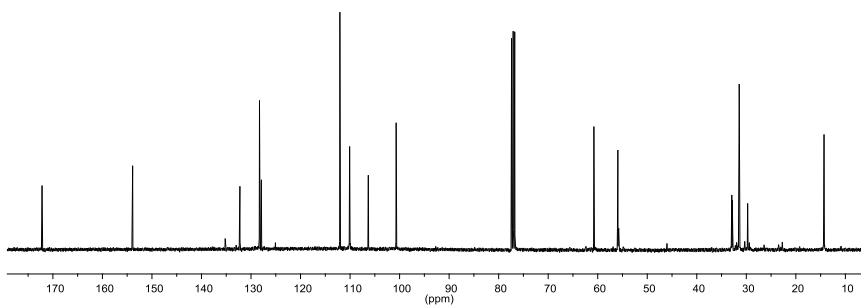
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.12$). Rendimiento: 122.4 mg, 99 %.

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



δ 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (s, 1H, CH arom.), 7.02 (s, 1H, NCH), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH arom.), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 5H, NCH_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 172.2 ($\text{C}=\text{O}$), 153.9 (C arom.), 132.2 (C arom.), 128.3 (NCH), 127.9 (C arom.), 112.1 (CH arom.), 110.1 (CH arom.), 106.3 (NCHCCH₂CO₂Et),

100.7 (CH arom.), 60.8 (CO₂CH₂CH₃), 55.9 (OCH₃), 32.9 (NCH₃), 31.4 (CH₂CO₂Et), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

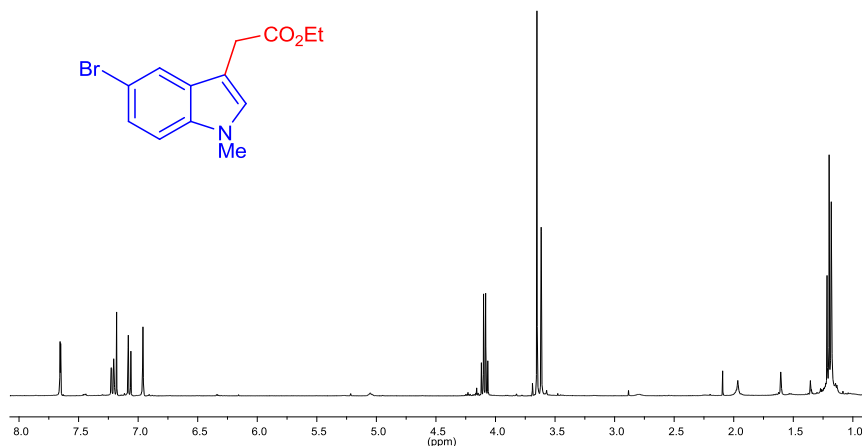
IR (nujol, cm⁻¹) 2924, 1736, 1621, 1578, 1488, 1457, 1373, 1258, 1225, 1143, 1058, 1032, 792.

HRMS calculado para C₁₄H₁₇NO₃: 247.1209. Experimental: 247.1208 [M]⁺.

2-(5-bromo-1-metilindol-3-il)acetato de etilo (4c)

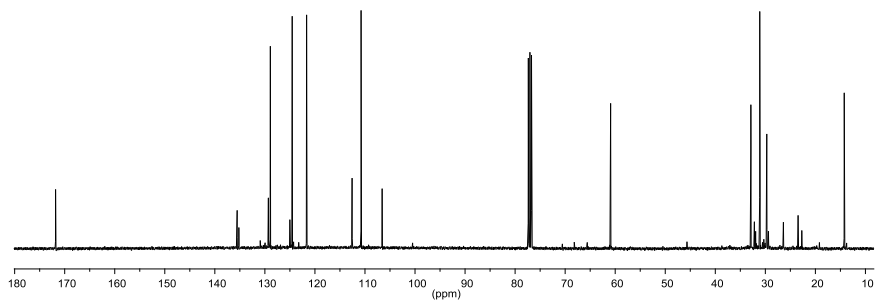
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (R_f = 0.11). Rendimiento: 133.3 mg, 90 %.

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



δ 7.66 (s, 1H, CH arom.), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH arom.), 6.96 (s, 1H, NCH), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.65 (s, 3H, NCH₃), 3.62 (s, 2H, CH₂CO₂Et), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 171.8 (C=O), 135.5 (C arom.), 129.3 (C arom.), 128.9 (NCH), 124.5 (CH arom.), 121.7 (CH arom.), 112.6 (C arom.), 110.8 (CH arom.), 106.6 (NCHCCH₂CO₂Et), 60.9 (CO₂CH₂CH₃), 32.9 (NCH₃), 31.1 (CH₂CO₂Et), 14.2 (CO₂CH₂CH₃).

IR (nujol, cm^{-1}) 2922, 2854, 1739, 1647, 1615, 1459, 1374, 1258, 1153, 1033, 789, 727.

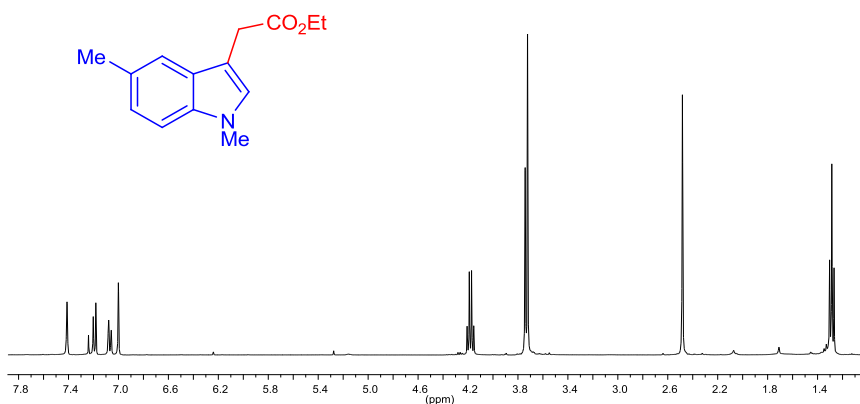
HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2^{79}\text{Br}$: 295.0211. Experimental: 295.0208 $[\text{M}]^+$.

HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2^{81}\text{Br}$: 297.0195. Experimental: 297.0187 $[\text{M}]^+$.

2-(1,5-dimetilindol-3-il)acetato de etilo (4d)

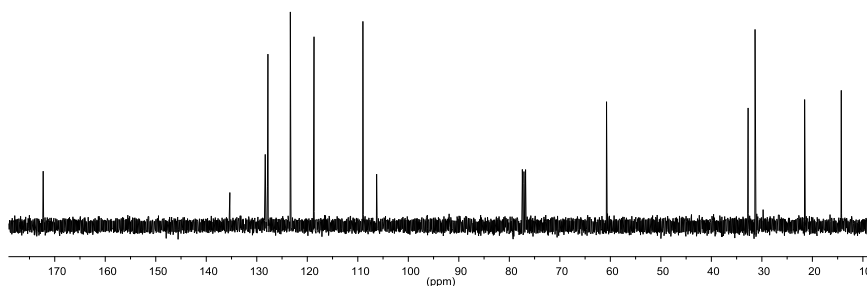
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.10$). Rendimiento: 111 mg, 96 %.

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



δ 7.41 (s, 1H, CH arom.), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH arom.), 7.00 (s, 1H, NCH), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 2.48 (s, 3H, CCH_3), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 172.3 (C=O), 135.3 (C arom.), 128.3 (C arom.), 127.9 (C arom.), 127.8 (NCH), 123.4 (CH arom.), 118.7 (CH arom.), 108.9 (CH arom.), 106.3 (NCHCCH₂CO₂Et), 60.8 (CO₂CH₂CH₃), 32.7 (NCH₃), 31.3 (CH₂CO₂Et), 21.5 (CCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

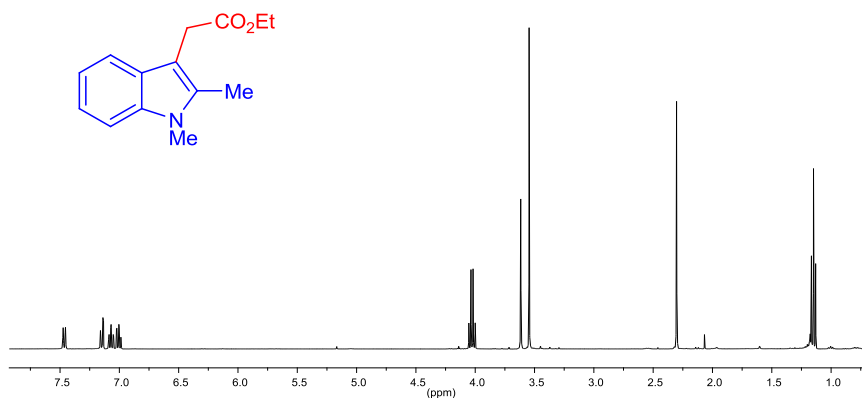
IR (nujol, cm^{-1}) 2922, 2855, 1736, 1620, 1458, 1376, 1149, 1033, 786.

HRMS calculado para $C_{14}H_{17}NO_2$: 231.1261. Experimental: 231.1259 $[M]^+$.

2-(1,2-dimetilindol-3-il)acetato de etilo (4e)⁴

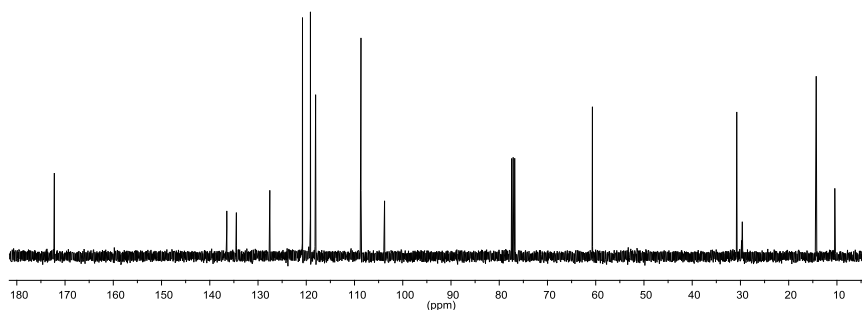
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.14$). Rendimiento: 111 mg, 96 %.

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



δ 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.62 (s, 2H, CH_2CO_2Et), 3.55 (s, 3H, NCH_3), 2.30 (s, 3H, CCH_3), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$).

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



δ 172.2 (C=O), 136.5 (C arom.), 134.5 (CCH₃), 127.6 (C arom.), 120.8 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 118.1 (CH arom.), 108.7 (CH arom.), 103.8 (CH₃CCCH₂CO₂Et), 60.7 (CO₂CH₂CH₃), 30.8 (CH₂CO₂Et), 29.6 (NCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃), 10.4 (CCH₃).

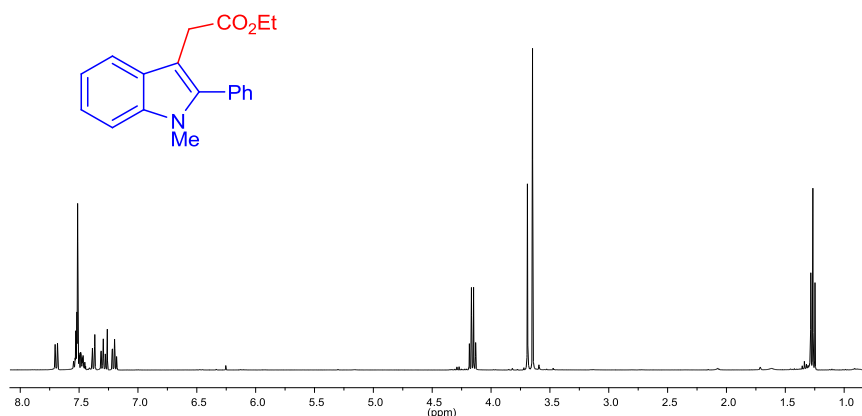
IR (nujol, cm⁻¹) 2922, 2854, 1737, 1615, 1564, 1460, 1371, 1261, 1154, 1034, 738.

HRMS calculado para C₁₄H₁₇NO₂: 231.1257. Experimental: 231.1259 [M]⁺.

2-(2-fenil-1-metilindol-3-il)acetato de etilo (4f)

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (R_f = 0.26). Rendimiento: 124.7 mg, 85 %.

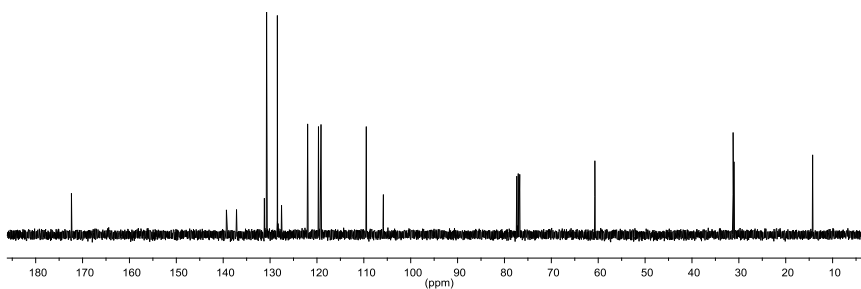
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):



δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.55-7.44 (m, 5H, CH arom.), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.69 (s,

2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 172.4 (C=O), 139.3 (C arom.), 137.2 (C arom.), 131.2 (CPh), 130.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 127.6 (C arom.), 122.0 (CH arom.), 119.7 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 109.5 (CH arom.), 105.8 (PhCCCH₂CO₂Et), 60.7 (CO₂CH₂CH₃), 31.2 (NCH₃), 31.0 (CH₂CO₂Et), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

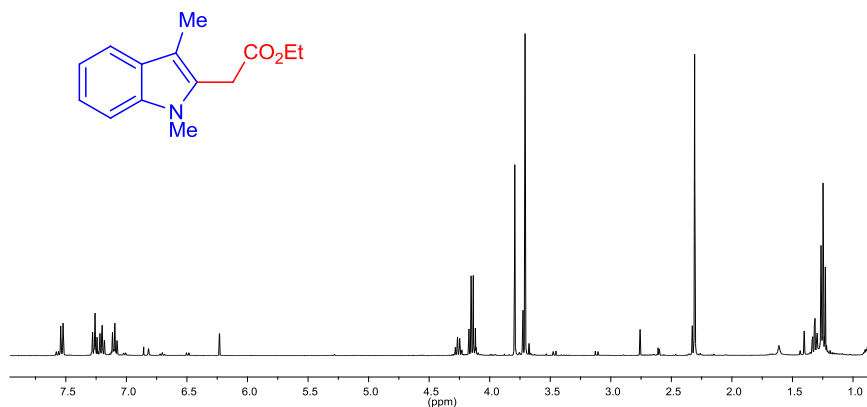
IR (nujol, cm^{-1}) 3052, 2924, 1735, 1605, 1463, 1367, 1265, 1153, 1010917, 807, 739, 703.

HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 293.1417. Experimental: 293.1416 $[\text{M}]^+$.

2-(1,3-dimetilindol-2-il)acetato de etilo (4g)

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.14$). Rendimiento: 46 mg, 40%.

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

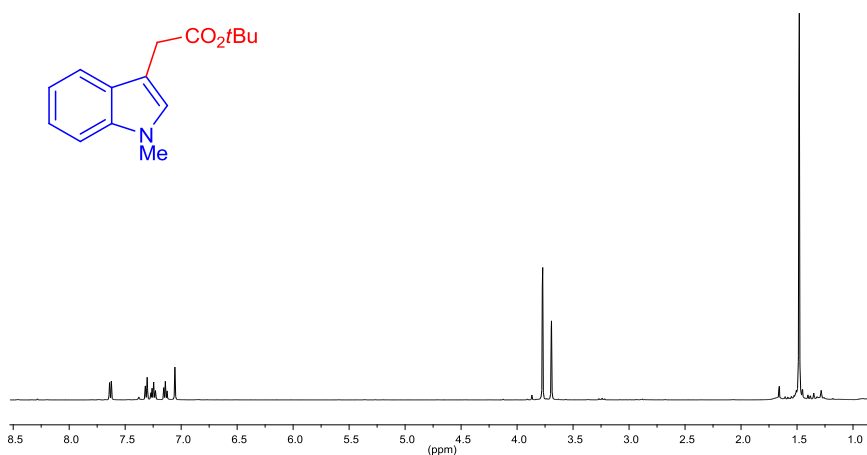


δ 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH arom.), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH arom.), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH arom.), 4.14 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.79 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 2.30 (s, 3H, CCH_3), 1.25 (t, $J = 6.72$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

2-(1-metilindol-3-il)acetato de *tert*-butilo (4h)

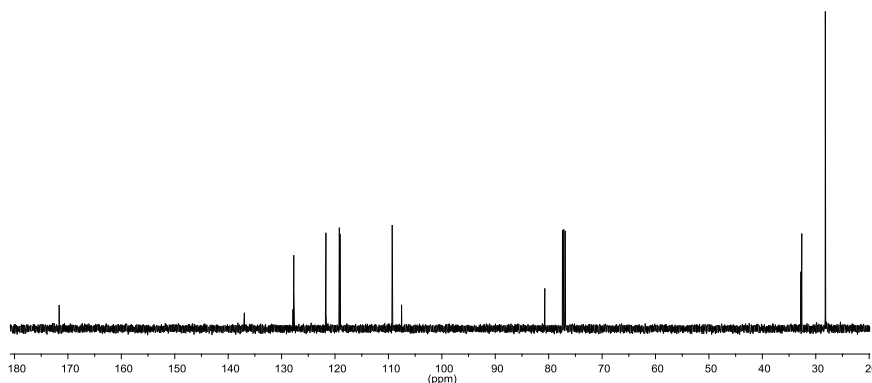
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.17$). Rendimiento: 110.4 mg, 90%.

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):



δ 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH arom.), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH arom.), 7.02 (s, 1H, NCH), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s, 2H, CH₂CO₂^tBu), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (125 MHz, CDCl₃):



δ 171.6 (C=O), 136.9 (C arom.), 127.9 (C arom.), 127.7 (NCH), 121.7 (CH arom.), 119.2 (CH arom.), 119.0 (CH arom.), 109.3 (CH arom.), 107.5 (NCHCCH₂CO₂^tBu), 80.7 [CO₂C(CH₃)₃], 32.8 (NCH₃), 32.6 (CH₂CO₂^tBu), 28.2 [CO₂C(CH₃)₃].

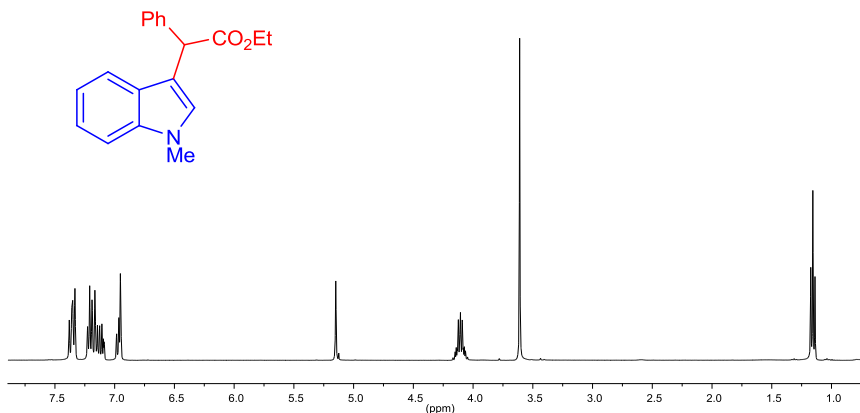
IR (nujol, cm⁻¹) 3052, 2925, 1732, 1615, 1461, 1371, 1331, 1258, 1142, 1015, 950, 739.

HRMS calculado para C₁₅H₁₉NO₂: 245.1414. Experimental: 245.1416 [M]⁺.

2-(1-metilindol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (4i)

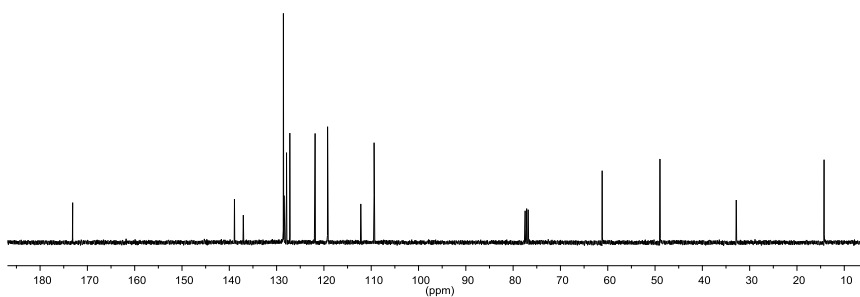
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (R_f = 0.23). Rendimiento: 140 mg, 95%.

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



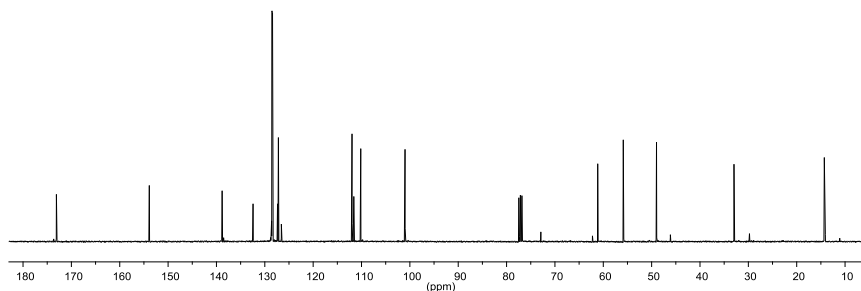
δ 7.38-7.33 (m, 3H, CH arom.), 7.23-7.09 (m, 5H, CH arom.), 6.98-6.95 (m, 2H, CH arom., NCH), 5.15 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 4.15-4.06 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.61 (s, 3H, NCH₃), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 173.1 (C=O), 138.9 (C arom.), 137.0 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.9 (NCH), 127.2 (CH arom.), 127.1 (C arom.), 121.9 (CH arom.), 119.2 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 112.2 (NCHCCHPh), 109.4 (CH arom.), 61.2 (CO₂CH₂CH₃), 48.9 (PhCHCO₂Et), 32.8 (NCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

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



δ 173.1 (C=O), 153.9 (C arom.), 138.8 (C arom.), 132.4 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 128.5 (NCH), 128.4 (CH arom.), 127.4 (C arom.), 127.2 (CH arom.), 111.9 (CH arom.), 111.6 (NCHCCHPhCO₂Et), 110.2 (CH arom.), 101.0 (CH arom.), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 55.9 (OCH₃), 48.9 (PhCHCO₂Et), 32.9 (NCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

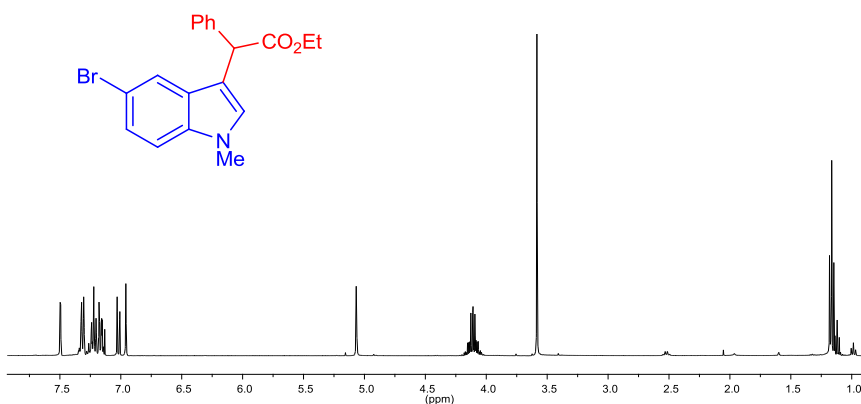
IR (nujol, cm^{-1}) 2919, 2853, 1729, 1613, 1574, 1458, 1374, 1151, 1025, 913, 724.

HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 323.1512. Experimental: 323.1521 $[\text{M}]^+$.

2-(5-bromo-1-metilindol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (4k)

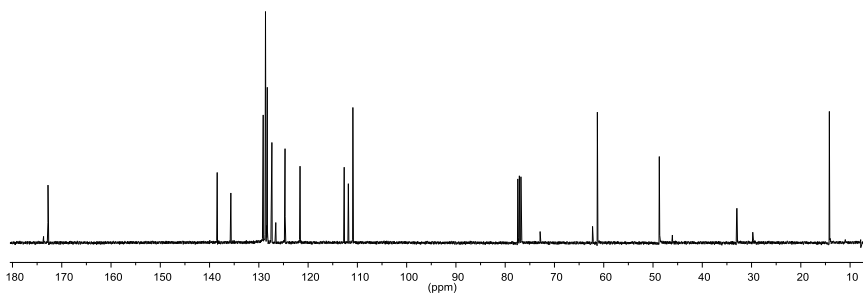
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.10$). Rendimiento: 168.2 mg, 90 %.

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



δ 7.50 (s, 1H, CH arom.), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 7.24-7.15 (m, 4H, CH arom.), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 6.96 (s, 1H, NCH), 5.07 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 4.15-4.07 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.58 (s, 3H, NCH_3), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 172.8 ($\text{C}=\text{O}$), 138.5 (C arom.), 135.7 (C arom.), 129.1 (NCH), 128.6 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 126.6 (C arom.), 124.7 (CH arom.), 121.6 (CH arom.), 112.7 (C arom.), 111.8 (NCHCCHPh CO_2Et), 110.9 (CH arom.), 61.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.7 (PhCH CO_2Et), 33.0 (NCH_3), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

IR (nujol, cm^{-1}) 3025, 2924, 1734, 1603, 1544, 1460, 1372, 1150, 1029, 910, 790, 731.

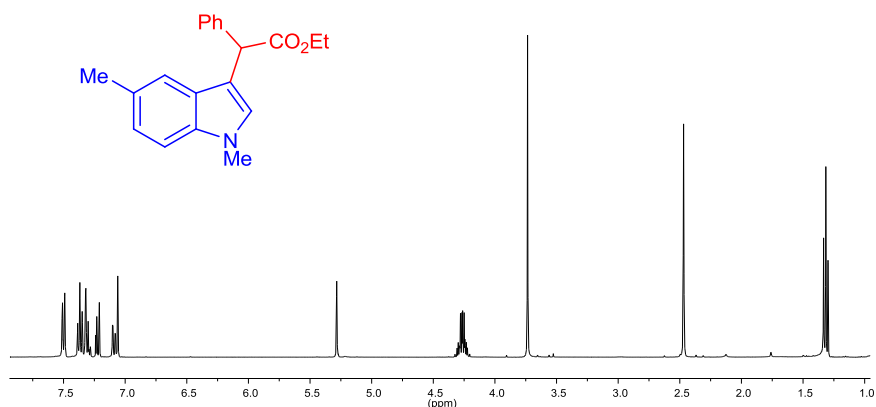
HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2^{79}\text{Br}$: 371.0531. Experimental: 371.0521 $[\text{M}]^+$.

HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2^{81}\text{Br}$: 373.0506. Experimental: 373.0500 $[\text{M}]^+$.

2-(1,5-dimetilindol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (4l)

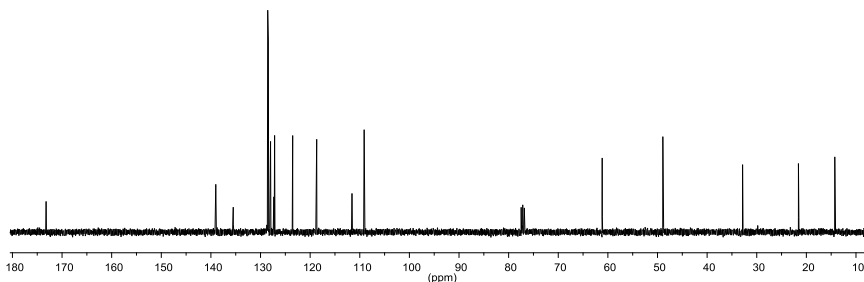
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.14$). Rendimiento: 140.6 mg, 92 %.

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



δ 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH arom.), 7.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH arom.), 7.32-7.28 (m, 2H, CH arom.), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH arom.), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH arom.), 7.06 (s, 1H, NCH), 5.28 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 4.31-4.22 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 2.47 (s, 3H, CCH₃), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 173.2 (C=O), 139.0 (C arom.), 135.5 (C arom.), 128.6 (NCH), 128.5 (C arom.), 128.4 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 127.3 (C arom.), 127.2 (CH arom.), 123.5 (CH arom.), 118.7 (CH arom.), 111.6 (NCHCCHPhCO₂Et), 109.1 (CH arom.), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 48.9 (PhCHCO₂Et), 32.8 (NCH₃), 21.6 (CCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃).

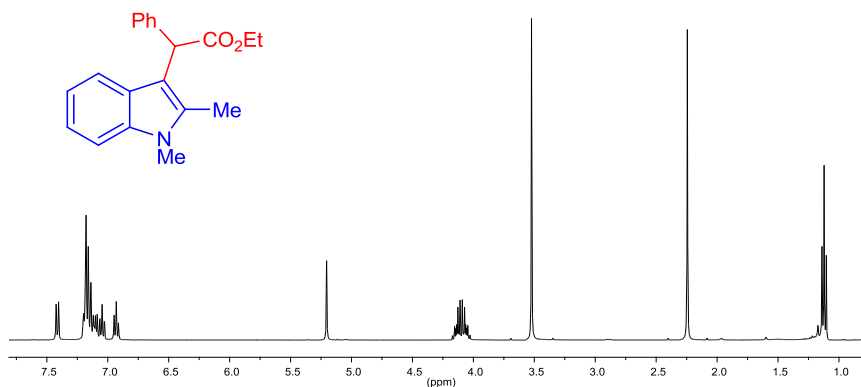
IR (nujol, cm^{-1}) 3024, 2921, 1735, 1600, 1546, 1456, 1373, 1314, 1149, 1031, 910, 788, 728.

HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 307.1571. Experimental: 307.1572 $[\text{M}]^+$.

2-(1,2-dimetilindol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (4m)

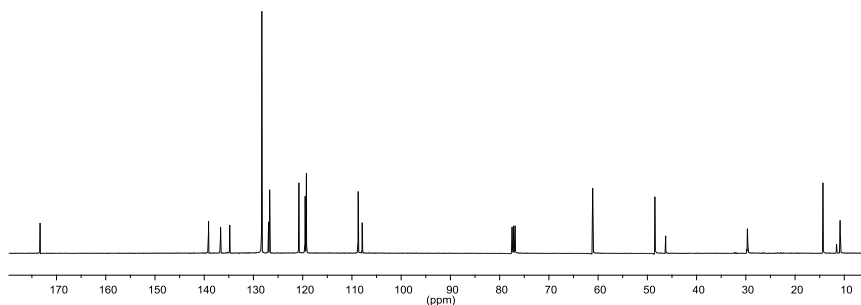
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.15$). Rendimiento: 146 mg, 95 %.

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



δ 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.20-7.09 (m, 6H, CH arom.), 7.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH arom.), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 5.20 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 4.17-4.03 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.52 (s, 3H, NCH₃), 2.24 (s, 3H, CCH₃), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 173.3 (C=O), 139.1 (C arom.), 136.7 (C arom.), 134.8 (CCH₃), 128.3 (CH arom.), 126.9 (C arom.), 126.7 (CH arom.), 120.8 (CH arom.), 119.5 (CH arom.), 119.2 (CH arom.), 108.7 (CH arom.), 107.9 (CH₃CCCHPhCO₂Et), 61.1 (CO₂CH₂CH₃), 48.5 (PhCHCO₂Et), 29.6 (NCH₃), 14.3 (CO₂CH₂CH₃), 10.8 (CCH₃).

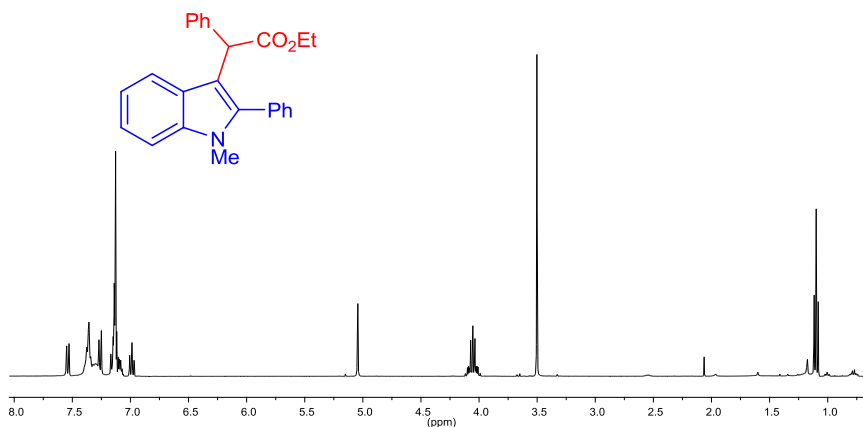
IR (nujol, cm^{-1}) 2920, 2723, 1709, 1599, 1458, 1373, 1153, 1024, 846, 739.

HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 307.1565. Experimental: 307.1572 $[\text{M}]^+$.

2-(2-fenil-1-metilindol-3-il)-2-fenilacetato de etilo (4n)

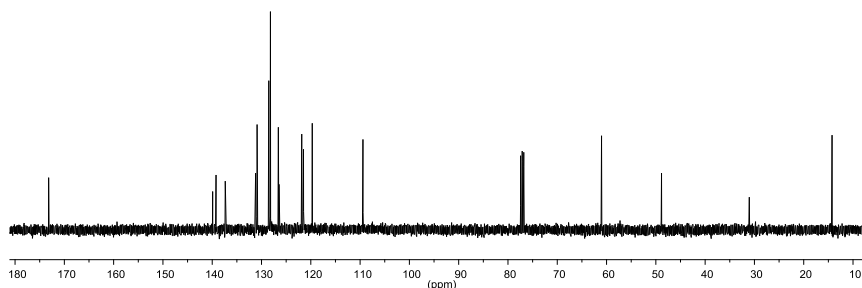
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.20$). Rendimiento: 172 mg, 93 %.

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



δ 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.38-7.25 (m, 6H, CH arom.), 7.17-7.07 (m, 6H, CH arom.), 6.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH arom.), 5.04 (s, 1H, PhCHCO_2Et), 4.10-4.01 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.50 (s, 3H, NCH_3), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 173.2 (C=O), 139.9 (C arom.), 139.2 (C arom.), 137.4 (C arom.), 131.2 (CPh), 130.9 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 126.6 (CH arom.), 126.5 (C arom.), 121.8 (CH arom.), 121.5 (CH arom.), 119.7 (CH arom.), 109.5 (PhCCCHPhCO₂Et), 109.4 (CH arom.), 61.0 (CO₂CH₂CH₃), 48.9 (PhCHCO₂Et), 31.0 (NCH₃), 14.2 (CO₂CH₂CH₃).

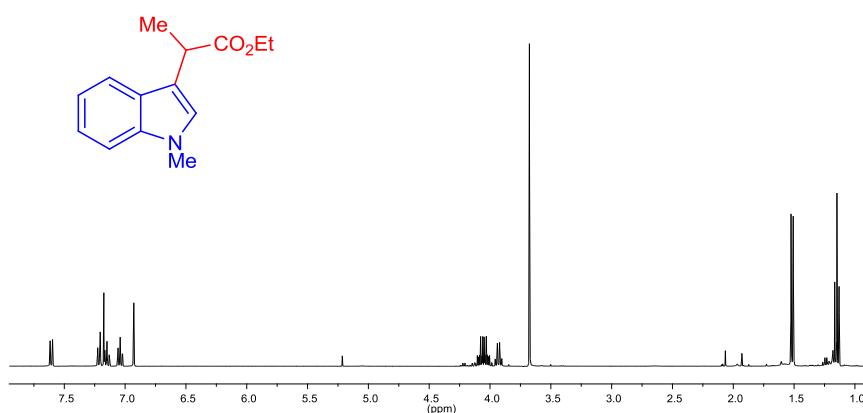
IR (nujol, cm^{-1}) 3054, 3028, 2927, 1731, 1602, 1465, 1362, 1155, 1027, 911, 740, 703.

HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 369.1720. Experimental: 369.1729 $[\text{M}]^+$.

2-(1-metilindol-3-il)-2-metilacetato de etilo (4o)

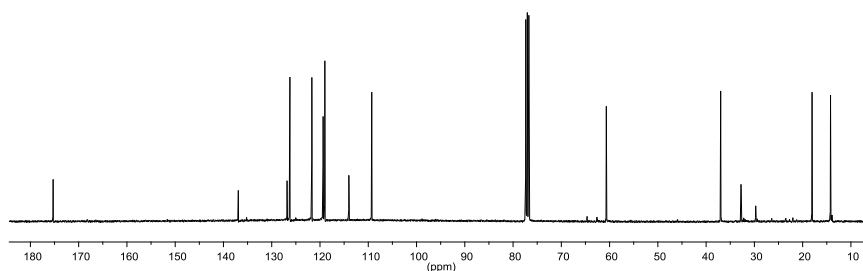
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.16$). Rendimiento: 19.4 mg, 40%.

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



δ 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH arom.), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 6.93 (s, 1H, NCH), 4.10-4.00 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, MeCHCO_2Et), 3.68 (s, 3H, NCH_3), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

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



δ 175.3 (C=O), 136.9 (C arom.), 126.8 (C arom.), 126.2 (NCH), 121.7 (CH arom.), 119.3 (CH arom.), 119.0 (CH arom.), 114.0 (NCHCMeCH), 109.3 (CH arom.), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.9 ($\text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{Et}$), 32.8 (NCH₃), 18.0 (CH_3CH), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

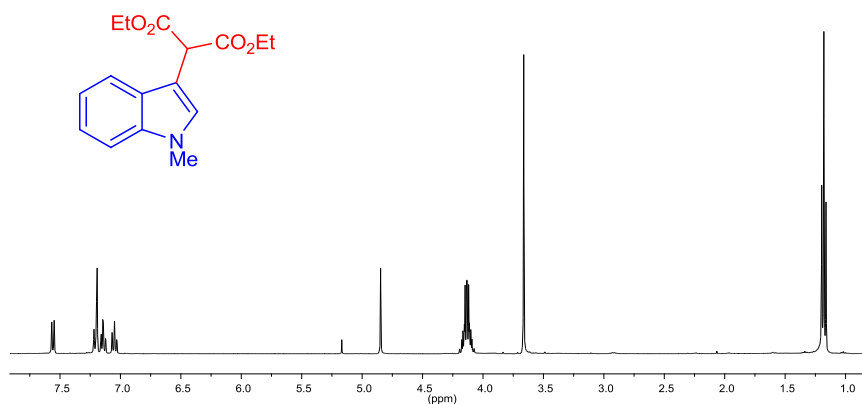
IR (nujol, cm^{-1}) 3052, 2922, 2354, 1730, 1647, 1617, 1460, 1372, 1326, 1156, 1087, 1025, 740.

HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 231.1255. Experimental: 231.1259 $[\text{M}]^+$.

2-(1-metilindol-3-il)malonato de dietilo (4p)

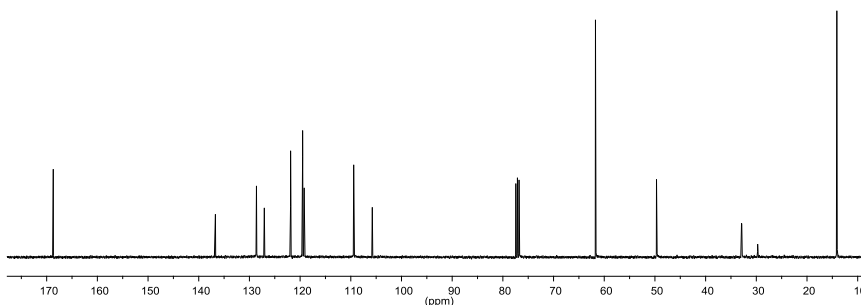
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.10$). Rendimiento: 116 mg, 80%.

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



δ 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH arom.), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.19 (s, 1H, NCH), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 4.85 (s, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 4.18-4.09 (m, 4H, $(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

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



δ 168.7 (C=O), 136.7 (C arom.), 128.6 (NCH), 127.1 (C arom.), 121.9 (CH arom.), 119.5 (CH arom.), 119.2 (CH arom.), 109.4 (CH arom.), 105.8 [NCHCCH(CO₂Et)₂], 61.7 [(CO₂CH₂CH₃)₂], 49.6 [CH(CO₂Et)₂], 32.9 (NCH₃), 14.1 [(CO₂CH₂CH₃)₂].

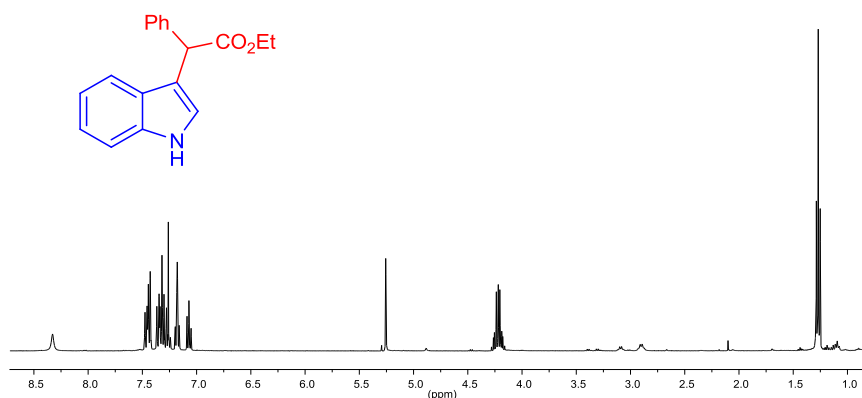
IR (nujol, cm^{-1}) 3052, 2924, 2855, 1735, 1615, 1548, 1462, 1372, 1148, 1033, 742.

HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 289.1316. Experimental: 289.1314 [M]⁺.

2-(indol-3-il)acetato de etilo (4t)

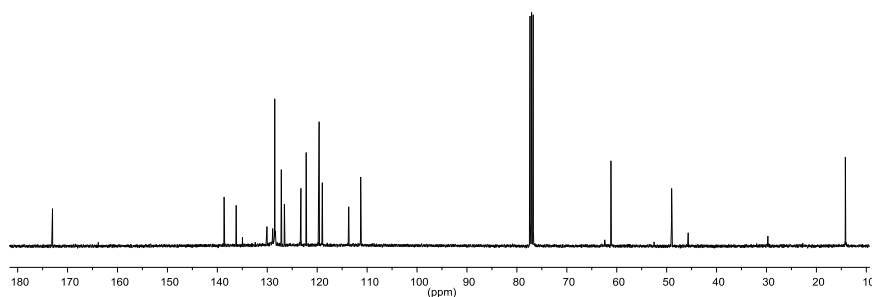
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.06$). Rendimiento: 86 mg, 62%.

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



δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.48-7.43 (m, 3H, CH arom.), 7.37-7.28 (m, 4H, CH arom., NCH), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH arom.), 7.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH arom.), 5.26 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 4.26-4.18 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 173.0 (C=O), 138.6 (C arom.), 136.2 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.2 (NCH), 126.6 (C arom.), 123.3 (CH arom.), 122.2 (CH arom.), 119.6 (CH arom.), 118.9 (CH arom.), 113.7 (NCHCCHPh), 111.3 (CH arom.), 61.2 (CO₂CH₂CH₃), 49.0 (PhCHCO₂Et), 14.2 (CO₂CH₂CH₃).

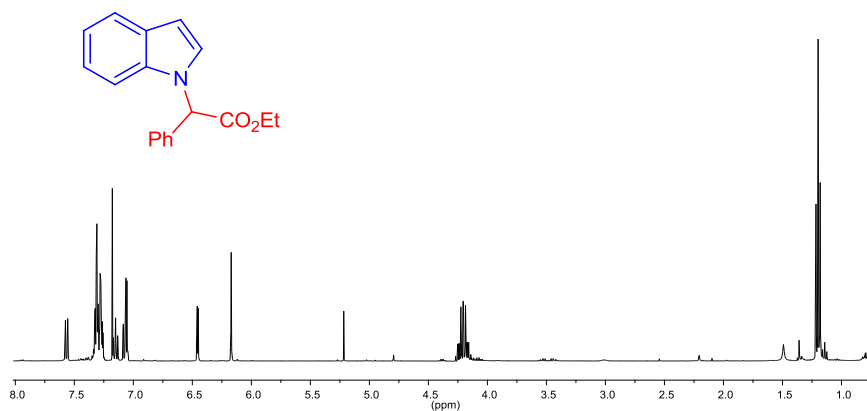
IR (nujol, cm^{-1}) 2922, 2854, 2723, 1731, 1600, 1458, 1373, 1305, 1159, 1097, 1023, 911, 729.

HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 279.1257. Experimental: 279.1259 $[\text{M}]^+$.

2-(indol-1-il)acetato de etilo (4u)

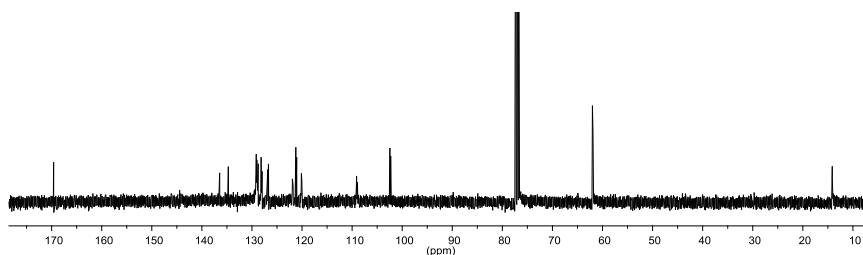
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.20$). Rendimiento: 39.2 mg, 28%.

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



δ 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH arom.), 7.33-7.26 (m, 6H, CH arom.), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.09-7.05 (m, 2H, CH arom., NCH), 6.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, NCH=CH), 6.17 (s, 1H, PhCHCO₂Et), 4.25-4.16 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

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



δ 169.6 (C=O), 136.4 (C arom.), 134.7 (C arom.), 129.1 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 126.7 (CH arom.), 121.9 (C arom.), 121.2 (CH arom.), 120.1 (CH arom.), 109.1 (CH arom.), 102.5 (CH arom.), 62.1 (PhCHCO₂Et), 62.0 (NCH), 61.9 (CO₂CH₂CH₃), 14.2 (NCH=CH), 14.1 (CO₂CH₂CH₃).

IR (nujol, cm^{-1}) 2922, 2854, 1745, 1607, 1457, 1372, 1309, 1261, 1183, 1094, 1020, 734.

HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 279.1261. Experimental: 279.1259 $[\text{M}]^+$.

3. Procedimiento general para las reacciones de apertura del ciclopropano utilizando Me_2CuLi como nucleófilo.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0.01 mmol de catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en 4 mL de diclorometano. A continuación, se añadieron 1 mmol del indol y se adicionaron 0.5 mmol del diazocompuesto lentamente durante 1h con una jeringa automática a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, los volátiles se evaporaron a vacío. En otro tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0.539 mmol de CuI y 3 mL de éter a

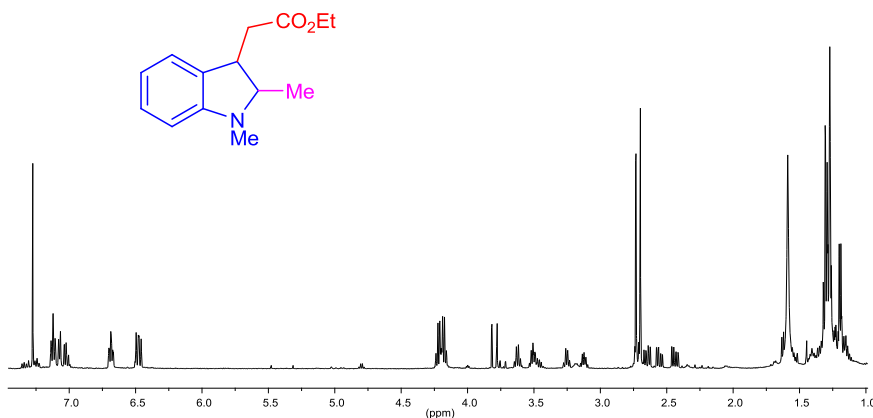
una temperatura de 0 °C. Posteriormente, se adicionaron 1.078 mmol de MeLi (1.6 M en éter) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción del ciclopropano se disolvió en 3 mL de éter y se añadió sobre esta reacción a 0 °C y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a -78 °C y se agitó durante 4 h hasta que la temperatura subiera. Una vez completada la reacción, los volátiles se evaporaron a vacío y el crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice y utilizando éter dietílico:éter de petróleo 1:20 con 1% de Et₃N como eluyente.

3.1. Caracterización de los productos obtenidos.

2-(1,2-dimetilindolin-3-il)acetato de etilo (5a)

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.20$). Rendimiento: 104 mg, 89%, 52:48 *d. r.*

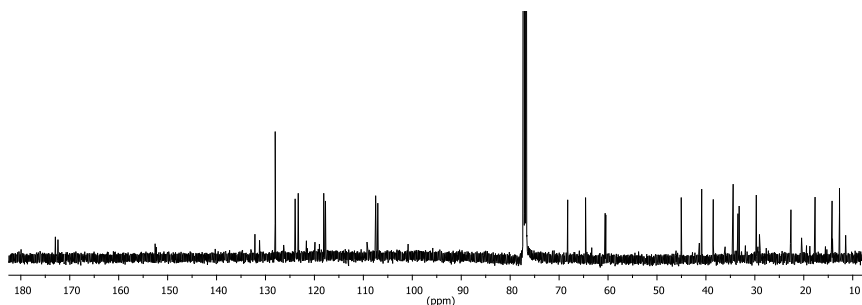
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):



δ 7.14 (m, 4H, CH arom.), 6.70-6.67 (m, 2H, CH arom.), 6.49-6.46 (m, 2H, CH arom.), 4.24-4.16 (m, 4H, CO₂CH₂CH₃), 3.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.51 (qui, $J = 6.5$ Hz, 1H, NCCHCH₃), 3.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.12 (qui, $J = 7$ Hz, 1H, NCCHCH₃), 2.75-2.70

(m, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.73 (s, 3H, NCH_3), 2.70 (s, 3H, NCH_3), 2.65 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.55 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.65 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.32-1.26(m, 9H, CHCH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, CHCH_3).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3):



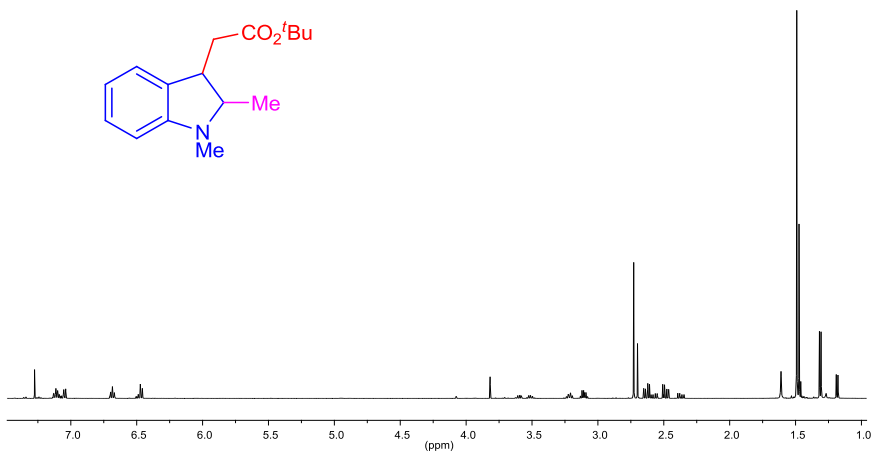
δ 172.9 (C=O), 172.4 (C=O), 152.6 (C arom.), 152.3 (C arom.), 132.2 (C arom.), 131.2 (C arom.), 128.0 (CH arom.), 123.9 (CH arom.), 123.3 (CH arom.), 118.1 (CH arom.), 117.8 (CH arom.), 107.5 (CH arom.), 107.1 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 68.2 (NCCHCH_3), 64.6 (NCCHCH_3), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 45.1 ($\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 40.9 ($\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 38.5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 34.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 33.5 (NCH_3), 33.2 (NCH_3), 29.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 17.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.2 (CHCH_3), 12.7 (CHCH_3).

HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 231.1259. Experimental: 231.1255 $[\text{M}]^+$.

2-(1,2-dimetilindolin-3-il)acetato de *tert*-butilo (5b)

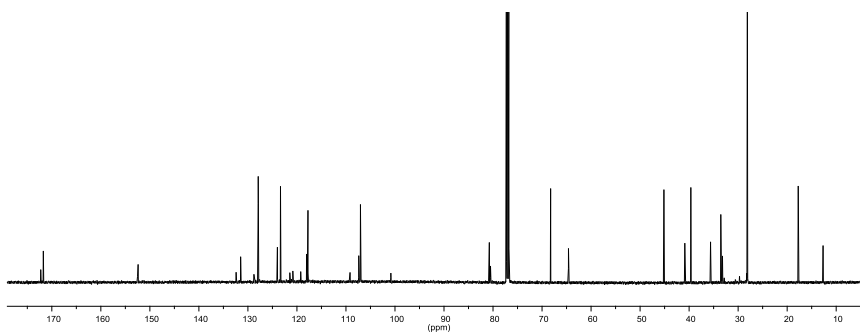
El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($R_f = 0.21$). Rendimiento: 106.34 mg, 81%, 70:30 *d. r.*

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):



δ 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH arom.), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH arom.), 6.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH arom.), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 3.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 3.51 (qui, $J = 7.0$ Hz, 1H, NCCCH_3), 3.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 3.11 (qui, $J = 6.5$ Hz, 1H, NCCCH_3), 2.73 (s, 3H, NCH_3), 2.70 (s, 3H, NCH_3), 2.63 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 2.57 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 2.48 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 2.37 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$), 1.49 [s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.47 [s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CHCH_3).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3):



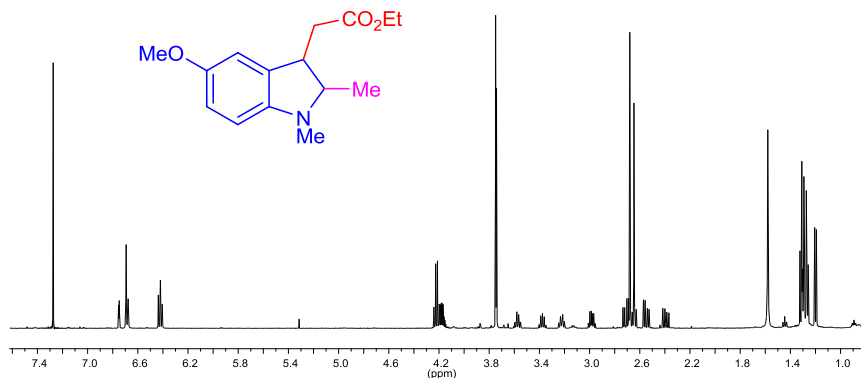
δ 172.3 (C=O), 171.8 (C=O), 152.5 (C arom.), 152.4 (C arom.), 132.4 (C arom.), 131.5 (C arom.), 127.9 (CH arom.), 123.9 (CH arom.), 123.4 (CH arom.), 118.0 (CH arom.), 117.8 (CH arom.), 107.4 (CH arom.), 107.1 (CH arom.), 80.8 [CO₂C(CH₃)₃], 80.5 [CO₂C(CH₃)₃], 68.3 (NCCHCH₃), 64.6 (NCCHCH₃), 45.1 (CHCH₂CO₂'Bu), 40.9 (CHCH₂CO₂'Bu), 39.6 (CH₂CO₂'Bu), 35.6 (CH₂CO₂'Bu), 33.5 (NCH₃), 33.2 (NCH₃), 28.1 [CO₂C(CH₃)₃], 28.0 [CO₂C(CH₃)₃], 17.7 (CHCH₃), 12.7 (CHCH₃).

HRMS calculado para C₁₆H₂₃NO₂: 261.1729. Experimental: 261.1730 [M]⁺.

2-(5-metoxi-1,2-dimetilindolin-3-il)acetato de etilo (5c)

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (R_f = 0.12). Rendimiento: 121 mg, 92%, 57:43 *d. r.*

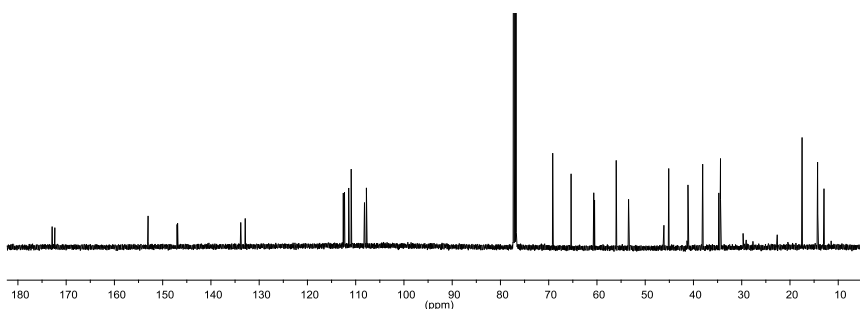
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃):



δ 6.75-6.67 (m, 4H, CH arom.), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH arom.), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH arom.), 4.24-4.14 (m, 4H, CO₂CH₂CH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHCH₂CO₂Et), 3.37 (qui, *J* = 7.0 Hz, 1H, NCCHCH₃), 3.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHCH₂CO₂Et), 2.98 (qui, *J* = 6.0 Hz, 1H, NCCHCH₃), 2.71 (dd, *J* = 6.5

Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.68-2.63 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.68 (s, 3H, NCH_3), 2.64 (s, 3H, NCH_3), 2.55 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.38 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 1.32-1.26(m, 9H, CHCH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHCH_3).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3):



δ 172.9 (C=O), 172.4 (C=O), 153.1 (C arom.), 153.0 (C arom.), 147.0 (C arom.), 146.9 (C arom.), 133.8 (C arom.), 132.9 (C arom.), 112.6 (CH arom.), 112.3 (CH arom.), 111.5 (CH arom.), 110.9 (CH arom.), 108.2 (CH arom.), 107.8 (CH arom.), 69.2 (NCCH CH_3), 65.4 (NCCH CH_3), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56.0 (OCH $_3$), 53.5 (OCH $_3$), 46.1 (CHCH $_2\text{CO}_2\text{Et}$), 45.1 (CHCH $_2\text{CO}_2\text{Et}$), 41.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 38.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 34.7 (NCH_3), 34.4 (NCH_3), 17.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.2 (CHCH $_3$), 12.9 (CHCH $_3$).

HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 263.1521. Experimental: 263.1520 $[\text{M}]^+$.

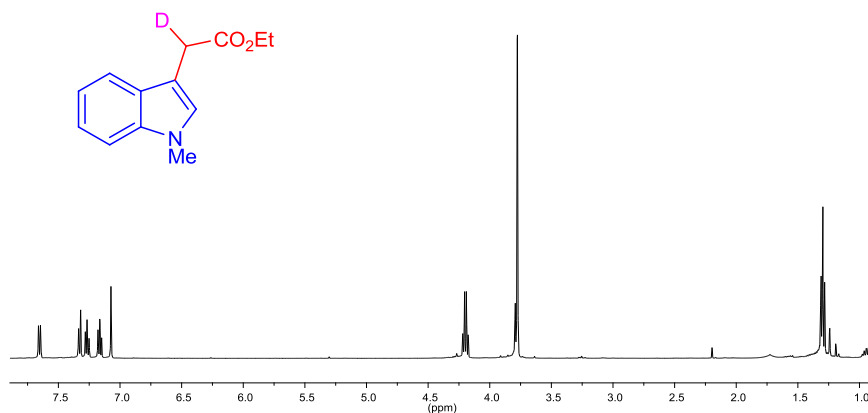
4. Procedimiento general para la obtención de 2-(1-metilindol-3-il)-2-deuterio-acetato de etilo.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0.005 mmoles de catalizador

$\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en 2 mL de diclorometano. A continuación, se adicionaron 0.5 mmoles del indol y 0.25 mmoles de EDA. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras este tiempo, los volátiles se evaporaron a vacío y al crudo de reacción se le añadió 1 mL de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua deuterada junto con una gota de ácido clorhídrico (36%). La mezcla se agitó durante 30 min y de nuevo los volátiles se evaporaron a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice y utilizando una mezcla de éter dietílico:éter de petróleo 1:7 con 1% de Et_3N como eluyente, obteniéndose 46 mg del producto (42% de rendimiento).

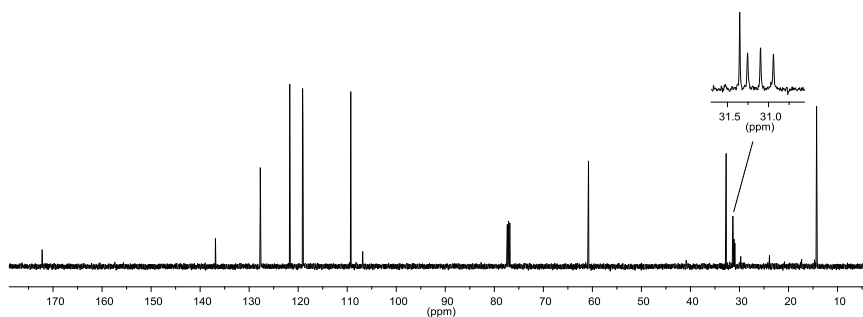
4.1. Caracterización de 2-(1-metilindol-3-il)-2-deuterio-acetato de etilo.

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3):



δ 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH arom.), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH arom.), 7.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH arom.), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH arom.), 7.07 (s, 1H, NCH), 4.19 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.79 (s, 1H, CDHCO₂Et), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 1.29 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3):



δ 172.2 ($\text{C}=\text{O}$), 136.9 (C arom.), 127.7 (NCH), 127.7 (C arom.), 121.7 (CH arom.), 119.1 (CH arom.), 119.0 (CH arom.), 109.3 (CH arom.), 106.9 (NCHCCH₂), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.7 (NCH₃), 31.1 (t, $J = 80$ Hz, CDHCO₂Et), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Capítulo III

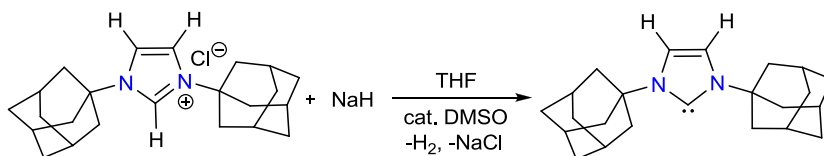
*COMPLEJOS DE Cu(I) Y Au(I) CON LIGANDOS NHC
FLUORADOS. APLICACIONES CATALÍTICAS
EN LA FUNCIONALIZACIÓN
DE METANO.*

A black diamond-shaped graphic is centered on a white background. Inside the diamond, there is a white molecular structure consisting of interconnected lines and small circles, resembling a complex network or a biological molecule. Overlaid on this structure is the word "Introducción" in a bold, red, serif font. Below the text, there are two horizontal red lines that span across the width of the text.

Introducción

1. Ligandos carbenos N-heterocíclicos.

Los ligandos carbenos N-heterocíclicos (NHC) son moléculas que están formadas por un carbono carbénico que está incorporado generalmente a un heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Desde que Arduengo aisló el primer carbeno N-heterocíclico por desprotonación de la correspondiente sal de imidazolio en 1991 (Esquema I) se han llevado a cabo grandes avances en la síntesis y caracterización de NHCs con diferentes propiedades estéricas y electrónicas.¹ De hecho, aunque inicialmente se pensaba que sólo los diaminocarbenos eran lo suficientemente estables para ser sintetizados, en la actualidad se encuentran descritos una amplia variedad de carbenos tanto cíclicos como acíclicos, saturados y aromáticos, derivados del imidazol o de otros heterociclos.



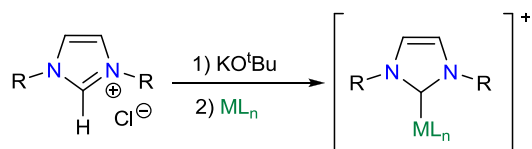
Esquema I. Primer carbeno N-heterocíclico aislado por Arduengo.

En general, los carbenos N-heterocíclicos se caracterizan por ser buenos donadores σ , este hecho hace que presenten la capacidad de formar fuertes enlaces con la mayoría de los metales.² Para llevar a cabo la preparación de los complejos metálicos NHC-M existen descritas hasta el momento diferentes estrategias:

¹ (a) Enders, D. Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988. (c) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122. (d) Liddle, S. T.; Edworthy I. S.; Arnold, P. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1732.

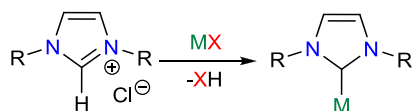
² S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Ed.; Wiley VCH: Weinheim, Germany, 2006.

(a) Síntesis del ligando carbeno libre a partir de la sal de azolio y posterior reacción con el precursor metálico (Esquema II).



Esquema II. Obtención del carbeno libre y posterior coordinación al centro metálico.

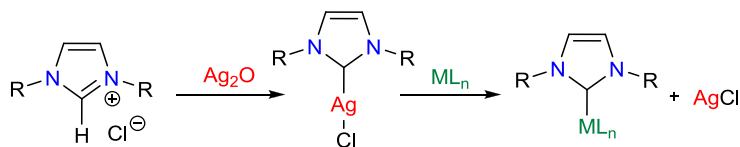
(b) Mediante la reacción de la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica con un anión básico (Esquema III). En este caso la sal de azolio se desprotona *in situ* y el carbeno generado se coordina directamente con el metal.



Esquema III. Reacción de la sal de azolio precursora del carbeno con una fuente metálica con un anión básico.

(c) Mediante reacción de transmetalación a partir de un carbeno de Ag (Esquema IV).³ Esta estrategia de síntesis consiste en la preparación de un complejo estable (NHC)-Ag y posterior reacción de transmetalación, y es especialmente útil cuando los carbenos no se pueden utilizar en forma libre debido a su inestabilidad.

³ (a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972. (b) Wang, H. M. J.; Chen, C. Y. L.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1999**, *18*, 1216.



Esquema IV. Método general de síntesis de un complejo metálico por transmetalación a partir de un complejo (NHC)Ag.

2. Complejos metálicos con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados.

Como ya se ha comentado, los carbenos N-heterocíclicos han sido muy utilizados como ligandos en complejos de metales de transición debido al fuerte carácter σ -dador de los mismos y a la facilidad con la que su estructura puede ser modificada para incrementar las propiedades catalíticas de los correspondientes complejos.² En este sentido, se ha descrito que la presencia de grupos fluorados en los ligandos NHC provoca un incremento de la actividad catalítica en algunas transformaciones mediadas por metal.^{4,5} Por otro lado, la presencia de átomos de flúor en el ligando aumenta la solubilidad en medios fluorados bifásicos y en CO₂ supercrítico de los correspondientes complejos metálicos.⁶ Dado el interés en este área, recientemente se han publicado diversos complejos metálicos con ligandos NHC fluorados.^{4,5,7-13} El primer complejo metálico con un ligando NHC fluorado fue desarrollado por Xiao y colaboradores en el año 2000.^{7a} En este trabajo se describe la preparación de varios complejos de

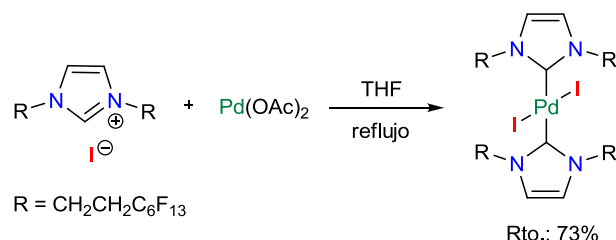
⁴ (a) Ritter, T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11768. (b) Anderson, D. R.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7536. (c) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339. (d) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2469; (e) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7545.

⁵ Liu, T.; Zhao, X.; Shen, Q.; Lu, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6535.

⁶ J. A. Gladysz, *Handbook of Fluorous Chemistry*, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004.

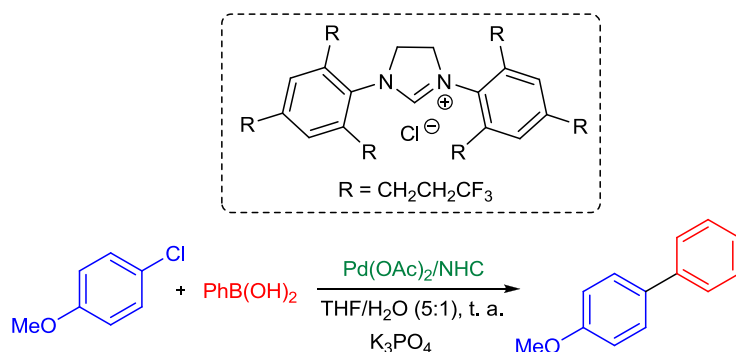
⁷ (a) Xu, L.; Chen, W.; Bickley, J. F.; Steiner, A.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 409. (b) Fukuyama, T.; Arai, M.; Matsubara, H.; Ryu, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8105. (c) Skalic'ky, M.; Rybáčková, M.; Kysilka, O.; Kvičalová, M.; Cvačka, J.; Čejka, J.; Kvičala, J. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 966.

paladio con ligandos NHC que incorporan cadenas lineales fluoradas (Esquema V).



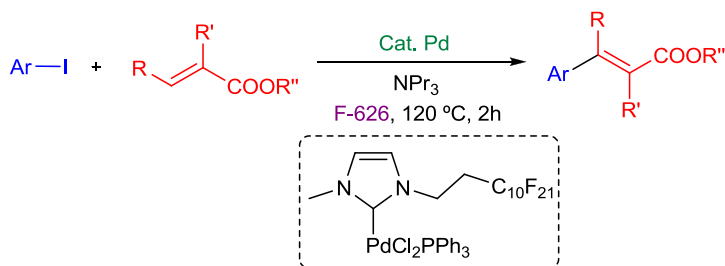
Esquema V. Primer complejo de Pd con ligando NHC fluorado.

Posteriormente, se ha descrito la síntesis de ligandos NHC con grupos arilos y alquilos fluorados para su uso en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio (Esquema VI).⁵



Esquema VI. Reacciones de Suzuki-Miyaura catalizadas por complejos de Pd con ligandos NHC fluorados.

Asimismo, se han empleado complejos de paladio con cadenas alquílicas polifluoradas en reacciones de arilación Mizoroki-Heck llevadas a cabo empleando un medio bifásico fluorado (Esquema VII).^{7b}



Esquema VII. Reacciones de Mizoroki-Heck catalizadas por complejos de Pd con ligandos NHC fluorados.

Por otro lado, Grubbs y colaboradores han desarrollado la síntesis de complejos de NHC-Ru con grupos fluorados para ser empleados como catalizadores en reacciones de metátesis de olefinas (Figura I). La capacidad catalítica de estos complejos resultó ser muy superior a la de otros complejos con ligandos NHC debido a la inusual interacción fluor-rutenio que reduce la energía de activación del paso limitante de la reacción.⁴

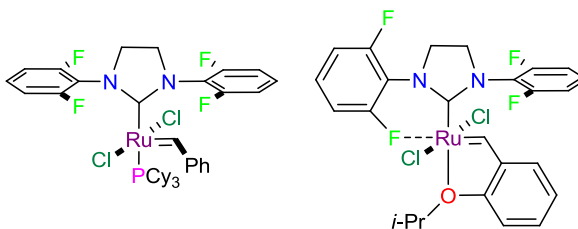


Figura I. Complejos de Ru-NHC fluorados.

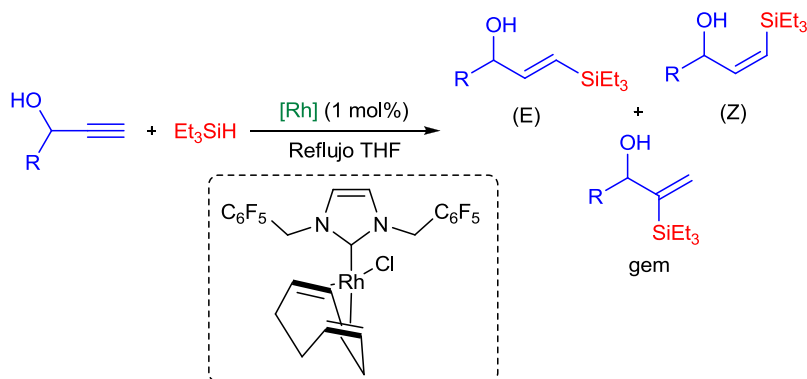
Adicionalmente, han sido descritos complejos de rutenio,⁸ iridio,^{8,9} rodio^{9,10} y platino¹¹ con ligandos NHC fluorados. Sin embargo, su uso como catalizadores está limitado a un ejemplo de hidrosililación de alcoholes propargílicos catalizada por rodio (Esquema VIII).¹⁰

⁸ Harding, D. A. J.; Hope, E. G.; Singh, K.; Solan, G. A. *Organometallics* **2012**, *31*, 1518.

⁹ Burling, S.; Mahon, M. F.; Reade, S. P.; Whittlesey, M. K. *Organometallics* **2006**, *25*, 3761.

¹⁰ Rivera, G.; Elizalde, O.; Roa, G.; Montiel, I.; Bernès, S. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *699*, 82.

¹¹ Petretto, G. L.; Wang, M.; Zucca, A.; Rourke, J. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7822.



Esquema VIII. Reacción de hidrosilación de alcoholes propargílicos catalizada por complejos de rodio con NHC fluorados.

Hasta el momento, el número de complejos de NHC fluorados con metales del grupo 11 es todavía escaso. Por un lado, se ha descrito la síntesis de un complejo de oro(I) con un ligando triazolío que presenta un grupo (difenílfluoro)metil.¹² Asimismo, se conocen varios complejos de plata con ligandos NHC que llevan sustituyentes alquílicos fluorados o grupos pentafluorobencilo¹³ (Figura II).

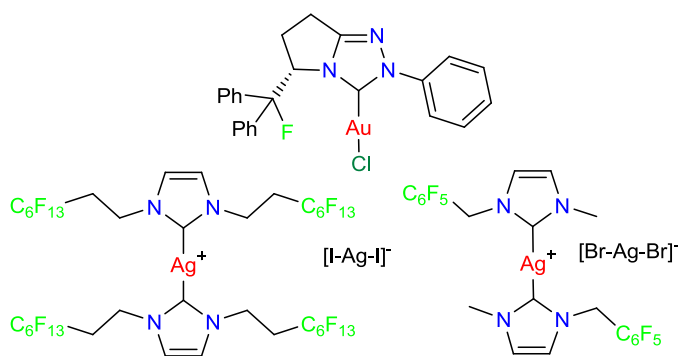


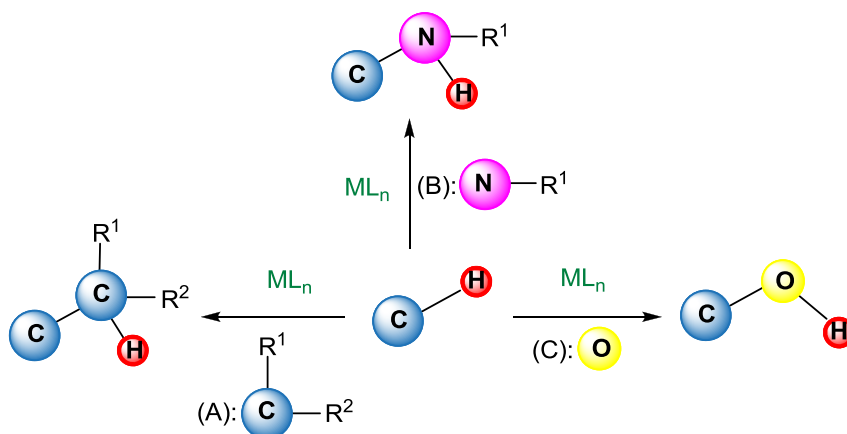
Figura II. Complejos de Au(I) y Ag(I) con ligandos NHC fluorados.

¹² Paul, S.; Schweizer, W. B.; Ebert, M.-O.; Gilmour, R. *Organometallics* **2010**, *29*, 4424.

¹³ (a) McGrandle, S.; Saunders, G. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 451; (b) Skalický, M.; Skalická, V.; Paterová, J.; Rybáčková, M.; Kvičalová, M.; Cvačka, J.; Březinová, A.; Kvičala, J. *Organometallics* **2012**, *31*, 1524.

3. Funcionalización catalítica de enlaces C-H de alcanos mediante inserción de carbenos procedentes de diazocompuestos.

La funcionalización catalítica de alcanos es un área de gran interés que todavía se encuentra poco desarrollada.¹⁴ Esto es debido principalmente a la estabilidad que presentan los enlaces C-H de los mismos ya que poseen unos valores de energía de disociación¹⁵ muy elevados (Figura III). La baja polaridad de dichos enlaces tampoco beneficia su reactividad química. Una de las principales reacciones catalíticas descritas con alcanos es la funcionalización de enlaces C-H mediante la inserción de un grupo X. Este grupo X puede tener una naturaleza carbénica (CR^1R^2), nitrénica (NR^1) o de tipo oxo (O) (Esquema IX).



Esquema IX. Funcionalización de enlaces C-H mediante la inserción de un grupo X, (A): carbénico, (B): nitrénico y (C): oxo.

¹⁴ (a) Pérez, P. J. *Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Springer, Dordrecht, 2012. (b) Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. *Activation and functionalization of C-H bonds*, ACS symposium series 885, American Chemical Society, Washington, 2004. (c) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. (d) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.

¹⁵ Luo, Y. R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2007.

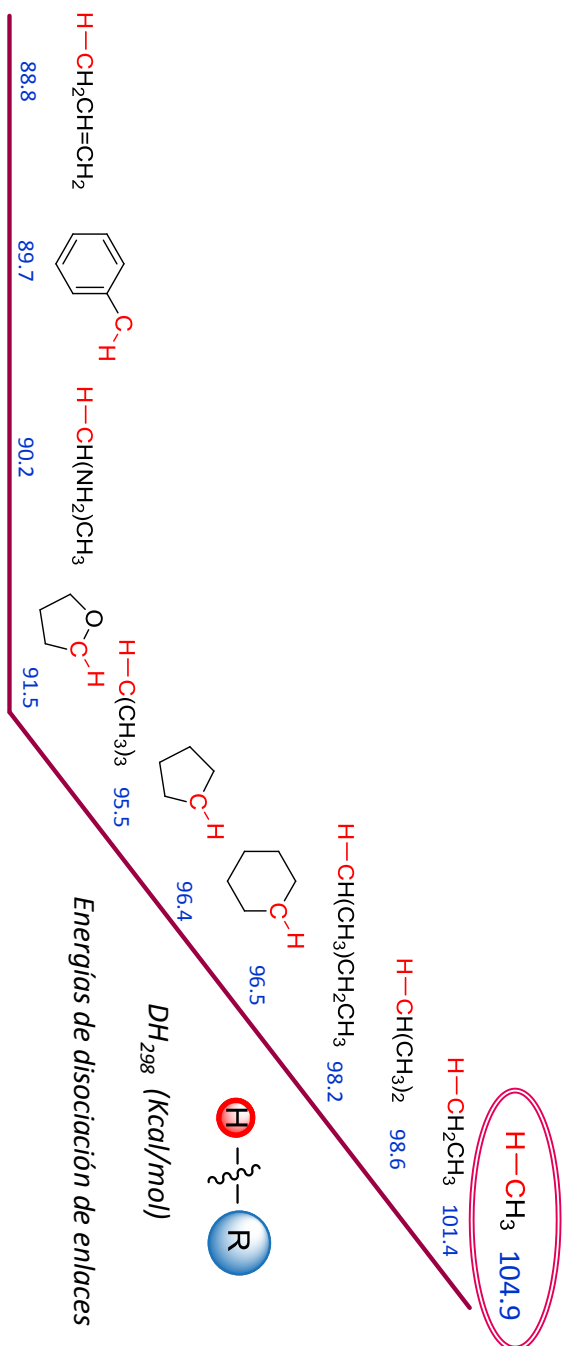
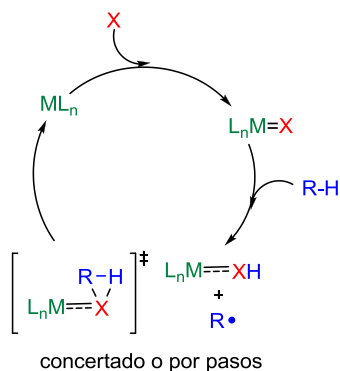


Figura III. Valores de energías de disociación (kcal/mol) de algunos alcanos cíclicos y lineales.

Si bien para este tipo de transformaciones puede proponerse un mecanismo tanto concertado o por pasos (Esquema X).¹⁶ La principal característica es la inexistencia de interacción alguna entre el enlace C-H y el metal, por lo que el orden de reactividad es similar a la del orden de energías de disociación de enlaces C-H $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ ($R_3C-H > R_2CH-H > RCH_2-H > CH_3-H$).



Esquema X. Mecanismo catalítico para la funcionalización de alcanos.

El primer paso en las reacciones de inserción de carbenos en enlaces C-H de alcanos empleando diazocompuestos consiste en la formación de un intermedio metalacarbeneo. Este intermedio se genera gracias a la capacidad que tienen ciertos complejos de metales de transición para descomponer el diazocompuesto formando un enlace metal-carbeneo y eliminar una molécula de nitrógeno. Esta interacción metal-carbeneo se ve favorecida en complejos metálicos en el que el metal posea cierto carácter electrófilo. Para ello, los ligandos unidos al metal en el complejo deben de tener grupos que retiren densidad electrónica (GAE). Como se observa en la Figura IV, el enlace metal-carbeneo puede explicarse mediante la existencia de dos componentes: una donación de tipo σ desde el carbeneo hacia el metal y una retrodonación de tipo π desde un orbital d ocupado

¹⁶ Para reacciones de inserción de carbenos y nitrenos en enlaces C-H ver ref. 13a, Capítulo 6. Para las reacciones de oxidación de enlaces C-H ver ref. 13a, Capítulo 5.

del metal hacia el orbital LUMO del carbeno. Si se tiene en cuenta que el metal tiene carácter electrófilo, la retrodonación π desde el metal hacia el carbeno sería más pobre, haciendo el carbeno más electrófilo y más reactivo hacia los enlaces C-H de alcanos.

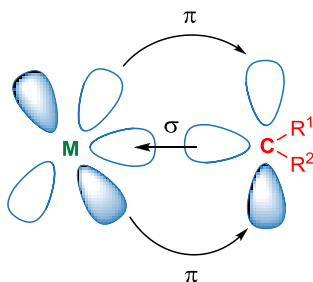


Figura IV. Enlace metal-carbeno.

Otro factor a tener en cuenta es el carácter de los sustituyentes R^1 y R^2 del carbeno, y por lo tanto, de la fuente carbénica, es decir del diazocompuesto. Teniendo en cuenta esto, los diazocompuestos pueden clasificarse en tres tipos (Figura V): H-aceptor, aceptor-aceptor o donador-aceptor.

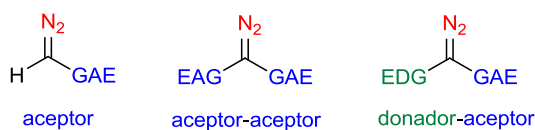
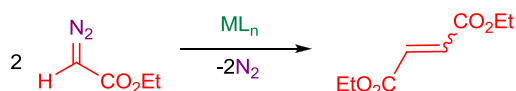


Figura V. Naturaleza del diazocompuesto según los sustituyentes que tenga.

Los diazocompuestos con sustituyentes aceptores de electrones incrementan el carácter electrófilo del carbeno y, en consecuencia, la reactividad de los mismos. La estabilidad que presentan los diazocompuestos es un factor determinante en este tipo de transformaciones. Los diazocompuestos con dos grupos carbonilos (diazomalonatos) son muy estables por lo que necesitan condiciones de reacción muy severas para formar el metalacarbeno. Sin embargo, los que

poseen sólo un grupo carbonilo (p. ej., diazoacetatos) son estables pero más reactivos pudiéndose formar el metalacarbeno a temperatura ambiente. Por todo ello, el diazocompuesto que se ha empleado en este trabajo es el diazoacetato de etilo (EDA), ya que es estable, comercial y muy reactivo. Por otro lado, en este tipo de reacciones con carbenos procedentes del EDA hay que tener en cuenta la reacción colateral que ocurre por la dimerización del mismo, generándose fumarato y maleato de dietilo (Esquema XI).¹⁷



Esquema XI. Reacción de dimerización del EDA.










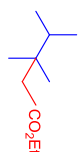




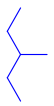





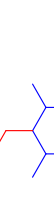
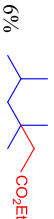
3.1. Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H catalizadas por complejos de oro(I) con ligandos NHC.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un sistema catalítico basado en la utilización de complejos (NHC)-Au como catalizadores en procesos de transferencia de carbenos a partir de diazocompuestos a sustratos orgánicos saturados e insaturados.¹⁸ En particular, se ha demostrado que el complejo IPrAuCl en presencia de NaBAR₄ cataliza de manera eficiente la funcionalización de enlaces C-H de hidrocarburos alifáticos como el ciclohexano, pentano, hexano, 2,3-dimetilbutano, 2-metilpentano, 3-metilpentano y 2,4-dimetilpentano (Tabla I).

¹⁷ Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998.

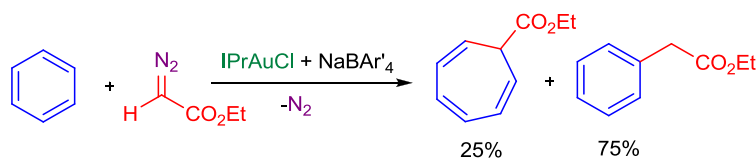
¹⁸ (a) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284. (b) Fructos, M. R.; de Frémont, P.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237. (c) Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, B. P.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855. (d) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379.

Tabla I. Distribución de productos de diferentes alcanos en la reacción de funcionalización con EDA catalizada por $IPrAuCl$ y $NaBAR^t_4$

Sustrato	% EDA incorporado	Regioselectividad			
		Producto C-H 1°	Producto C-H 2°	Producto C-H 3°	
	70	 26%	 55%	---	
	78	 24%	 47%	 29%	
	91	 83%	---	 17%	
	80	 30%	 41% (ambos)	 11%	
	65	 53%	 36%	 6%	
	65	 83%	 11%	 6%	

En todos los casos, las conversiones fueron buenas y con una selectividad mayor hacia la activación de los enlaces C-H primarios que la observada en otros sistemas.^{18c}

Por otro lado, también se ha descrito la funcionalización de enlaces C-H de hidrocarburos aromáticos empleando este mismo sistema catalítico. Este hecho demuestra la gran capacidad catalítica del complejo IPrAuCl en presencia de NaBAR'₄ ya que el benceno tiene una energía de disociación de enlace C-H mayor incluso que la del metano, siendo ésta de 112.9 kcal/mol.¹⁵ En este sistema se obtuvo preferentemente el producto derivado de la inserción de la unidad carbénica en el enlace C_{sp²}-H en condiciones muy suaves de reacción aunque también se observó el producto derivado de la expansión del anillo (Esquema XII).^{18b,18d}



Esquema XII. Reacción del benceno con EDA catalizada por IPrAuCl con NaBAR'₄.

4. Sistemas catalíticos en fluidos supercríticos.

Un fluido supercrítico es una sustancia que se encuentra en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico y se comporta como un líquido y un gas a la vez, es decir, puede difundir como un gas (efusión), y disolver sustancias como un líquido (disolvente).¹⁹ En la Figura VI se muestra el diagrama de fases para una sustancia pura. En la parte superior derecha aparece la región del fluido supercrítico que, como se puede apreciar, se obtiene a altas presiones y temperaturas.

¹⁹ Jessop, P. G. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

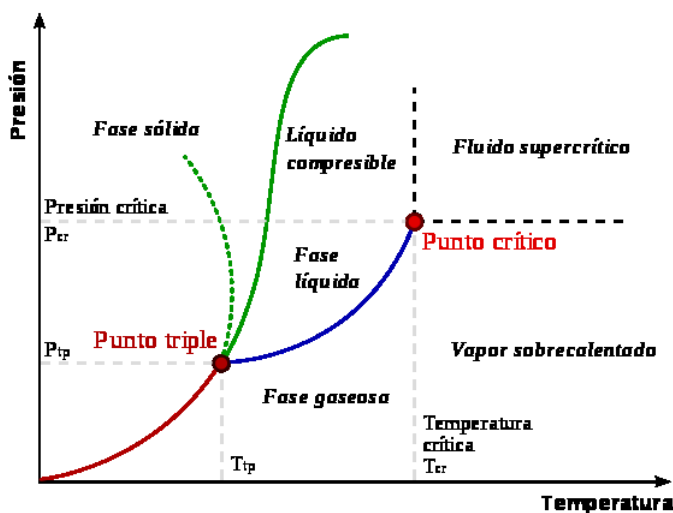


Figura VI. Diagrama de fases (presión vs temperatura).

Los fluidos supercríticos se caracterizan por el amplio rango de densidades que pueden adoptar.²⁰ Por encima de las condiciones críticas, pequeños cambios en la presión y la temperatura producen grandes cambios en la densidad. En la Tabla II se pueden observar las propiedades de algunas sustancias que son usadas comúnmente como fluidos supercríticos.

Tabla II. Propiedades críticas de algunas sustancias (T_c : temperatura crítica, P_c : presión crítica y d_c : densidad crítica).

Sustancia	T_c (°C)	P_c (atm)	d_c (g/mL)
CO ₂	31	72.80	0.47
Metano	-83	45.40	0.16
Etileno	9	49.70	0.21
NH ₃	133	113	0.24
Agua	374	218.30	0.32

²⁰ Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Horváth, I. T.; Leitner, W.; Mecking, S.; Olivier-Bourbigou, H.; Vogt, D. *Multiphase Homogeneous catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

Entre estas sustancias el dióxido de carbono (CO₂) es el más empleado como fluido supercrítico ya que presenta unas condiciones críticas de presión y temperatura moderadas, no es tóxico ni inflamable y es relativamente barato. Sin embargo, su carácter apolar es un inconveniente debido a que limita la solubilidad de algunos sustratos polares, aunque la adición de pequeñas cantidades de otras sustancias (hasta un 10% aproximadamente) que varíen la polaridad del medio puede solucionar este problema. En el lado opuesto se encuentra el agua que, aunque sea más barata y más polar, tiene unas condiciones críticas muy elevadas.

4.1. Aplicaciones catalíticas usando scCO₂ como medio de reacción.

La reacción de hidroformilación de olefinas en scCO₂, descrita por Rathke y colaboradores en 1991, fue el primer ejemplo de reacción llevada a cabo en este medio.²¹ Posteriormente, el scCO₂ se ha empleado como medio de reacción en las reacciones de metátesis de olefinas,²² hidrogenación²³ de olefinas incluso en su vertiente asimétrica,²⁴ oxidación²⁵ y en la funcionalización de enlaces C-H del metano;²⁶ este último sistema ha sido desarrollado recientemente por nuestro grupo de investigación.

²¹ Rathke, J. W.; Klingler, R. J.; Krause, T. R. *Organometallics* **1991**, *10*, 1350.

²² Místele, C. D.; DeSimone, J. M.; Thorp, H. H. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **1996**, *A33*, 953.

²³ (a) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1995**, *14*, 1510. (b) Werner, H.; Schreier, W.; Leitner, W. *Selective Reactions of Metal-Activated molecules*, Vieweg, Wiesbaden, 1998.

²⁴ (a) Burk, M. J.; Feng, S.; Gross, M. J.; Tumas, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8277. (b) Xiao, J.; Nefkens, S. C. A.; Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2813.

²⁵ (a) Wu, X. W.; Oshima, Y.; Koda, S. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 1045. (b) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Science* **1995**, *269*, 1065. (c) Pesiri, D. R.; Morita, D. K.; Tumas, W.; Glaze, W. *Chem. Commun* **1998**, 1015.

²⁶ Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W. S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835.

Objetivos

- ♣ *Sintetizar y caracterizar estructuralmente complejos de cobre(I), plata(I) y oro(I) con ligandos carbenos N-heterocíclicos con grupos fluorados.*
- ♣ *Estudiar la actividad catalítica de los complejos de oro(I) con ligandos NHC fluorados en la reacción de funcionalización de metano empleando $scCO_2$ como medio de reacción.*



Resultados y Discusión

1. Diseño y síntesis de nuevas sales de imidazolio con grupos fluorados y sus correspondientes complejos de cobre, plata y oro.

Como se ha comentado en la Introducción, los complejos IPrAuCl y IPrCuCl en presencia de NaBAR₄ se han utilizado como catalizadores en la reacción de funcionalización de alcanos por inserción de carbenos desde diazocompuestos. Considerando que los complejos con átomos de flúor en su estructura son más solubles en scCO₂ se decidió sintetizar una serie de precursores de ligandos carbenos N-heterocíclicos con grupos fluorados (Figura 1) con el objetivo de conseguir catalizadores activos similares a los arriba mencionados para las reacciones de funcionalización de alcanos no activados utilizando scCO₂ como medio de reacción.

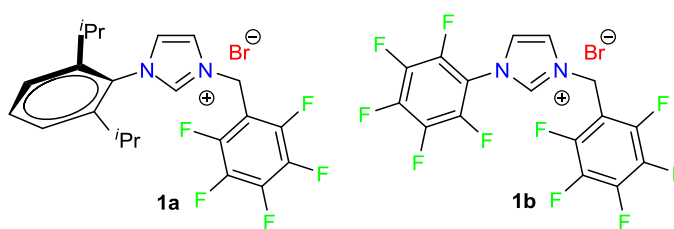


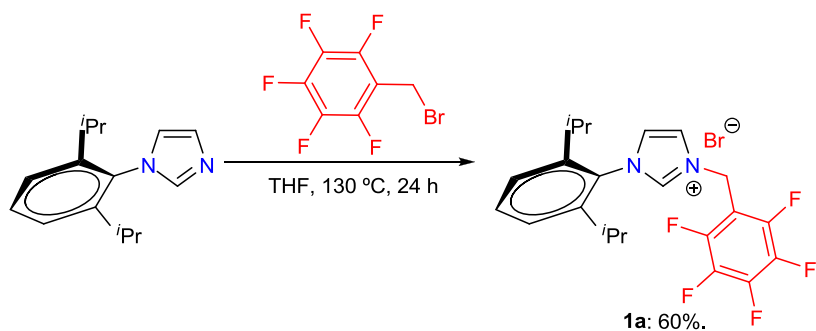
Figura 1. Nuevas sales de imidazolio fluoradas.

1.1. Síntesis de nuevas sales de imidazolio con grupos fluorados.

Las sal de imidazolio **1a** se sintetizó mediante la alquilación del *N*-(2,3-diisopropilfenil)imidazol²⁷ con el haluro de alquilo correspondiente. De este modo, la preparación se llevó a cabo partiendo del bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo en tetrahidrofurano como disolvente y calentando a 130 °C durante 24 horas en una ampolla de reacción (Esquema 1). Así se obtuvo la sal de imidazolio **1a** como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 60% tras su purificación

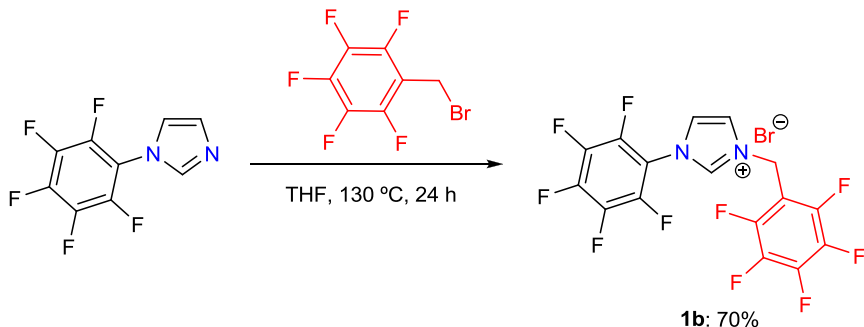
²⁷ Liu, J.; Chen, J.; Zhao, J.; Zhao, Y.; Li, L.; Zhang, H. *Synthesis* **2003**, *17*, 2661.

mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano:metanol 10:1.



Esquema 1. Síntesis de la sal de imidazolio 1a.

Análogamente a la síntesis de la sal de imidazolio **1a**, se procedió a la preparación de la sal de imidazolio **1b** perfluorada a partir de la alquilación del *N*-(perfluorofenil)imidazol con el bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo en tetrahidrofurano como disolvente a 130 °C durante 24 horas (Esquema 2). La sal de imidazolio **1b** se aisló como un sólido de color marrón con un rendimiento del 70% tras purificación cromatográfica. El *N*-(perfluorofenil)imidazol que se utiliza como reactivo de partida se preparó mediante una ligera modificación del procedimiento descrito para la síntesis de los derivados de arilo no fluorados obteniéndose con un rendimiento del 86%.²⁷



Esquema 2. Síntesis de la sal de imidazolio 1b.

La sal de imidazolio **1a** es soluble en disolventes como diclorometano, cloroformo o metanol. Sin embargo, el compuesto **1b** es soluble en metanol pero insoluble en diclorometano o cloroformo. La caracterización de estas sales se llevó a cabo mediante análisis elemental y espectroscopía de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. Para la sal de imidazolio **1a** el espectro de RMN de ^1H realizado en CDCl_3 contiene la resonancia típica a 10.56 ppm correspondiente al protón imidazólico, mientras que en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observa la señal correspondiente al carbono NCHN a 138.9 ppm. En el caso de **1b**, dichas señales aparecen a 9.84 ppm y 139.4 ppm, respectivamente en CD_3OD .

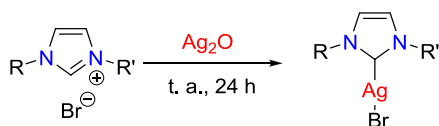
1.2. Síntesis y caracterización de los complejos de cobre, plata y oro con ligandos carbenos N-heterocíclicos fluorados.

En una primera aproximación, se decidió abordar la síntesis de los complejos de cobre(I) y oro(I) de composición general $(\text{NHC})\text{MX}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Au}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) a partir de la desprotonación de las sales de imidazolio fluoradas con una base y posterior adición de una fuente de Cu(I) o de Au(I) , respectivamente. Sin embargo, tras varios intentos con diferentes bases como el KO^tBu o el KHMDs y a varias temperaturas, no se observó la formación del carbeno y en todos los casos sólo se produjo la descomposición de dichas sales. A continuación se llevó a cabo la preparación de los complejos mediante la reacción de transmetalación a partir de los correspondientes complejos de plata. Esta metodología fue descrita por primera vez por el grupo de Lin y Wang³ y se basa en la formación de un complejo de plata por reacción del óxido de plata(I) con la sal de imidazolio. En estos complejos el enlace entre la plata y el carbono carbénico es bastante lábil por lo que en presencia de otro metal se produce la transmetalación del ligando NHC generando un nuevo complejo metálico y formándose la sal halogenada de plata, como se ha descrito anteriormente (Esquema IV de la Introducción de este Capítulo).

Además, estos complejos de plata presentan la ventaja de ser muy estables al aire, lo que facilita su manipulación en el laboratorio. Esta metodología fue desarrollada posteriormente por el grupo de Nolan²⁸ para la síntesis de complejos de oro.

La síntesis del complejo de plata **2a** se llevó a cabo a partir de la sal de imidazolio **1a** utilizando 1.2 equivalentes de óxido de plata(I) en diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas. En estas condiciones se obtuvo el complejo **2a** como un sólido de color marrón con un rendimiento del 67 % (Tabla 1, entrada 1). En estas mismas condiciones de reacción se procedió a la preparación del complejo de plata **2b** sin obtener ningún resultado positivo. Debido a la nula reactividad mostrada por la sal de imidazolio **1b**, se decidió llevar a cabo la reacción utilizando acetonitrilo como disolvente ya que este tipo de disolvente es utilizado en la bibliografía para la síntesis de complejos de plata con diferentes ligandos NHC perfluorados.^{13b} En presencia de acetonitrilo, el complejo de plata **2b** se obtuvo como un sólido de color marrón en un 49 % de rendimiento tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 2).

Tabla 1. Síntesis de los complejos de plata (NHC)AgBr **2a-b**.



Entrada	R	R'	Complejo	Dte.	Rto.(%)
1	2,6- ⁱ Pr ₂ Ph	CH ₂ C ₆ F ₅	2a	CH ₂ Cl ₂	67
2	C ₆ F ₅	CH ₂ C ₆ F ₅	2b	CH ₃ CN	49

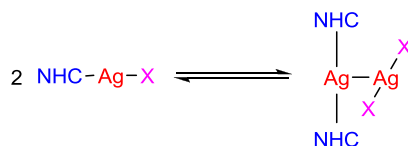
²⁸ de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

Los complejos de plata **2a-b** son solubles en disolventes orgánicos como diclorometano o cloroformo. La caracterización de estos complejos se realizó mediante RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. En el espectro de RMN de ^1H realizado en CD_2Cl_2 se observan dos singletes anchos entre 7.30 y 7.08 ppm que se corresponden a los protones del anillo de imidazol. También se observa en el espectro del complejo la desaparición de la señal correspondiente al protón imidazólico de la sal de partida. En los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan las señales correspondientes a los carbonos carbénicos a 183.2 y 189.9 ppm para **2a** y **2b**, respectivamente. Estos desplazamientos químicos son similares a los descritos en la bibliografía para otros complejos de plata con ligandos NHC (185 ppm para el IMesAgCl y 184.6 ppm para el IPrAgCl).²⁹ Curiosamente, la señal del carbono carbénico de **2a** aparece como un singlete ancho mientras que la de **2b** aparece como un singlete bien definido. En ningún caso se observan dos dobletes como cabría esperar por el acoplamiento $\text{C}-^{107}\text{Ag}$ y $\text{C}-^{109}\text{Ag}$. Estudios previos han propuesto que este hecho se puede explicar mediante un proceso de intercambio rápido entre el carbeno y el centro metálico (Esquema 3).³⁰ Este intercambio es muy rápido en la escala de tiempo de RMN y por lo tanto no se observa el acoplamiento del carbono con la plata, indicando así que estos complejos son útiles para la transferencia de carbenos.³¹ Sin embargo, el intercambio en el complejo **2a** debe ser más lento que en el complejo **2b**, quizás debido a que el sustituyente 2,6-diisopropilfenilo, presente en el complejo **2a**, es muy voluminoso y hace que el proceso de intercambio sea más lento.

²⁹ de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clyburne, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 6301.

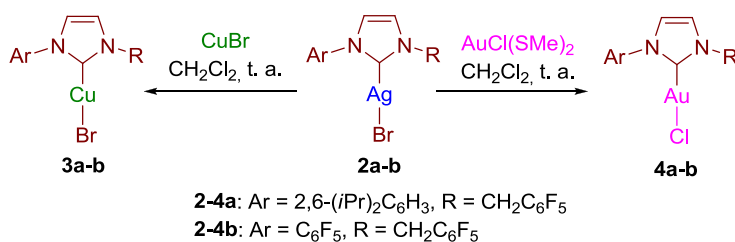
³⁰ (a) Kascatan-Nebioglu, A.; Panzer, M. J.; Garrison, J. C.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 1928. (b) Herrmann, W. A.; Schneider, S. K.; Öfele, K.; Sakamoto, M.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2441.

³¹ Lee, K. M.; Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, *14*, 2852.



Esquema 3. Equilibrio de los complejos de plata en disolución.

Una vez sintetizados los correspondientes complejos de plata se abordó la preparación de los complejos de cobre y oro mediante reacción de transmetalación (Esquema 4).^{3,28}



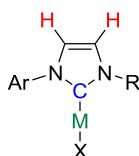
Esquema 4. Preparación de los complejos de Cu(I) 3a-b y Au(I) 4a-b por reacción de transmetalación.

La síntesis de los complejos de cobre se llevó a cabo haciendo reaccionar los complejos de plata **2a-b** con 1.2 equivalentes de CuBr en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas. En estas condiciones se obtuvieron los complejos de cobre **3a** y **3b** de composición general (NHC)CuBr con rendimientos del 69 y 44%, respectivamente. Para la preparación de los complejos de oro, los correspondientes complejos de plata **2a-b** se hicieron reaccionar con 1.2 equivalentes de AuCl(SMe₂) en diclorometano a temperatura ambiente. Los complejos de oro **4a** y **4b** se obtuvieron como sólidos de color blanco tras 3 horas de reacción con rendimientos respectivos del 60 y 48%.

Los complejos de cobre **3a-b** y los de oro **4a-b** son solubles en disolventes orgánicos como diclorometano y cloroformo y presentan alta

estabilidad en estado sólido en atmosfera inerte. Debido a la estabilidad mostrada fue posible obtener sus análisis elementales. Asimismo, se registraron los espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. Los espectros de RMN de ^1H realizados en CD_2Cl_2 presentan, entre otras señales, las correspondientes a los protones del anillo de imidazol entre 7.00 y 7.23 ppm para los complejos de cobre **3a-b** y entre 7.02 y 7.33 ppm para los de oro **4a-b** (Tabla 2). En los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos se aprecian las señales características del carbono carbénico a 180.5 y 183.2 ppm para los complejos de cobre **3a-b** y a 174.9 y 176.4 ppm para los de oro **4a-b**.

Tabla 2. Desplazamientos químicos relevantes (valores en ppm) para los complejos (NHC)MX ($M = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$; $X = \text{Cl}, \text{Br}$).^a



M	Complejo	H	C
Cu	3a	7.19/7.00	180.5
Ag	2a	7.30/7.08	183.2
Au	4a	7.21/7.02	174.9
Cu	3b	7.23/7.15	183.2
Ag	2b	7.28/7.22	189.9
Au	4b	7.33/7.20	176.4
Cu	IPrCuCl	7.12	182.3
Ag	IPrAgCl	7.21	184.6
Au	IPrAuCl	7.24	175.1

^aSe ha utilizado CD_2Cl_2 como disolvente para los espectros RMN.

Como se muestra en la Tabla 2, los valores de desplazamiento químico de los nuevos complejos con ligandos fluorados son similares a valores de

los complejos de IPrCuCl y de IPrAuCl.^{28,32} Este hecho indica que los sustituyentes fluorados no ejercen un efecto significativo en la densidad electrónica del carbeno. Por otro lado, también se observa que las señales correspondientes a los carbonos carbénicos de los complejos de cobre resuenan a campo más bajo que sus análogos de oro. Esto es debido a que la retrodonación π que ejerce el centro metálico hacia el ligando es diferente para cada metal, siendo el oro el que más retrodona en comparación con la plata y el cobre.

Adicionalmente, para determinar las estructuras moleculares por difracción de rayos X de los nuevos complejos de cobre y oro sintetizados se llevaron a cabo ensayos de cristalización empleando diferentes mezclas de disolventes. Así, los complejos **3a**, **4a** y **4b** cristalizaron desde una mezcla diclorometano/pentano a -25 °C. En las Figuras 2, 3 y 4 se muestran los diagramas de ORTEP de los complejos **3a**, **4a** y **4b** respectivamente. Los datos estructurales revelaron una geometría lineal para el centro metálico, como cabría esperar para este tipo de complejos de cobre(I) y oro(I) con ligandos NHC.

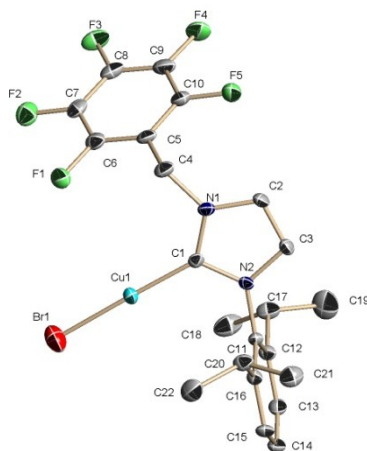


Figura 2. Estructura molecular del complejo de cobre **3a**.

³² (a) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1157.
 (b) Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

El ángulo C(1)-Cu(1)-Br(1) es $177.88(12)^\circ$ y las distancias de enlace Cu(1)-C(1) y Cu(1)-Br(1) son $1.888(4)\text{\AA}$, $2.2071(7)\text{\AA}$, respectivamente para el complejo **3a**.

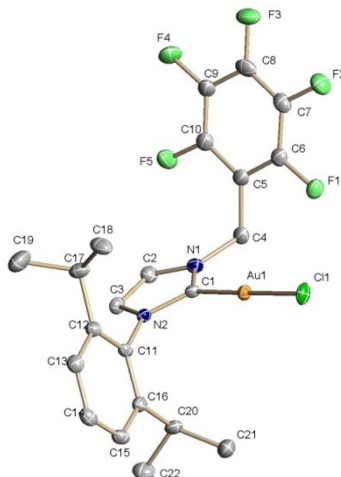


Figura 3. Estructura molecular del complejo de cobre **4a**.

Para el complejo **4a**, el ángulo C(1)-Au(1)-Cl(1) es $178.63(8)^\circ$ y las distancias de enlace Au(1)-C(1) y Au(1)-Cl(1) son $1.979(3)\text{\AA}$, $2.2951(7)\text{\AA}$, respectivamente.

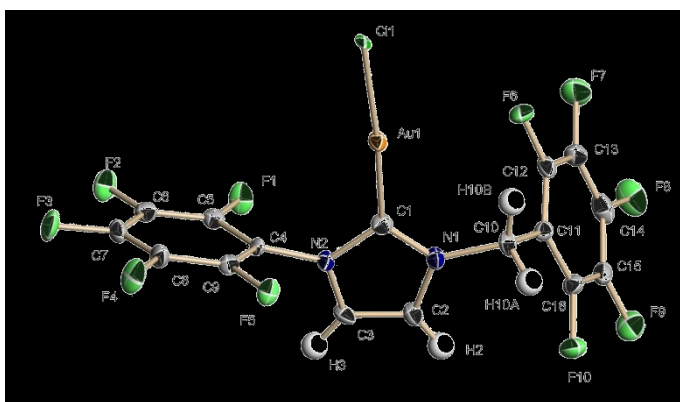


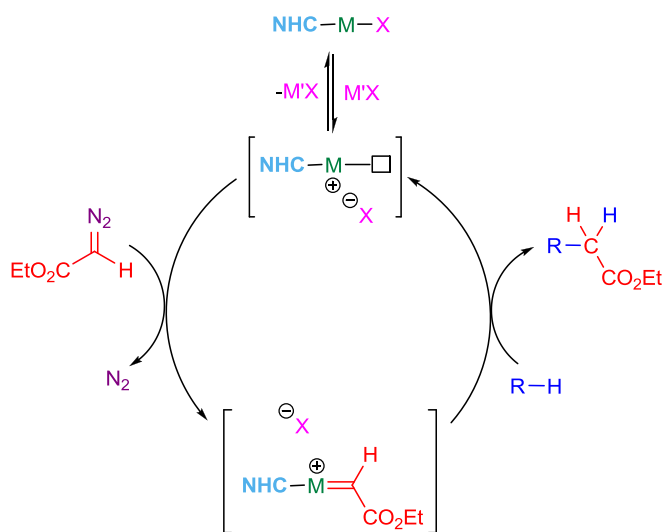
Figura 4. Estructura molecular del complejo de cobre **4b**.

En el caso del complejo **4b**, el ángulo C(1)-Au(1)-Cl(1) es $175.3(2)^\circ$ y las distancias de enlace Au(1)-C(1) y Au(1)-Cl(1) son $1.958(7)\text{\AA}$,

2.3250(13)Å, respectivamente. Todos los valores de ángulos y distancias de enlaces para los complejos **3a**, **4a** y **4b** son similares a valores de complejos de cobre y oro con ligandos NHC ya descritos en la bibliografía,^{28,32} y no merecen comentarios adicionales.

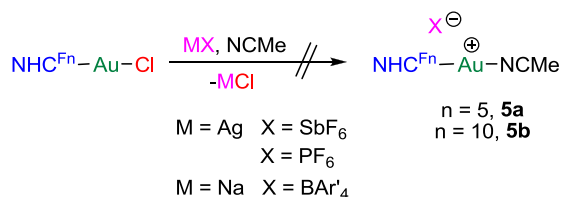
2. Funcionalización de metano catalizada por complejos de oro(I) con ligandos NHC fluorados utilizando scCO₂ como disolvente.

Estos nuevos complejos de oro(I) con ligandos NHC fluorados **4a-b** han sido empleados como precursores catalíticos en reacciones de inserción de carbenos procedentes de diazocompuestos a enlaces C-H de alcanos en condiciones homogéneas. Así, se adicionaron cantidades catalíticas de los complejos NHC^{Fn}AuCl (n = 5, **4a**; n = 10, **4b**) a disoluciones de EDA en ciclohexano, pero como era de esperar no se observó reacción alguna ya que estos sistemas requieren un abstractor de haluro para poder interactuar con el diazocompuesto (Esquema 5).^{18a,b}



Esquema 5. Ciclo catalítico para la reacción de funcionalización de alcanos con EDA catalizada por complejos con ligandos NHC.

Las sales más comunes que se utilizan para generar la especie catiónica en este tipo de reacciones son la sal de sodio de tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (NaBAR'₄) o sales de Ag(I), como son AgPF₆, AgBF₄ o AgSbF₆. Se decidió, por tanto, añadir a una disolución de ciclohexano y EDA cantidades catalíticas de los complejos NHC^{F_n}AuCl (n = 5, **4a**; n = 10, **4b**) y de NaBAR'₄ para generar la especie catiónica *in situ*. Sin embargo, en menos de 1 minuto de reacción se observó cómo precipitaba un sólido de color negro debido a la descomposición del catalizador. También se intentaron aislar los complejos catiónicos de NHC^{F_n}AuCl (n = 5, **4a**; n = 10, **4b**) siguiendo la metodología descrita para el IPrAuCl.³³ Para ello, a una disolución de acetonitrilo con el respectivo complejo de oro se le añadió AgSbF₆, se agitó durante 30 minutos y se filtró por celita. Al llevar a sequedad se obtuvo un sólido blanco que inmediatamente se descompuso en un sólido de color negro. Se intentó aislar el complejo catiónico utilizando otras sales de Ag(I) como es AgPF₆ y también con NaBAR'₄ sin obtener resultado satisfactorio alguno (Esquema 6).



Esquema 6. Ensayos realizados para la obtención del complejo catiónico aislado [NHC^{F_n}Au(NCMe)]X.

Por todo ello, se decidió soportar los complejos catiónicos en sílice para intentar estabilizarlos y poder ensayar su capacidad catalítica en el reactor de scCO₂ para la funcionalización de metano. Tras generar el

³³ de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Fructos, M. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun*, **2006**, 2045.

complejo catiónico mediante la reacción IPrAuCl con NaBAR'_4 , se añadió gel de sílice a la mezcla y se eliminaron los volátiles para dar un sólido que se empleó como precursor catalítico. Para el complejo fluorado $\text{NHC}^{\text{F10}}\text{AuCl}$ (**4b**), se siguió la misma técnica que para el IPrAuCl pero cambiando el disolvente por acetonitrilo, generándose también el complejo catiónico soportado en sílice (Esquema 7).



Esquema 7. Preparación de los complejos catiónicos soportados en SiO_2 .

La capacidad catalítica del sólido procedente de $\text{IPrAuCl}/\text{NaBAR}'_4/\text{SiO}_2$ se ensayó en la funcionalización del 2,3-dimetilbutano en condiciones homogéneas. Tras 12 horas de reacción se observó la desaparición del EDA y la formación de los productos de funcionalización en C-H 1° y C-H 2° con una relación 84:16. Esta relación es idéntica a la observada cuando se prepara la especie catalítica in situ y se lleva a cabo la reacción en homogénea (85:15).^{18c} Tras este resultado positivo se decidió llevar a cabo la funcionalización de metano usando como disolvente scCO_2 .

2.1. Dispositivo experimental para la reacción de funcionalización de metano en scCO_2 .

Para las reacciones en scCO_2 se necesitan dispositivos experimentales diseñados para trabajar a altas presiones y con un control de la temperatura adecuado. En la Figura 5 se muestra el reactor que se ha utilizado para este tipo de reacciones. Está constituido principalmente por un reactor de alta presión, el cual posee dos ventanas de zafiro que permite observar lo que ocurre dentro de él, conectado a una columna de HPLC a través de la cual se bombea CO_2 presurizado controlado por un

equipo informático, y todo ello termostatzado. El reactor está conectado a un cromatógrafo de gases que contiene una válvula y un sistema de reducción de presión ya que el interior del reactor puede encontrarse hasta una presión de 250 atm y la presión a la que se hace una inyección automática en el cromatógrafo es de 2 atm.



Figura 5. Dispositivo experimental para las reacciones en $scCO_2$.

El procedimiento experimental llevado a cabo para las reacciones en $scCO_2$ se detalla a continuación. El sólido procedente de $(NHC)AuCl/NaBAR'_4/SiO_2$ se intrdujo en un recipiente cilíndrico de polipropileno, el cual contiene dos membranas permeables en los extremos, que a su vez se colocó dentro de la columna de HPLC de 33 mL, conectada al reactor y sumergida en un baño a 40 °C y con agitación (Figura 6).

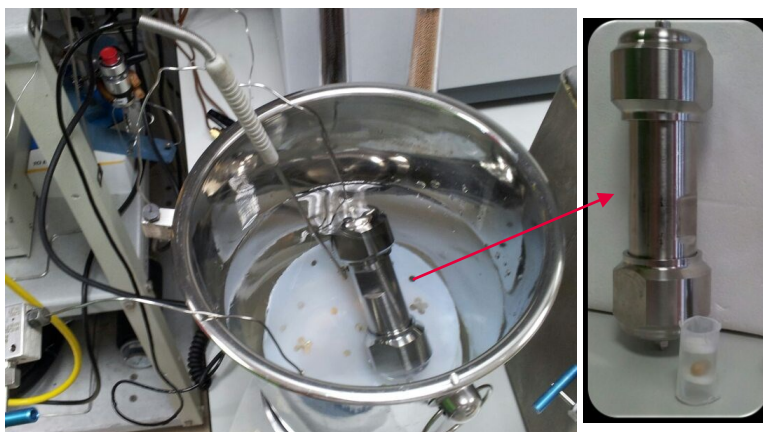


Figura 6. Columna de HPLC en la que se coloca el recipiente con el catalizador y un imán para su agitación.

Por otro lado, el EDA se añadió a un recipiente cónico de polipropileno fijándose al eje del reactor (Figura 7), que se presurizó con metano hasta 150 atm. Posteriormente, la columna de HPLC se presurizó a 260 atm con scCO₂, manteniendo cerrada la válvula que conecta la columna con el reactor, y se dejó agitando durante media hora para intentar disolver la máxima cantidad de complejo de Au(I) en el scCO₂. Transcurrido ese tiempo, se abrió la válvula de conexión entre la columna y el reactor hasta que la presión en éste último fue de 180 atm. Este procedimiento se repitió varias veces hasta llegar a una presión total de 250 atm en el reactor con la idea de ir extrayendo y transfiriendo la cantidad máxima de Au(I) de la columna al reactor que es donde se encuentra el EDA y donde tiene lugar la reacción.



Figura 7. Reactor presurizado a 250 atm con CO_2 y metano en el que se coloca el recipiente con EDA, y al que se transfiere el Au(I) disuelto proveniente de la columna.

Después de 14 horas de agitación la mezcla de reacción se analizó en el cromatógrafo de gases conectado al reactor. La cantidad exacta del producto de reacción y los subproductos de homoacoplamiento del EDA se obtuvieron sobre la base de las rectas de calibrado que previamente se registraron en el cromatógrafo.

Uno de los experimentos realizados se llevó a cabo en las columnas de HPLC de 33 mL sin necesidad de utilizar el reactor, en concreto aquel en donde se intentó generar la especie catiónica del complejo **4b** in situ mediante la adición de una sal de Ag(I). Para ello, el complejo **4b** y AgSbF_6 se adicionaron al recipiente cilíndrico de polipropileno con las dos membranas permeables en los extremos, junto a un imán pequeño

para tener una buena agitación y así generar mejor la especie catiónica. Por otro lado, el EDA se añadió a un recipiente cónico de polipropileno y ambos recipientes se colocaron dentro de la columna de HPLC. Posteriormente, la columna se presurizó con metano, hasta 150 atm, y luego con CO₂ hasta alcanzar una presión final de 250 atm. La presurización de ambos gases fue controlado por un equipo informático. La columna de HPLC se sumergió en el baño que estaba a 40 °C y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se analizó de nuevo en el cromatógrafo de gases conectado a la columna y la cantidad exacta del producto y los subproductos de homoacoplamiento del EDA se obtuvieron, como anteriormente hemos comentado, sobre la base de las rectas de calibrado que previamente se registraron en el cromatógrafo.

2.2. Determinación de la cantidad de catalizador activo en la reacción de funcionalización de metano en scCO₂.

En el trabajo desarrollado anteriormente en nuestro grupo de investigación en la reacción de funcionalización de metano con scCO₂, los mejores resultados catalíticos se obtuvieron utilizando 0.03 mmol del complejo [F₂₇-Tp^{4Bo,CF2CF3}]₂AgL en una mezcla 160 atm de metano y 90 atm de CO₂. En esta mezcla de reacción, se determinó por ICP-MS que solo se había solubilizado 4·10⁻⁴ mmol del complejo. Por otro lado, al poner los 0.03 mmoles de catalizador en scCO₂ sin metano se observó que se solubilizó totalmente, demostrándose que la solubilidad del catalizador depende de la proporción de metano:CO₂. Otro aspecto importante que se demostró en este trabajo fue que la especie catalíticamente activa estaba en disolución descartando un posible sistema heterogéneo.²⁶

Tomando como base este estudio, se realizaron los primeros experimentos utilizando los dos complejos soportados en sílice (NHC)AuCl/NaBAR'₄/SiO₂ como catalizadores y el procedimiento experimental anteriormente descrito. Las condiciones de reacción que se

emplearon fueron 0.015 mmol del catalizador soportado en una mezcla 150 atm de metano y 100 atm de CO₂ tras 14 horas de reacción. Después de ese tiempo, se despresurizó el reactor y con ayuda de trampas frías se recogió el residuo de la reacción. La cantidad de Au disuelto, tanto en el residuo recogido en las trampas como dentro del reactor fue medida por ICP-MS (Tabla 3, entradas 1 y 2).

Tabla 3. Cuantificación mediante ICP-MS de la cantidad de complejo de Au disuelto en las reacciones de funcionalización de metano con EDA catalizada por complejos de oro.^a

Entrada	Cat.	Muestra	mg Au	Total disuelto (mg)	Total disuelto (mmol)
1	IPrAuCl/N aBAR' ₄ / SiO ₂	Reactor	43.52 · 10 ⁻⁶	53 · 10 ⁻⁶	2.69 · 10 ⁻⁷
		Trampa	9.48 · 10 ⁻⁶		
2	4b/ NaBAR' ₄ / SiO ₂	Reactor	841.79 · 10 ⁻⁶	855.31 · 10 ⁻⁶	4.34 · 10 ⁻⁶
		Trampa	13.52 · 10 ⁻⁶		
3	4b/AgSb ₆ ^b	Columna	136.88 · 10 ⁻⁶	141.72 · 10 ⁻⁶	7.19 · 10 ⁻⁷
		Trampa	4.84 · 10 ⁻⁶		

^aCondiciones de Reacción: 0.015 mmol (NHC)AuCl/NaBAR'₄/SiO₂, 1.5 mmol de EDA, 150 atm CH₄ y 100 atm CO₂, a 40 °C durante 14 h. ^bReacción en columna de HPLC: 0.01 mmol de 4b y AgSbF₆, 0.5 mmol de EDA, 150 atm CH₄ y 100 atm CO₂, a 40 °C durante 20 h.

Se realizó un tercer experimento con una mezcla de 4b y AgSbF₆ en una columna de HPLC. En él se empleó 0.01 mmol del complejo 4b y los mismos equivalentes de AgSbF₆ con una mezcla de 150 atm de metano y 100 atm de CO₂. Tras 20 horas de agitación, se determinaron las cantidades disueltas de oro tanto en la trampa como en el residuo de la columna (fuera del recipiente de propileno) y se cuantificaron por ICP-MS (Tabla 3, entrada 3). En todos los casos, se observó que el paso de los

gases por la trampa fría, al despresurizarse tanto el reactor como la columna, apenas arrastró catalizador quedándose la mayor cantidad en el reactor. Además, el complejo con el ligando NHC con 10 átomos de flúor es más soluble que el complejo con el ligando IPr, como era de esperar.

2.3. Actividad catalítica de los complejos de oro en la reacción de funcionalización de metano con EDA.

Las reacciones catalíticas descritas en el apartado anterior se cuantificaron mediante cromatografía de gases para determinar la cantidad de propionato de etilo obtenido. En ningún caso se consumió todo el EDA, obteniéndose cantidades muy bajas de producto. En la Figura 8 se muestra el cromatograma del crudo de reacción cuando se utilizó como precursor catalítico $\text{IPrAuCl}/\text{NaBAR}'_4/\text{SiO}_2$. En él se pueden observar los picos del EDA sin reaccionar, de los subproductos fumarato y maleato de dietilo y del propionato de etilo. También se realizaron experimentos blancos, es decir, experimentos sin catalizador, no observándose en ningún caso la señal correspondiente al propionato de etilo. Por lo tanto, las pequeñas cantidades de producto obtenido proceden de la actividad catalítica del oro presente en el reactor.

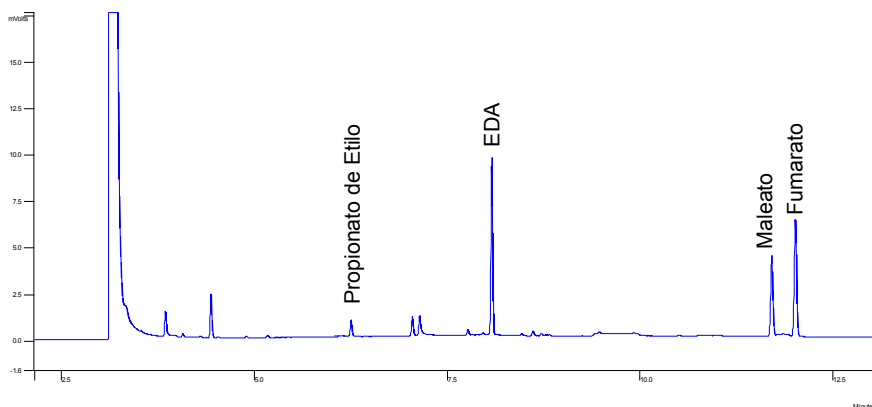
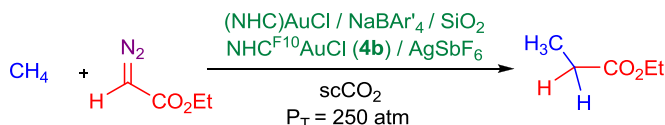


Figura 8. Cromatograma del crudo de reacción empleando $\text{IPrAuCl}/\text{NaBAR}'_4/\text{SiO}_2$ como catalizador.

En la Tabla 4 se muestran los resultados catalíticos obtenidos en los experimentos realizados. En todos los casos se obtiene muy poca cantidad de producto, si bien hay que tener en cuenta que la cantidad de catalizador de oro disuelta es también muy baja.

Tabla 4. Funcionalización de metano con EDA.^a



Catalizador	mmol de EDA ^b	mmol de producto	mmol de Au disuelto	TON ^c	TOF ^d
IPrAuCl/ NaBAR' ₄ /SiO ₂	0.5003	0.0110	2.69·10 ⁻⁷	40892	0.811
4b /NaBAR' ₄ / SiO ₂	0.5520	0.0102	4.34·10 ⁻⁶	2350	0.047
4b /AgSbF ₆ ^e	0.295	0.0027	7.19·10 ⁻⁷	3755	0.052

^aCondiciones de Reacción: 0.015 mmol (NHC)AuCl/NaBAR'₄/SiO₂, 1.5 mmol de EDA, 150 atm CH₄ y 100 atm CO₂, a 40 °C durante 14 h. ^bmmol de EDA que queda sin consumir. ^cTON (mmol producto/mmol cat.). ^dTOF (TON·s⁻¹). ^eReacción en columna de HPLC: 0.01 mmol de **4b** y AgSbF₆, 0.5 mmol de EDA, 150 atm CH₄ y 100 atm CO₂, a 40 °C durante 20 h.

Los valores obtenidos de TON (*turnover number*) o número de ciclos llevados a cabo por el catalizador son muy altos. Estos valores nos indican que los catalizadores de oro proporcionan mayor actividad en este tipo de reacciones que los catalizadores de plata, debido seguramente a que los complejos de oro son más electrófilos que los de plata. Esta tendencia también se observó anteriormente en un trabajo realizado por nuestro grupo de investigación en condiciones homogéneas.^{18c}

Tras estos resultados preliminares, pero prometedores, se está trabajando en la actualidad en el desarrollo de nuevos complejos de oro electrofílicos y estables para poderlos emplear como catalizadores en la funcionalización de metano en scCO₂.

Valoración de este Apartado

♠ *Se han sintetizado nuevas sales de imidazolio fluoradas **1a-b** precursoras de ligandos NHC de una manera fácil y con buenos rendimientos. Se han preparado nuevos complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) habiéndose caracterizado espectroscópica y estructuralmente.*

♠ *Los complejos **IPrAuCl** y **4b**, se han soportado en gel de sílice. Estos sólidos se han empleado como catalizadores en la reacción de funcionalización de metano con EDA obteniéndose altos valores de TON, siendo más activos que los de plata ya descritos.*



Métodos Experimentales

1. Materiales e Instrumentación.

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, usando las técnicas de Schlenk o bien utilizando una cámara inerte MBRAUN-UNILAB. Los disolventes empleados se secaron mediante destilación bajo atmósfera de nitrógeno o mediante su paso a través de un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas para cada disolvente y se desoxigenaron pasando una corriente de nitrógeno a través de los mismos antes de su uso. El bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, el óxido de plata(I), el bromuro de cobre, AgSbF_6 , el diazoacetato de etilo (EDA) y los alcanos empleados como sustratos se adquirieron en Aldrich y se emplearon sin ninguna purificación previa. La fuente de oro(I), $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$,³⁴ el precursor para sintetizar la sal de imidazolio **1a**, *N*-(2,6-Diisopropilfenil)-imidazol,²⁷ el complejo IPrAuCl ²⁸ y NaBAR'_4 ³⁵ se prepararon siguiendo los procedimientos descrito en la bibliografía.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Los desplazamientos químicos de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Para las asignaciones de las señales se llevaron a cabo experimentos de dos dimensiones como g-COSY y g-HSQC. Los datos de CG fueron registrados en un equipo Varian 3800 con doble detector FID-TSD. Los análisis elementales se realizaron en el analizador elemental Perking Elmer 2400 serie II en el Centro de Investigación de Química Sostenible-CIQSO de la Universidad de Huelva. Los análisis de difracción de rayos X de las estructuras cristalinas se realizaron en el Instituto de

³⁴ Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, *11*, 1767.

³⁵ Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe, A. F. *Organometallics* **1992**, *11*, 3920.

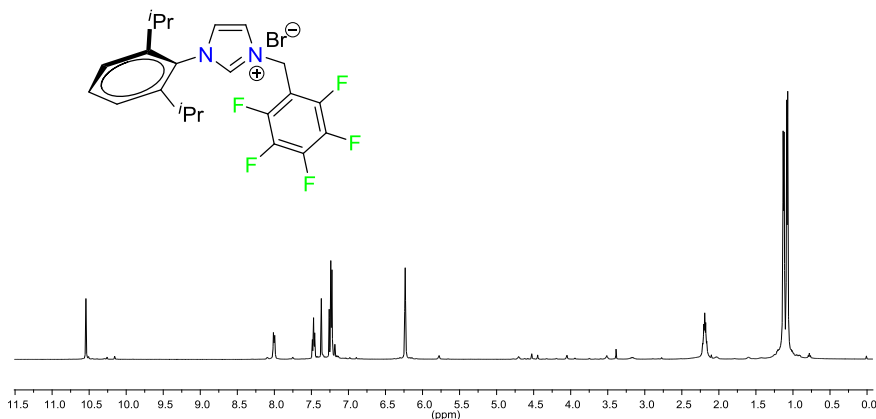
Investigaciones Químicas, CSIC-Universidad de Sevilla. La cantidad de oro disuelto en CO₂ se analizó por Espectroscopía de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-MS) con un equipo HP4500 de la Universidad de Hueva.

2. Procedimiento de síntesis de la sal de imidazolio con grupos fluorados **1a**.

En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió *N*-(2,6-diisopropilfenil)imidazol (500 mg, 2.2 mmol), bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo (0.37 mL, 2.4 mmol) y THF (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 24 h. Una vez completada la reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a sequedad obteniéndose un aceite de color marrón oscuro. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando diclorometano:metanol 10:1 como eluyente obteniéndose el compuesto **1a** como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 60%.

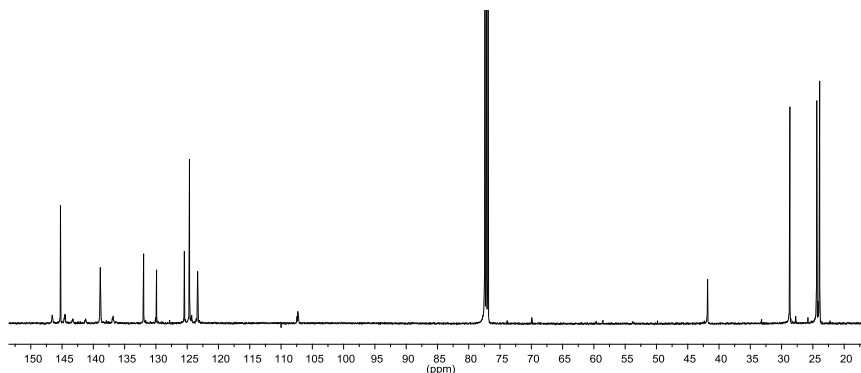
2.1. Caracterización de bromuro de *N*-(2,6-diisopropilfenil)-*N'*-[(perfluorofenil)metil]-imidazolio (**1a**).

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



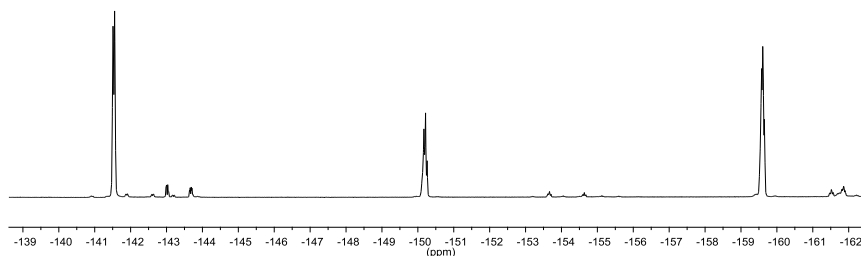
δ 10.56 (s, 1H, NCHN), 8.02 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH arom.), 7.36 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH arom.), 6.24 (s, 2H, CH₂C₆F₅), 2.21 (sept, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃):



δ 147-136 (m, 5C, CF arom.), 145.3 (CH arom.), 138.9 (NCHN), 132.0 (CH arom.), 129.9 (CH arom.), 125.5 (CH imidazol), 124.6 (CH arom.), 123.3 (CH imidazol), 107.3 (t, $^2J_{CF} = 16$ Hz, C ipso), 41.8 (CH₂C₆F₅), 28.7 (CH(CH₃)₂), 24.4 (CH(CH₃)₂), 23.9 (CH(CH₃)₂).

Espectro de RMN de ¹⁹F{¹H} (376.6 MHz, CDCl₃):



δ -141.6 (m, 2F, *o*-CF), -150.4 (t, $^3J_{FF} = 21.0$ Hz, 1F, *p*-CF), -159.7 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₂N₂BrF₅ (488.1): C, 54.00; H, 4.53; N, 5.72. Experimental: C, 53.54; H, 4.81; N, 5.30.

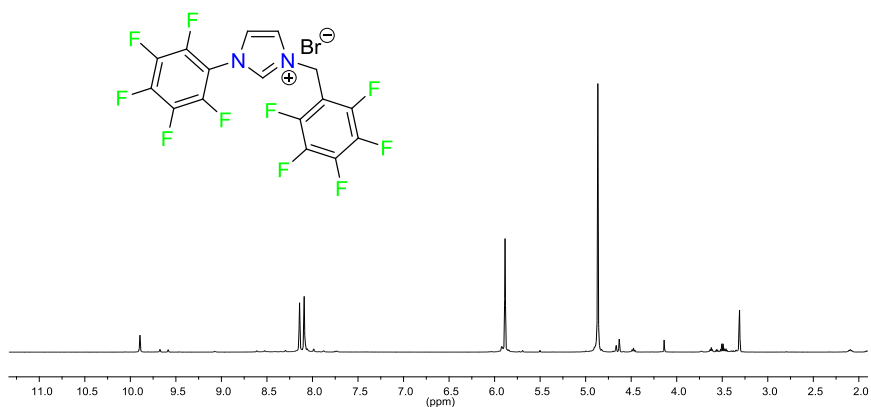
3. Procedimiento de síntesis de la sal de imidazolio con grupos fluorados **1b**.

En una ampolla equipada con un agitador magnético se añadió 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina (500 mg, 2.73 mmol), glioxal (0.40 mL, 2.73 mmol, disolución 40 % en agua) y metanol (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Una vez completado este tiempo, la mezcla se enfrió y se adicionaron NH₄Cl (292 mg, 5.46 mmol) y formaldehído (0.41 mL, 5.46 mmol, disolución 37% en agua) y se calentó a 120 °C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se adicionó H₃PO₄ (0.34 mL, 85 %) durante un periodo de 10 minutos y se agitó a 120 °C durante 6 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se llevó a sequedad, se vertió sobre hielo (40 mg) y se neutralizó con una disolución al 40 % de KOH hasta pH = 9. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico (25 mL) y las fases orgánicas se lavaron con agua y se secaron con Na₂SO₄. La disolución resultante se filtró y se llevó a sequedad generándose *N*-(perfluorofenil)imidazol como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 86 %.

En una ampolla equipada con un agitador magnético se adicionó el *N*-(perfluorofenil)imidazol (551 mg, 2.35 mmol) sintetizado por el procedimiento anterior, bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo (0.54 mL, 3.53 mmol), y THF (1 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se llevó a sequedad y el residuo fue lavado con éter dietílico obteniéndose el compuesto **1b** como un sólido de color marrón. Rendimiento: 70%.

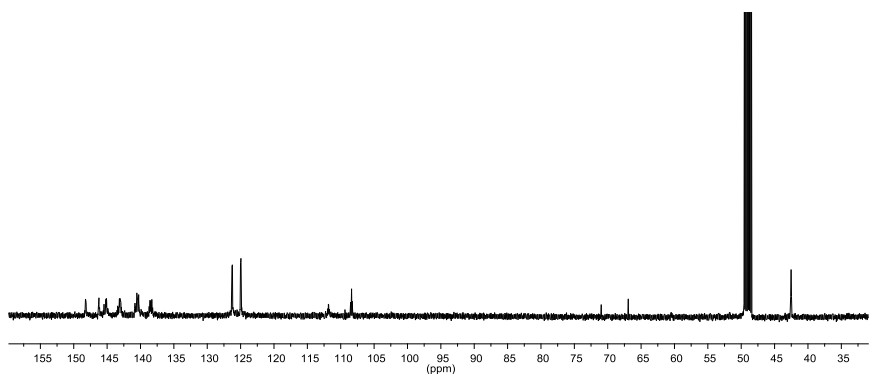
3.1. Caracterización de bromuro de N-(perfluorofenil)-N'-[(perfluorofenil)metil]-imidazolio (1b).

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD):



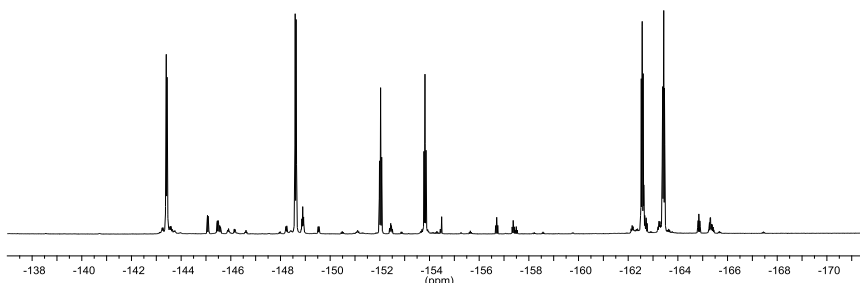
δ 9.84 (s, 1H, NCHN), 8.14 (s. a., 1H, CH imidazol), 8.09 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.89 (s, 2H, CH₂C₆F₅).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_3OD):



δ 145-138 (m, 10C, CF arom.), 139.4 (NCHN), 124.8 (CH imidazol), 123.6 (CH imidazol), 110.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 17$ Hz, C ipso), 106.9 (t, $^2J_{\text{CF}} = 17$ Hz, C ipso), 41.1 (CH₂C₆F₅).

Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_3OD):



δ -146.7 (m, 2F, *o*-CF), -151.9 (m, 2F, *o*-CF), -155.4 (m, 1F, *p*-CF), -157.2 (m, 1F, *p*-CF), -165.9 (m, 2F, *m*-CF), -166.8 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_5\text{N}_2\text{BrF}_{10}$ (493.9): C, 38.81; H, 1.02; N, 5.66. Experimental: C, 38.70; H, 1.45; N, 5.84.

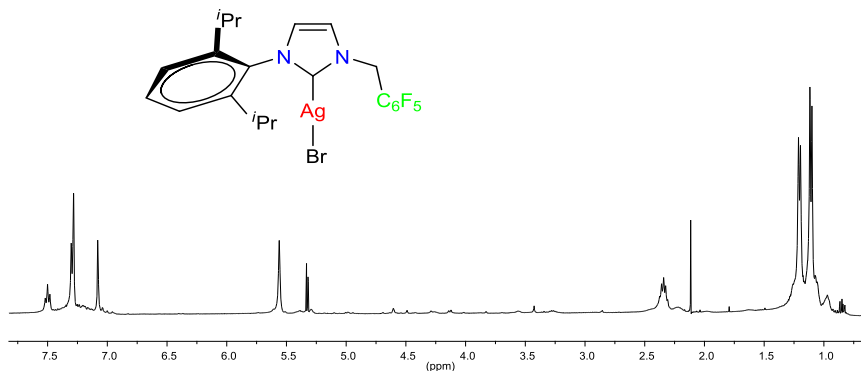
4. Procedimiento general de síntesis de los complejos de plata con grupos fluorados **2a-b**.

A un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético, en total oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió la sal de imidazolio **1a** (244.7 mg, 0.5 mmol) o **1b** (250 mg, 0.5 mmol) según el caso, óxido de plata (I) (116 mg, 0.5 mmol) y diclorometano (30 mL) para la sal de imidazolio **1a**, o acetonitrilo (30 mL) para la sal de imidazolio **1b**. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró por celita y se llevó a sequedad, obteniéndose un sólido de color marrón para los complejos de plata **2a-b**. Rendimiento: 67%, **2a**; 49%, **2b**.

4.1. Caracterización de los complejos de plata 2a-b.

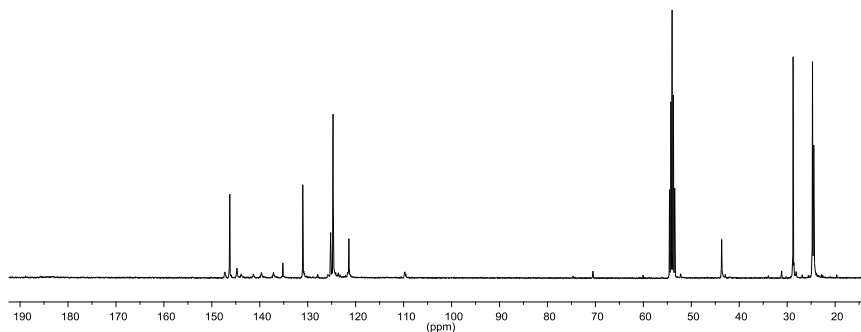
Complejo de plata 2a.

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



δ 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH arom.), 7.3-7.28 (m, 3H, CH imidazol, CH arom.), 7.08 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.56 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 2.34 (sept, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

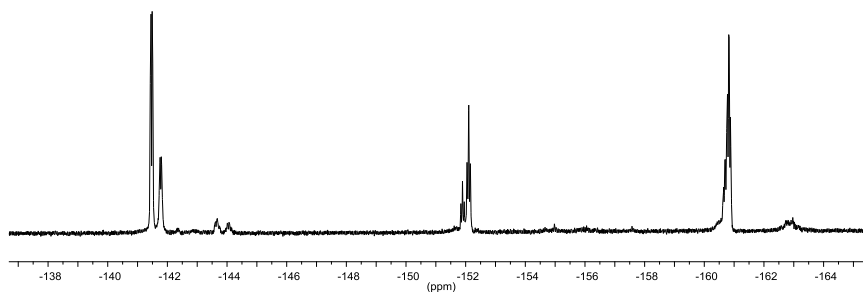
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):



δ 183.2 (NCN), 148-137 (m, 5C, CF arom.), 146.3 (CH arom.), 135.2 (CH arom.), 131.0 (CH arom.), 125.2 (CH imidazol), 124.7 (CH arom.), 121.4 (CH arom.).

(CH imidazol), 109.7 (t, $^2J_{CF} = 16$ Hz, C ipso), 43.7 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 28.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

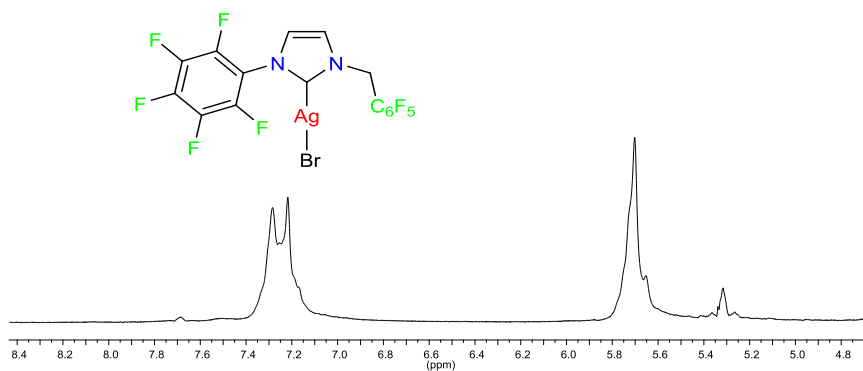
Espectro de RMN de ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_2Cl_2):



δ -141.5 (m, 2F, *o*-CF), -152.1 (t, $^3J_{FF} = 21$ Hz, 1F, *p*-CF), -160.8 (m, 2F, *m*-CF).

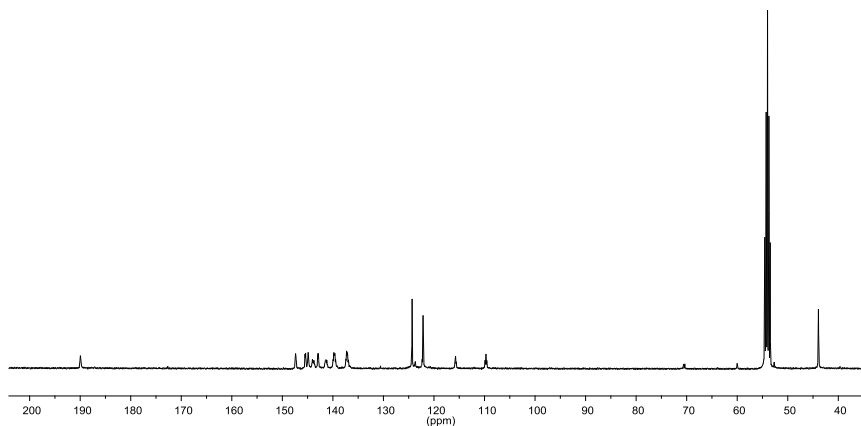
Complejo de plata 2b.

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



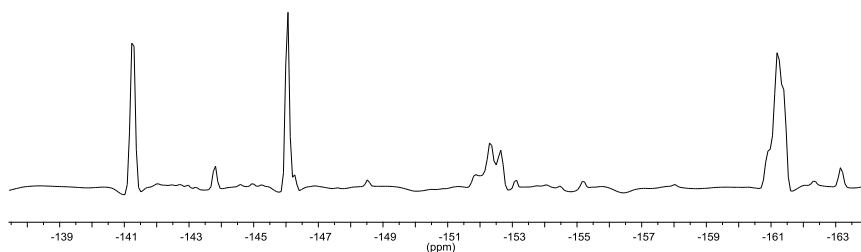
δ 7.28 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.22 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.70 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):



δ 189.9 (NCN), 148-137 (m, 10 C, CF arom.), 124.3 (CH imidazol), 122.1 (CH imidazol), 115.7 (t, $^2J_{\text{CF}} = 14$ Hz, C ipso), 109.7 (t, $^2J_{\text{CF}} = 18$ Hz, C ipso), 43.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_2Cl_2):



δ -141.3 (m, 2F, *o*-CF), -146.0 (m, 2F, *o*-CF), -152.3 (m, 2F, *p*-CF), -161.2 (m, 4F, *m*-CF).

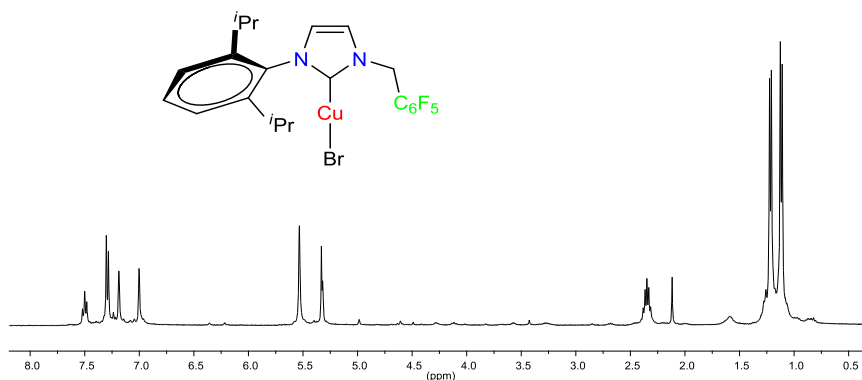
5. Procedimiento general de síntesis de los complejos de cobre con grupos fluorados 3a-b.

A un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el complejo de plata **2a** (90 mg, 0.15 mmol) o **2b** (94 mg, 0.15 mmol) según el caso, diclorometano (15 mL) y CuBr (27 mg, 0.18 mmol) en total oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró por celita, se llevó a sequedad y se lavó un par de veces con pentano, obteniéndose un sólido de color blanco para el complejo de cobre **3a** y un sólido de color marrón para el complejo de cobre **3b**. Rendimiento: 69%, **3a**; 44%, **3b**.

5.1. Caracterización de los complejos de cobre 3a-b.

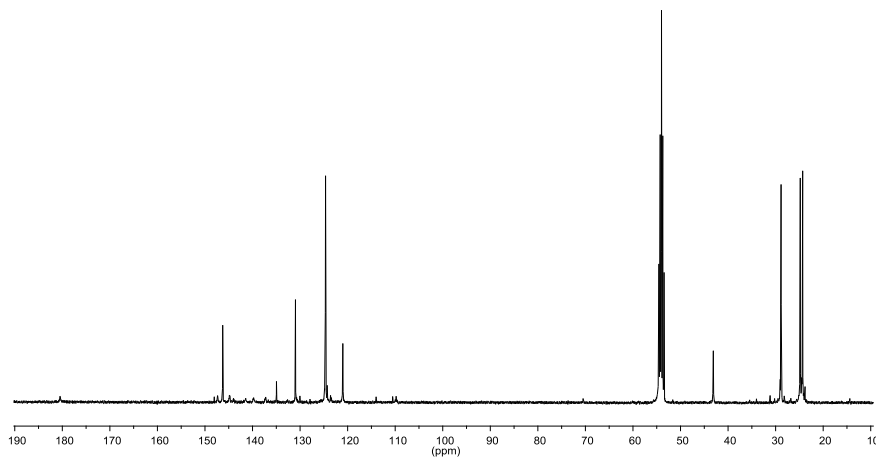
Complejo de cobre 3a.

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



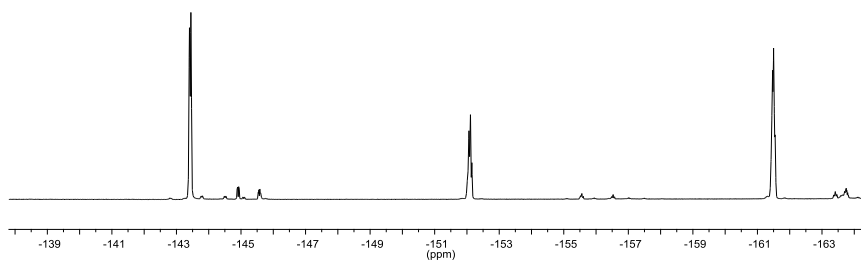
δ 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH arom.), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH arom.), 7.19 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.00 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.53 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 2.35 (sept, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):



δ 180.5 (NCN), 148-137 (m, 5C, CF arom.), 146.3 (CH arom.), 134.9 (CH arom.), 130.9 (CH arom.), 124.7 (CH imidazol), 124.6 (CH arom.), 121.0 (CH imidazol), 109.8 (t, $^2J_{\text{CF}} = 15$ Hz, C ipso), 43.1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 28.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

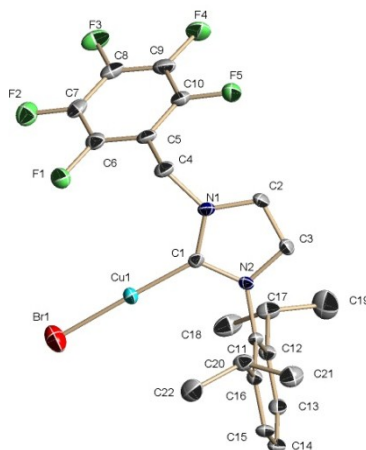
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_2Cl_2):



δ -143.5 (m, 2F, *o*-CF), -152.0(m, 1F, *p*-CF), -161.5 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrCuF}_5\text{N}_2$ (550.0): C, 47.88; H, 3.84; N, 5.08. Experimental: C, 48.02; H, 4.39; N, 4.53.

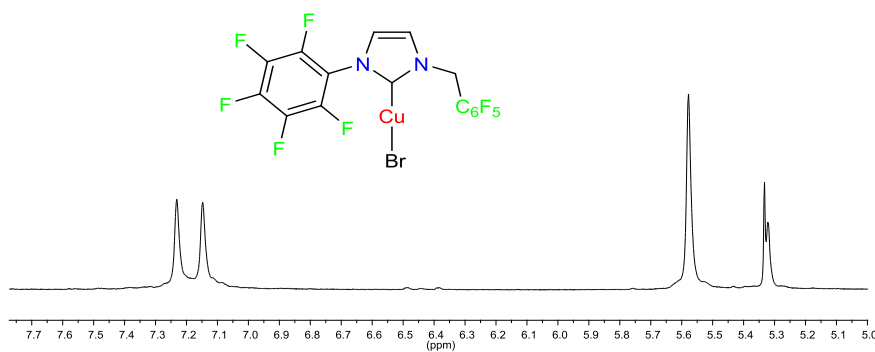
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de **3a**.



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Cu(1)-C(1) = 1.888(4)	C(1)-Cu(1)-Br(1) = 177.88(12)
Cu(1)-Br(1) = 2.2071(7)	

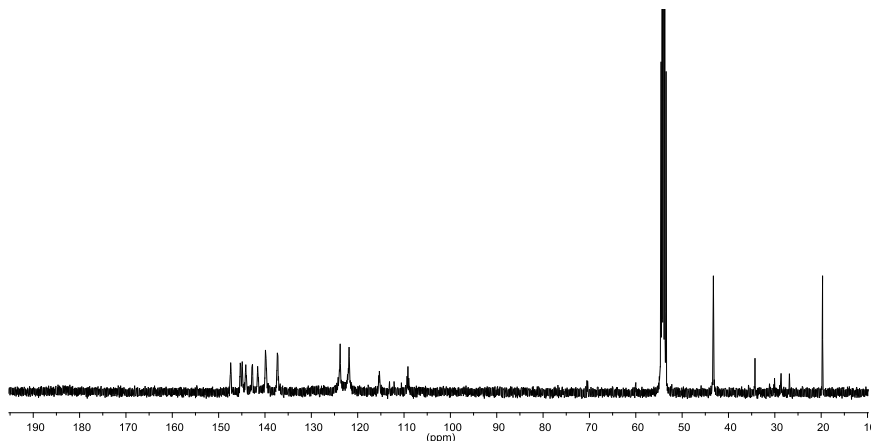
Complejo de cobre **3b**.

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



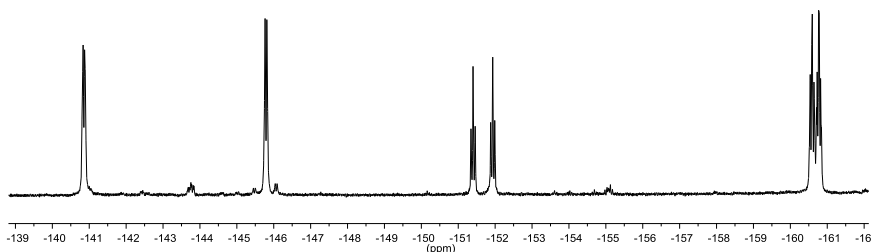
δ 7.23 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.15 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.58 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):



δ 183.2 (NCN), 148-137 (m, 10C, CF arom.), 123.8 (CH imidazol), 121.9 (CH imidazol), 115.3 (m, C ipso), 109.2 (m, C ipso), 43.3 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_2Cl_2):



δ -140.8 (d, $^3J_{\text{FF}} = 15.0$ Hz, 2F, *o*-CF), -140.8 (d, $^3J_{\text{FF}} = 15.0$ Hz, 2F, *o*-CF), -151.4 (t, $^3J_{\text{FF}} = 21.6$ Hz, 1F, *p*-CF), -151.9 (t, $^3J_{\text{FF}} = 20.9$ Hz, 1F, *p*-CF), -160.6 (m, 2F, *m*-CF), -160.7 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_4\text{BrCuF}_{10}\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}$ pentano $\cdot \frac{1}{2}$ CH_2Cl_2 (633.895): C, 35.87; H, 1.74; N, 4.40. Experimental: C, 35.36; H, 1.88; N, 4.36.

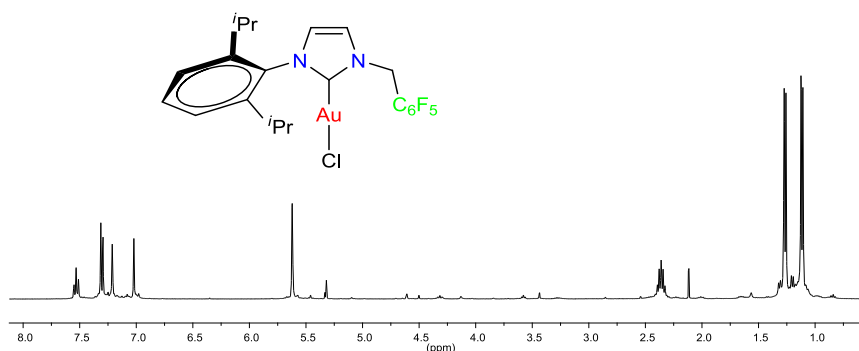
6. Procedimiento general de síntesis de los complejos de oro con grupos fluorados 4a-b.

A un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético en total oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió el complejo de plata **2a** (75 mg, 0.125 mmol) o **2b** (78 mg, 0.125 mmol) según corresponda, cloruro de dimetilsulfuro oro(I) (44.4 mg, 0.15 mmol) y diclorometano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró hacia un matraz Schlenk con carbón activo y se agitó durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se filtró sobre celita, se llevó a sequedad y se lavó un par de veces con pentano, obteniéndose un sólido de color blanco para los complejos de oro **4a-b**. Rendimiento: 60%, **4a**; 48%, **4b**.

6.1. Caracterización de los complejos de oro 4a-b.

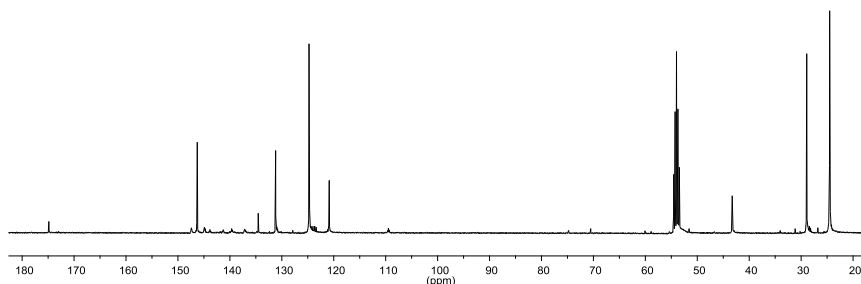
Complejo de oro 4a.

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



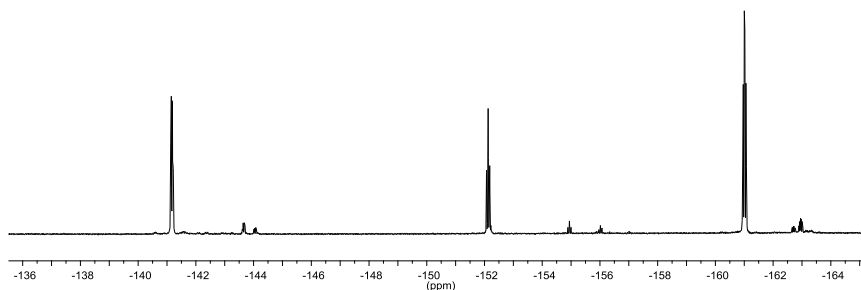
δ 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH arom.), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH arom.), 7.21 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.02 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.62 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 2.36 (sept, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2):



δ 174.9 (NCN), 148-137 (m, 5C, CF arom.), 146.3 (CH arom.), 134.5 (CH arom.), 131.2 (CH arom.), 124.8 (CH arom.), 124.7 (CH imidazol), 120.9 (CH imidazol), 109.5 (t, $^2J_{\text{CF}} = 17$ Hz, C ipso), 43.3 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$), 28.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

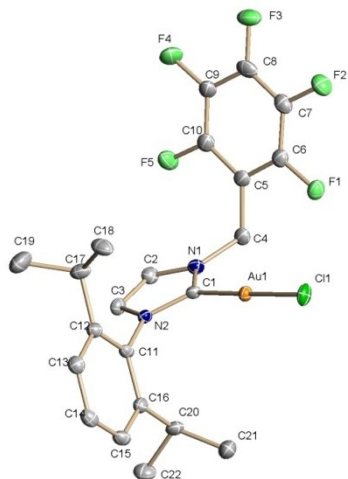
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376.6 MHz, CD_2Cl_2):



δ -141.2 (m, 2F, *o*-CF), -152.1 (t, $^3J_{\text{FF}} = 21$ Hz, 1F, *p*-CF), -161.0 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{AuClN}_2\text{F}_5 \cdot \frac{1}{4}$ pentano (658.1): C, 42.38; H, 3.67; N, 4.25. Experimental: C, 42.01; H, 3.43; N, 4.18.

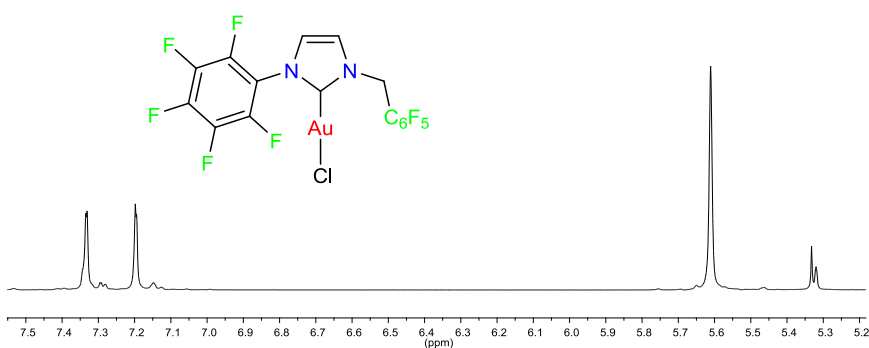
Distancias y ángulos de enlace más relevantes de **4a**.



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Au(1)-C(1) = 1.979(3)	C(1)-Au(1)-Cl(1) = 178.63(8)
Au(1)-Cl(1) = 2.2951(7)	

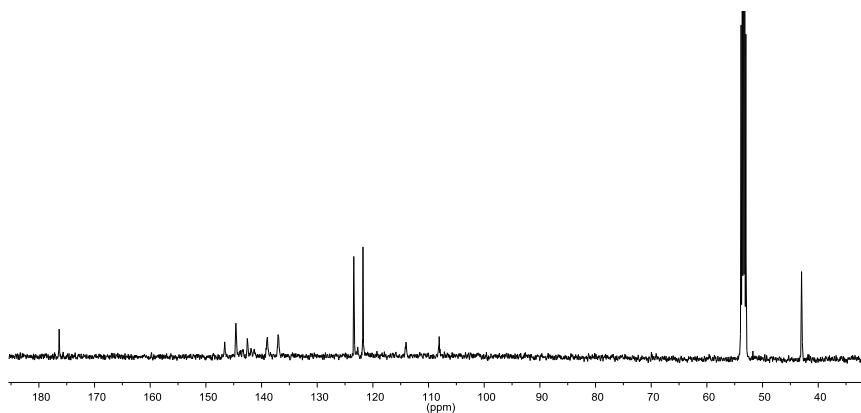
Complejo de oro **4b**.

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2):



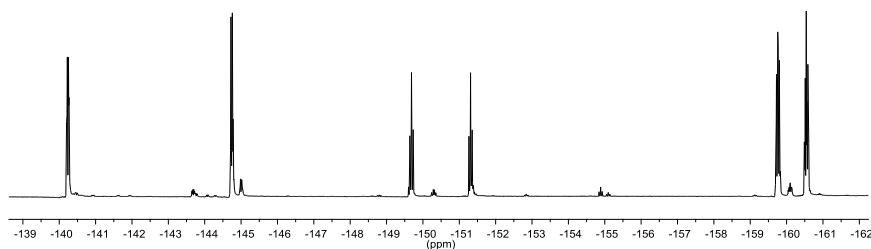
δ 7.33 (s. a., 1H, CH imidazol), 7.20 (s. a., 1H, CH imidazol), 5.61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CD_2Cl_2):



δ 176.4 (NCN), 147-136 (m, 10 C, CF_{arom}), 123.4 (CH imidazol), 121.8 (CH imidazol), 114.0 (m, C ipso), 108.1 (m, C ipso), 42.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_5$).

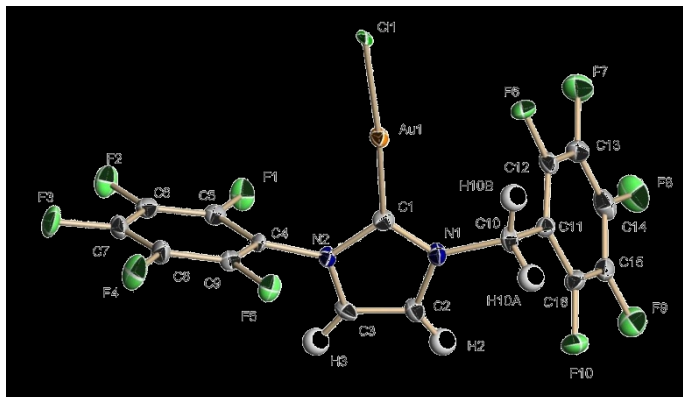
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (470.2 MHz, CD_2Cl_2):



δ -140.2 (d, $^3J_{\text{FF}} = 14.0$ Hz, 2F, *o*-CF), -144.7 (d, $^3J_{\text{FF}} = 18.6$ Hz, 2F, *o*-CF), -149.7 (t, $^3J_{\text{FF}} = 23.8$ Hz, 1F, *p*-CF), -151.3 (t, $^3J_{\text{FF}} = 20.8$ Hz, 1F, *p*-CF), -159.8 (m, 2F, *m*-CF), -160.5 (m, 2F, *m*-CF).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_4\text{AuClN}_2\text{F}_{10}$ (645.96): C, 29.72; H, 0.62; N, 4.33. Experimental: C, 29.62; H, 0.65; N, 4.49.

Distancias y ángulos de enlace más relevantes de **4b**.



Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
Au(1)-C(1) = 1.958(7)	C(1)-Au(1)-Cl(1) = 175.3(2)
Au(1)-Cl(1) = 2.3250(13)	

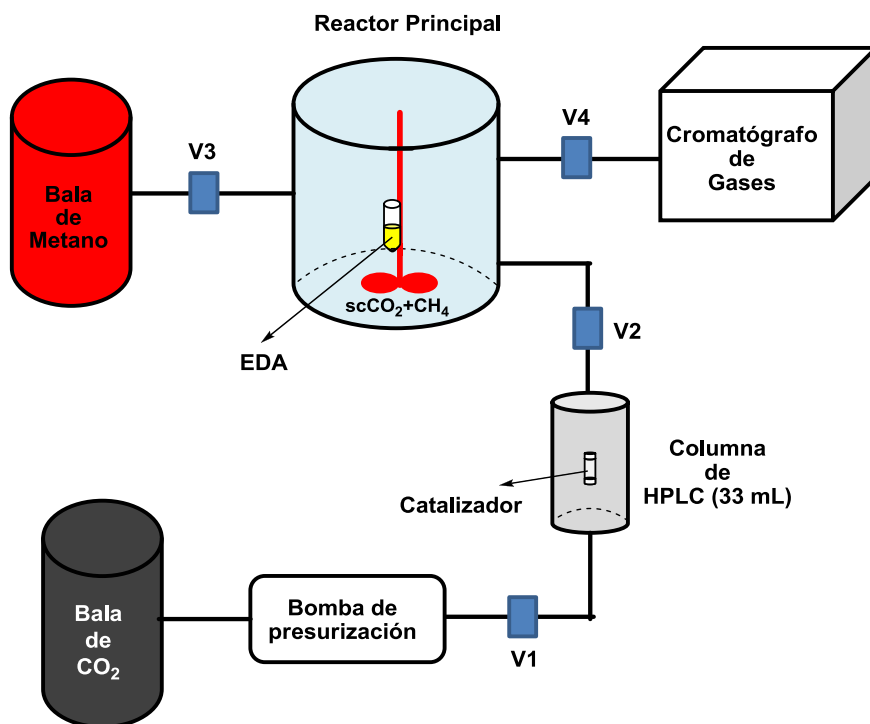
7. Procedimiento general para la síntesis de los complejos de Au(I) soportados en sílice.

A un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético se añadió el complejo IPrAuCl (0.015 mmol) o **4b** (0.015 mmol) según el caso, NaBAR₄ (0.015 mmol) y diclorometano (5 mL) o acetonitrilo (5 mL) respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente. Una vez completada la reacción, la mezcla se trasvasó hacia un tubo donde se había adicionado previamente la sílice secada previamente (200 mg). La mezcla se llevó a sequedad obteniéndose un sólido de color blanquecino.

8. Procedimiento catalítico general para la funcionalización de metano con EDA en scCO₂.

8.1. Catalizada por complejos de oro soportados en sílice.

En un recipiente cilíndrico de polipropileno se adicionaron 0.015mmol del complejo soportado según el procedimiento anterior y los extremos se cerraron con dos membranas permeables. El recipiente con el catalizador se colocó dentro de una columna de HPLC de 33 mL con un imán de aspas, se conectó la columna al equipo supercrítico y se sumergió en un baño de agua a 40 °C con agitación. En otro recipiente cónico de polipropileno se añadió el EDA (1.5 mmol) y se fijó al eje del reactor principal que se presurizó con metano hasta 150 atm. Posteriormente, la columna de HPLC se presurizó a 260 atm con CO₂ manteniendo cerrada la válvula que conecta la columna con el reactor (V2), y se dejó agitando durante media hora. Transcurrido ese tiempo se abrió la válvula de conexión entre la columna y el reactor (V2) hasta que la presión en este último fue de 180 atm. Este procedimiento se repitió varias veces hasta llegar a una presión total de 250 atm en el reactor con la idea de ir extrayendo y transfiriendo la cantidad máxima de Au(I) de la columna al reactor que es donde se encuentra el EDA y donde tiene lugar la reacción. La presión y la temperatura en el reactor principal se controlaron mediante un dispositivo informático. La reacción se agitó durante 14 horas y la mezcla de reacción se analizó en el cromatógrafo de gases conectado al dispositivo experimental. La cantidad exacta del producto de reacción y los subproductos de homoacoplamiento del EDA se obtuvieron sobre la base de las rectas de calibrado que previamente se registraron en el cromatógrafo usando este dispositivo.



8.2. Catalizada por el complejo NHC^{F10}AuCl (4b) con AgSbF₆.

En el recipiente cilíndrico de polipropileno se añadieron 0.01 mmol del complejo **4b**, los mismos equivalentes de AgSbF₆ y un pequeño imán y los extremos se cerraron con dos membranas permeables. En un recipiente cónico de polipropileno se adicionó el EDA (0.5 mmol) y ambos recipientes se colocaron dentro de la columna de HPLC de 33 mL. Posteriormente, la columna se presurizó con metano, hasta 150 atm, y luego con CO₂ hasta alcanzar una presión final de 250 atm. La columna de HPLC se sumergió en el baño que estaba a 40 °C y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se analizó en el cromatógrafo de gases que se conectó a la columna cuando finalizó la reacción y la cantidad exacta del producto y los subproductos de homoacoplamiento del EDA se obtuvieron sobre la base de las rectas de calibrado que previamente se registraron en el cromatógrafo usando este dispositivo en columnas.

8.3. Caracterización del producto de funcionalización de metano.

Método Cromatográfico:

-Tipo de columna: CP-Sil 5CB (Varian Capillary Column: 50 m, 0.25 mm, 1.2 μm)

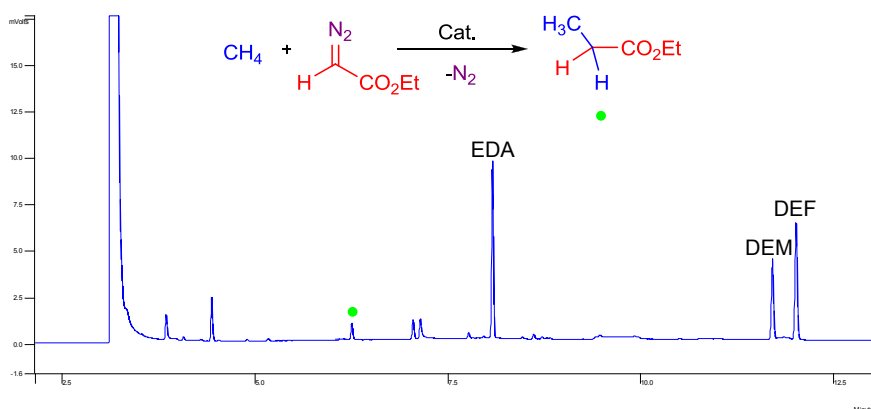
-Tipo de detector: FID

-Temperatura inicial de la columna: 50 $^{\circ}\text{C}$

-Temperatura final de la columna: 250 $^{\circ}\text{C}$

-Rampa de temperatura: 15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$

Cromatograma del crudo de reacción de la funcionalización de metano:



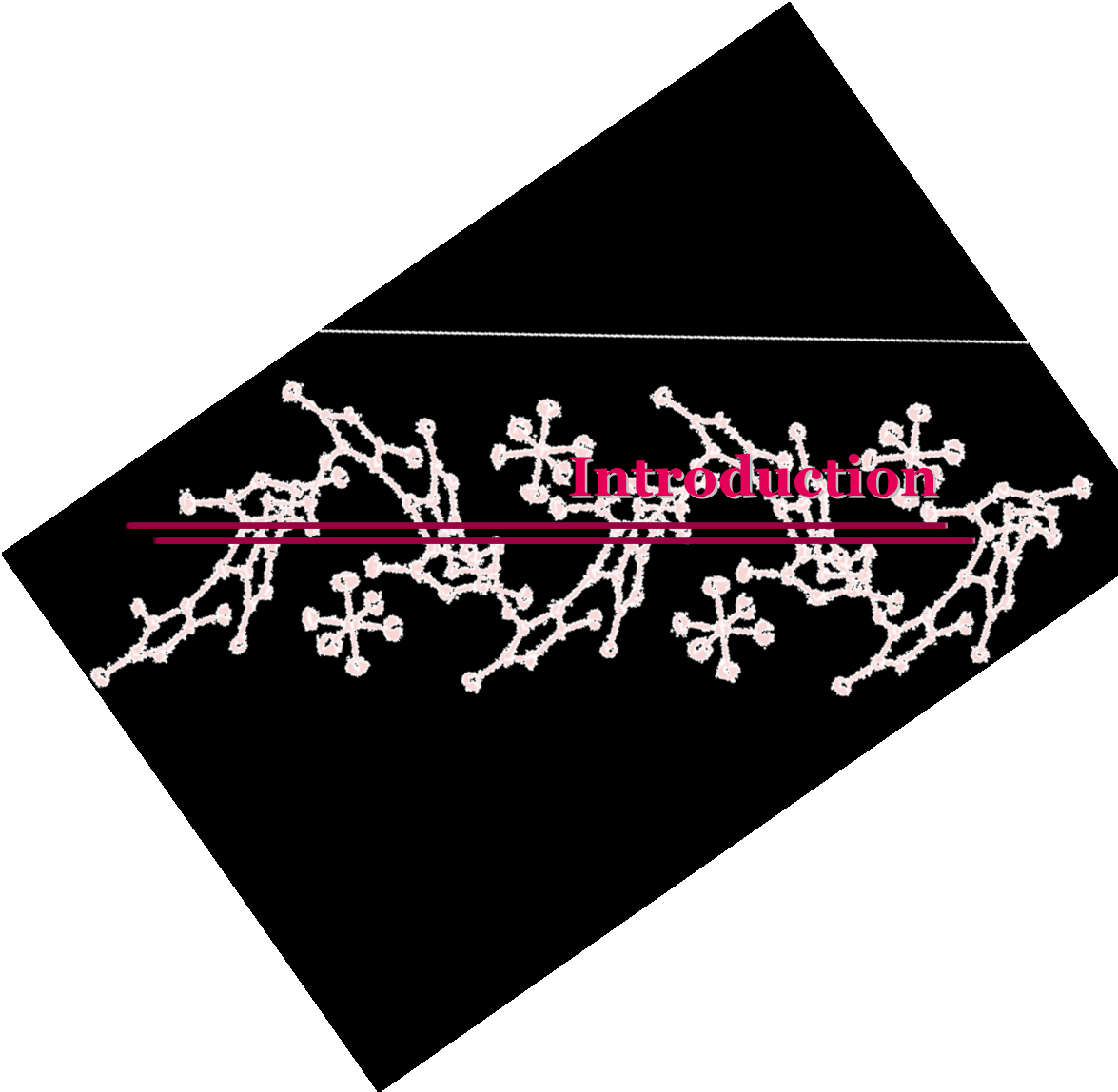
8.4. Análisis de la cantidad de oro disuelto en las reacciones medido por ICP-MS.

Para analizar la cantidad de oro disuelto en las reacciones de funcionalización de metano con EDA se siguió el método descrito a continuación. Tras finalizar la reacción, se despresurizó el reactor o la columna de HPLC y los gases de reacción se pasaron por una trampa fría recogiendo el material disuelto en ellos. También se recogió el residuo que quedó en el interior del reactor o de la columna, fuera del recipiente de propileno. El material de cada muestra se disolvió en 2 mL de HNO_3

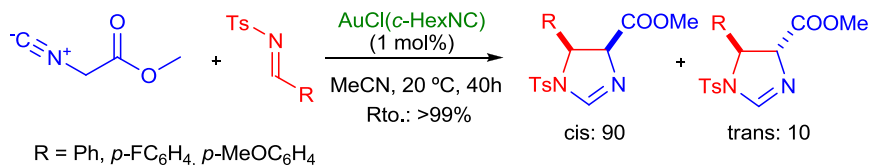
(5%) y en 1 mL de HCl y se diluyó hasta un volumen de 10 mL. Estas muestras se analizaron por Espectroscopía de Masas con fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-MS) con un equipo HP4500 de la Universidad de Huelva con un límite de detección de $0.01\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. En la Tabla 3 que se muestra en el apartado de Resultados y Discusión de este Capítulo se presentan los valores obtenidos.

Chapter IV

***GOLD-CATALYZED MANNICH ADDITION REACTIONS
OF 1,3-DICARBONYL COMPOUNDS WITH
N-PROTECTED IMINES.***



In the last decade, gold complexes have emerged as efficient catalysts for C-C bond-forming reactions.¹ In this context, nucleophilic additions to the C-C multiple bonds of alkynes, allenes, and alkenes as well as to the C=O double bonds of carbonyl groups, are definitely the most common reactivity pattern in gold-catalyzed organic reactions.^{1,2} In contrast, only a few examples of gold-catalyzed nucleophilic additions to C=N double bonds have been reported.³ The first one was published by Hayashi *et al.* in 1996. They described the reaction of *N*-tosylaldimines with methyl isocyanoacetate in the presence of AuCl(*c*-HexNC) to give 4-methoxycarbonyl-5-alkyl-2-imidazolines in quantitative yields and with high *cis* selectivity (Scheme I).^{3a}



Scheme I. Reaction of *N*-tosylaldimines with methyl isocyanoacetate catalyzed by AuCl(*c*-HexNC).

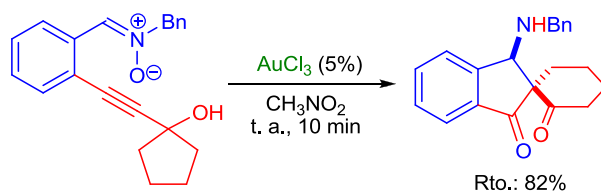
On the other hand, Shin described a novel pinacol-Mannich-Michael cascade reaction, employing a metal carbenoid and an imine generated from a gold-catalyzed redox reaction. This methodology allowed the

¹ (a) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180. (c) Arcadi, A.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (d) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897. (e) Hopkinson, M. N.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248. (f) Garcia, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 493.

² Pradal, A.; Chao, C.-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4371.

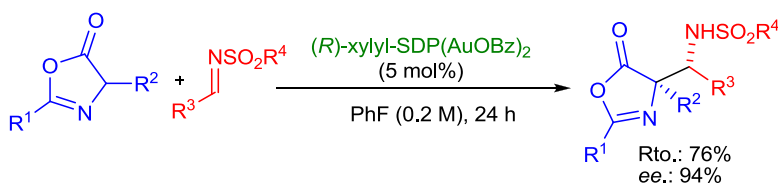
³ (a) Hayashi, T.; Kishi, E.; Soloshonok, V. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4969. (b) Yeom, H. -S.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J. -E.; Lee, S. S.; Shin, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611. (c) Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.

syntheses of various synthetically useful skeletons, such as spirocycles, 1-aminoindanes and 5,6-azacycles (Scheme II).^{3b}



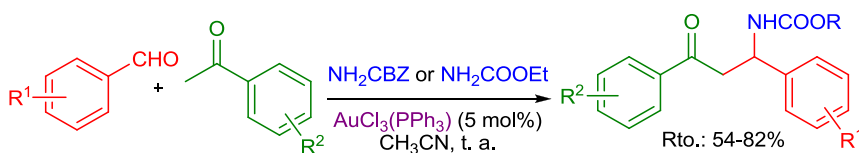
Scheme II. Pinacol-Mannich-Michael cascade reaction.

Very recently, Toste and co-workers reported the diastereo- and enantioselective Mannich reactions of azlactones and *N*-sulfonyl aldimines catalyzed by a *C*₂-symmetric bis(phosphinegold(I) carboxylate) complex (Scheme III).^{3c}



Scheme III. Mannich reactions of azlactones and *N*-sulfonyl aldimines.

Additionally, the catalytic capabilities of gold(III) chloride have been demonstrated in the three-component Mannich reaction of aldehydes, ketones and carbamates (Scheme IV).⁴ This methodology afforded *N*-protected β -aryl- β -amino ketones in moderate yields and diastereoselectivities.



Scheme VII. Three-component Mannich reactions of aldehydes, ketones and carbamates.

⁴ Xu, L. -W.; Xia, C. -G.; Li, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8482.

1. Metal catalyzed direct Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds to imines.

The intermolecular Mannich reaction is the traditional method used to prepare β -amino carbonyl compounds (Mannich bases).⁵ These Mannich bases are versatile intermediates and important building blocks in the synthesis of products with biological properties, such as analgesic, antiparkinsonic, anaesthetic or antihypertensive activities (Figure I).⁶

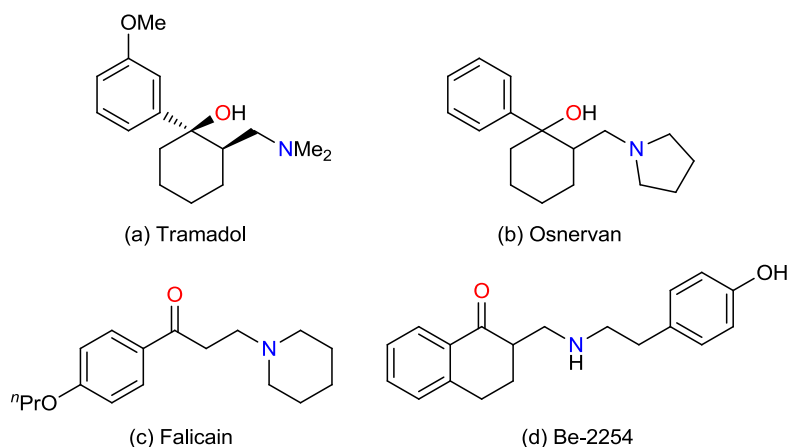


Figure I. Application of Mannich bases and their derivatives in medicine: (a) analgesic, (b) antiparkinsonic, (c) anaesthetic, (d) antihypertensive.

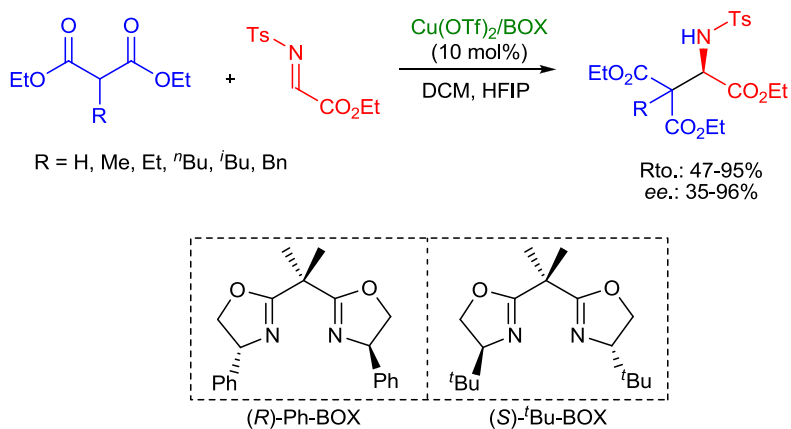
Given the importance of Mannich bases, a wide variety of organocatalysts⁷ and metal complexes⁸⁻¹⁵ have been studied as catalysts in direct Mannich reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to imines.

⁵ (a) Kleinman, E. F. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, Pergamon, Oxford **1991**. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Denmark, S.; Nicaise, O. J. C. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Ed.; Springer: Berlin, **1999**, *2*, 93. (d) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of α -Amino*; Ed.; Weinheim, **1997**.

⁶ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.

⁷ (a) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079. (b) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003. (c) Manabu, H.; Kazuaki, I. *Synthesis* **2010**, 3785. (d) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (e) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054. (f) Gridnev, I. D.; Kouchi, M.; Sorimachi, K.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497. (g) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B. *Nature* **2008**, *452*, 453.

Thus, Jørgensen and co-workers developed the first catalytic asymmetric Mannich reaction of malonates and β -ketoesters with *N*-tosyl- α -imino ester. The reaction catalyzed by chiral (*S*)-*tert*-butyl-bisoxazoline/Cu(OTf)₂ and (*R*)-phenyl-bisoxazoline/Cu(OTf)₂ afforded the Mannich adducts in high yields and with ca. 96% *ee* (Scheme V).⁸

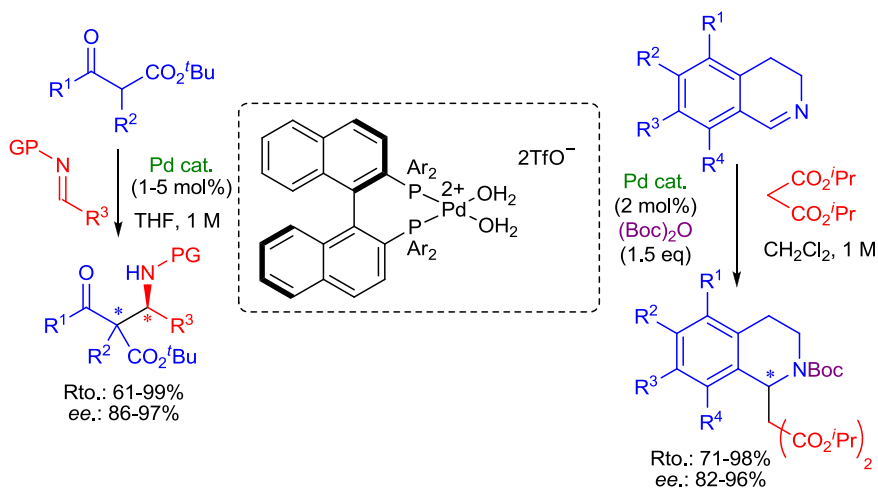


Scheme V. Mannich reaction of malonates with *N*-tosyl- α -imino ester catalyzed by chiral BOX-Cu^{II}.

Later, Sodeoka and co-workers reported several articles involving the Mannich addition of 1,3-dicarbonyl compounds to *N*-protected imines and cyclic imines, such as dihydroisoquinolines (DHIQs) using chiral palladium aqua complexes (Scheme VI).⁹ This method afforded stereochemically elaborated β -aminocarbonyl compounds in good yields and with high to excellent stereoselectivity.

⁸ Marigo, M.; Kjærsgaard, A.; Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359.

⁹ (a) Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umabayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525. (b) Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Umabayashi, N.; Sodeoka, M. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1443. (c) Sasamoto, N.; Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010.



Scheme VI. Mannich addition of 1,3-dicarbonyl compounds to *N*-protected imines and cyclic imines catalyzed by palladium aqua complexes.

The authors proposed the formation of a chiral Pd enolate formed by the reaction of the metal complex with the 1,3-dicarbonyl compound. Additionally, they speculated that protonated imines may be involved in the transition-state (Figure II). The excellent enantioselectivities may be associated with face selection of the chiral Pd enolate. Thus, a bulky *t*Bu group was preferentially located at one of the faces of the Pd enolate to avoid steric repulsion with the equatorial phenyl group of BINAP ligand. Therefore, the imines preferentially approached to the enolate from the less-crowded *re* face.

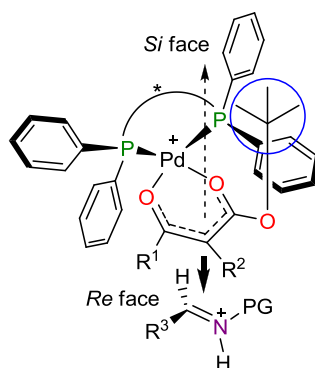
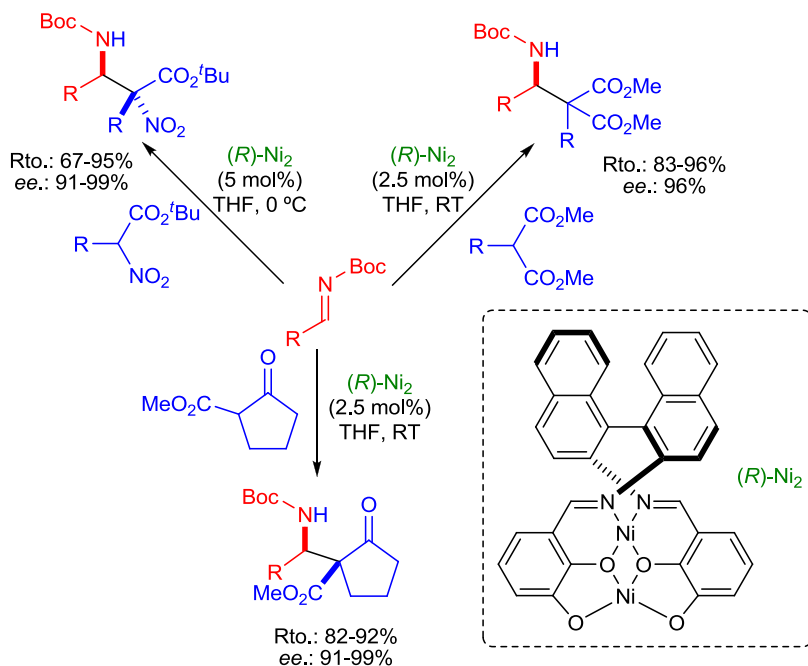


Figure II. The transition-state with chiral Pd enolates and protonated imines.

On the other hand, homodinuclear nickel complexes have been also employed in the Mannich additions of nitroacetates, malonates and β -keto esters to *N*-Boc imines with excellent results (Scheme VII).¹⁰

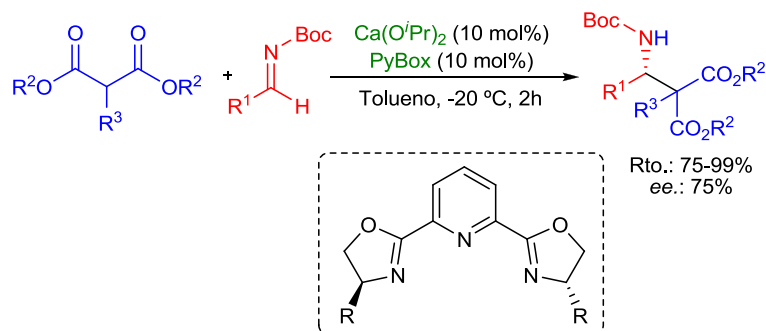


Scheme VII. Mannich addition of nitroacetates, malonates and β -keto esters catalyzed by chiral Ni complex.

The latest research is based on the use of alkaline earth metals. Recently, Kobayashi and co-workers have described a catalytic quiral calcium complex prepared from a calcium salt and a neutral coordinative ligand in the asymmetric addition of malonates to *N*-protected imines.¹¹ The more effective ligand turned out to be pyridinebisoxazoline (PyBox), described in Scheme VIII. The desired adducts were obtained with excellent yields (up to 95%) and about 75% *ee*.

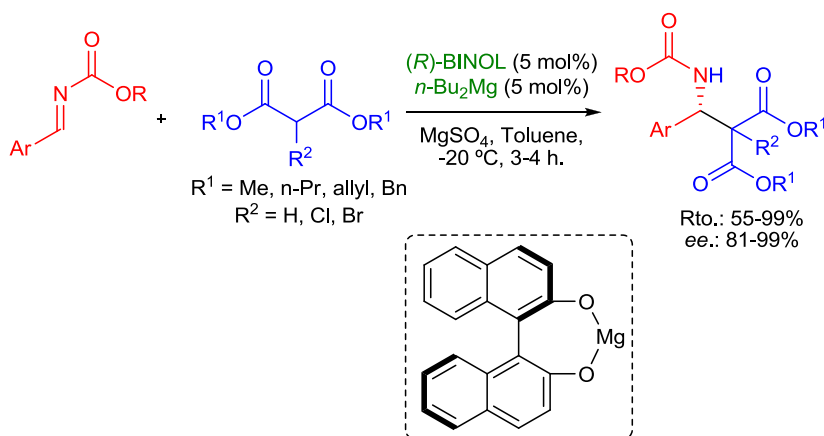
¹⁰ Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170.

¹¹ Poisson, T.; Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963.



Scheme VIII. Mannich addition catalyzed by quiral calcium complex.

Simultaneously, Mg(II)-BINOLate salt was described as a cooperative acid-base catalyst in the direct Mannich reaction of aldimines with dialkyl malonates.¹² This uncommon chiral salt can activate both aldimines and malonates to afford optically active β -aminoesters and α -halo- β -aminoesters in high yields and enantioselectivities (Scheme IX).



Scheme IX. Mannich reaction between aldimines and carbonyl compounds catalyzed by Mg(II)-BINOLate salt.

¹² Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3502.

The same group developed a chiral calcium (II) phosphate¹³ and a chiral lithium (I) binaphtholate¹⁴ complexes as catalysts for this reaction (Figure III).

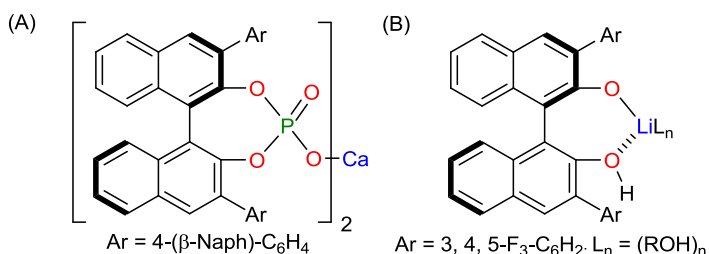
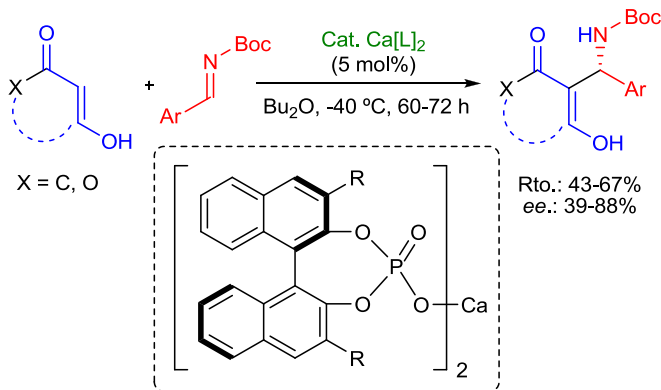


Figure III. (A) chiral calcium (II) phosphate and (B) chiral lithium (I) binaphtholate complexes.

Finally, in 2011, Rueping¹⁵ reported the development of asymmetric Mannich reaction between cyclic 1,3-diketones and aldimines catalyzed by a chiral calcium (II) phosphate complex (Scheme X). In this article they demonstrated that carbonyl donors, such as cyclohexadione as well as pyrone, can be used in these reactions affording the corresponding products in moderate yields and with good enantiomeric excess.



Scheme X. Calcium (II) phosphate catalyzed reaction of aldimines and cyclic 1,3-diketones.

¹³ Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.

¹⁴ Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 56.

¹⁵ Rueping, M.; Bootwicha, T.; Sugiono, E. *Synlett* **2011**, *3*, 323.

In summary, copper, palladium, nickel, magnesium, calcium and lithium metal complexes (Figure IV) have been employed as catalysts in the Mannich addition reactions of N-protected imines with different 1,3-dicarbonyl compounds. However, to the best of our knowledge there are not examples in the literature about the use of gold (I) complexes in this transformation.

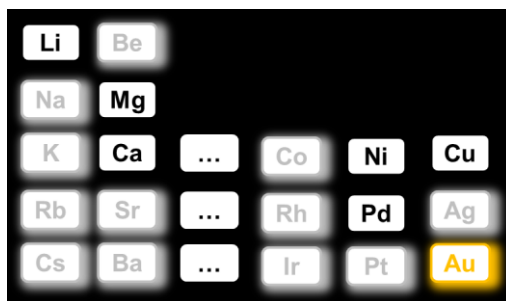


Figure VI. In black, metal already described as catalysts. Gold remains yet undescribed for such purpose in Mannich reaction.

Goal

♠ *To study of catalytic activity of NHC-gold(I) complexes in the Mannich addition reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to N-protected imines.*



Results and Discussion

In the last years, the gold (I) *N*-heterocyclic carbene complexes [(NHC)Au] have been widely employed in numerous catalytic transformation in the homogeneous phase.¹⁶ Taking into account the few examples of gold-catalyzed nucleophilic additions to C=N bonds, we decided to test the catalytic capability of NHC-gold(I) complexes in the Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with *N*-protected imines.

Initially, the reaction of β -keto ester **1a** with *N*-tosyl- α -imino ester **2a** in CH₂Cl₂ was chosen as the model reaction (Table 1). When 5 mol% of the neutral complex IPrAuCl¹⁷ [IPr = 1,3-bis(diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] was employed as catalyst precursor no reaction was observed at room temperature after 24 hours (Table 1, entry 1). In view of this result, we decided to check the catalytic activity of different cationic gold complexes, either well-defined or in situ generated. Thus, the use of an equimolar mixture of IPrAuCl and NaBAR'₄ as a halide scavenger [Ar' = 3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl] induced the targeted reaction providing **3aa** in 50% yield with 58:42 *dr* (Table 1, entry 2). Additionally, the reaction carried out with [IPrAu(NCMe)]BF₄¹⁸ afforded the two diastereoisomers (56:44 *dr*) in 52% yield after 12 hours (Table 1, entry 3). Fortunately, complex IPrAuNTf₂¹⁹ with a weakly coordinating counteranion showed higher catalytic activity giving the Mannich adduct as a 56:44 diastereomeric mixture in 95% yield at room temperature in 12

¹⁶ For some recent examples, see: (a) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238. (b) Heuer-Jungemann, A.; McLaren, R. G.; Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1609. (c) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858. (d) Kim, S. M.; Park, J. H.; Kang, Y. K.; Chung, Y. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4532. (e) Li, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671. (f) Krafft, M. E.; Hallal, K. M.; Vidhani, D. V.; Cran, J. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7535.

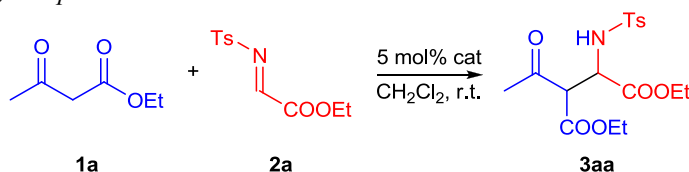
¹⁷ de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

¹⁸ de Fremont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551.

¹⁹ Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

hours (Table 1, entry 4). In all cases, the diastereomeric ratio (*dr*) was determined by ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture (Figure 1).

Table 1. Mannich addition of β -keto ester **1a** with *N*-tosyl- α -imino ester **2a** with *IPrAu(I)* complexes.^a



Entry	Catalyst	<i>t</i> (h)	Yield (%) ^b	<i>dr</i> ^c
1	<i>IPrAuCl</i>	48	0	- : -
2	<i>IPrAuCl</i> + NaBAR' ₄	24	50	58:42
3	[<i>IPrAu</i> (NCMe)]BF ₄	12	52	56:44
4	<i>IPrAuNTf</i> ₂	12	95	56:44
5	AuCl(SMe) ₂	12	40	66:34
6	<i>IPrAuBr</i> ₃ + AgNTf ₂	12	51	56:44

^aReaction conditions: gold complex (0.0125 mmol); imine (0.3 mmol); β -keto ester (0.25 mmol); CH₂Cl₂ (2 mL). ^bIsolated yield. ^c*dr* = diastereomeric ratio (major:minor); determined by ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture.

The need for a NHC as ancillary ligand was demonstrated by carrying out the reaction with 5 mol% of AuCl(SCH₃)₂ (Table 1, entry 5), which afforded the product in only 40% yield. Since free NHCs have been recently described as organocatalysts in Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds,²⁰ we carried out NMR experiments in order to check that if dissociation of the *IPr* ligand from the metal center had occurred. In this regard, a solution of *IPrAuNTf*₂ was treated with B(C₆F₅)₃, which is known to react with *IPr* carbene.²¹ We monitored the reaction for several hours and found no spectroscopic evidences for the

²⁰ (a) Boddaert, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1744. (b) Boddaert, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2266.

²¹ Chase, P. A.; Gille, A. L.; Gilbert, T. M.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2009**, 7179.

IPr-B(C₆F₅)₃ adduct that could eventually form upon dissociation of the IPr ligand from the gold center. Additionally, when we generated the IPr carbene in situ by treatment of IPrH⁺Cl⁻ with NaO^tBu in CH₂Cl₂ or in THF, the Mannich adduct was obtained in 25% and 28% yields, respectively. Finally, the gold (III) IPrAuBr₃ complex was also tested as catalyst precursor in the presence of 1 equivalent of AgNTf₂. Although active, only 51% yield was obtained under the same reaction conditions (Table 1, entry 6).

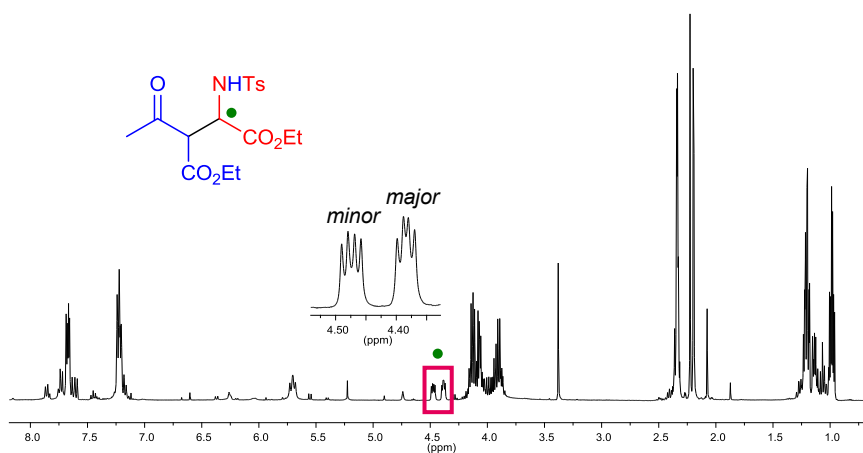
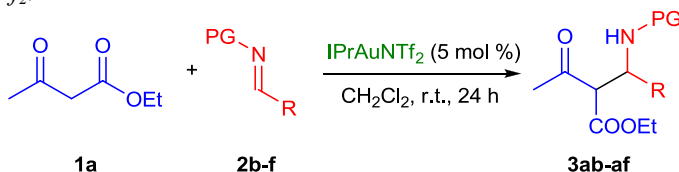


Figure 1. Diastereomers ratio determined by ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) of the crude reaction mixture for **3aa**.

Encouraged by these results, we decided to extend the study to other imines derived from simple aldehydes and with different protecting groups. Therefore, we examined the reaction of **1a** with imines **2b-f** (Table 2). Initially, we tested the reactivity of *N-p*-toluenesulfonyl-protected imines with different aromatic group **2b-d**. As expected, the highest yield was obtained with imine **2b** bearing the NO₂ electron withdrawing group (Table 2, entry 1), whereas the yield decreased when moving to more electron-donating groups (H and MeO, Table 2, entries 2 and 3). We also observed that the protecting group on the imine also affected the reaction: the *N*-tosyl imine gave the products in the highest

yields, but *N*-Boc (*t*-butoxycarbonyl) or *N*-PMP (*p*-methoxyphenyl) imines gave the products in significantly lower yields (Table 2, entries 4 and 5).

Table 2. Mannich addition of β -keto ester **1a** with imines **2b-f** catalyzed by *IPrAuNTf₂*.



Entry	PG	R	Product (Yield/%) ^a	<i>dr</i> ^b	
1	2b	Ts	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3ab (84)	58:42
2	2c	Ts	C ₆ H ₅	3ac (45)	58:42
3	2d	Ts	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3ad (31)	51:49
4	2e	Boc	C ₆ H ₅	3ae (trace)	- : -
5	2f	PMP	CO ₂ Et	3af (trace)	- : -

^aIsolated yields. ^b*dr* = diastereomeric ratio (major:minor); determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture. PG = *N*-Boc (*t*-butoxycarbonyl); *N*-PMP (*p*-methoxyphenyl)

Once demonstrated the catalytic capabilities of the *IPrAuNTf₂* complex for this transformation, we extended the scope to other nucleophiles (Table 3). More sterically hindered β -keto esters with substituents at the α -position were essayed with *N*-tosyl- α -imino ester **2a** in the presence of 5 mol% of *IPrAuNTf₂*. The β -keto ester **1b** with a methyl substituent reacted with **2a** to give the γ -keto α -amino acid ester **3ba** in 74% yield with 64:36 *dr* after 12 hours. As for **1b**, five and six-membered cyclic β -keto esters **1c** and **1d** underwent the Mannich reaction to afford **3ca** and **3da** in moderate yields and diastereoselectivities (70% yield, 80:20 *dr*; and 62% yield, 72:28 *dr*; respectively). On the other hand, longer reaction times were necessary to achieve good yields when β -keto ester **1e** with *n*-propyl substituent in R¹ position was used (Table 3, **3ea**). The size of the ester moiety in the β -keto esters has also shown to have a significant

influence on reactivity and diastereoselectivity. Thus, the reaction of the isopropyl derivative **1f** afforded the product **3fa** after 24 hours in 70% yield and low diastereoselectivity (61:39 *dr*), whereas *tert*-butyl analogue **1g** afforded the product **3ga** in a decreased yield of 53%, although an increase in the diastereoselectivity was observed (81:19 *dr*) as shown in Figure 2.

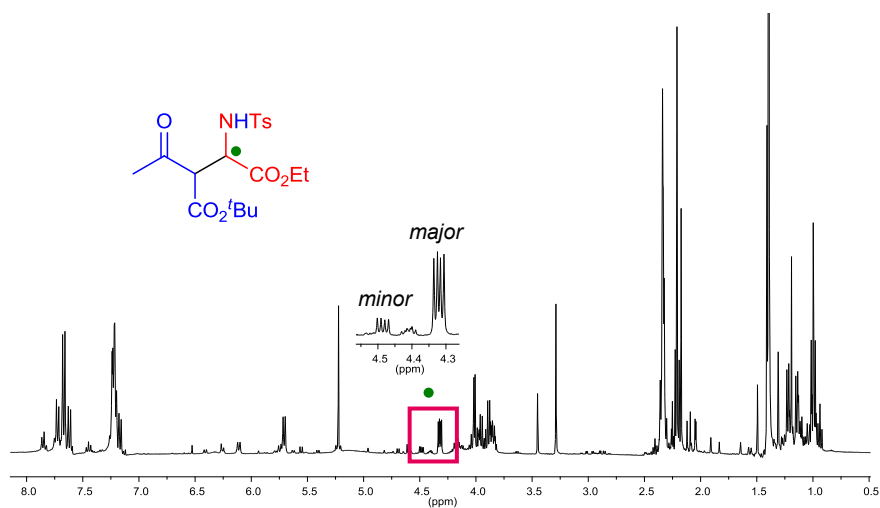
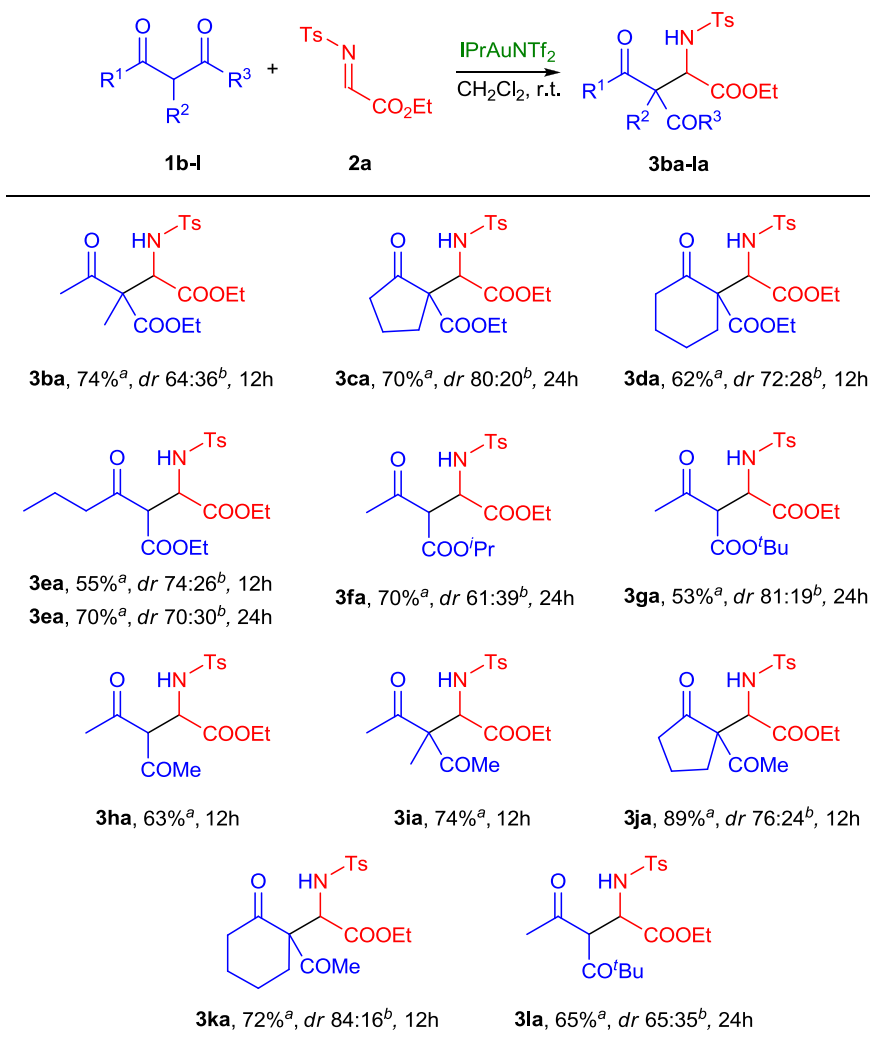


Figure 2. Diastereoisomers ratio determined by ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) of the crude reaction mixture for **3ga**.

On the other hand, 1,3-diketones have been employed to a lesser extent in Mannich reactions. We are aware of just one example of its use with phosphoric acid derivatives as organocatalysts.^{7d} We wondered if our system could be extended to acyclic and cyclic 1,3-diketones. Using the same reaction conditions (5 mol% of IPrAuNTf_2 in CH_2Cl_2 at room temperature), an array of 1,3-diketones were examined (Table 3, **3ha**, **3ia**, **3ja**, **3ka**, **3la**). In general, the reactivity did not vary significantly compared with β -keto esters. 1,3-Diketones **1h** and **1i**, with a proton or methyl group in the α -position, afforded the Mannich adduct **3ha** and **3ia** in 63 and 74% yield, respectively. Meanwhile, five and six membered

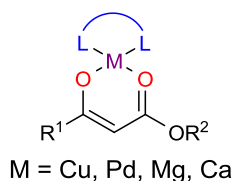
cyclic diketones **1j** and **1k** gave rise to the corresponding Mannich adducts **3ja** and **3ka** with moderate diastereoselectivity in 89 and 72% yields, respectively. The diketone **1l** with a bulkier *tert*-butyl group in the R³ position proved to be less reactive (Table 3, **3la**).

Table 3. Mannich addition of 1,3-dicarbonyl compounds **1b-l** with *N*-tosyl- α -imino ester **2a** catalyzed by IPrAuNTf₂.



^aIsolated yields. ^b*dr* = diastereomeric ratio (major:minor); determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture.

From a mechanistic point of view, previous catalytic systems based on copper, palladium, magnesium and calcium have been proposed to proceed with the intermediacy of species with the dicarbonyl substrated bonded to the metal in a κ^2 fashion (Scheme 2).^{8,9,12,13,14} Sodeoka and co-workers performed⁹ interesting NMR studies demonstrating that the keto-enolate form prevails over the ester enolate, and they also observed a significant shift of the ^{13}C NMR resonances of the carbonyl groups of the bonded and nonbonded substrate.



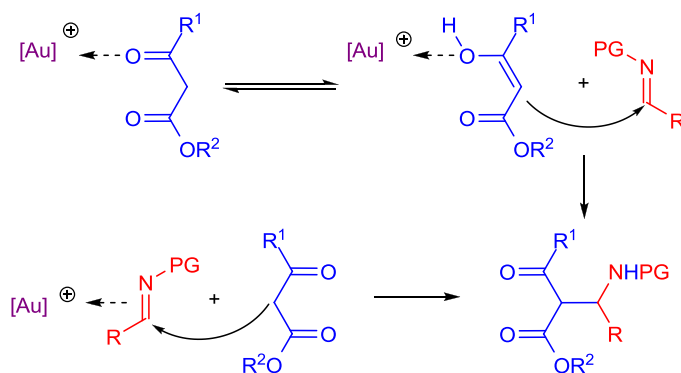
Scheme 2. Metal enolate intermediate proposed in Mannich reactions.

In our case, the well-known tendency of gold(I) to form linear, two coordinated complexes seems to disfavor the chelating coordination of the dicarbonyl reactant. In fact, monitoring of a 1:1 mixture of the catalyst precursor IPrAuNTf_2 with **1a** and **2a** (as in Table 1) by $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy showed no resonances that could be attributable to carbonyl and/or imine coordination. Therefore, the activation of one or more substrates by the metal centre must occur at a rate that escapes the NMR timescale. Given that Lewis acid catalysts have been described to activate the reactants in Mannich-type reactions²² through the formation of an acid-base adduct, we believe this could be a reasonable explanation in this gold-based system. As shown in Scheme 3, coordination of the dicarbonyl²³ or the imine could be invoked to trigger the catalytic

²² (a) Greco, S. J.; Lacerda, V.; Santos, R. B. *Aldrichim. Acta*, **2011**, *44*, 15. (b) Onodera, G.; Toeda, T.; Toda, N.; Shibagishi, D.; Takeuchi, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9021.

²³ Coordination of carbonyl-containing substrates to gold catalysts has been already proposed, see ref 3c.

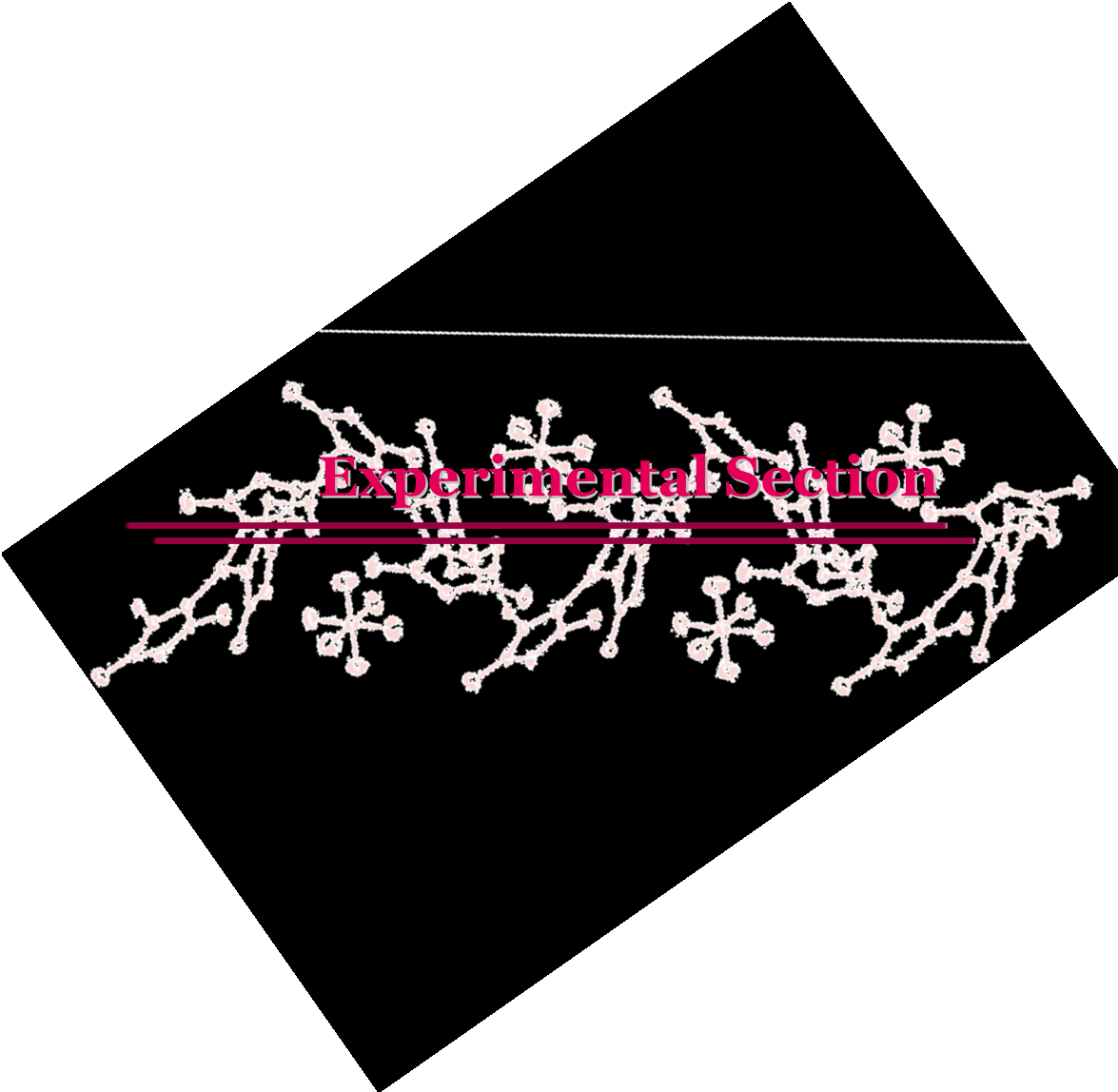
reaction. In the former case, the propensity for linear coordination would support a κ^1 adduct, whereas in the latter case, the side-on coordination of the imine could be favoured on the basis of exclusive σ donation of the IPr ligand, which would, therefore, allow π -backdonation of the gold centre to the molecular orbital of the double bond of the imine. Either way, the corresponding activated reactant would attack a free, non-coordinated molecule of the other to induce the formation of the Mannich adduct.



Scheme 3. Possible gold (I) activation mechanisms in the Mannich reactions.

Summary of this Section

- ♠ *The IPrAuNTf₂ complex efficiently catalyzes the Mannich addition reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with N-protected imines, in the first example of the use of this metal for such transformation.*
- ♠ *Good yields have been obtained for an array of substrates under very mild conditions.*



Experimental Section

1. Materials and Equipments.

All manipulations were carried out a nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques. The chemicals were purchased from Alfa Aesar or Aldrich and used without purification. IPrAuCl,¹⁷ [IPrAu(NCMe)]BF₄,¹⁸ IPrAuNTf₂,¹⁹ NaBAR'₄,²⁴ and imines **2a-f**²⁵ were prepared according to the literature procedures. ¹H and ¹³C spectra were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer in chloroform-*d*₃. Chemical shifts are reported relatively to tetramethylsilane as internal standard in ppm.

2. General catalytic procedure for Mannich reactions of β -keto esters and diketones catalyzed by IPrAuNTf₂.

β -keto esters or diketones **1a-l** (0.25 mmol), imine **2a-f** (0.3 mmol), IPrAuNTf₂ (5 mol%) and CH₂Cl₂ (2 mL) were added to a Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12-24 h under N₂ atmosphere. Volatiles were removed under vacuum, and the residue was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether: petroleum ether: dichloromethane 1:3:1) leading to an inseparable mixture of diastereoisomers.

²⁴ Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe, A. F. *Organometallics* **1992**, *11*, 3920.

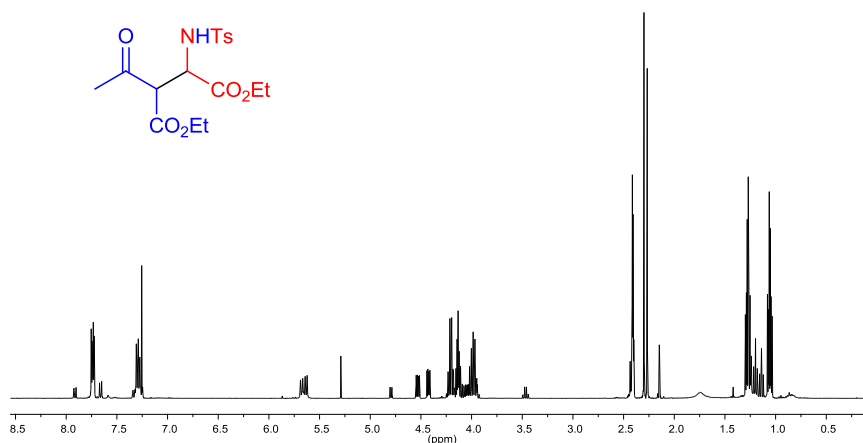
²⁵ (a) Hamley, P.; Holmes, A. B.; Kee, A.; Ladduwahetty, T.; Smith, D. F. *Synlett* **1991**, 29. (b) Barbaroto, M.; Geist, J.; Choppin, S.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2780. (c) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1993**, *8*, 546. (d) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964. (e) Wang, X.; Zhang, Y.; Tan, H.; Wang, Y.; Han, P.; Wang, D. Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2403.

2.1. Characterization of the Mannich adducts.

Ethyl 4-oxo-3-ethoxycarbonyl-2-(tosylamino)pentanoate (3aa)

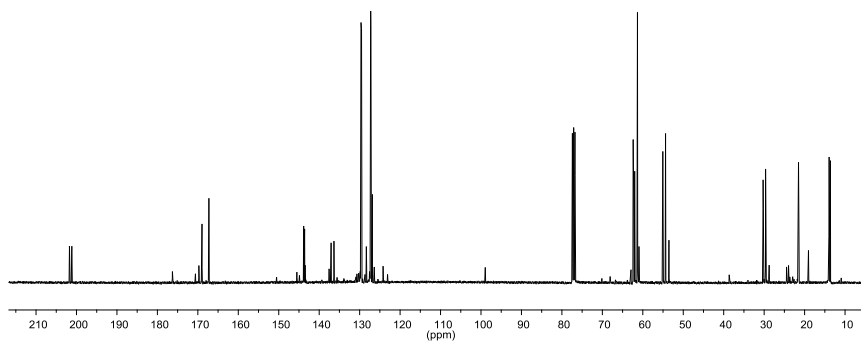
The compound was isolated in 95 % yield with 56:44 d. r.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 4.42 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.25-4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, COCH), 4.02-3.94 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.41 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.30 (s, 3H, COCH_3), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH arom.), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH arom.), 5.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 4.53 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.25-4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, COCH), 4.02-3.94 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.40 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.27 (s, 3H, COCH_3), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



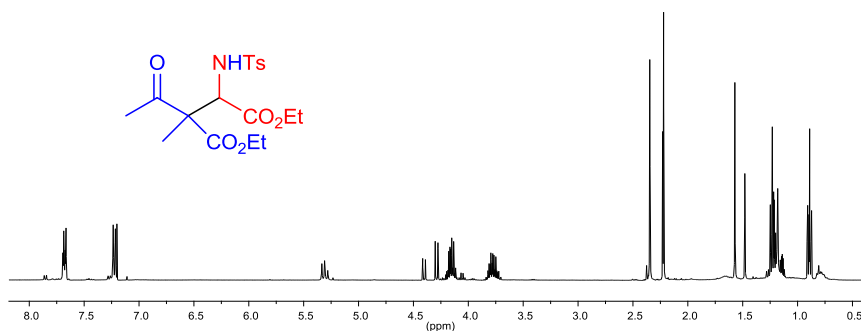
Major diastereomer: δ 201.1 (C=O), 168.9, (C=O), 167.3 (C=O), 143.8 (C arom.), 136.3 (C arom.), 129.7 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 62.4 (OCH₂CH₃), 62.0 (OCH₂CH₃), 61.3 (NHCH), 54.4 (COCH), 29.6 (COCH₃), 21.5 (Ts-CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 13.6 (OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 201.7 (C=O), 169.1 (C=O), 167.3 (C=O), 143.6 (C arom.), 137.1 (C arom.), 129.5 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 62.3 (OCH₂CH₃), 62.0 (OCH₂CH₃), 61.3 (NHCH), 55.1 (COCH), 30.3 (COCH₃), 21.5 (Ts-CH₃), 13.9 (OCH₂CH₃), 13.6 (OCH₂CH₃).

HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$: 426.1584; found: 426.1586 [$M+\text{H}$]⁺.

Ethyl 3-methyl-4-oxo-3-ethoxycarbonyl-2-(tosylamino)pentanoate (3ba)⁸

The compound was isolated in 74 % yield with 64:36 d. r.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:

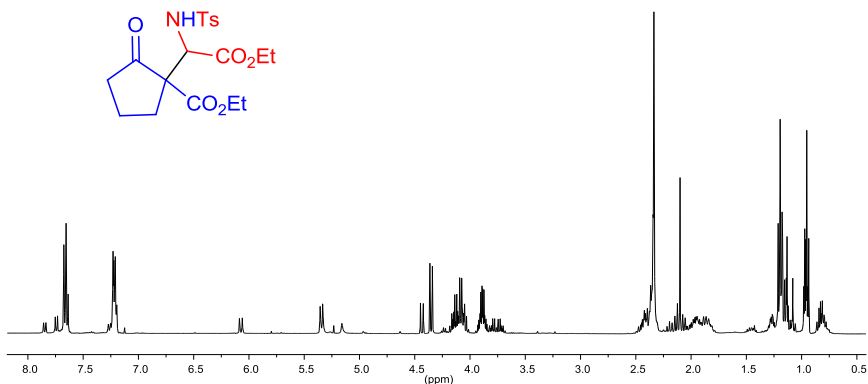


Major diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 5.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.21-4.12 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.84-3.72 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.22 (s, 3H, COCH₃), 1.57 (s, 3H, CCH₃), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.40 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.21-4.12 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.84-3.72 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.23 (s, 3H, COCH₃), 1.48 (s, 3H, CCH₃), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

Ethyl 1-(2-ethoxy-1-tosylamino-2-oxoethyl)-2-oxocyclopentane carboxylate (3ca)

The compound was isolated in 70 % yield with 80:20 *d.r.*

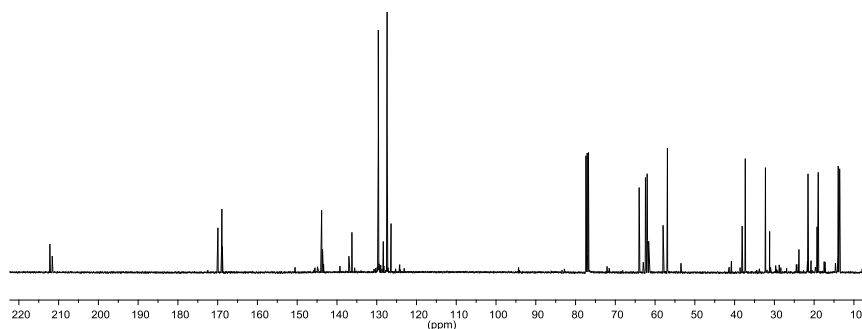
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 5.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 4.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NHCH), 4.18-4.03 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.95-3.84 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.47-2.36 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.33 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.04-1.79 (m, 2H, CH cyclopent.), 1.33-1.23 (m, 1H, CH cyclopent.), 1.19 (t, $J = 7.2$

Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14-1.12 (m, 1H, CH cyclopent.), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.86-0.75 (m, 1H, CH cyclopent.). Minor diastereomer: δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH arom.), 6.07 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, NH), 4.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, NHCH), 4.18-4.03 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.83-3.68 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.47-2.36 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.04-1.79 (m, 1H, CH cyclopent.), 1.51-1.41 (m, 1H, CH cyclopent.), 1.33-1.23 (m, 1H, CH cyclopent.), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14-1.12 (m, 1H, CH cyclopent.), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.86-0.75 (m, 1H, CH cyclopent.).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) spectrum:



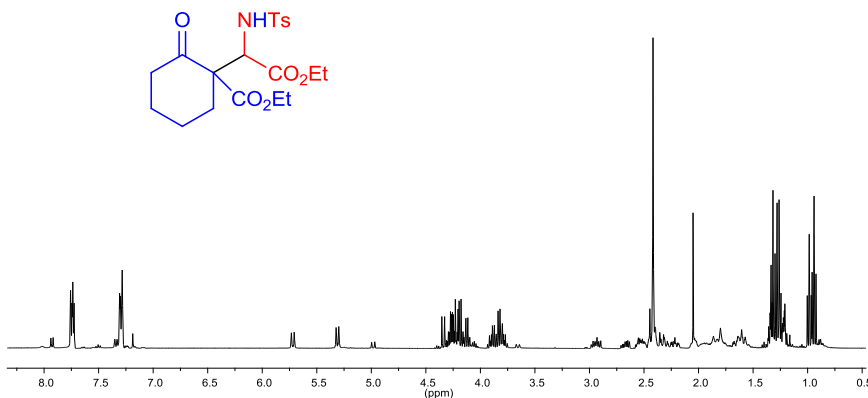
Major diastereomer: δ 212.2 (C=O), 169.9 (C=O), 168.9 (C=O), 143.9 (C arom.), 136.2 (C arom.), 129.6 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 64.0 (OCH₂CH₃), 62.4 (OCH₂CH₃), 61.9 (NHCH), 56.9 (COCCH), 37.3 (CH cyclopent.), 32.2 (CH cyclopent.), 21.5 (Ts-CH₃), 18.9 (CH cyclopent.), 13.9 (OCH₂CH₃), 13.6 (OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 211.6 (C=O), 169.0 (C=O), 168.8 (C=O), 143.6 (C arom.), 137.0 (C arom.), 129.4 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 62.3 (OCH₂CH₃), 61.9 (OCH₂CH₃), 61.6 (NHCH), 57.9 (COCCH), 38.1 (CH cyclopent.), 31.2 (CH cyclopent.), 21.5 (Ts-CH₃), 19.3 (CH cyclopent.), 13.9 (OCH₂CH₃), 13.7 (OCH₂CH₃).

HRMS calcd for C₁₉H₂₆NO₇S: 412.1430; found: 412.1426 [$M+H$]⁺.

Ethyl 1-(2-ethoxy-1-tosylamino-2-oxoethyl)-2-oxocyclohexane carboxylate (3da)

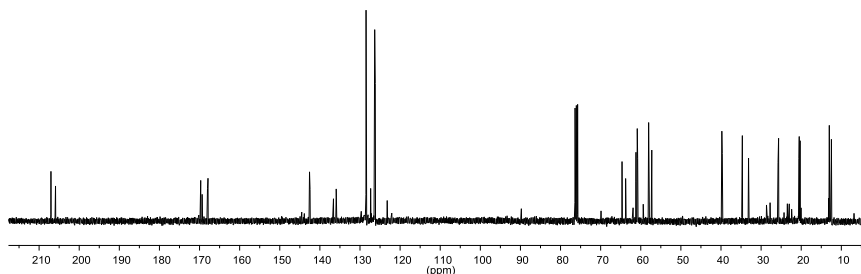
The compound was isolated in 62 % yield with 72:28 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.29-4.10 (m, 3H, NHCH, OCH_2CH_3), 3.92-3.77 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.98-2.90 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.59-2.48 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.42 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.39-2.18 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.91-1.76 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.68-1.57 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.34 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.29-4.10 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.92-3.77 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.71-2.63 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.59-2.48 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.42 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.39-2.18 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.91-1.76 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.68-1.57 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



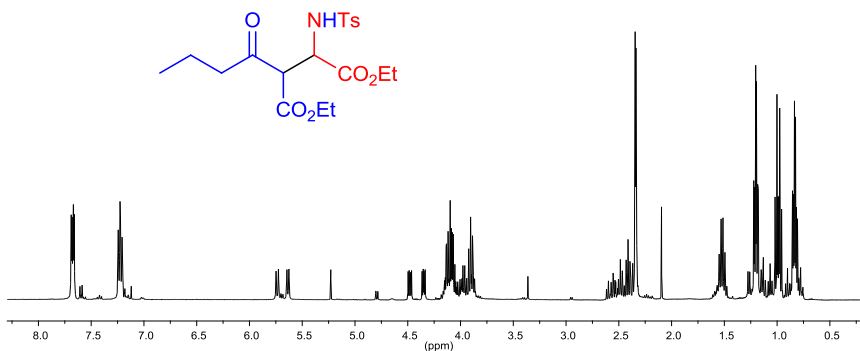
Major diastereomer: δ 207.1 (C=O), 169.7 (C=O), 167.9 (C=O), 142.6 (C arom.), 135.9 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 126.3 (CH arom.), 64.7 (OCH₂CH₃), 61.2 (OCH₂CH₃), 60.9 (NHCH), 58.0 (COCCH), 39.8 (CH cyclohex.), 34.7 (CH cyclohex.), 25.6 (Ts-CH₃), 20.5 (CH cyclohex.), 20.3 (CH cyclohex.), 13.0 (OCH₂CH₃), 12.5 (OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 205.9 (C=O), 169.4 (C=O), 168.0 (C=O), 142.4 (C arom.), 136.6 (C arom.), 128.4 (CH arom.), 126.2 (CH arom.), 63.8 (OCH₂CH₃), 60.9 (OCH₂CH₃), 60.8 (NHCH), 57.3 (COCCH), 39.7 (CH cyclohex.), 33.1 (CH cyclohex.), 25.8 (Ts-CH₃), 20.6 (CH cyclohex.), 20.5 (CH cyclohex.), 12.9 (OCH₂CH₃), 12.5 (OCH₂CH₃).

HRMS calcd for C₂₀H₂₇NO₇S: 426.1584; found: 426.1586 [$M+H$]⁺.

Ethyl 4-oxo-3-ethoxycarbonyl-2-(tosylamino)heptanoate (3ea)

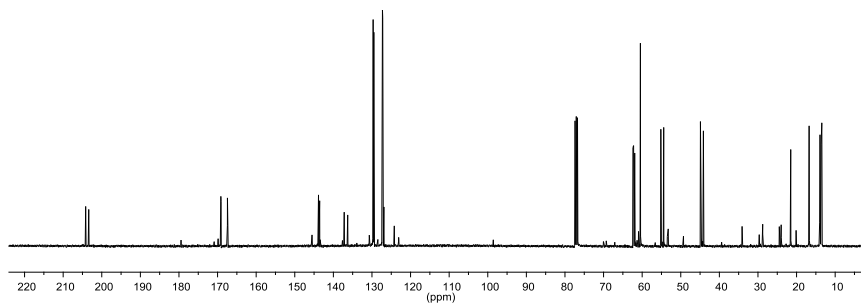
The compound was isolated in 70 % yield with 70:30 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 5.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, *NH*), 4.35 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, *NHCH*), 4.18-3.86 (m, 5H, *COCH*, 2 *OCH*₂*CH*₃), 2.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *CH n*-prop.), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *CH n*-prop.), 2.35 (s, 3H, *Ts-CH*₃), 1.57-1.48 (m, 2H, *CH n*-prop.), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *OCH*₂*CH*₃), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *OCH*₂*CH*₃), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *CH*₃ *n*-prop.). Minor diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 5.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, *NH*), 4.49 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, *NHCH*), 4.18-3.86 (m, 5H, *COCH*, 2 *OCH*₂*CH*₃), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *CH n*-prop.), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *CH n*-prop.), 2.34 (s, 3H, *Ts-CH*₃), 1.57-1.48 (m, 2H, *CH n*-prop.), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *OCH*₂*CH*₃), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *OCH*₂*CH*₃), 0.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, *CH*₃ *n*-prop.).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



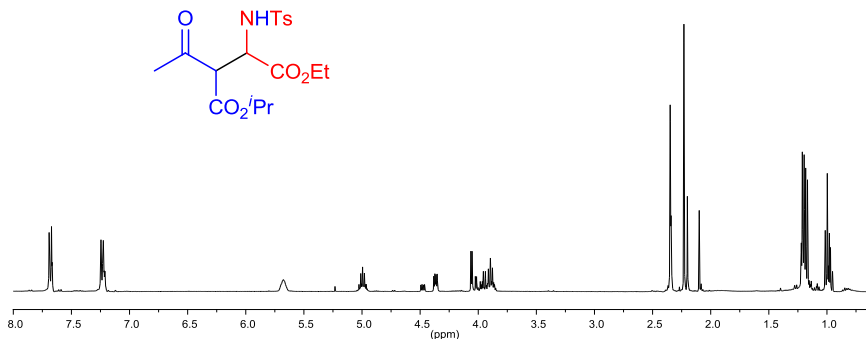
Major diastereomer: δ 204.2 (C=O), 169.1 (C=O), 167.4 (C=O), 143.8 (C arom.), 137.2 (C arom.), 129.7 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 62.4 (OCH_2CH_3), 62.2 (OCH_2CH_3), 60.5 (NHCH), 54.4 (COCH), 44.9 (COCH_2), 21.5 (Ts- CH_3), 16.7 (CH_2 *n*-prop.), 13.9 (OCH_2CH_3), 13.6 (OCH_2CH_3), 13.5 (CH_3 *n*-prop.). Minor diastereomer: δ 203.4 (C=O), 169.1 (C=O), 167.4 (C=O), 143.5 (C arom.), 136.3 (C arom.), 129.5 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 62.3 (OCH_2CH_3), 61.9 (OCH_2CH_3), 60.5 (NHCH), 55.2 (COCH), 44.1 (COCH_2), 21.5 (Ts- CH_3), 16.8 (CH_2 *n*-prop.), 13.9 (OCH_2CH_3), 13.7 (OCH_2CH_3), 13.5 (CH_3 *n*-prop.).

HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{S}$: 414.1586; found: 414.1572 [$M+\text{H}$] $^+$.

Ethyl 4-oxo-3-isopropoxycarbonyl-2-(tosylamino)pentanoate (3fa)

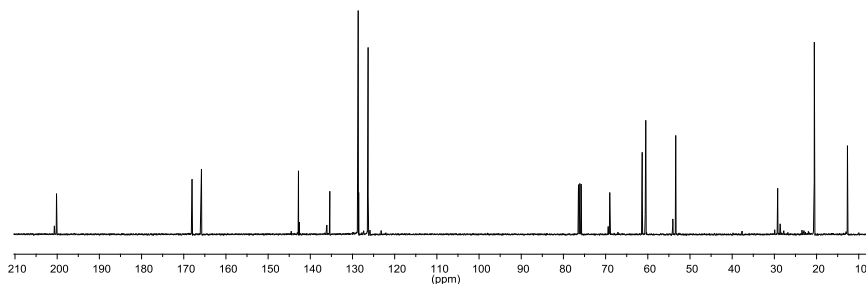
The compound was isolated in 70 % yield with 61:39 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.68 (br, 1H, NH), 5.03-4.96 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 4.37 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, NHCH), 4.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, COCH), 3.98-3.85 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.23 (s, 3H, COCH₃), 1.20 [d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 1.17 [d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.68 (br, 1H, NH), 5.03-4.96 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 4.48 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, COCH), 3.98-3.85 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.20 (s, 3H, COCH₃), 1.21 [d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 1.17 [d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH(CH₃)₂], 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



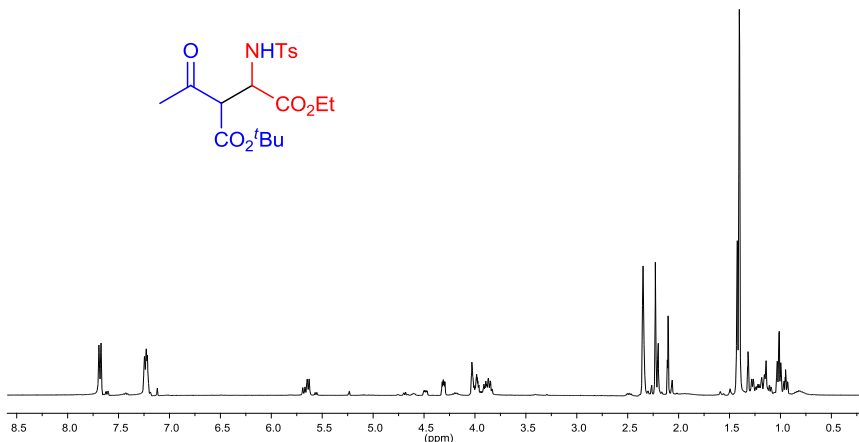
Major diastereomer: δ 200.2 (C=O), 168.0 (C=O), 165.8 (C=O), 142.8 (C arom.), 135.4 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 126.3 (CH arom.), 69.0 [CH(CH₃)₂], 61.3 (OCH₂CH₃), 60.5 (NHCH), 53.4 (COCH), 29.2 (COCH₃), 20.5 [Ts-CH₃, CH(CH₃)₂], 12.7 (OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 200.7 (C=O), 168.1 (C=O), 165.7 (C=O), 142.6 (C arom.), 136.1 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 126.2 (CH arom.), 69.4 [CH(CH₃)₂], 61.3 (OCH₂CH₃), 60.6 (NHCH), 54.1 (COCH), 28.6 (COCH₃), 20.6 [Ts-CH₃, CH(CH₃)₂], 12.6 (OCH₂CH₃).

HRMS calcd for C₁₈H₂₆NO₇S: 400.1430; found: 400.1435 [$M+H$]⁺.

Ethyl 4-oxo-3-tert-butoxycarbonyl-2-(tosylamino)pentanoate (3ga)

The compound was isolated in 53 % yield with 81:19 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:

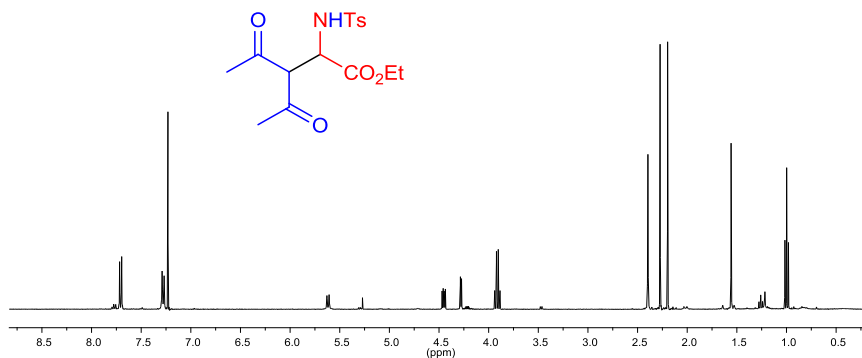


Major diastereomer: δ 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 5.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, *NH*), 4.31 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, *NHCH*), 4.04-3.83 (m, 3H, *COCH*, *OCH}_2\text{CH}_3*), 2.35 (s, 3H, *Ts-CH}_3*), 2.22 (s, 3H, *COCH}_3*), 1.40 [s, 9H, *C(CH}_3)_3*], 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, *OCH}_2\text{CH}_3*). Minor diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, *CH* arom.), 5.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, *NH*), 4.49 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, *NHCH*), 4.04-3.83 (m, 3H, *COCH*, *OCH}_2\text{CH}_3*), 2.35 (s, 3H, *Ts-CH}_3*), 2.20 (s, 3H, *COCH}_3*), 1.42 [s, 9H, *C(CH}_3)_3*], 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, *OCH}_2\text{CH}_3*).

Ethyl 3-acetyl-2-(tosylamino)-4-oxopentanoate (3ha)

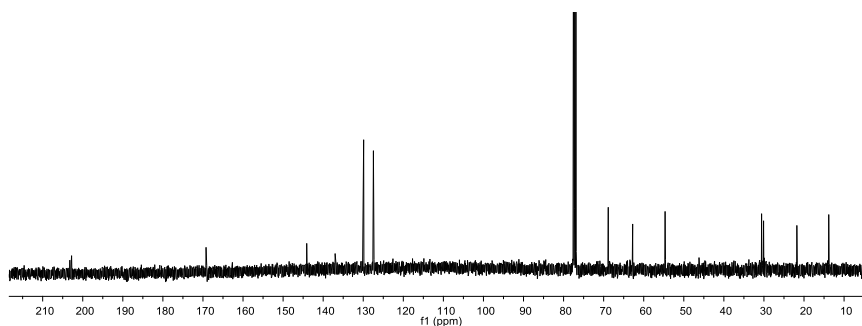
The compound was isolated in 63 % yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 4.46 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, NHCH), 4.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, COCH), 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.40 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.27 (s, 3H, COCH_3), 2.20 (s, 3H, COCH_3), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



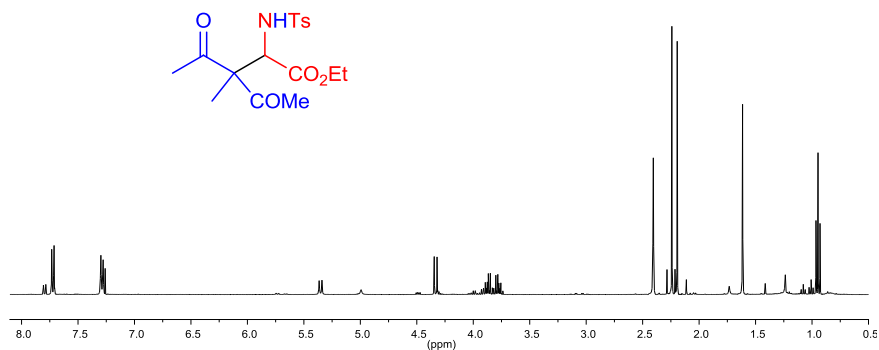
δ 203.2 (C=O), 202.8 (C=O), 169.2 (C=O), 144.1 (C arom.), 137.0 (C arom.), 129.9 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 68.8 (NHCH), 62.8 (OCH_2CH_3), 54.7 (COCH), 30.6 (COCH_3), 30.1 (COCH_3), 21.8 (Ts- CH_3), 13.8 (OCH_2CH_3).

HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}$: 356.1168; found: 356.1169 [$M+\text{H}$] $^+$.

Ethyl 3-acetyl-3-methyl-2-(tosylamino)-4-oxopentanoate (3ia)

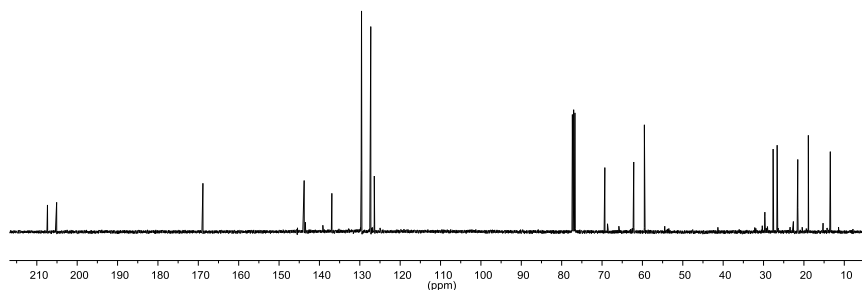
The compound was isolated in 74 % yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



δ 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NHCH), 3.93-3.74 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.41 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.24 (s, 3H, COCH_3), 2.19 (s, 3H, COCH_3), 1.62 (s, 3H, COCCH_3), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



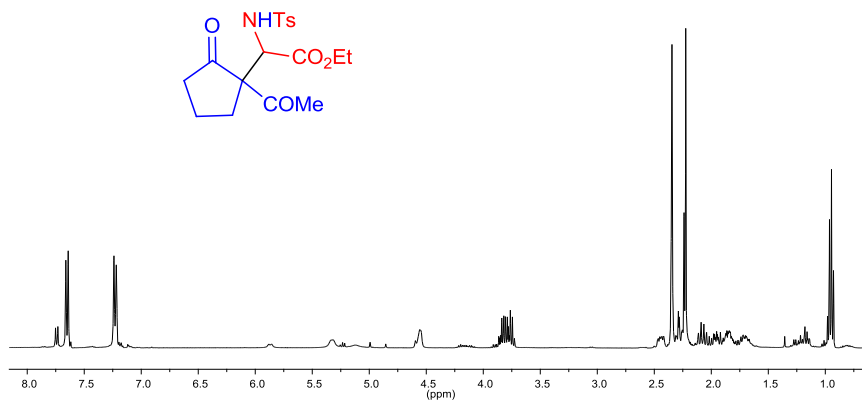
δ 207.4 (C=O), 205.1 (C=O), 168.9 (C=O), 143.8 (C arom.), 136.9 (C arom.), 129.6 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 69.3 (NHCH), 62.1 (OCH_2CH_3), 59.5 (COCCH_3), 27.6 (COCH_3), 26.6 (COCH_3), 21.5 (Ts- CH_3), 18.9 (CCH_3), 13.5 (OCH_2CH_3).

HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$: 370.1324; found: 370.1314 [$M+\text{H}$] $^+$.

Ethyl 2-(1-acetyl-2-oxocyclopentyl)-2-(tosylamino)acetate (3ja)

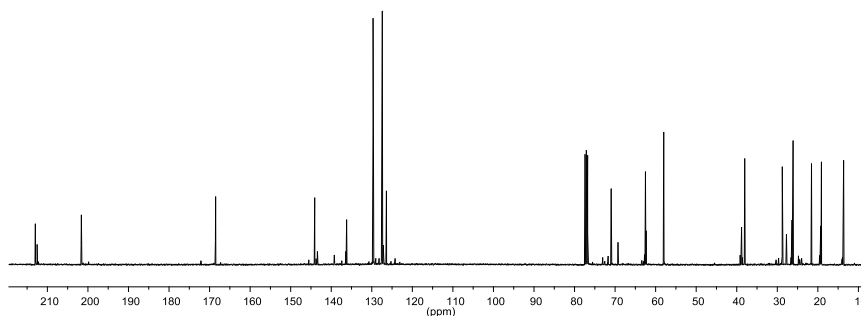
The compound was isolated in 89 % yield with 76:24 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 4.60-4.55 (m, 1H, NHCH), 3.86-3.73 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.47-2.42 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.34 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.31-2.28 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.22 (s, 3H, COCH_3), 2.11-1.92 (m, 2H, CH cyclopent.), 1.87-1.67 (m, 2H, CH cyclopent.), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 4.60-4.55 (m, 1H, NHCH), 3.86-3.73 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.47-2.42 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.34 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.31-2.28 (m, 1H, CH cyclopent.), 2.24 (s, 3H, COCH_3), 2.11-1.92 (m, 2H, CH cyclopent.), 1.87-1.67 (m, 2H, CH cyclopent.), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



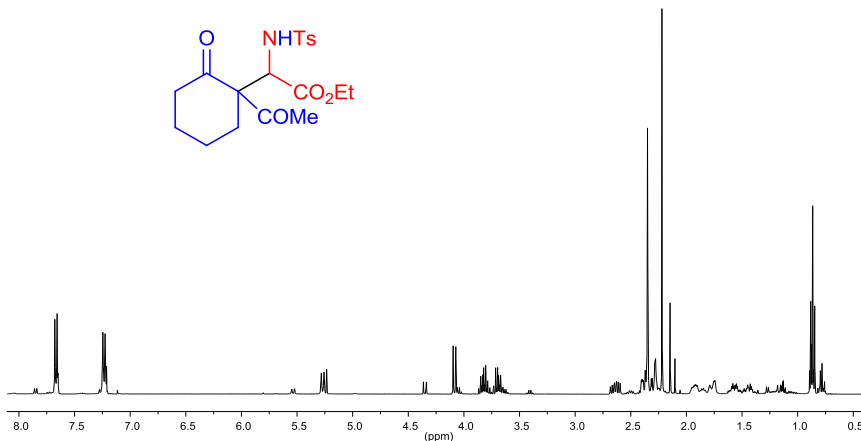
Major diastereomer: δ 212.9 (C=O), 201.6 (C=O), 168.5 (C=O), 144.1 (C arom.), 136.2 (C arom.), 129.7 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 70.9 (NHCH), 62.5 (OCH_2CH_3), 58.0 (COCCH_3), 38.0 (CH cyclopent.), 28.8 (CH cyclopent.), 26.1 (COCH_3), 21.6 (Ts- CH_3), 19.1 (CH cyclopent.), 13.6 (OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 212.5 (C=O), 201.7 (C=O), 168.6 (C=O), 143.9 (C arom.), 136.4 (C arom.), 129.6 (CH arom.), 126.4 (CH arom.), 69.3 (NHCH), 62.3 (OCH_2CH_3), 57.9 (COCCH), 38.8 (CH cyclopent.), 27.7 (CH cyclopent.), 26.4 (COCH_3), 21.5 (Ts- CH_3), 19.3 (CH cyclopent.), 13.7 (OCH_2CH_3).

HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{S}$: 382.1324; found: 382.1328 [$M+\text{H}$] $^+$.

Ethyl 2-(1-acetyl-2-oxocyclohexyl)-2-(tosylamino)acetate (3ka)

The compound was isolated in 72 % yield with 84:16 *d.r.*

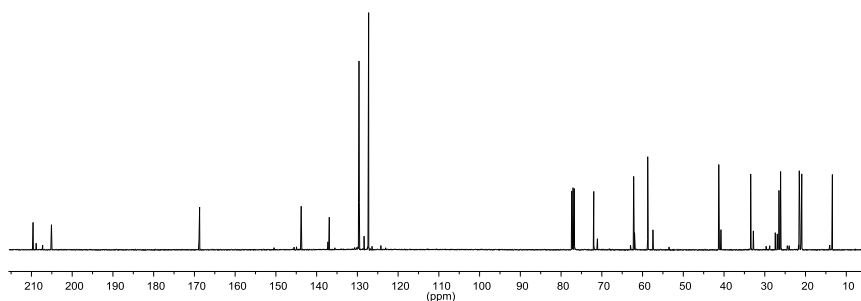
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 4.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, NHCH), 3.87-3.62 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.68-2.48 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.42-2.37 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.35 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.32-2.24 (m, 2H, CH cyclohex.), 2.22 (s, 3H, COCH_3), 1.96-1.74 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.63-1.38 (m, 2H, CH cyclohex.), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

Minor diastereomer: δ 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, NH), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H, NHCH), 3.87-3.62 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.68-2.48 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.42-2.37 (m, 1H, CH cyclohex.), 2.35 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.32-2.24 (m, 2H, CH cyclohex.), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 1.96-1.74 (m, 2H, CH cyclohex.), 1.63-1.38 (m, 2H, CH cyclohex.), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



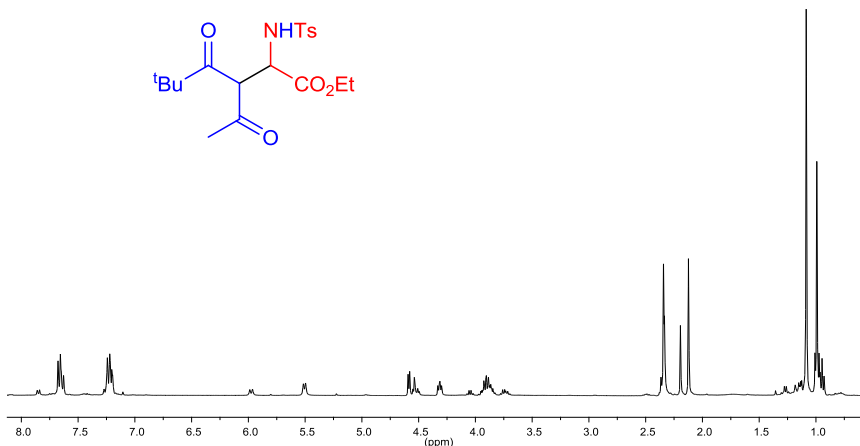
Major diastereomer: δ 209.6 (C=O), 205.1 (C=O), 168.7 (C=O), 143.8 (C arom.), 136.9 (C arom.), 129.6 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 71.9 (NHCH), 62.2 (OCH_2CH_3), 58.7 (COCCH), 41.3 (CH cyclohex.), 33.5 (CH cyclohex.), 26.5 (CH cyclohex.), 26.1 (COCH_3), 21.5 (Ts- CH_3), 20.9 (CH cyclohex.), 13.4 (OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 208.8 (C=O), 207.2 (C=O), 168.9 (C=O), 143.7 (C arom.), 137.2 (C arom.), 129.5 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 71.1 (NHCH), 61.9 (OCH_2CH_3), 57.4 (COCCH), 40.8 (CH cyclohex.), 32.8 (CH cyclohex.), 27.4 (CH cyclohex.), 26.9 (COCH_3), 21.5 (Ts- CH_3), 21.1 (CH cyclohex.), 13.5 (OCH_2CH_3).

HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$: 396.1481; found: 396.1466 [$M+\text{H}$] $^+$.

Ethyl 3-acetyl-5,5-dimethyl-2-(tosylamino)-4-oxohexanoate (3la)

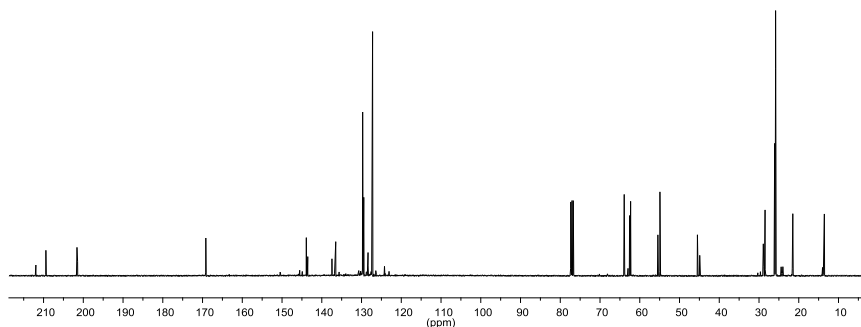
The compound was isolated in 65 % yield with 65:35 *d.r.*

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, COCH), 4.31 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, NHCH), 3.97-3.83 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 1.09 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃). Minor diastereomer: δ 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH arom.), 5.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, NH), 4.55-4.50 (m, 2H, COCH, NHCH), 3.97-3.83 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.33 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.19 (s, 3H, COCH₃), 0.99 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) spectrum:



Major diastereomer: δ 209.4 (C=O), 201.6 (C=O), 169.2 (C=O), 143.9 (C arom.), 136.5 (C arom.), 129.7 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 63.9 (NHCH), 62.3 (OCH_2CH_3), 54.9 (COCH), 45.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.5 (COCH_3), 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (Ts- CH_3), 13.6 (OCH_2CH_3). Minor diastereomer: δ 211.9 (C=O), 201.4 (C=O), 169.1 (C=O), 143.5 (C arom.), 137.4 (C arom.), 129.4 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 63.9 (NHCH), 62.6 (OCH_2CH_3), 55.4 (COCH), 44.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.9 (COCH_3), 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.5 (Ts- CH_3), 13.6 (OCH_2CH_3).

HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$: 398.1637; found: 398.1640 [$M+\text{H}$] $^+$.

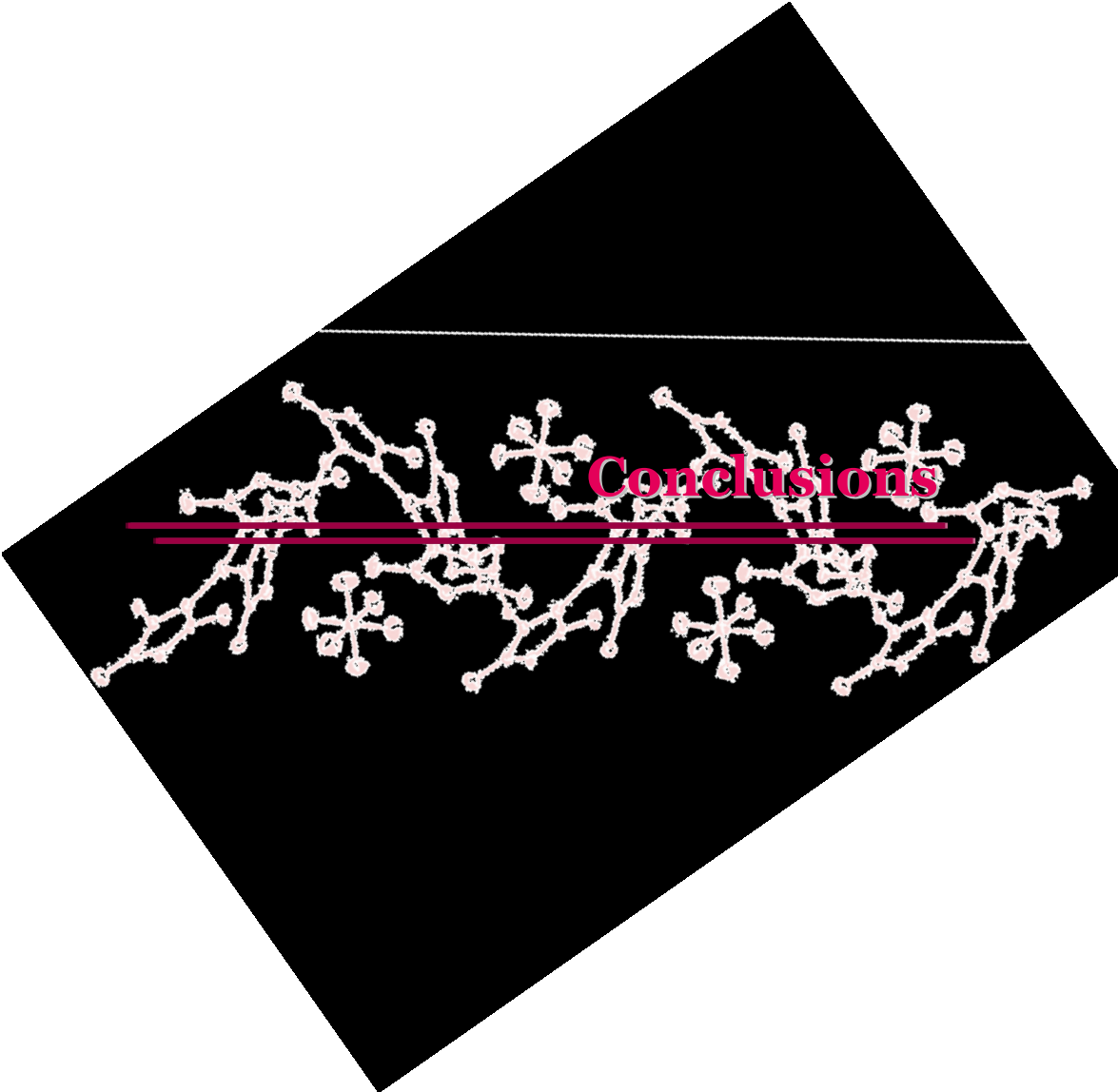
A black diamond-shaped graphic is centered on a white background. Inside the diamond, there is a white molecular structure consisting of interconnected lines and small circles, resembling a complex network or a biological structure. Overlaid on this structure is the word "Conclusiones" in a bold, pink, serif font. Below the text, there are two horizontal pink lines that span across the width of the diamond.

Conclusiones

- 1) Se han sintetizado nuevos ligandos tris(pirazolilmetil)amina y se han preparado sus complejos catiónicos y neutros de Cu(I), con este tipo de ligandos. Las estructuras en estado sólido revelan que se trata de especies polinucleares en las que el ligando Tpa^x actúa como ligando puente entre dos centros metálicos, empleando únicamente los anillos de pirazol en la coordinación con los metales. En disolución se observan comportamientos dinámicos que dan lugar a la equivalencia química de todos los anillos de pirazol del ligando coordinado.
- 2) Se ha estudiado la reactividad de los complejos catiónicos **1-4** frente a PPh₃ y CO y se ha demostrado la actividad catalítica de los mismos en reacciones de transferencia de carbenos y nitrenos a sustratos saturados e insaturados.
- 3) Se ha demostrado la capacidad catalítica de los complejos Tp^xCu(NCMe) en la reacción de inserción de carbenos desde diazoacetato de etilo (EDA) en enlaces C-H de derivados del indol, resultando el complejo Tp^{Br3}Cu(NCMe) el mejor catalizador en esta transformación. Los productos de funcionalización en la posición C3 del indol se han obtenido con muy buenos rendimientos empleando 1 mol% de catalizador y en tiempos cortos de reacción. Estos resultados son mejores que los obtenidos con complejos de Cu(II), In(III), Fe (II) y comparables a los obtenidos con catalizadores de Rh(II).
- 4) El mecanismo de la reacción de indol y EDA tiene lugar por ciclopropanación y posterior apertura del anillo. A partir de la apertura de los intermedios de ciclopropanos con un nucleófilo, como es Me₂CuLi, se ha conseguido funcionalizar el indol en las posiciones C3 y C2 con muy buenos rendimientos.
- 5) Se han sintetizado nuevas sales de imidazolio fluoradas precursoras de ligandos NHC de una manera fácil y con buenos rendimientos. Se han preparado y caracterizado estructuralmente nuevos complejos de Cu(I)

y Au(I) por transmetalación a partir de los correspondientes complejos de plata con buenos rendimientos.

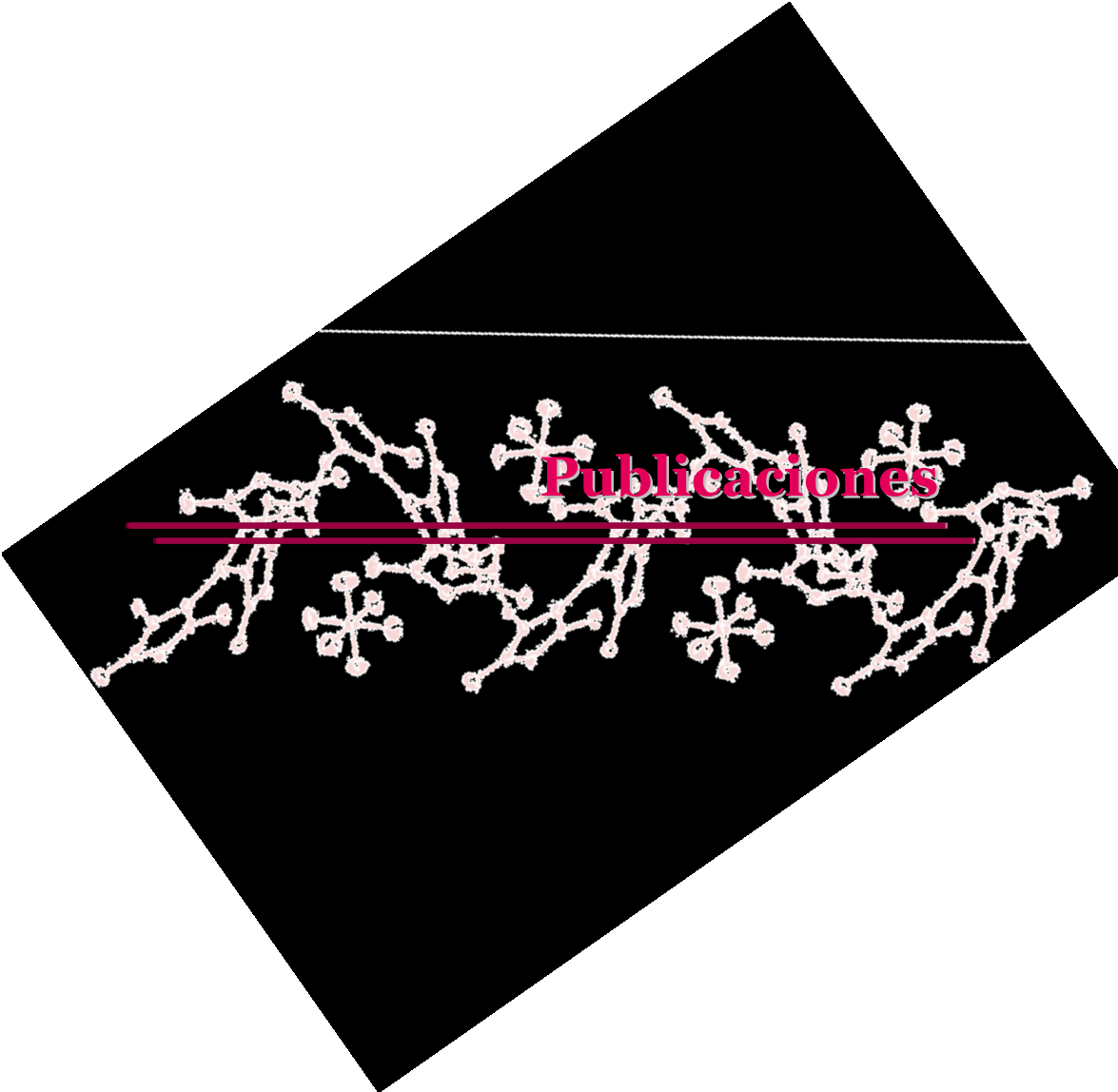
- 6) Los complejos de oro con ligandos fluorados se han soportado en gel de sílice y se han probado como catalizadores en la reacción de funcionalización de metano con EDA en $scCO_2$ con resultados satisfactorios.
- 7) El complejo $IPrAuNTf_2$ cataliza la reacción de Mannich de compuestos 1,3-dicarbonílicos con iminas, en el que constituye el primer ejemplo en el que se utiliza como catalizador este metal en este tipo de reacciones. Los productos de adición de Mannich se han obtenido con buenos rendimientos para una gran variedad de sustratos y en condiciones muy suaves de reacción.



- 1) The synthesis of new tris(pyrazolylmethyl)amine ligands and the preparation and characterization of cationic and neutral copper(I) complexes with these ligands have been described. With the solid state structures of Cu(I) complexes have been shown that they are polynuclear Cu(I) derivatives. Tpa^x act as bridging ligands between two metal ions, chelating one of them through two of the pyrazolyl arms and using the third arm to bridge the other metal. However, in solution all the complexes form fluxional species with C₃ symmetry due to observation of a unique set of signals for all three pyrazolyl arms of Tpa^x ligands.
- 2) The reactivity of cationic Tpa^x-Cu(I) complexes **1-4** to PPh₃ and CO has been also explored and the catalytic activity of these complexes have been demonstrated in carbene and nitrene transfer reactions to saturated and unsaturated molecules.
- 3) The catalytic ability of Tp^xCu(NCMe) complexes for the functionalization of C-H bonds of indoles by carbene insertion (from ethyl diazoacetate, EDA) has been demonstrated. The Tp^{Br3}Cu(NCMe) complex is the best catalyst found for this type of reactions. The functionalization products at the C3 position of the indol have been obtained with good yields employing 1 mol% of catalyst in short reactions time. The catalytic results are better than those described with Cu(II), In(III), Fe (II) and comparable with those of Rh(II) complexes.
- 4) The mechanism of this reaction proceeds via the initial formation of cyclopropane, which suffers a ring opening reaction to generate the functionalized indole. The cyclopropyl indole intermediate has been converted into C2 and C3 bis(functionalized) indole through

consecutive cyclopropanation and ring opening with Me_2CuLi reactions.

- 5) Novel fluorinated imidazolium salts precursors of NHC ligands, have been synthesized with good yields. Furthermore, copper(I) and gold(I) complexes have been prepared and structurally characterized with these ligands by transmetalation from silver(I) complexes.
- 6) The synthesis of silica gel gold-supported complexes has been carried out. These complexes have been probed as catalysts in the functionalization of methane with EDA employing scCO_2 as reaction solvent. High TON values have demonstrated the potencial of these supported gold(I) complexes for this transformation.
- 7) The catalytic activity of IPrAuNTf_2 has been demonstrated in the Mannich addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with *N*-protected imines, being the first example of the use of this metal in this transformation. The study comprises a wide variety of 1,3-dicarbonyl compounds using very mild reaction conditions.



Publicaciones

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

Referencias bibliográficas:

- Delgado Rebollo, M., Beltrán, A., Prieto, A., Díaz Requejo, M.M., Echavarren, A.M., Pérez, P.J. (2012). “Catalytic Hydrocarbon Functionalization with Gold Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands with Pendant Donor Groups”. *European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 2012, issue 9, pp. 1380–1386. DOI: 10.1002/ejic.201101158

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

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejic.201101158/pdf>

- Delgado Rebollo, M., Moreno, R., Fructos, M.R., Prieto, A. (2013). “Gold-Catalyzed Mannich Addition Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds with *N*-Protected Imines”. *European Journal of Organic Chemistry*. Vol. 2013, issue 1, pp. 31-34. DOI: 10.1002/ejoc.201201252

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

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201201252/pdf>

- Delgado Rebollo, M., Canseco Gonzalez, D., Hollering, M., Mueller-Bunz, H., Albrecht, M. (2014). “Synthesis and catalytic alcohol oxidation and ketone transfer hydrogenation activity of donor-functionalized mesoionic triazolylidene ruthenium(II) complexes”. *Dalton Transactions*. Vol. 43, pp. 4462-4473. DOI: 10.1039/C3DT53052C

Enlace del artículo en la revista:

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/dt/c3dt53052c#!divCitation>