

Universidad de Huelva

Departamento de Ingeniería Química, Química Física y
Ciencias de los Materiales



Funcionalización catalítica de alcanos, olefinas y poliolefinas saturadas e insaturadas mediante reacciones de transferencia de nitrenos y carbenos

Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:

Álvaro Beltrán Martín

Fecha de lectura: 13 de junio de 2013

Bajo la dirección de los doctores:

Pedro José Pérez Romero

María Mar Díaz Requejo

Huelva, 2013





**FUNCIONALIZACIÓN CATALÍTICA DE
ALCANOS, OLEFINAS Y POLIOLEFINAS
SATURADAS E INSATURADAS MEDIANTE
REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE
NITRENOS Y CARBENOS**

Programa de Doctorado de Catálisis Homogénea

Álvaro Beltrán Martín

Tesis Doctoral 2013

***FUNCIONALIZACIÓN CATALÍTICA DE ALCANOS,
OLEFINAS Y POLIOLEFINAS SATURADAS E
INSATURADAS MEDIANTE REACCIONES DE
TRANSFERENCIA DE NITRENOS Y CARBENOS***

por

Álvaro Beltrán Martín

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctor en Ciencias Químicas

Huelva, Junio de 2013

Fdo: Álvaro Beltrán Martín

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo: Dra. M. Mar Díaz Requejo

INDICE

❖ <i>Abreviaturas</i>	1
❖ <i>Resumen</i>	5
❖ <i>Summary</i>	13

CAPITULO I

Funcionalización de cauchos de estireno-butadieno.

I-Introducción	23
1- Propiedades de los materiales funcionalizados.....	25
1.1- Propiedades térmicas.....	25
1.2- Propiedades mecánicas.....	27
2- Reacciones para la funcionalización de polímeros.....	28
3- Funcionalización de poliolefinas mediante reacciones de transferencia de carbenos.....	32
 <i>Objetivos</i>	 36
 II- Resultados y Discusión	 37
1- Consideraciones iniciales.....	39
2- Funcionalización de cauchos de estireno-butadieno (SBR) con diazocompuestos en presencia de complejos Tp^xCu	41
2.1- Síntesis y caracterización del SBR modificado con diazoacetato de etilo.....	41
2.2- Optimización y escalado.....	46
2.3- Estabilidad de las muestras funcionalizadas.....	49

2.4- Desarrollo de estrategias de eliminación de cobre en el material modificado.....	55
2.5- Funcionalización de SBR parcialmente hidrogenado con diazoacetato de etilo.....	60
3- Propiedades de los nuevos materiales funcionalizados.....	62
4- Evaluación de mezclas del nuevo material con Nylon-6.....	66
III- Métodos Experimentales.....	71
1- Materiales e instrumentación.....	73
2- Procedimiento general de funcionalización de cauchos con diazoacetato de etilo.....	74
3- Estudios de degradación de muestras mediante GPC.....	82
4- Preparación de las muestras funcionalizadas R1 y R2	90
5- Preparación de mezclas de polímeros y Nylon-6.....	90
6- Detalles de las mezclas de elastómeros y Nylon-6.....	91
IV- Bibliografía.....	93

CAPITULO II

Aziridinación selectiva de dienoles. Síntesis de (±)-esfingosina.

I-Introducción.....	101
1- Generalidades.....	103
2- Métodos de síntesis de aziridinas.....	104
3- Reacciones de aziridinación de olefinas mediante transferencia de nitrenos catalizada por complejos de los metales de transición.....	107
4- Fuentes de nitrenos.....	109

5- Vinil-aziridinas.....	111
6- Mecanismo general para la transferencia de nitrenos a olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).....	113
7- Esfingolípidos.....	117
<i>Objetivos</i>	120
II- Resultados y Discusión	121
1- Aziridinación de dienoles catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).....	123
2- Alcance del sistema catalítico.....	129
3- Estudio mecanístico.....	131
3.1- Importancia de la presencia del grupo hidroxilo y de la conjugación de los dobles enlaces.....	131
3.2- Estudios computacionales sobre el origen de la selectividad.....	136
4- Reacciones de apertura de vinil-aziridinas. Aplicación a la síntesis de (\pm)-esfingosina.....	140
III- Métodos Experimentales	145
1- Materiales e instrumentación.....	147
2- Reacción general de aziridinación de olefinas.....	148
3- Síntesis de sustratos.....	148
4- Caracterización de productos de aziridinación.....	153
5- Productos de apertura. Síntesis y caracterización.....	177
IV- Bibliografía	193

CAPITULO III

Transferencia de grupos nitrenos quirales generados “in situ” catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).

I-Introducción.....	207
1- Generalidades.....	209
2- Antecedentes.....	211
3- Formación de enlaces C-N catalizada por cobre y plata.....	215
4- Generación <i>in situ</i> de fuentes de nitrenos quirales para reacciones intermoleculares de amidación.....	221
 <i>Objetivos.....</i>	 224
 II- Resultados y Discusión.....	 225
1- Reacción de aziridinación de olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag) mediante transferencia de nitrenos quirales generados <i>in situ</i>	228
2- Reacción de inserción de nitrenos quirales generados <i>in situ</i> a enlaces C-H catalizada por el complejo $Tp^{*,Br}Ag$	235
 III- Métodos Experimentales.....	 243
1- Materiales e instrumentación.....	245
2- Reacción general de aziridinación de olefinas mediante la generación <i>in situ</i> de la fuente de nitreno catalizada por Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).....	245
3- Reacción general de amidación de enlaces C-H mediante la transferencia de nitrenos generados <i>in situ</i> catalizada por $Tp^{*,Br}Ag$	246
4- Espectros de RMN de 1H de los productos de aziridinación....	246

5- Espectros de RMN de ^1H de los productos de amidación.....	254
IV- Bibliografía.....	267
❖ Conclusiones.....	277
❖ Publicaciones Científicas.....	281

Lista de abreviaturas empleadas

9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonano
ADN	Ácido desoxirribonucleico
atm	Atmósfera
BDE	Energía de disociación de enlace
Bn	Grupo bencilo
<i>br</i>	Ancho
cm	Centímetros
CG	Cromatografía gaseosa
COP	Copolímero
Cp	Anillo de ciclopentadienilo
<i>d</i>	Doblete
D	Diámetro
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>ddd</i>	Doble doblete de dobletes
<i>ddq</i>	Doble doblete de cuartetos
<i>ddt</i>	Doble doblete de tripletes
DEF	Fumarato de dietilo
DEM	Maleato de dietilo
DME	Dimetoxi etano
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>dq</i>	Doble cuartete
<i>dqd</i>	Doble cuartete de dobletes
<i>dt</i>	Doble triplete
<i>dtd</i>	Doble triplete de dobletes
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
<i>d.r.</i>	Relación de diastereoisómeros
ec	Ecuación

EDA	Diazoacetato de etilo
ee	Exceso enantiomérico
eq	Equivalentes
Et	Grupo etilo
g	Gramos
GPC	Cromatografía de permeación de gel
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hercios
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
ⁱ Pr	Grupo isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kcal	Kilocalorías
KJ	Kilojulios
L	Longitud
LDA	Diisopropil amida de litio
<i>m</i>	Multiplete
m	Metro
M	Metal
M _n	Peso molecular medio en número
M _p	Peso molecular
Me	Grupo metilo
MECP	Punto de cruce de mínima energía
M _w	Peso molecular medio en masa
mg	Miligramos
MHz	Megahercios
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetros

mmol	Milimoles
MS	Espectrometría de masas
nm	Nanómetro
NCMe	Acetonitrilo
Nu	Nucleófilo
OAc	Grupo acetato
OTf	Grupo triflato
PDI	Polidispersidad
Ph	Grupo fenilo
PhINMs	N-(<i>p</i> -metoxifenilsulfonil)-feniliodonano
PhINNs	N-(<i>p</i> -nitrofenilsulfonil)-feniliodonano
PhINTs	N-(<i>p</i> -tolilsulfonil)-feniliodonano
ppm	Partes por millón
<i>q</i>	Cuartete
<i>qt</i>	Cuartete de tripletes
rpm	Revoluciones por minuto
R	Radical de tipo orgánico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>s</i>	Singlete
<i>sep</i>	Septete
<i>sext</i>	Sextete
S _N	Sustitución nucleofílica
SBR	Caucho de estireno-butadieno
SEM	Microscopio electrónico de barrido
S* _N H ₂	Sulfonimidamida
<i>t</i>	Triplete
t	Tiempo
t.a.	Temperatura ambiente
<i>td</i>	Triple doblete
TBS	Grupo <i>terc</i> -butildimetilsilano

^t Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
thf	Tetrahidrofurano
T ₅	Temperatura de estabilidad al aire con pérdida del 5% en peso
T _c	Temperatura de cristalización
T _g	Temperatura de transición vítrea
T _m	Temperatura de fusión
TMS	Trimetil silano
THF	Tetrahidrofurano
Tp [*]	Hidrotris-(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{*,Br}	Hidrotris-(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
Tp ^{Br3}	Hidrotris-(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{Br,p-Cl-Ph,Br}	Hidrotris-(3,4-bromo,5-p-cloro-fenilo-pirazolil)borato
Tp ^{(iPr)2}	Hidrotris-(3,5-diisopropil-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	Hidrotris-(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp ^{Ph}	Hidrotris-(3-fenil-pirazolil)borato
Tp ^{Ph,4Et}	Hidrotris-(3-fenil-4-etil-pirazolil)borato
Tp ^x	Ligandos hidrotrispirazolilborato
TPP	Ligandos porfirina
Ts	Grupo tosilo (<i>p</i> -Toluensulfonilo)
UV	Ultravioleta
°C	Grados centígrados
δ	Desplazamiento químico
ΔH _c	Variación de entalpía de cristalización
ΔH _m	Variación de entalpía de fusión
μm	Micrómetros

RESUMEN

RESUMEN

Esta Tesis Doctoral consta de tres Capítulos. El primero de ellos está dedicado a la funcionalización catalítica de poliolefinas insaturadas mediante la adición controlada de fragmentos carbeno desde diazoacetato de etilo, en presencia de complejos de cobre con ligandos homoescorpionatos. La presencia de pequeñas cantidades de catalizador ocluidas en el polímero final origina su degradación con el tiempo, por lo que se ha desarrollado un procedimiento muy efectivo para su eliminación. Además, se ha realizado un estudio de algunas de las propiedades del material funcionalizado utilizado como aditivo del Nylon-6. Este Capítulo ha sido desarrollado en colaboración con el Centro de Tecnología de REPSOL.

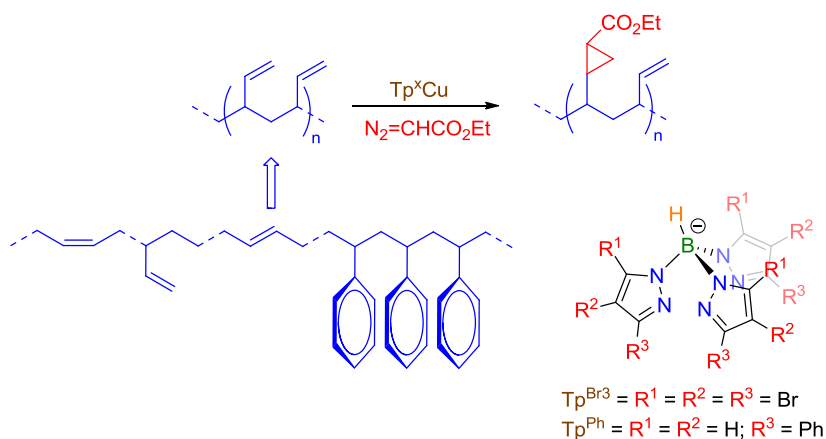
Los Capítulos segundo y tercero están dedicados a reacciones de transferencia de nitrenos. En particular, el segundo Capítulo describe la capacidad catalítica de los complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag) para la formación selectiva de vinil-aziridinas a partir de dienoles, empleando $PhI=NTs$ como fuente de nitreno. La apertura selectiva del heterociclo conduce a la formación de 1,2-amino alcoholes, compuestos orgánicos de gran interés sintético y biológico. A modo de ejemplo, se ha desarrollado una nueva vía de síntesis de la (\pm)-esfingosina. Este trabajo ha sido desarrollado en colaboración con el grupo del Prof. Sergio Castellón, de la Universitat Rovira i Virgili (Tarragona).

Finalmente, en el Capítulo tercero se presenta la transferencia de nitrenos quirales, a partir de una fuente de este grupo que se genera *in situ* desde sulfonamidamidas y $PhI(OAc)_2$, a sustratos saturados e insaturados catalizada por complejos de cobre y plata con ligandos de tipo hidrotrispirazolilborato. Para el desarrollo de este Capítulo se ha contado con la colaboración del grupo del Prof. Philippe Dauban, del Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS (Gif-sur-Yvette, France).

Capítulo I: Funcionalización de cauchos de estireno-butadieno.

Macromolecules **2012**, *45*, 9267-9274

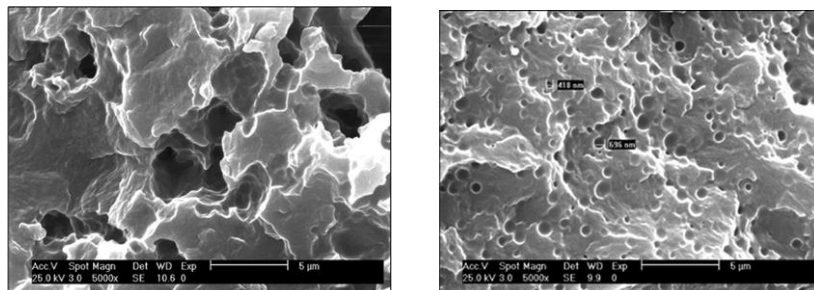
Los complejos de cobre $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ catalizan la transferencia de unidades de carbeno procedentes de diazoacetato de etilo a poliolefinas sencillas. En este estudio, se han conseguido funcionalizar polímeros de interés industrial, como son los cauchos de estireno-butadieno, mediante el concurso de estos catalizadores, controlando el rango de incorporación dentro del intervalo deseado (3-5% en peso), en una escala preparativa de hasta 20 g de polímero de partida.



Durante el transcurso de este estudio se ha demostrado que la presencia del catalizador ocluido en el material funcionalizado influye negativamente en su uso posterior, ya que se producen roturas de la cadena polimérica. Para evitar la degradación de las muestras a lo largo del tiempo se ha desarrollado una nueva metodología que consiste en la adición de gel de sílice al final de la reacción para la retirada del cobre procedente del catalizador presente en el material funcionalizado.

Una vez solucionados los problemas de estabilidad de las muestras, se ha realizado un estudio de algunas propiedades de mezclas de Nylon-6 con caucho de estireno-butadieno modificado tales como la estabilidad térmica, la cristalización o la resistencia al impacto. Dichas propiedades resultaron ser

mejores que las obtenidas para mezclas de poliamida y polímero sin funcionalizar.



Imágenes SEM de las mezclas de nylon-6 con el SBS sin funcionalizar (izquierda) y funcionalizado (derecha).

Capítulo II: Aziridinación selectiva de dienoles.

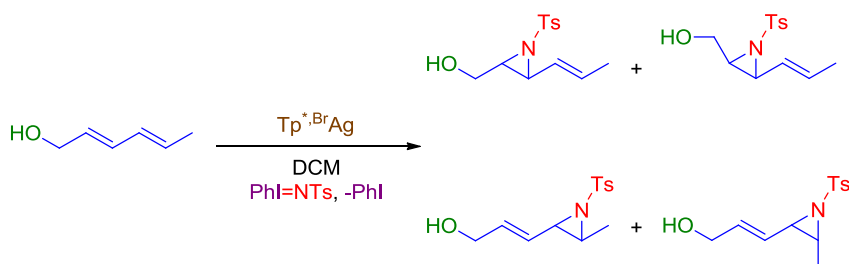
Síntesis de (\pm)-esfingosina.

Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 7092-7095

En este Capítulo se ha realizado un estudio que demuestra la capacidad catalítica del complejo $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ para la reacción de aziridinación de dienoles de manera selectiva, utilizando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitreno. Esta reacción se produce de manera quimioselectiva, observándose exclusivamente productos derivados de la aziridinación, siendo además regioselectiva hacia el doble enlace vecino del grupo hidroxilo. No menos destacable es la observación de la completa retención de la configuración inicial de las olefinas en las vinil-aziridinas obtenidas, como resultado de la estereoselectividad de la reacción. Se ha conseguido disminuir la carga de catalizador hasta el 0.5 mol% en condiciones estequiométricas entre el dienol y la fuente de nitreno.

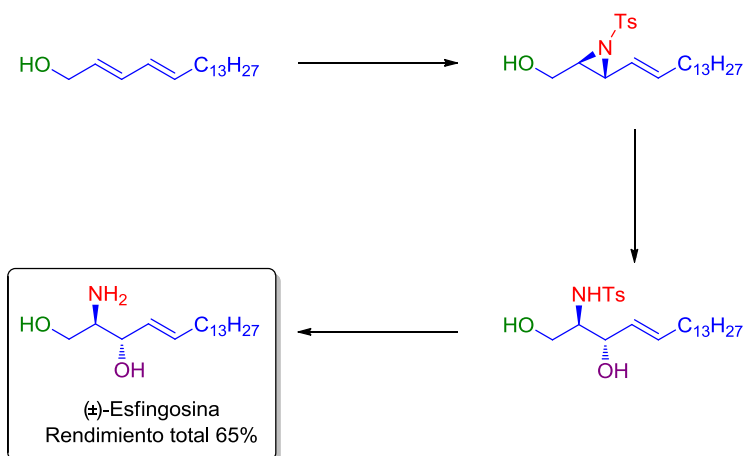
Para obtener mayor información acerca de cómo se produce esta transformación se ha llevado a cabo una serie de estudios mecanísticos, que se

han acompañado de cálculos teóricos realizados por el grupo del Prof. Feliu Maseras en el ICIQ de Tarragona. Los resultados obtenidos han permitido proponer una explicación sobre el mecanismo de reacción, y particularmente sobre el papel que desempeña el grupo –OH en la regioselectividad de la



reacción.

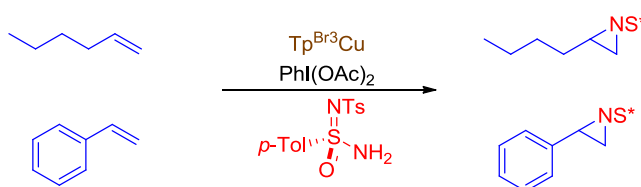
A partir de las vinil-aziridinas sintetizadas con grupos hidroxilo en la posición alílica, se han estudiado diversos métodos de apertura hacia la formación de 1,2-aminoalcoholes. A modo de ejemplo, se ha desarrollado la síntesis de la (±)-esfingosina aplicando la metodología de aziridinación selectiva, apertura del anillo y desprotección.



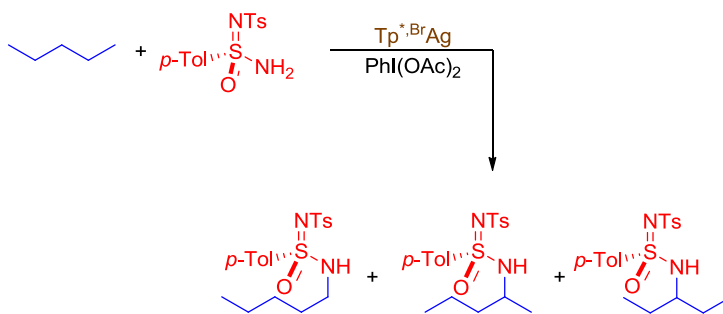
Capítulo III: Transferencia de nitrenos quirales catalizada por complejos Tp^*M ($M = Cu$ y Ag).

Tetrahedron **2013**, aceptado

Nuestro grupo de investigación ha descrito la capacidad catalítica de los complejos de cobre y plata con ligandos de tipo homoescorpionatos para reacciones de transferencia de nitrenos a sustratos saturados e insaturados. En todos los casos se empleó como fuente de nitrenos iminoiodonanos $PhI=NR$ previamente aislados. En este Capítulo se describe la capacidad catalítica de este tipo de complejos en reacciones de transferencia de nitrenos cuya fuente se genera *in situ* a partir de una familia de aminas quirales, las sulfonimidamidas, y $PhI(OAc)_2$. Mediante esta metodología, y empleando olefinas como sustratos, se obtuvieron rendimientos cuantitativos en la reacción de aziridinación, si bien los excesos diastereoisoméricos fueron muy bajos.



Del mismo modo se ha estudiado la actividad catalítica del complejo $Tp^{*,Br}Ag$ siguiendo esta metodología para la reacción de inserción de nitrenos a sustratos como el indano, el THF o el etilbenceno activándose los enlaces C-H bencílicos o los que están en posición α al oxígeno, respectivamente. Además, se han empleado pentano y alcanos similares como sustratos, con resultados modestos en lo que a actividad catalítica se refiere.



SUMMARY

SUMMARY

This Ph. D. Thesis is divided in three Chapters. The first one describes the use of copper complexes bearing hydrotrispyrazolylborate ligands as efficient catalysts for the functionalization of unsaturated polyolefins by the controlled addition of carbenes CHCO_2Et from ethyl diazoacetate. Since the presence of occluded copper in the modified polymers induces degradation, a methodology to remove it has been developed. In addition, some preliminary studies have shown that these functionalized materials induce the improvement of several performance-related properties of their mixtures with Nylon-6. This Chapter has been developed in collaboration with REPSOL Technology Centre.

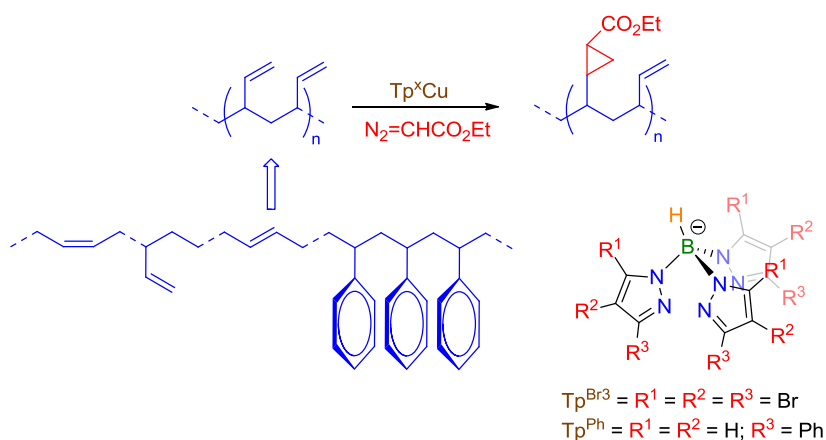
The second and third Chapters are dedicated to metal-catalyzed nitrene transfer reactions. In particular, the second Chapter describes the catalytic ability of the complexes Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}$ and Ag) for the selective formation of vinyl-aziridines from dienols, using PhINTs as nitrene source. A selective opening of the heterocycle leads to the formation of 1,2-amino alcohols, which are organic compounds of great synthetic and biological interest. For example, a new route of (\pm)-sphingosine synthesis has been developed. This work has been done in collaboration with the group of Prof. Sergio Castellón at Universitat Rovira i Virgili (Tarragona).

Finally, Chapter three is focused on the transfer of chiral nitrene units to saturated and unsaturated substrates using copper and silver complexes with homoscorpionate ligands as catalysts and sulfonimidamides as the nitrene source. This has been the results obtained during a collaborative effort with Prof. Philippe Dauban, from Institut of Chimie des Substances Naturelles, CNRS (Gif-sur-Yvette, France).

Chapter I: Functionalization of styrene-butadiene rubbers.

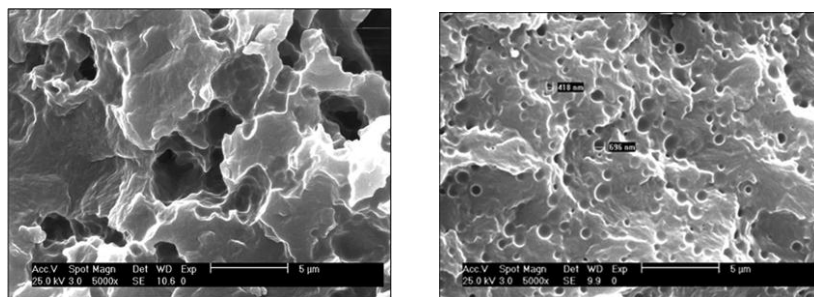
Macromolecules **2012**, *45*, 9267-9274

The copper complexes $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ and $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ have been employed as catalysts for catalytic carbene transfer from ethyl diazoacetate to polyolefins. An efficient incorporation of such groups into polymers with industrial interest, such as styrene-butadiene rubbers in the desired range (3-5% w/w) has been achieved amount of at a 20 g scale of the rubber.



During the course of this study, it was concluded that the presence of small amounts of the copper catalyst occluded in the polymer, particularly $\text{Cu}(\text{II})$ ions formed upon oxidation induced by air, induced degradation of the functionalized polymers. A new methodology involving the addition of silica gel at the end of the reaction has been developed to completely remove the catalyst.

Once solved the stability problems, the properties of the blends of Nylon-6 with the modified styrene-butadiene rubbers have been studied. These properties, such as thermal stability, crystallization or impact resistance, are better than those obtained for blends of the polyamide and the non-functionalized polymer.



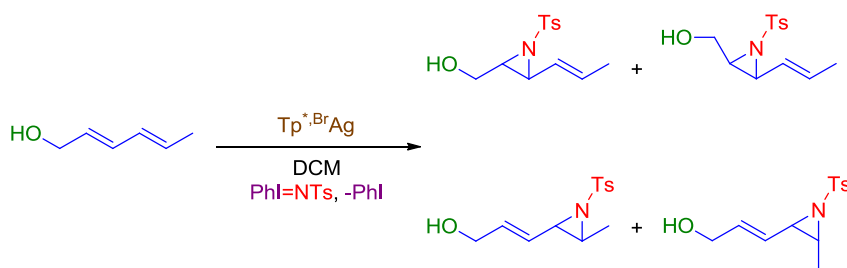
Typical SEM images of nylon-6/SBS blend (left) and of nylon-6/functionalized SBS (right)

Chapter II: Selective aziridination of dienols.

Synthesis of (±)-sphingosine.

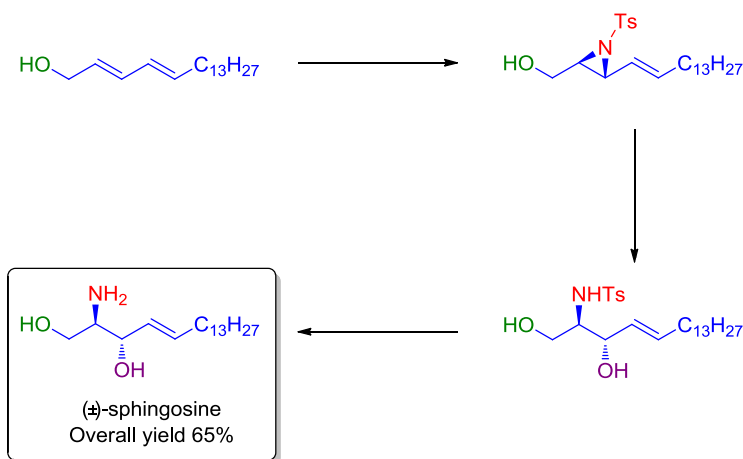
Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 7092-7095

In this Chapter, a complete study showing the catalytic ability of $\text{Tp}^{\ast,\text{Br}}\text{Ag}$ for the selective aziridination reaction of dienols using $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene source has been carried out. The most relevant features of the reaction are: i) quantitative conversion into aziridines were obtained, even with catalyst loading as low as 0.5% using stoichiometric mixtures of dienols and the $\text{PhI}=\text{NTs}$, ii) the reaction is regioselective, aziridination takes selectively place in the double bond neighboring to the hydroxyl group, iii) the reaction is stereospecific, complete retention of the double bond configuration appear as a constant in all substrates.



To gain more information about the above features, we have carried out experimental mechanistic studies, that have been combined with theoretical calculations completed by the group of Prof. Feliu Maseras at ICIQ in Tarragona. The results have shown the important role of the –OH group, especially in the regioselectivity of the reaction.

This methodology has afforded a series of vinyl-aziridines with a hydroxyl group in the allylic position. The ring opening reaction has been studied and an example of the use of this methodology to the synthesis of (±)-sphingosine has been developed.

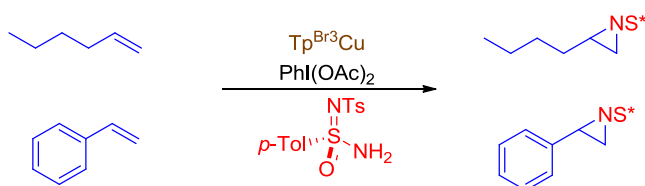


Chapter III: Catalytic chiral nitrene transfer with the complexes $\text{Tp}^{\text{x}}\text{M}$ (M = Cu and Ag).

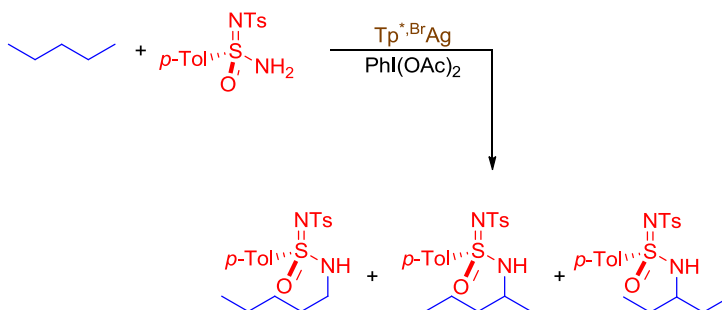
Tetrahedron **2013**, available on line

Our research group has reported the catalytic capabilities of the copper and silver complexes with homoescorpionate ligands, for nitrene transfer reactions to saturated and unsaturated substrates. In these previous studies, isolated iminoiodonanes $\text{PhI}=\text{NR}$ were used as nitrene sources. This

chapter describes the ability of such complexes to catalyze these transfer reactions with *in situ* generated nitrene sources. This work has been performed with a family of chiral amines, the so-called sulfonimidamides in addition to $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ as oxidant. With this methodology, quantitative conversions were obtained in the aziridination reactions, however diastereoisomeric excesses were low.



In the same way, we have studied the catalytic activity of complex $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ for the insertion reaction of nitrene groups from sulfonamidamides into the C-H bond of substrates such as indane, ethylbenzene or THF, achieving the functionalization of the benzylic C-H bond or that in the α position to the oxygen, respectively. The nitrene insertion into the C-H bonds of pentane and analogous alkanes has also been studied, albeit no diastereoselection has been observed.



Capítulo I

*Funcionalización de cauchos de estireno-
butadieno.*

I- Introducción.

*1- Propiedades de los materiales
funcionalizados.*

*2- Reacciones para la funcionalización de
polímeros.*

*3- Funcionalización de poliolefinas
mediante reacciones de transferencia de
carbenos.*

Objetivos.

Las poliolefinas se producen a escala mundial en una cantidad que supera los 70 millones de toneladas anuales.¹ Una de las características más apreciadas para el uso práctico de los polímeros son sus propiedades mecánicas.² Así, el grado de deformación bajo presión de un material resulta crucial para decidir su posible aplicación. Es bien sabido que este comportamiento depende de la presencia de grupos polares en las cadenas del polímero, una característica que también afecta a otras propiedades del polímero como la adhesión o la resistencia a los disolventes.³ Esta propiedad es de especial importancia al trabajar con mezclas de polímeros de cara a mejorar las características de los materiales y de la interfase mediante modificaciones morfológicas.⁴

1- Propiedades de los materiales funcionalizados.

Como ya se ha comentado anteriormente, las propiedades de los polímeros pueden ser modificadas sustancialmente si se incorporan grupos polares a las cadenas poliméricas. Ello induce cambios en aspectos tales como la rigidez de la cadena, la solubilidad, la resistencia a otros disolventes, la resistencia mecánica, la inflamabilidad, las propiedades ópticas, la adhesividad, la permeabilidad o la resistencia de aislamiento. Para evaluar las características de un nuevo material y su posible uso posterior, es preciso realizar un estudio de algunas de sus propiedades más interesantes, como pueden ser sus propiedades térmicas y mecánicas.

1.1- Propiedades térmicas.

Atendiendo a su ordenación espacial, los sólidos pueden clasificarse en cristalinos y amorfos. En el primer caso, los sólidos presentan una estructura regular que se repite a distancias que pueden considerarse “largas” a partir de un punto de referencia; se dice entonces que existe una red cristalina. En el caso de los sólidos amorfos ese orden deja de repetirse a

distancias muy cortas; pueden definirse como un líquido “congelado”, conjugando el desorden característico de un líquido y la falta de movilidad de un sólido. Si se estudian las propiedades de los polímeros amorfos en función de la temperatura, se observa que existe una temperatura o, más bien, una región relativamente estrecha (en lo que a valores se refiere) de temperaturas, en las que se manifiesta un fuerte cambio de las propiedades físicas y mecánicas. Por encima de esta región de temperaturas, el polímero es blando y se comporta como un líquido más o menos viscoso con propiedades elásticas semejantes a las de los cauchos, mientras que por debajo de ella el polímero es duro, rígido y quebradizo, con propiedades análogas a las de los vidrios. La temperatura que separa estos dos comportamientos es la temperatura de transición vítrea, T_g . El valor que toma la temperatura de transición vítrea condiciona, en gran medida, las posibles aplicaciones de un polímero amorfo. Otras propiedades como el volumen, la capacidad calorífica, la viscosidad, el índice de refracción, entre otras, también cambian cuando el material pasa de un lado al otro de la región de temperaturas de la transición vítrea (Figura I).

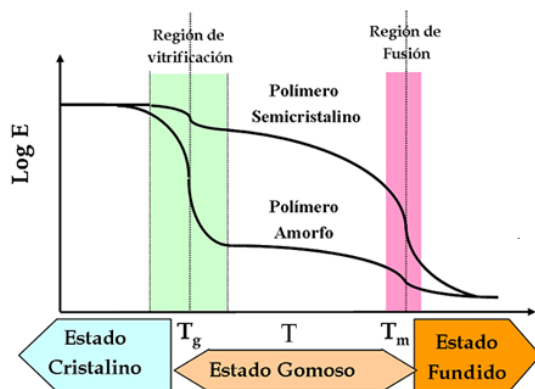


Figura I. Diagrama de transiciones térmicas de los polímeros.

Los polímeros cristalinos tienen unas características peculiares que hacen que sean solo parcialmente cristalinos, es decir, no alcanzan un orden cristalino completo y, en la mayoría de ellos, no se pueden conseguir cristales macroscópicos, por lo que la cristalización nunca es completa, resultando

siempre un porcentaje de material amorfo. A pesar de esta complejidad, otras de las propiedades térmicas de los materiales son la temperatura de cristalización, T_c , temperatura a la que se forman cristales, y la temperatura de fusión, T_m , que es aquella a la que estos son fundidos y el polímero adquiere propiedades propias de un líquido. El equilibrio fusión-cristalización en las sustancias sencillas ocurre a una temperatura característica, bien definida y reproducible. En cambio, si se deja enfriar un material polimérico fundido, su cristalización se producirá en un amplio intervalo de temperatura inferior a la temperatura de fusión ($T_c < T_m$).

1.2- Propiedades mecánicas.

Existen diversos tipos de ensayos mecánicos que nos pueden dar cuenta de las propiedades específicas de un material como pueden ser la resistencia a la compresión, la resistencia tensil (estiramiento) o la tenacidad (energía absorbida), muy empleados en la descripción mecánica de los materiales poliméricos. Sin embargo, el empleo de esta energía de rotura, como medida de la tenacidad del material, es solo parcialmente representativo. En el mundo real, un polímero no se deforma casi nunca a la velocidad de los experimentos tensiles. Lo habitual es que sufra agresiones mucho más repentinas. Por ello, la evaluación de la tenacidad real de un material se hace de forma más adecuada mediante ensayos de impacto.

En los ensayos de impacto más habituales se emplea un péndulo provisto de un martillo en su extremo que ataca a una probeta adecuadamente sujeta. Tras un impacto con la energía adecuada, la probeta se rompe y el movimiento del péndulo se ralentiza (Figura II). La diferencia entre las alturas del péndulo antes y después del impacto y la masa del péndulo permiten evaluar la pérdida de energía cinética que puede igualarse a la absorbida por la probeta. Normalmente, la resistencia al impacto se evalúa en términos de la energía mínima necesaria para la rotura de la probeta por unidad de área.

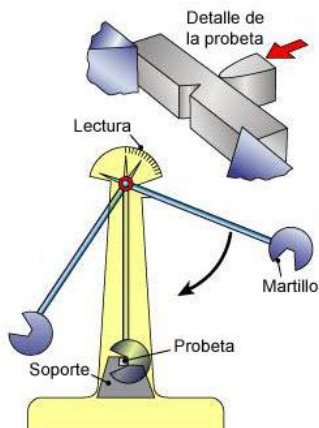


Figura II. Ilustración de un ensayo de impacto.

Hay dos variantes de ensayos de impacto que son las más utilizadas. En el ensayo Charpy (Figura IIIa), la probeta se soporta horizontalmente en una base sobre sus dos extremos sin ninguna sujeción suplementaria. El martillo incide en el centro. En el ensayo Izod (Figura IIIb), la probeta se sujeta firmemente en posición vertical por uno de sus extremos.

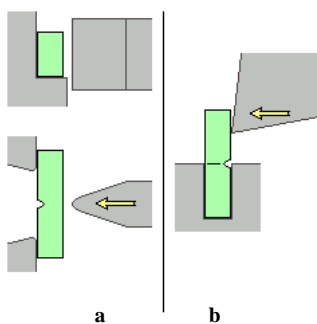
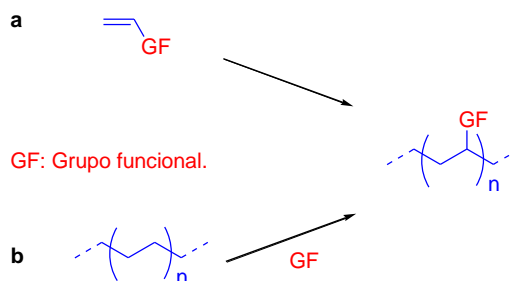


Figura III. Variantes Charpy (a) e Izod (b) de un ensayo de impacto.

2- Reacciones para la funcionalización de polímeros.

La obtención de polímeros con grupos polares (Esquema I) no es un procedimiento de fácil consecución, si se compara con la gran cantidad de protocolos de polimerización de olefinas descritos hasta la fecha.⁵ Ello se

debe a la intolerancia de muchos de los catalizadores para este tipo de reacciones a los grupos polares que contienen los monómeros (Esquema Ia).



Esquema I. Estrategia de elaboración de polímeros con grupos funcionales.

(a) Polimerización directa de monómeros funcionalizados.

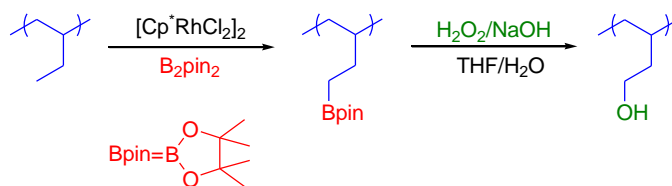
(b) Funcionalización de polímeros “a posteriori”.

La mayoría de estos polímeros con grupos funcionales se preparan a través de procesos catalíticos de copolimerización de etileno con monómeros polares de naturaleza vinílica (por ejemplo, acetato de vinilo), mediante iniciación radicalaria, utilizando presiones y temperaturas altas. El principal problema de los procesos radicalarios es el bajo o nulo control de la selectividad⁶ y de la polidispersidad del material funcionalizado.^{7,8}

Una ruta alternativa para este proceso consiste en la funcionalización del polímero *a posteriori* (Esquema Ib), en la que el grupo polar se incorpora al polímero una vez sintetizado. Esta metodología ha sido desarrollada mediante el empleo de diversos catalizadores metálicos, tanto para poliolefinas saturadas como insaturadas, de acuerdo a las siguientes estrategias:

a) *Reacciones de hidroxilación.*

La hidroxilación de poliolefinas es un proceso en el que los enlaces C-H se convierten en enlaces C-B, en un primer paso, con la ayuda de catalizadores de rodio. A continuación, el grupo borónico se hidroxila de manera convencional (Esquema II).⁹



Esquema II. Hidroxilación de polietileno.

b) *Reacciones de hidroformilación.*

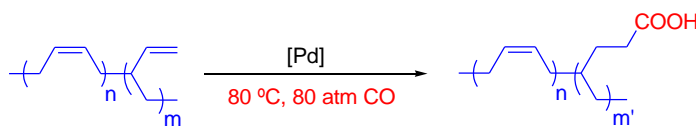
Este proceso se basa en el uso de catalizadores de metales del grupo 9,¹⁰ que inducen la hidroformilación de polímeros insaturados, en presencia de gas de síntesis (Esquema III).



Esquema III. Hidroformilación de polímeros insaturados.

c) *Reacciones de hidrocarboxilación.*

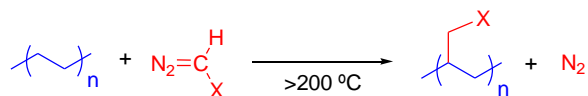
En este caso, los dobles enlaces del polibutadieno pueden ser hidrocarboxilados mediante el uso de catalizadores de paladio a 80 °C y 80 atm de CO (Esquema IV).¹¹



Esquema IV. Funcionalización de polímeros con grupos carboxílicos.

d) *Reacciones de inserción de carbenos.*

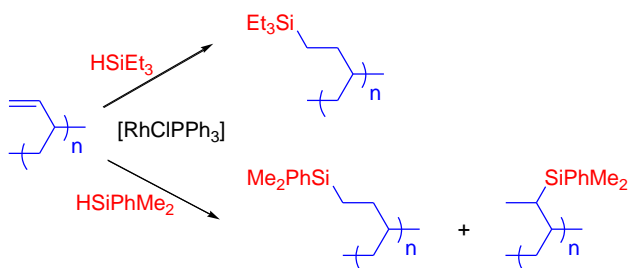
Este proceso ha sido descrito mediante la descomposición térmica de diazocompuestos a altas temperaturas (Esquema V),¹² que conduce a la inserción de carbenos libres en los enlaces C-H.



Esquema V. Inserción de carbenos a polímeros saturados.

e) *Reacciones de hidrosililación.*

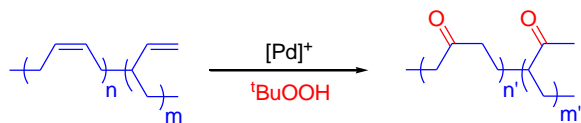
La adición de unidades Si-H a los dobles enlaces de poliolefinas ha sido descrita mediante el empleo de catalizadores de rodio o platino, entre otros. Como ejemplo, el Esquema VI muestra el empleo del catalizador de Wilkinson,¹³ y los diferentes productos que pueden obtenerse en función de la naturaleza de los sustituyentes del silicio.



Esquema VI. Hidrosililación de polímeros.

f) *Reacciones de oxidación.*

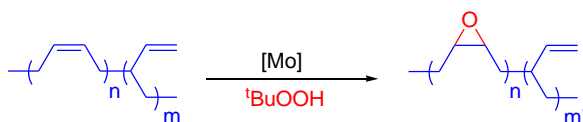
La reacción de polibutadienos con peróxido de terc-butilo conduce a la oxidación de los dobles enlaces y la formación de las correspondientes cetonas (Esquema VII).¹⁴



Esquema VII. Oxidación de poliolefinas.

g) *Reacciones de epoxidación.*

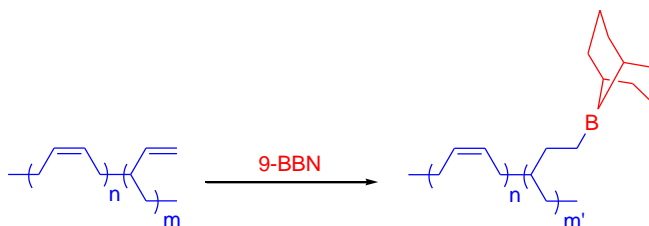
Algunos catalizadores de molibdeno han sido descritos¹⁵ para convertir los dobles enlaces de las poliolefinas en anillos de oxirano usando peróxido de terc-butilo como oxidante (Esquema VIII).



Esquema VIII. Epoxidación de polímeros con catalizadores de molibdeno.

h) *Reacciones de hidroborcación.*

Los polímeros hidroborcados son importantes intermedios ya que pueden ser transformados en otros polímeros funcionalizados. Estos polímeros hidroborcados se consiguen mediante reacción del polímero insaturado con 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN) a baja temperatura y sin necesidad de catalizadores metálicos (Esquema IX).¹⁶



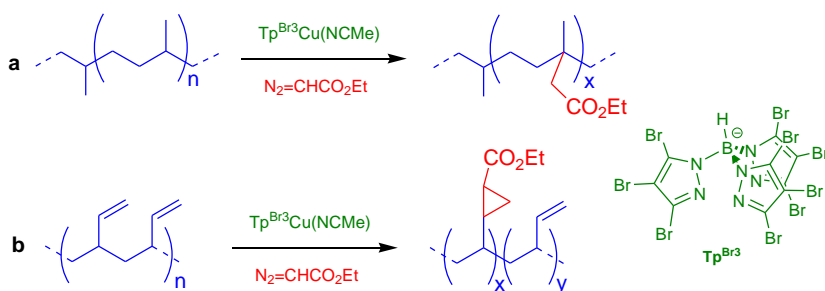
Esquema IX. Hidroborcación de polímeros.

3- Funcionalización de poliolefinas mediante reacciones de transferencia de carbenos.

Como se ha mencionado con anterioridad, Aglietto *et al.*¹² describieron por vez primera, a mediados de los 80, la inserción de fragmentos de carbeno, procedentes de diazoacetato de etilo (EDA), en los enlaces C-H de polímeros saturados. Este estudio se basó en la funcionalización de poliolefinas sencillas mediante la descomposición

térmica, no catalítica, del EDA en presencia del correspondiente polímero (polietileno o polipropileno, véase Esquema V). Desafortunadamente, la inducción térmica de este proceso, junto con la naturaleza del carbeno libre, impide el control de la selectividad.

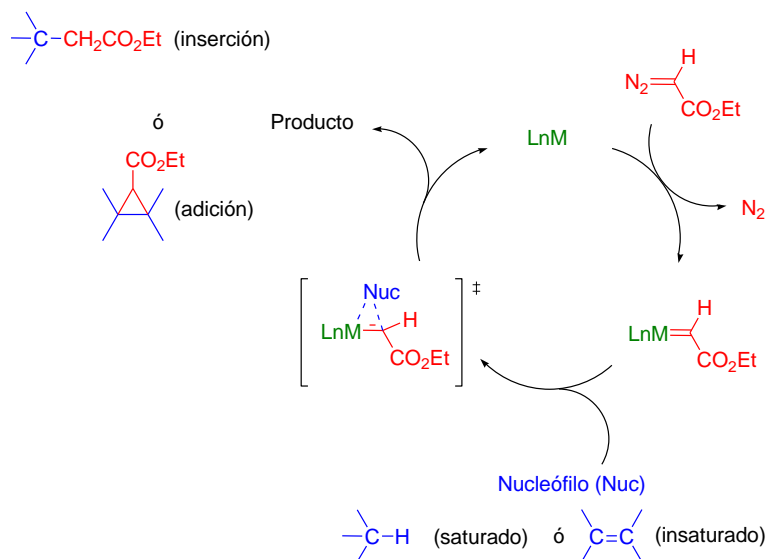
En 2005 nuestro grupo de investigación describió la funcionalización de poliolefinas saturadas catalizada por el complejo de cobre $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, (Tp^{Br_3} = hidrottris(3,4,5-tribromopirazolil)borato, Esquema X) que permite la inserción controlada de grupos carbenos a la cadena polimérica (Esquema Xa).¹⁷ A diferencia del procedimiento térmico, en la transferencia de carbenos catalizada por este complejo de cobre no se observaron procesos de escisión de las cadenas del polímero. Asimismo fue posible controlar el grado de incorporación de los grupos polares. Más recientemente, esta misma metodología se ha aplicado a la funcionalización de polibutadienos obteniéndose materiales modificados que contienen unidades de ciclopropano (Esquema Xb).¹⁸ Una característica de esta metodología es que la transformación se lleva a cabo a temperatura ambiente y con un excelente control del porcentaje de grupos carboxilatos incorporados.



Esquema X. Funcionalización de poliolefinas saturadas e insaturadas mediante transferencia de carbenos con complejos de cobre.

El mecanismo propuesto para la transferencia de carbenos, procedente de diazoacetato de etilo, a sustratos saturados e insaturados catalizada por complejos metálicos se muestra en el Esquema XI.¹⁹ En una primera etapa el

EDA se coordina al centro metálico para posteriormente producirse la pérdida de una molécula de nitrógeno y formación del intermedio metalocarbénico. Esta especie, de naturaleza electrófila, reacciona en un último paso con el sustrato saturado o insaturado, dando lugar a la formación del producto de inserción o adición, respectivamente, y regenerando la especie catalíticamente activa, cerrándose así el ciclo.



Esquema XI. Mecanismo propuesto para la transferencia de grupos carbenos, procedente del EDA, catalizada por complejos metálicos.

Sobre la base de los estudios realizados por nuestro grupo de investigación relacionados con la funcionalización de poliolefinas sencillas,¹⁸ se pretende aplicar esta misma metodología en otros polímeros de interés industrial como son los cauchos sintéticos.

Los cauchos son elastómeros (polímeros) con excelentes propiedades mecánicas, capaces de soportar elevadas deformaciones elásticas, es decir, recuperan su estado original una vez haya cesado la fuerza causante de la deformación inicial. El caucho sintético que presenta mayor volumen de consumo es aquel constituido por unidades de estireno y 1,3 polibutadienos (SBR). Este copolímero es principalmente utilizado en los neumáticos, ya que

presenta una larga vida útil y máximo rendimiento en condiciones de altos grados de abrasión. Además, el SBR puede presentar interesantes propiedades físicas, mecánicas y químicas en función del proceso de polimerización.

La extensión de los estudios de funcionalización catalítica de polibutadienos a cauchos sintéticos se ha realizado en colaboración con el Centro de Tecnología de REPSOL.

Objetivos

- ☞ *Desarrollo de una metodología catalítica para la inclusión de grupos polares en materiales poliméricos insaturados de uso industrial.*
- ☞ *Evaluación de algunas de las propiedades de los materiales modificados.*

II- Resultados y Discusión.

1- Consideraciones iniciales.

2- Funcionalización de cauchos de estireno-butadieno (SBR) con diazocompuestos en presencia de complejos $Tp^x Cu$.

3- Propiedades de los nuevos materiales funcionalizados.

4- Evaluación de mezclas del nuevo material con Nylon-6.

1- Consideraciones iniciales.

Como ya se ha mencionado en la Introducción, el objetivo principal del trabajo consiste en el desarrollo de una metodología catalítica para la funcionalización de poliolefinas insaturadas de tipo caucho, con diferentes grados de incorporación y el estudio de sus propiedades.

El material de partida que se eligió fue un caucho de estireno-butadieno (SBR, Figura 1) proporcionado por REPSOL para tratar de modificar sus propiedades, como por ejemplo, su resistencia al impacto.² Las especificaciones técnicas de este material indican que se trata de un copolímero de estireno-butadieno lineal, con un contenido total del 25% de estireno, del cual el 17.5% se presenta como bloque de poliestireno y el resto está en forma aleatoria. Adicionalmente, los bloques de polibutadieno contienen grupos vinilo, además de los dobles enlaces ubicados en la cadena principal. Debido a consideraciones técnicas del proceso industrial en el que se imbricaría este paso de funcionalización, se fijó ciclohexano como disolvente. La Figura 1 muestra los sitios potenciales de reacción del sustrato con el intermedio metalocarbénico formado durante el ciclo catalítico.

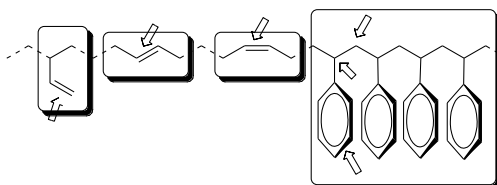
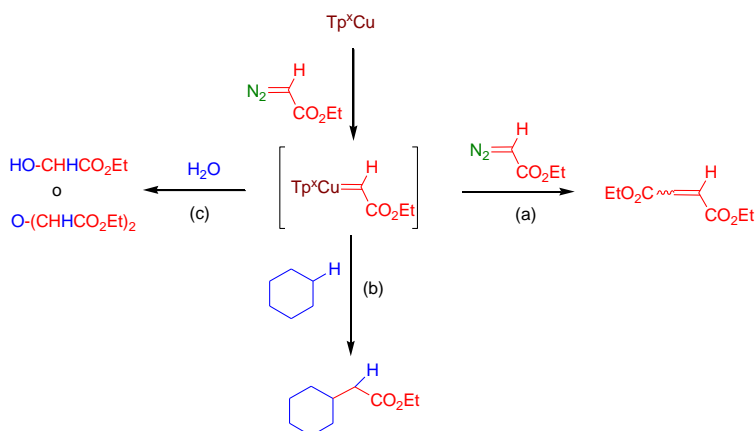


Figura 1. Caucho de estireno-butadieno (SBR). Las flechas señalan los lugares de funcionalización.

Los sitios donde se puede producir la incorporación de unidades carbénicas, procedentes del diazoacetato de etilo (EDA), son: i) los dobles enlaces existentes en el polímero, internos y terminales, que podrían ser ciclopropanados, ii) enlaces C-H sp^3 que pueden dar lugar a la inserción del carbeno y iii) los anillos del fenilo, que podrían formar cicloheptatrienos

debido a la reacción de Büchner.¹⁹ Previamente, todas estas transformaciones han sido descritas en nuestro laboratorio usando catalizadores de cobre con varias olefinas,²⁰ hidrocarburos²¹ y arenos,²² respectivamente.

Por otra parte, además de la funcionalización del SBR, en el medio de reacción pueden tener lugar hasta tres reacciones secundarias. La primera de ellas sería el acoplamiento de dos moléculas del diazocompuesto para dar las olefinas fumarato y maleato de dietilo (DEF y DEM) (Esquema 1a). La segunda reacción se originaría debido al empleo de ciclohexano como disolvente, que induciría a la funcionalización de este cicloalcano como consecuencia de la inserción del grupo $:\text{CHCO}_2\text{Et}$ en sus enlaces C-H (Esquema 1b). Por último, existe una tercera reacción que podría ocurrir debido a la activación no deseada de agua existente en el medio de reacción. Esto se debe a la reactividad de los enlaces O-H del agua frente al EDA, en presencia del catalizador (Esquema 1c).



Esquema 1. Reacciones colaterales del proceso.

Estas tres reacciones deben minimizarse o, preferentemente, suprimirse para evitar disminuciones del rendimiento de la transformación deseada. La supresión de las tres reacciones colaterales entraña distintos niveles de dificultad. La eliminación de los productos derivados de la funcionalización del agua resulta obvia, mediante el empleo de disolventes y reactivos rigurosamente secos. Sin embargo, el acoplamiento de dos unidades

carbénicas es una reacción muy favorecida, y compite de manera extraordinaria con la de ciclopropanación del doble enlace. Por otro lado, a pesar que el ciclohexano es bastante menos reactivo que los dobles enlaces olefínicos, su empleo como disolvente hace que su concentración efectiva sea muy alta, y que de nuevo pueda competir con la reacción deseada.

Por lo tanto, nos encontramos ante un sistema catalítico complejo que requiere el diseño del catalizador apropiado para la funcionalización selectiva del sustrato de manera inter- (SBR vs reacciones secundarias) e intramolecular (diferentes puntos de reacción en el SBR).

A raíz de nuestro trabajo anterior en el área de polímeros,^{17,18} se optó por el complejo de cobre (I) $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (Figura 2a, **1**) como catalizador para este estudio. Además, y a efectos de comparación, también se ha estudiado la actividad catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (Figura 2b, **2**) para comprobar el efecto de una reducción del hueco catalítico en el curso de la reacción.

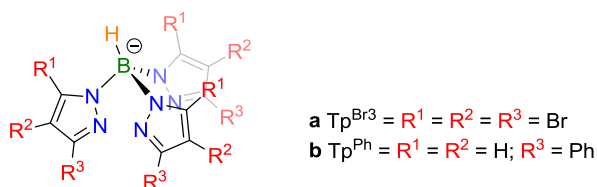


Figura 2. Ligandos Tp^x utilizados en este estudio.

2- Funcionalización de cauchos de estireno-butadieno (SBR) con diazocompuestos en presencia de complejos Tp^xCu .

2.1- Síntesis y caracterización del SBR modificado con diazoacetato de etilo.

El intervalo de funcionalización apropiado para aplicaciones industriales es del 3-5% en peso. Por ello, se decidió funcionalizar el SBR en

dicho rango mediante la metodología de inserción de carbenos desde diazocompuestos usando los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**1**) y $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (**2**) como catalizadores.

La Figura 3 muestra el dispositivo experimental empleado habitualmente en este tipo de trabajo. Desde una jeringa automática se añade una disolución de EDA en ciclohexano sobre otra disolución que contiene el catalizador y el polímero, también disueltos en ciclohexano. Las variables que son susceptibles de estudio en este sistema son:

- Naturaleza del catalizador.
- Concentración del catalizador.
- Concentración de polímero.
- Concentración de EDA.
- Ratio Catalizador: EDA: polímero.
- Tiempo de adición.
- Temperatura.



Figura 3. Dispositivo experimental.

En la Figura 4 se puede observar el espectro de RMN de ^1H del copolímero funcionalizado, obtenido con **2** como catalizador, una vez aislado. El uso de **1** proporciona el mismo material polimérico, sin que se aprecien diferencias significativas dependientes de uno u otro catalizador. De su

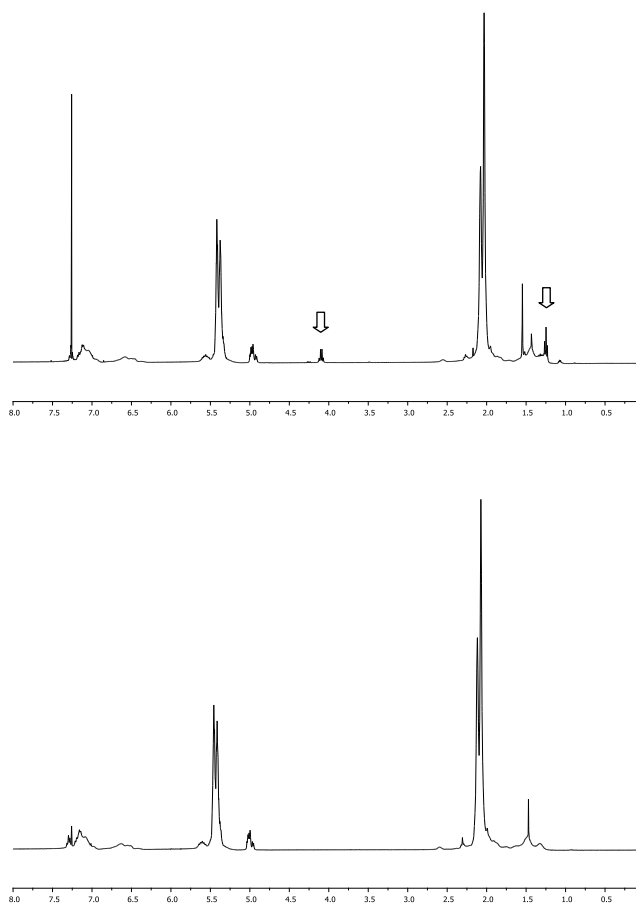


Figura 4. Espectros de RMN ^1H registrados a 20 °C en CDCl_3 . Arriba: SBR funcionalizado con EDA (se señalan las resonancias características del grupo éster). Abajo: Material de partida (SBR).

comparación con el espectro del material de partida, se pueden observar dos nuevas resonancias a 4.10 (*q*) y 1.25 (*t*) ppm correspondientes al grupo etilo de la función éster (Figura 4, arriba). Conviene mencionar que cualquiera de las posibles reacciones colaterales ya comentadas daría lugar a la aparición de señales de los grupos éster en el espectro de protón con desplazamientos químicos muy similares. No obstante, del espectro de RMN ^1H es posible descartar la presencia de anillos de cicloheptatrieno procedentes de la reacción

de expansión del anillo. Estos ciclos darían lugar a unas resonancias características en la región de 5-7 ppm que no se aprecian en los espectros de las muestras de SBR funcionalizadas (Figura 4, arriba).

Desafortunadamente, las resonancias características del resto de unidades asociadas a la adición o inserción del grupo $:\text{CHCO}_2\text{Et}$ en el copolímero deberían aparecer en una región de desplazamientos químicos que está oscurecida por las resonancias correspondientes a los grupos saturados del mismo (1.0-2.2 ppm). Por ello, se ha realizado un estudio de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ complementario al de protón, del que se han podido extraer algunas conclusiones. La Figura 5 muestra los espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del polímero funcionalizado y del material de partida. De nuevo, las resonancias

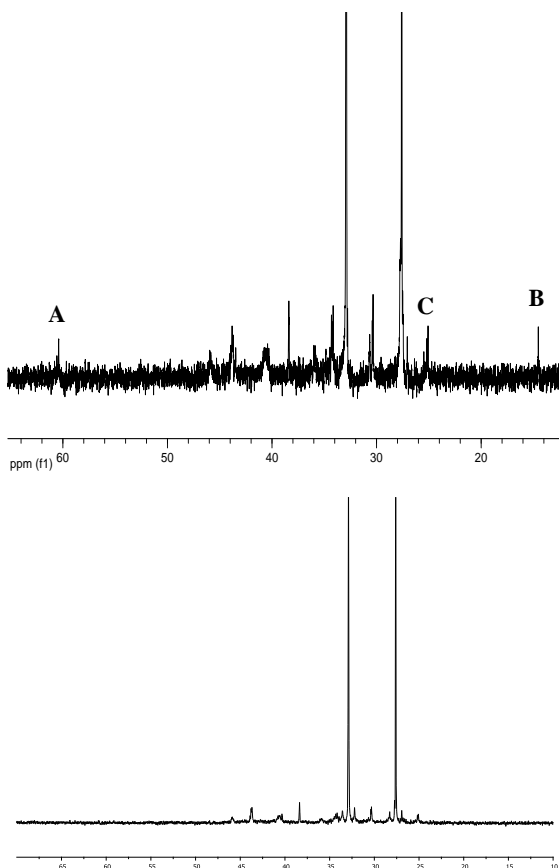


Figura 5. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3). Arriba: SBR funcionalizado con EDA. Abajo: SBR sin funcionalizar.

significativas del grupo etilo aparecen bien diferenciadas a 60.9 (CH₂, Figura 5, arriba **A**) y 14.3 ppm (CH₃, Figura 5, arriba **B**). Una tercera resonancia nueva en 27.1 ppm (Figura 5, arriba **C**) fue asignada a el carbono del grupo C(H)CO₂Et que forma el anillo de ciclopropano. Experimentos de doble dimensión han demostrado que esta señal se corresponde con una resonancia en el espectro de protón en la zona típica de esta función. De la comparación del resto de resonancias con las del material de partida, se deduce que i) no se observan las señales típicas de los anillos de cicloheptatrieno, en buena concordancia con los estudios de RMN de protón y ii) que los productos de inserción del grupo :CHCO₂Et en enlaces C-H deberían dar lugar a resonancias en la zona 35-40 ppm correspondientes a CH₂CO₂Et. No obstante, en dicha zona no se aprecia la aparición de nuevas resonancias distintas de las ya existentes en el material de partida. Por ello puede descartarse que la inserción en tales enlaces C-H tenga lugar, al menos, de manera apreciable.

Se llevaron a cabo estudios de análisis de GPC con detector UV a las muestras funcionalizadas para obtener información acerca de los cambios en la polidispersidad del material modificado respecto al material de partida. Como se muestra en la Figura 6, se encontraron valores similares de PDI y M_n entre ambos materiales que puede ser interpretado como una consecuencia de la falta de procesos de rotura de la cadena debido al proceso catalítico. Esta característica también se observó en nuestros trabajos anteriores,^{17,18} y contrasta con lo observado en otros procesos de inclusión de grupos polares en cadenas de polímeros.⁵

Así pues, de este estudio preliminar puede concluirse que la funcionalización de SBR mediante su reacción con EDA en presencia de **1** o **2** como catalizadores tiene lugar mediante la ciclopropanación de los dobles enlaces de la cadena de polibutadieno existente en el copolímero inicial.

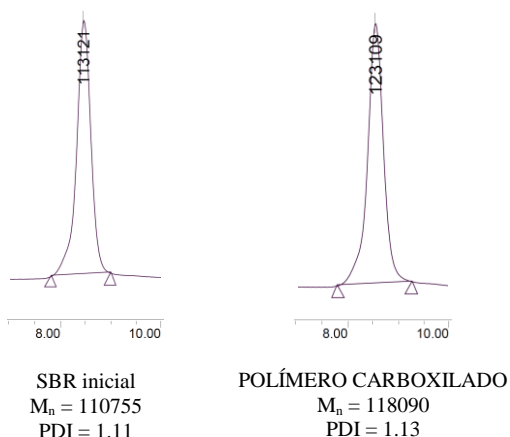


Figura 6. Experimento de GPC (THF, 40 °C, detector UV, poliestireno como patrón interno).

2.2- Optimización y escalado.

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos en varios experimentos llevados a cabo con diferentes cargas de catalizador, masa de polímero y atmósfera de reacción (bajo N₂ o aire).

De forma general, el polímero y el catalizador se disolvieron en ciclohexano y sobre esta disolución se añadió otra de EDA en ciclohexano durante 12 horas, a temperatura ambiente. Ambos catalizadores dieron lugar a resultados similares en cuanto al grado de funcionalización se refiere, obteniéndose valores entre 3.1-3.9% en todos los casos. Sin embargo, se observaron diferencias en lo que a las reacciones secundarias se refiere. En el caso del complejo **1**, la reacción de dimerización del carbeno para dar fumarato y maleato de dietilo fue insignificante (Tabla 1, entradas 3-4, 5-6 y 7-8). Por otra parte, el complejo **2** resultó ser menos activo hacia la funcionalización de ciclohexano que el **1** (Tabla 1, entradas 3-4 y 5-6).

Una vez comprobada la capacidad de ambos complejos de cobre para catalizar la funcionalización del SBR con EDA, y optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a la realización de reacción a una mayor escala.

Tabla 1. Funcionalización de SBR mediante inserción de EDA catalizada por $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ (**1**) y $Tp^{Ph}Cu(NCMe)$ (**2**).^a

Ent.	Cat. (mmol)	SBR (g)	EDA (mmol)	Atm. (N ₂ /Aire)	% DEF+DEM	% C₆H₁₂ funcion.	% EDA incorp.	%Funcion. (en peso)
1	1 (0.01)	2.5	1	N ₂	-	1.0	99.0	3.4
2	2 (0.01)	2.5	1	N ₂	-	1.0	99.0	3.4
3	1 (0.01)	5	2.5	N ₂	3.0	6.0	91.0	3.9
4	2 (0.01)	5	2.5	N ₂	8.5	1.5	90.0	3.8
5	1 (0.025)	2.5	1	Aire	-	1.0	99.0	3.4
6	2 (0.025)	2.5	1	Aire	5.0	1.5	93.5	3.1
7	1 (0.025)	5	2.5	Aire	2.0	5.3	93.2	3.4
8	2 (0.025)	5	2.5	Aire	18.9	2.1	79.0	3.3

^aTiempo de reacción = 12h; Resultados obtenidos por duplicado; DEF: Fumarato de dietilo; DEM: Maleato de dietilo.

Tabla 2. Escalado de experimentos de funcionalización de SBR mediante inserción de EDA catalizada por $Tp^{Br_3}Cu(NCMe)$ (1) y $Tp^{Ph}Cu(NCMe)$ (2).^a

Ent.	Cat.	Tiempo de adición (h)	Volumen de adición (mL)	% DEF+DEM	% C ₆ H ₁₂ funcion.	% EDA incorp.	%Funcion. (en peso)
1 ^a	1	3	200	13.0	3.0	84.0	3.6
2 ^a	2	3	200	38.0	1.0	61.0	2.6
3 ^a	1	6	100	4.0	4.0	92.0	3.9
4 ^a	2	6	100	31.5	1.0	67.5	2.9
5 ^a	1	12	50	10.0	4.0	86.0	3.6
6 ^a	2	12	50	27.0	1.0	72.0	3.0
7 ^b	1	12	100	11.0	2.0	87.0	4.6
8 ^b	1	12	100	9.0	6.0	85.0	5.7

Aire como atmósfera de reacción; Resultados obtenidos por duplicado; DEF: Fumarato de dietilo; DEM: Maleato de dietilo. ^a10 g de SBR, 0.05 mmol de catalizador, 5 mmol de EDA. ^b20 g de SBR, 0.15 mmol de catalizador, 20 mmol de EDA.

Siguiendo el mismo procedimiento, y empleando 10 g de SBR y distintas condiciones de reacción (Tabla 2), se logró la funcionalización en el rango deseado (3-4%). Conviene destacar que estas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de aire. De los datos que se muestran en la Tabla 2, puede concluirse que el complejo **1** muestra una mayor actividad catalítica a esta escala, en comparación con la del complejo **2** (Tabla 2, entradas 1-2, 3-4 y 5-6). Finalmente, se realizaron experimentos empleando 20 g de SBR con el complejo **1** como catalizador (0.15 mmol) y utilizando 20 mmoles de EDA, obteniéndose grados de funcionalización del 4.6 y 5.7% (Tabla 2, entradas 7 y 8).

2.3- Estabilidad de las muestras funcionalizadas.

Durante la realización de este estudio se observó que algunas muestras funcionalizadas se descomponían con el tiempo, dando lugar a geles que limitaban su solubilidad en tetrahidrofurano (THF) y, por ende, su posible uso posterior. Para determinar las posibles causas de este deterioro se ha llevado a cabo un estudio con diversas muestras de SBR funcionalizado que se han sintetizado con los dos catalizadores, **1** y **2**, tanto bajo atmósfera inerte como al aire. Todas las muestras mostraron inicialmente una solubilidad apreciable en THF. Asimismo, el análisis por GPC de las mismas reveló en todos los casos una polidispersidad similar a la del material de partida, como resultado de la inexistencia de procesos apreciables de rotura de las cadenas poliméricas.

Tras el aislamiento de las muestras, éstas se guardaron durante dos meses, bajo la misma atmósfera en la que fueron sintetizadas. Transcurrido dicho tiempo se volvió a estudiar la solubilidad en THF, observándose que un grupo de muestras presentaba una cierta degradación, entendida ésta como la pérdida de solubilidad en dicho éter cíclico, y que coincidía de forma mayoritaria con aquellas que habían sido funcionalizadas bajo atmósfera de aire. El segundo grupo de muestras que no se había degradado se

correspondía, también de forma mayoritaria, con aquellas que se habían sintetizado bajo nitrógeno. Cada una de estas muestras de este segundo grupo se dividió en dos: una parte se guardó bajo nitrógeno y la otra bajo aire. Tras otros dos meses a temperatura ambiente, las muestras volvieron a ser tratadas con THF para determinar su solubilidad.

La Figura 7 representa esquemáticamente los resultados de este estudio. El bloque de la izquierda (experimentos 1-13) corresponde a reacciones realizadas bajo atmósfera inerte, con ambos catalizadores. Salvo en un caso, todas las muestras mantuvieron su estabilidad a los dos meses (banda rosa). Cuando dichas muestras se guardaron bajo nitrógeno (banda anaranjada) o bajo aire (banda celeste) dos meses más, de nuevo todas (menos una) seguían presentando solubilidad en THF y seguían manteniendo la polidispersidad similar a la inicial.

La Figura 8 muestra los cromatogramas de GPC de una muestra, correspondiente al experimento número 7, donde se aprecia como el paso del tiempo no afecta las propiedades hidrodinámicas del polímero. Tampoco se observó ninguna diferencia entre el uso de ambos catalizadores.

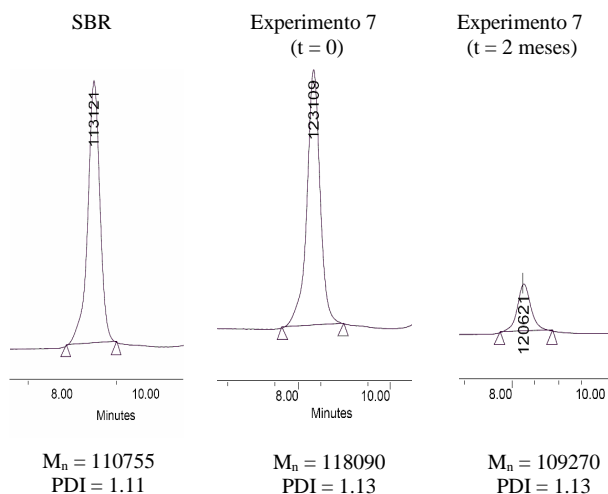


Figura 8. GPC (THF, 40 °C) del SBR inicial (izquierda), de la muestra funcionalizada bajo atmósfera de N_2 (centro) y de la misma guardada bajo N_2 dos meses después (derecha).

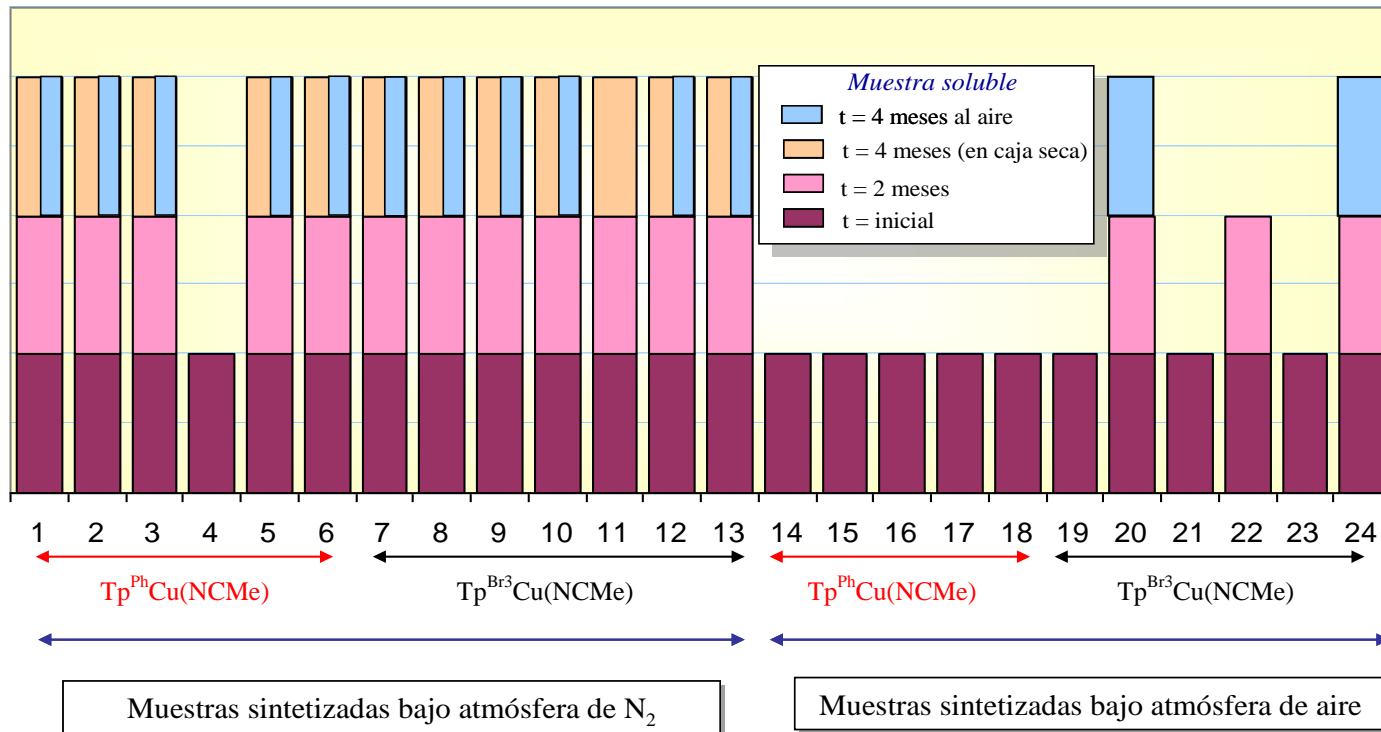


Figura 7. Funcionalización de SBR. Degradación de las muestras con el tiempo.

La situación parece distinta cuando las muestras fueron sintetizadas bajo aire (Figura 7, experimentos 14-24). Tras su aislamiento del medio de reacción, todas las muestras fueron solubles en THF y sus cromatogramas de GPC mostraban polidispersidades similares a las del primer grupo. No obstante, tras dos meses de exposición al aire, la gran mayoría mostraban degradación, no siendo totalmente solubles en THF. En este caso, además, se observa que mientras algunas de las muestras sintetizadas mediante el concurso de **1** como catalizador (experimentos 20, 22 y 24) soportaron dos meses sin degradarse, todas las que se obtuvieron utilizando el catalizador **2** estaban ya degradadas tras los primeros dos meses. La Figura 9 muestra los GPCs correspondientes al experimento 14 (Figura 7), donde es claramente observable la degradación, siendo el valor de M_n detectado de 18000, la quinta parte del valor obtenido tanto para el material de partida como para la misma muestra recién aislada.

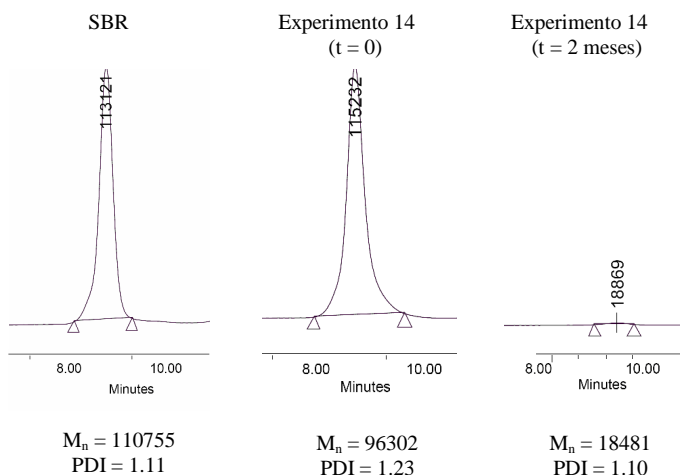


Figura 9. GPC (THF, 40 °C) del SBR inicial (izquierda), de la muestra funcionalizada bajo atmósfera de aire (centro) y de la misma guardada bajo aire dos meses después (derecha).

De los resultados anteriores puede concluirse lo siguiente:

- El empleo de atmósfera de nitrógeno o en presencia de aire durante el proceso de funcionalización del polímero parece tener un bajo efecto en la

degradación, al menos cuando la muestra se estudia inmediatamente después de su aislamiento.

- La acción continuada del aire sobre las muestras, una vez aisladas, muestra un mayor efecto sobre la degradación, mientras que cuando se conservan bajo nitrógeno las muestras parecen presentar una gran estabilidad.

A la vista de estas dos tendencias, se decidió estudiar el efecto que el oxígeno y la temperatura pudieran tener sobre el proceso de degradación. Se realizaron dos series de experimentos que se muestran en la Tabla 3, donde varias muestras preparadas con ambos catalizadores, tanto bajo atmósfera inerte como al aire, se sometieron durante 2 y 4 días a una atmósfera de nitrógeno u oxígeno, a una temperatura de 60 °C.

Tabla 3. Calentamiento a 60 °C de muestras de SBR funcionalizado bajo atmósfera de N_2 u O_2 .

Ent.	Cat.	COP (g)	Atm de trabajo	T ^a : 60 °C			
				N ₂		O ₂	
				2 días	4 días	2 días	4 días
1			N ₂	✓	✓	✓	✓
2	1	2.5	Aire	✗	✗	✗	✗
3			Aire+SiO ₂	✓	✓	✗	✗
4			N ₂	✓	✓	✗	✗
5	2	2.5	Aire	✗	✗	✗	✗
6			Aire+SiO ₂	✓	✓	✓	✗

Todas las muestras que se sintetizaron bajo atmósfera de nitrógeno y posteriormente se calentaron en las mismas condiciones mantuvieron sus propiedades. Aquellas que se sintetizaron al aire y se calentaron bajo nitrógeno sufrieron degradación. Finalmente, un tercer grupo de reacciones se efectuó con muestras que se habían obtenido mediante un proceso

modificado, en el que tras finalizar la adición del EDA, bajo atmósfera de aire, se añadió una cantidad de gel de sílice en un intento de adsorber el catalizador de cobre (esta metodología se describe con más detalle en el siguiente apartado). En estos casos las muestras permanecieron sin degradar tras 48h de calentamiento bajo nitrógeno. El calentamiento bajo oxígeno provocó, en la mayoría de los casos, la degradación de las muestras. Tan sólo son reseñables dos experimentos que no cumplen esta regla. Por un lado, la muestra procedente del uso de **1** como catalizador, en un proceso realizado bajo nitrógeno, soportó dicho calentamiento durante 4 días bajo oxígeno (Figura 10). Por otro, la muestra en la que se añadió gel de sílice a una reacción llevada a cabo con **2** como catalizador soportó dos días de calentamiento bajo oxígeno.

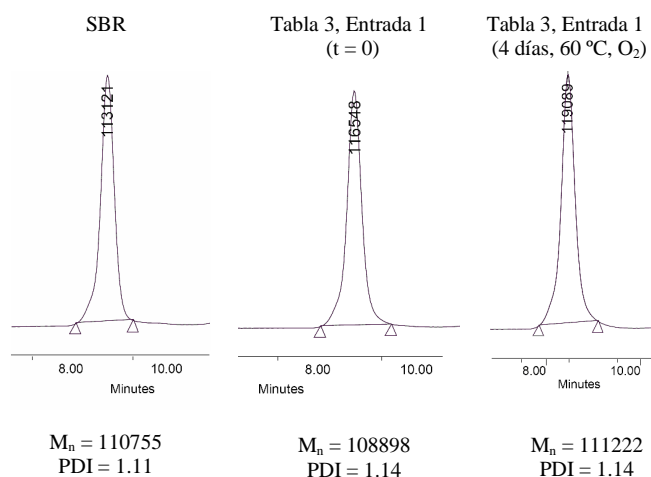


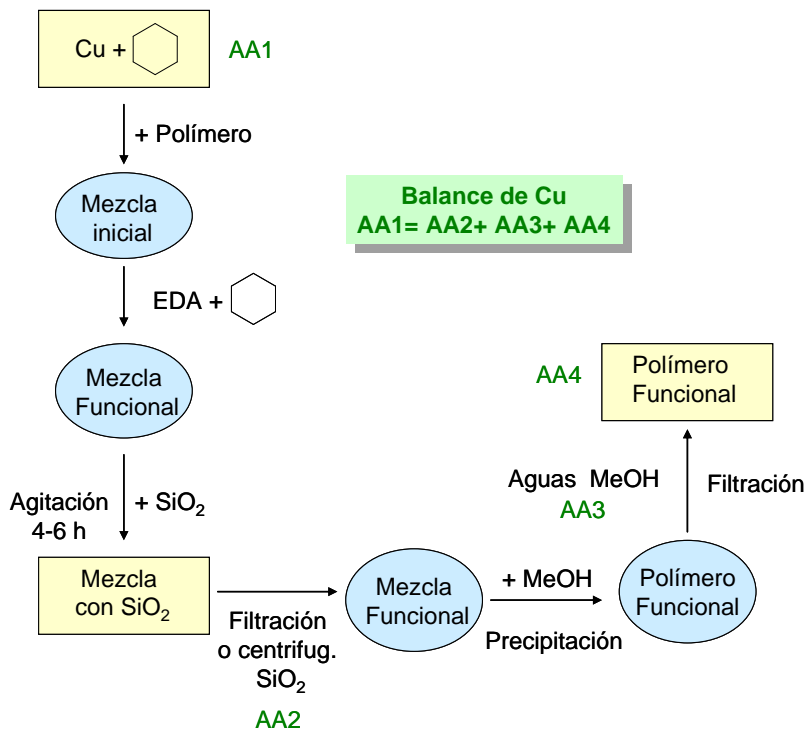
Figura 10. GPC (THF, 40 °C) del SBR inicial (izquierda), de la muestra funcionalizada bajo atmósfera de N₂ (Tabla 3, entrada 1, centro) y de la misma calentada a 60 °C bajo atmósfera de O₂ durante 4 días (derecha).

De los resultados anteriores se deduce que la degradación de los polímeros funcionalizados guarda relación con la exposición al oxígeno. También es posible apuntar hacia un efecto del metal oculto en el polímero como co-responsable de esta degradación. Por ello, aquellas muestras a las que se les ha retirado una cierta cantidad de catalizador mediante la adición de

gel de sílice han soportado mejor el calentamiento. No obstante, la observación de degradación de muestras bajo nitrógeno, en aquellas que fueron preparadas al aire, nos permite proponer la siguiente hipótesis. La degradación del material polimérico podría ser inducida por especies oxidadas de Cu, posiblemente de Cu(II), que se forman mediante la oxidación del catalizador de Cu(I) por el oxígeno atmosférico. Estudios realizados en nuestro laboratorio²³ han demostrado que la reactividad de los complejos Tp^xCu frente al oxígeno depende del ligando Tp^x , siendo el $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ el que menos favorece dicha oxidación. Los resultados que se observan en este sistema están completamente de acuerdo con dicho estudio. Así pues, de ser ésta la explicación para el proceso de degradación, parece lógico proponer que si el catalizador fuera retirado del polímero antes de su aislamiento, entonces los materiales funcionalizados deberían permanecer inalterados durante más tiempo.

2.4- Desarrollo de estrategias de eliminación de cobre en el material modificado.

Con el fin de eliminar completamente las impurezas metálicas derivadas del catalizador de cobre, planteamos la posibilidad de realizarlo mediante el concurso de gel de sílice, tal y como describió nuestro grupo de investigación para adsorber los complejos de tipo Tp^xCu .²⁴ El Esquema 2 presenta la estrategia diseñada para la retirada del catalizador una vez finalizada la reacción catalítica. Al concluir la reacción, se añade una cierta cantidad de gel de sílice a la mezcla de reacción, que se agita durante varias horas (4-6h). Tras filtrar, o centrifugar, se toma una alícuota de la disolución (muestra AA2) antes de añadir el metanol que induce la precipitación del polímero. Éste se separa por filtración, y de nuevo se toma de la disolución resultante una nueva alícuota (AA3). Estas dos muestras, así como la disolución inicial (AA1) y el polímero aislado (AA4) han sido investigadas mediante Espectroscopia de Absorción Atómica, para determinar las



Esquema 2. Estrategia para la cuantificación de Cu retirado mediante la adición de gel de sílice.

cantidades de cobre existentes en cada una de ellas. Los resultados obtenidos aparecen en las Tablas 4 y 5 y corresponden a dos series realizadas al aire o bajo atmósfera inerte, respectivamente.

Tabla 4. Eliminación de cobre mediante la metodología descrita en el Esquema 2.

Ent.	Catalizador (mmol)	Sílice (g)	% Cu SiO ₂	% Cu MeOH	Polímero funcionalizado	
					% Cu	ppm Cu
1	Tp ^{Ph} Cu (0.01)	2	74.0	2.4	23.5	39.7
2	Tp ^{Ph} Cu (0.01)	1	89.9	2.1	8.0	15.7
3	Tp ^{Br³} Cu (0.01)	2	65.1	7.1	27.8	15.7
4	Tp ^{Br³} Cu (0.01)	1	27.8	23.1	49.1	10.9

2.5 g de polímero, 1 mmol de EDA, reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera inerte.

Tabla 5. Eliminación de cobre mediante la metodología descrita en el Esquema 2.

Ent.	Catalizador (mmol)	Polímero inicial (g)	EDA (mmol)	Sílice (g)	% Cu SiO ₂	% Cu MeOH	Polímero funcionalizado	
							% Cu	ppm Cu
1	Tp ^{Ph} Cu (0.01)	2.5	1	1	77.0	1.7	22.7	52.7
2	Tp ^{Ph} Cu (0.01)	2.5	1	2	75.0	1.8	22.8	50.1
3	Tp ^{Ph} Cu (0.01)	2.5	1	2	65.0	2.1	32.0	60.4
4	Tp ^{Ph} Cu (0.025)	5	2.5	2	61.0	7.0	31.0	98.9
5	Tp ^{Ph} Cu (0.025)	5	2.5	4	70.0	2.1	27.3	84.6
6	Tp ^{Br³} Cu (0.01)	2.5	1	1	30.0	1.3	67.9	206
7	Tp ^{Br³} Cu (0.01)	2.5	1	2	28.0	3.4	68.3	197
8	Tp ^{Br³} Cu (0.01)	2.5	1	2	52.0	11.7	36.1	20.5
9	Tp ^{Br³} Cu (0.025)	5	2.5	2	47.0	8.8	43.4	130
10	Tp ^{Br³} Cu (0.025)	5	2.5	4	15.0	4.5	80.3	286

Reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera de aire.

Una cuestión obvia es si este tratamiento con SiO_2 origina alguna modificación en las propiedades del polímero modificado. Los estudios de RMN no mostraron diferencias entre los espectros de dos muestras de similar grado de funcionalización y que sólo se diferenciaban en haber o no sufrido este tratamiento. Además de estos estudios por RMN, se llevaron a cabo estudios mediante GPC. La Figura 11 contiene los cromatogramas de GPC de dos muestras, con un grado de funcionalización en el rango 1-2 % y que difieren únicamente en el tratamiento con gel de sílice. Como se aprecia, los valores de M_n y PDI son similares en ambos casos.

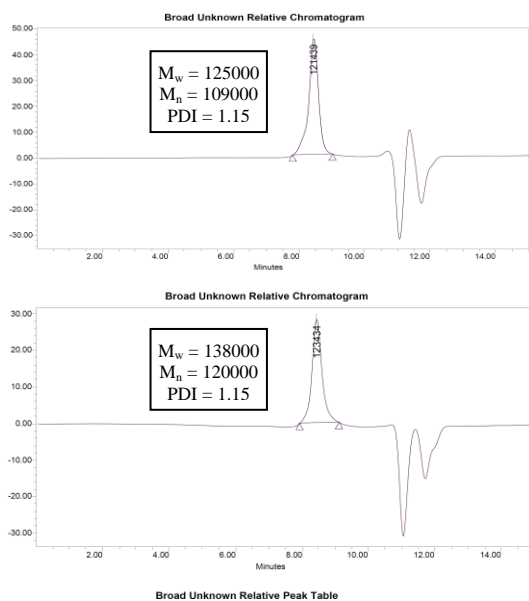


Figura 11. Arriba: GPC de una muestra de SBR funcionalizada no tratada con SiO_2 . Abajo: GPC de dicha muestra tratada con SiO_2 .

De los datos anteriores pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- El uso de gel de sílice parece apropiado para retener el catalizador empleado en la reacción de funcionalización del SBR.
- En las reacciones realizadas al aire, el catalizador $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ se retira más eficazmente que el del derivado de $\text{Tp}^{\text{Br}3}$.

- En las reacciones realizadas bajo N_2 no se observan grandes diferencias entre ambos catalizadores en lo que al cobre residual en el SBR funcionalizado se refiere.
- Se han realizado estudios de GPC y RMN para comprobar la estabilidad del polímero funcionalizado, demostrándose que el tratamiento con SiO_2 no tiene repercusión alguna en el mismo.

Tras estos resultados, se decidió llevar a cabo un segundo grupo de experimentos, bajo aire, aumentando la cantidad de SBR y la de sílice, y repitiendo el proceso con SiO_2 tres veces. Los resultados se muestran en la Tabla 6, y pueden calificarse como excelentes, ya que la práctica totalidad del cobre se retira mediante este procedimiento, lo que conduce a muestras funcionalizadas con un contenido en este metal de menos de una parte por millón.

Tabla 6. Eliminación de cobre mediante tratamiento con SiO_2 en tres ciclos.

Ent.	Catalizador (mmol)	EDA (mmol)	ppm Cu polímero funcionalizado	% Cu inicial eliminado
1	$Tp^{Ph}Cu$ (0.05)	5	0.53	99.8
2	$Tp^{Ph}Cu$ (0.05)	10	0.01	99.9
3	$Tp^{Ph}Cu$ (0.05)	5	0.93	99.7
4	$Tp^{Ph}Cu$ (0.05)	10	0.66	99.7

10 g de polímero, 4 g de Sílice/ciclo, reacciones llevadas a cabo al aire.

Hay que señalar que en estos experimentos no se ha procedido a la optimización de las condiciones de reacción que conducen a la incorporación total del EDA en el polímero, por lo que se obtienen como subproductos fumarato y maleato de dietilo. No obstante, dicha optimización es factible, a tenor de los resultados obtenidos anteriormente.

2.5- Funcionalización de SBR parcialmente hidrogenado con diazoacetato de etilo.

Se consideró de interés emplear muestras de SBR parcialmente hidrogenadas, obtenidas a partir del SBR empleado en los apartados anteriores mediante el procedimiento ya descrito en la bibliografía.²⁵ La hidrogenación de SBR fue realizada en los laboratorios del CTR-REPSOL, donde se determinó que el grado de hidrogenación del SBR inicial fue del 30% de los dobles enlaces.

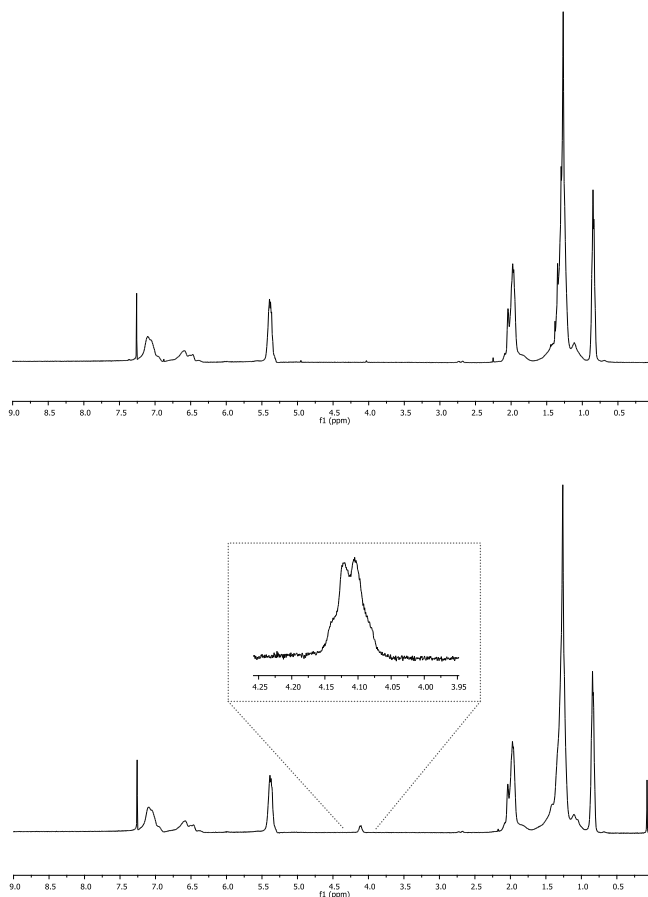


Figura 12. Arriba: Espectro de RMN de ^1H del SBR parcialmente hidrogenado (*SBR-Hyd*) de partida. Abajo: Espectro de RMN de ^1H del material funcionalizado.

El material hidrogenado (**SBR-Hyd**) se empleó como material de partida para su reacción con EDA usando **1** y **2** como catalizadores. El procedimiento utilizado fue similar al ya presentado anteriormente, si bien merece la pena comentar que se empleó ciclohexano como disolvente de la reacción (la solubilidad del material de partida en este disolvente es de 5% en peso, aproximadamente) y metanol para la precipitación del material funcionalizado. Las reacciones se realizaron en un tiempo de 5-7 horas. Como se aprecia en la Figura 12, la presencia de los grupos CHCO_2Et en el polímero final aislado es fácilmente deducible de la resonancia que aparece sobre 4.1 ppm. La Tabla 7 presenta los resultados obtenidos en este estudio, en un rango de 2-20 g de **SBR-Hyd**, consiguiéndose porcentajes de funcionalización de hasta el 5.3% en peso.

Tabla 7. Funcionalización de SBR parcialmente hidrogenado.

Ent.	Catalizador (mmol)	SBR-Hyd (g)	EDA (mmol)	Funcionalización (% en peso)
1	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ (0.01)	2	1	1.2
2	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ (0.015)	2	3	1.2
3	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ (0.005)	1	0.5	1.3
4	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ (0.01)	2	1	1.4
5	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ (0.0375)	5	8.5	1.9
6	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ (0.015)	2	3	3.3
7	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ (0.0375)	5	8.5	4.2
8	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ (0.075)	10	17	4.7
9	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ (0.075)	10	17	5.4
10	$\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$ (0.15)	20	60	5.3

La Figura 13 muestra los cromatogramas de GPC del material de partida (**SBR-Hyd**) así como el de una muestra funcionalizada. De nuevo se pone de manifiesto a partir de los valores de distribuciones de pesos moleculares y de polidispersidades, la similitud entre ambas muestras, lo que

apunta a la inexistencia de modificaciones estructurales apreciables entre el material de partida y la muestra funcionalizada.

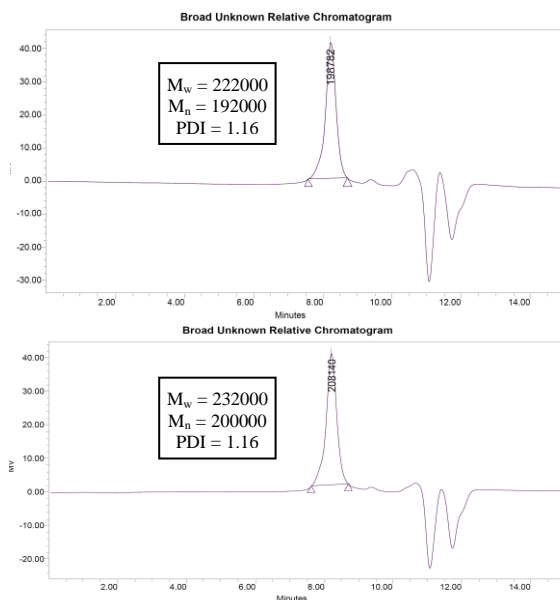


Figura 13. Arriba: GPC del material de partida **SBR-Hyd**. Abajo: GPC de una muestra de este copolímero funcionalizado.

3- Propiedades de los nuevos materiales funcionalizados.

Con el fin de investigar las propiedades de estos nuevos materiales, se seleccionaron dos cauchos funcionalizados sintetizados a partir de SBR parcialmente hidrogenado utilizando como catalizadores **1** y **2**, dando lugar a las muestras **R1** y **R2**, respectivamente, con un grado de funcionalización de 6.3% en peso (véase Métodos Experimentales). Los estudios espectroscópicos de IR y Raman han proporcionado una valiosa información. Dichos estudios han sido realizados por los Dres. Gary Ellis y Carlos Marco del Instituto de Ciencia y Polímeros del CSIC.

En los espectros de IR y Raman (Figura 14) obtenidos de estas dos muestras **R1** y **R2**, se pueden observar la banda característica de vibración correspondiente a los enlaces C=O alrededor a 1722 cm^{-1} (IR) y 1725 cm^{-1} (Raman), y un doblete característico en 1174 y 1160 cm^{-1} (IR) asociado a la frecuencia de vibración simétrica y asimétrica del C-O-C, respectivamente. Para ciclopropanos dialquil-sustituídos se ha descrito la presencia de bandas características a 3080 , 1020 - 1000 y 880 cm^{-1} , dependiendo de los sustituyentes.²⁶ En nuestro caso, se observaron bandas a 1048 y 860 cm^{-1} que podrían estar relacionadas con dichos grupos, tal y como se propone en el estudio previo realizado por Cavallo y colaboradores.²⁷

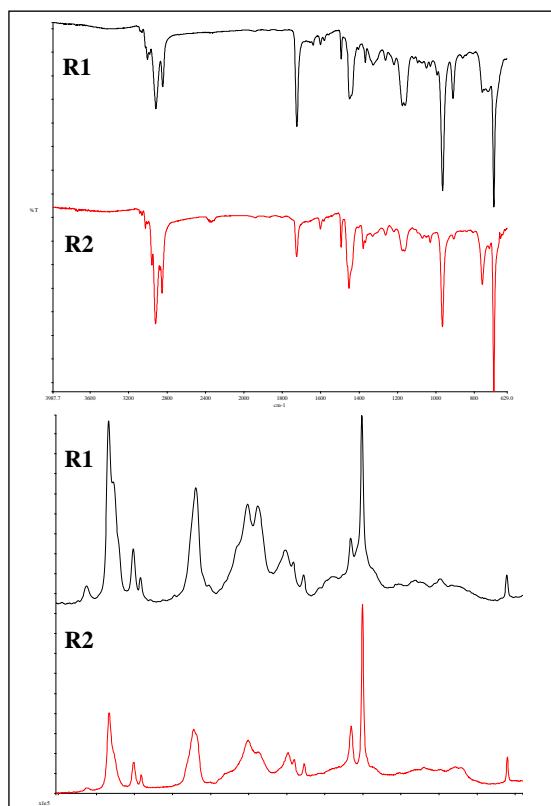


Figura 14. Espectros de IR (a) y de Raman (b) de los elastómeros **R1** y **R2**.

Los espectros de IR y Raman han mostrado algunas diferencias estructurales entre los elastómeros **R1** y **R2**, que se reflejan en la intensidad

relativa de las absorciones de los anillos aromáticos derivados de las unidades de estireno (ar), respecto a las insaturaciones de las unidades de butadieno (C=C). Esto se observa en los espectros de Raman, concretamente en la región entre 1850-1450 cm^{-1} (Figura 15). La intensidad relativa ar/C=C aumenta de 0.17 para **R1** a 0.23 para **R2**, debido a un mayor grado de hidrogenación o de contenido de estireno en la muestra de partida, mientras que para el copolímero SBR parcialmente hidrogenado sin funcionalizar (**SBR-Hyd**) se obtuvo un valor similar al del elastómero funcionalizado **R2**.

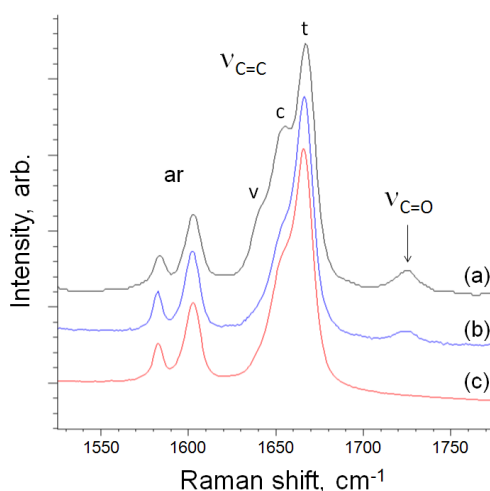


Figura 15. Espectros Raman de los elastómeros **R1** (a), **R2** (b) y **SBR-Hyd** (c).

Otra diferencia estructural importante se observó en la distribución de los isómeros de las cadenas de butadieno. La distribución isomérica se calculó para los elastómeros **R1**, **R2** y **SBR-Hyd** utilizando los datos de Raman (Tabla 8). Los resultados mostraron claramente que el isómero 1,4-*trans* domina en todos los elastómeros, mientras que **R1** mostró un mayor contenido de 1,2-*trans* y 1,4-*cis*. También se observaron las variaciones en el contenido isomérico entre el elastómero **R2** y su precursor **SBR-Hyd**, ya que se produjo un aumento en el contenido relativo del isómero 1,4-*trans* respecto del isómero 1,4-*cis* en el material funcionalizado, mientras que el contenido relativo del isómero 1,2-vinilo permaneció prácticamente inalterado. El uso

del ligando $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ o Tp^{Ph} hace que varíe el hueco catalítico alrededor del centro metálico, por lo que el uso de uno u otro tiene un ligero efecto sobre las insaturaciones que se convierten en ciclopropanos.

Tabla 8. Contenido isomérico^a de los elastómeros obtenidos a partir de espectroscopia Raman.

Muestra	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>	% vinilo
R1	37.5	59.6	12.9
R2	32.0	62.7	5.3
SBR-Hyd	36.1	58.4	5.4

^aCalculado usando un método general de deconvolución de espectros.

Ambos elastómeros funcionalizados presentaron una alta estabilidad térmica, siendo su temperatura de degradación superior a los 350 °C (con pérdidas del 5% en peso, T_5), siendo **R1** ligeramente más estable. En el caso de **R2**, la estabilidad térmica es inferior a la de su precursor, **SBR-Hyd** (Tabla 9).

Tabla 9. Estabilidad térmica y temperaturas de transición vítrea.

Polímero	T_5 (°C)	T_g Enfriamiento (°C)	T_g Calentamiento (°C)
R1	393	-74	-67
R2	351	-90	-80
SBR-Hyd	386	-75.8	67.7

El análisis de las transiciones térmicas mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ambos elastómeros funcionalizados por enfriamiento a partir de 260 °C reveló la ausencia de procesos exotérmicos asociados con la cristalización. Tan solo se observó una variación en el calor específico asociado a la transición vítrea (T_g), entre -70 y -90 °C (Tabla 9), lo que indica una mayor rigidez en el caso de **R1**, debido a las diferencias

estructurales con **R2**. En el ciclo siguiente de calentamiento, se observó una sola región de T_g , sin más evidencias de procesos endotérmicos.

4- Evaluación de mezclas del nuevo material con Nylon-6.

Como se mencionó en la Introducción, la modificación de la estructura de polímeros mediante la incorporación de grupos polares es una estrategia viable para mejorar ciertas propiedades de mezclas de polímeros. Con el fin de evaluar el efecto de la funcionalización con grupos carboxílicos en los materiales de partida sobre la morfología y sus propiedades mecánicas, se prepararon diferentes mezclas de la poliamida Nylon-6 con los cauchos funcionalizados **R1** y **R2**. Las mezclas fueron etiquetadas también con un subíndice que indica la cantidad (en % en peso) de caucho empleado (10 o 20%). Estas mezclas de Nylon-6 y cauchos funcionalizados (**B1** y **B2**) presentaron una estabilidad térmica similar, si no ligeramente mejor, que la del Nylon-6 (véase Métodos Experimentales). Las mezclas derivadas del caucho **R1**, **B1₁₀** y **B1₂₀**, mostraron un mejor comportamiento, lo que implica una mayor interacción entre este elastómero y el Nylon-6.

El análisis de transiciones térmicas señaló la existencia de un efecto de nucleación en la cristalización de la mezcla de elastómero y Nylon-6, reflejados en el aumento de la temperatura de cristalización (T_c) de las mezclas respecto a la de poliamida pura (Tabla 10). Este aumento en la temperatura de cristalización entre 5-7 °C parece ser independiente de la estructura del elastómero y la composición de la mezcla. El Nylon-6 parece desarrollar un mayor grado de cristalinidad, entre un 4-10%, en las mezclas respecto al Nylon-6 puro, corroborando el efecto de nucleación. Sin embargo, este efecto de nucleación no indujo mayores temperaturas de fusión, aunque sí produjo efectos en el desarrollo de polimorfismo.

Tabla 10. Transiciones térmicas observadas para mezclas y Nylon-6.

Materiales	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)
B1₂₀	188	68	222	69
B1₁₀	189	69	221	71
B2₁₀	187	62	211, 218	60
Nylon-6	182	68	211, 221	61

Es bien sabido que el Nylon-6 cristaliza, al menos, en dos estructuras cristalinas, la α y la γ .²⁸ A temperatura ambiente, los picos característicos de la fase α , que es la estructura más estable, se encuentran en $2\theta \approx 21^\circ$ y 23° (celda unitaria monoclinica), mientras que en la fase metaestable γ (correspondiente a una celda unitaria pseudo-hexagonal), el pico más característico aparece a $2\theta \approx 22^\circ$, aunque otras reflexiones pueden aparecer superpuestas o en forma de hombro.

En el caso de la mezcla **B1₁₀** (con un 10% en peso del elastómero **R1**), los ángulos de reflexión se observaron a 20° y 23° , asociado con la estructura monoclinica α del Nylon-6. Un aumento en la concentración de elastómero hasta el 20% (**B1₂₀**) parece inducir la formación de la estructura polimorfa

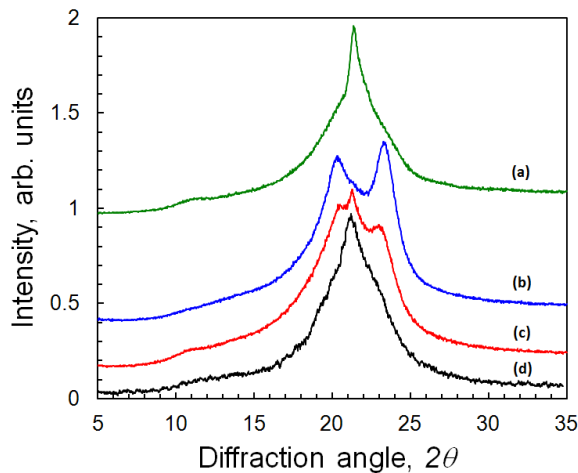


Figura 16. Difractogramas de Rayos X del Nylon-6 (a) y de las mezclas **B1₁₀** (b), **B1₂₀** (c) y **B2₁₀** (d).

pseudo-hexagonal γ^* , caracterizada por su ángulo de reflexión de 22° (Figura 16). Por otra parte, en el caso de la mezcla **B2₁₀**, solo se observó el polimorfo correspondiente a la estructura pseudo-hexagonal con reflexión en $2\theta = 22^\circ$.

Se han realizado, por parte de los Dres. Gary Ellis y Carlos Marco, una serie de microfotogramas con el microscopio electrónico de barrido (SEM) para mezclas de Nylon-6 con diferentes elastómeros no funcionalizados. La Figura 17 presenta algunas de las imágenes recogidas. La morfología observada es muy heterogénea, debido al desigual tamaño y distribución de los poros del caucho. Esta morfología está condicionada por el peso molecular y el grado de hidrogenación de los elastómeros, que será cuestión de estudio más profundo en un futuro trabajo.

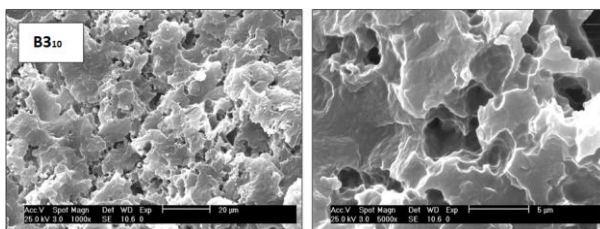


Figura 17. Imágenes recogidas con SEM de mezclas de Nylon-6 con un SBR no funcionalizado (**B3₁₀**). Izquierda: 1000x; Derecha: 5000x.

Por el contrario, el análisis morfológico por SEM de las mezclas con los polímeros funcionalizados muestra una gran mejora en cuanto a la homogeneidad de su morfología (Figura 18), con una baja tendencia a la coalescencia. En la mezcla del 20% en peso de polímero (**B1₂₀**) el tamaño de los poros varía entre 0.5 y 2.0 μm , con un valor medio de alrededor de 800 nm (Figura 18, arriba), mientras que en el caso de la mezcla con un 10% en peso de polímero (**B1₁₀**), los valores se encuentran entre 0.2-1.0 μm , con un valor medio alrededor de 500 nm (Figura 18, centro). En el caso de **B2₁₀**, se observó una distribución más amplia de los tamaños de agujero, encontrándose entre 0.05-4.0 μm y con un valor medio entorno a 800 nm (Figura 18, abajo).

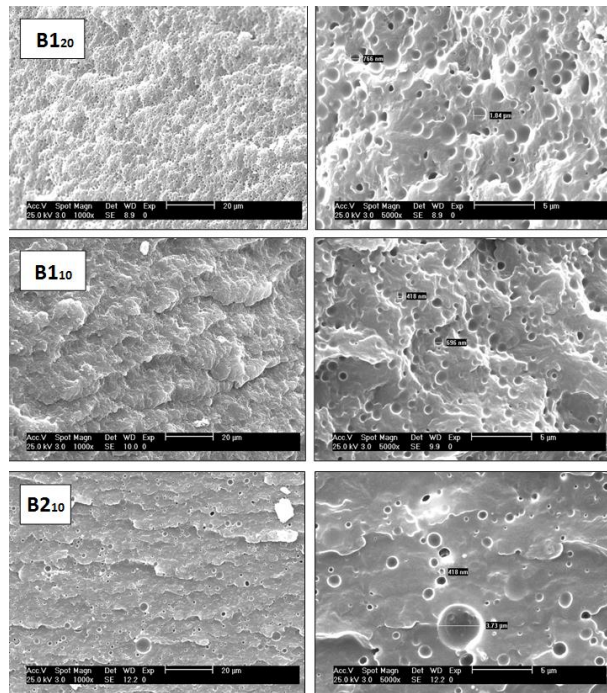


Figura 18. Imágenes recogidas con SEM de mezclas de Nylon-6 con polímeros SBR funcionalizados.

Finalmente se realizaron estudios preliminares respecto al rendimiento mecánico, con una primera comparación entre las propiedades de impactos de tipo Izod y Charpy de la mezcla **B2₁₀**, de Nylon-6 y de una mezcla con elastómero no funcionalizado (**B4₁₀**), comparados con el Nylon-6. La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos a 23 y -30 °C, de donde se aprecia una mejora significativa para estas propiedades en la muestra **B2₁₀**. Las propiedades de **B4₁₀** son significativamente peores que las del Nylon-6, claramente debido a la pobre morfología desarrollada.

Tabla 11. Resultados de impacto Izod y Charpy a 23 y -30 °C de Nylon-6 y mezclas con polímero funcionalizado y sin funcionalizar.

Materiales	Izod (KJ/m ²)		Charpy (KJ/m ²)	
	23 °C	-30 °C	23 °C	-30 °C
Nylon-6	5.7	5.0	6.7	1.7
B4₁₀	4.2	2.3	4.4	1.1
B2₁₀	8.0	6.3	9.0	2.7

III- Métodos Experimentales.

1- Materiales e instrumentación.

2- Procedimiento general de funcionalización de cauchos con diazoacetato de etilo.

3- Estudios de degradación de muestras mediante GPC.

4- Preparación de las muestras funcionalizadas R1 y R2.

5- Preparación de mezclas de polímeros y Nylon-6.

6- Detalles de las mezclas de elastómeros y Nylon-6.

1- Materiales e instrumentación.

Los experimentos llevados a cabo bajo atmósfera inerte, libre de oxígeno, se realizaron utilizando las técnicas de Schlenk o en una caja seca MBRAUN UNILAB.

El copolímero de butadieno-estireno utilizado como material de partida utilizado (SBR) fue preparado en REPSOL. Del mismo modo, se recibió desde REPSOL el copolímero de butadieno-estireno parcialmente hidrogenado. Ambos se prepararon de acuerdo a la descripción existente en la bibliografía.²⁵ El diazoacetato de etilo fue adquirido a Aldrich, así como el ciclohexano, metanol, tetrahidrofurano, gel de sílice y diversos patrones internos utilizados a lo largo del trabajo. Los complejos Tp^xCu ($Tp^x = Tp^{Br3}$, Tp^{Ph}) se prepararon en nuestro laboratorio de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.²⁹

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 400 (a 400 MHz para los espectros de 1H y 100.6 MHz para los de ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros se referenciaron con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado ($CDCl_3$) como referencia interna. Los datos de Cromatografía de Gases fueron obtenidos con un cromatógrafo Varian 3800. Los datos de Cromatografía de Permeación en Gel (GPC) fueron registrados en un equipo Waters Instrument equipado con detector 2414 Refractive Index y con columna Styragel HR 5E, usando patrones de poliestireno como referencia y THF como eluyente a 40°C.

Los análisis para la cuantificación de cobre en las muestras recogidas para cada experimento, según queda explicado en el capítulo de Resultados y Discusión, fueron llevados a cabo en el Laboratorio de Química Analítica del Departamento de Química y Ciencia de los Materiales de la Universidad de Huelva, en un Espectrómetro de Absorción Atómica Varian Spectr AA.

Las pruebas mecánicas y de caracterización llevadas a cabo con los polímeros, Nylon-6 y las mezclas de ambos, fueron realizadas en las

instalaciones del Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros-CSIC (Madrid) y del Centro de Tecnología de Repsol (Móstoles). Para realizar el estudio de estabilidad térmica, se empleó una termobalanza Mettler TA3000/TG50. El equipo de espectroscopia vibracional utilizado fue un Perkin Elmer System 2000R. Las mediciones de Raman se realizaron con el espectrómetro de rejilla In Via Reflex Raman, con un dispositivo de carga acoplada (CCD). Los espectros de infrarrojos se obtuvieron con un equipo Perkin Elmer i-Series Image con un detector HgCdTe, acoplado a un sistema de espectrómetro FTIR 2000. El comportamiento térmico de los materiales se llevó a cabo en un calorímetro de exploración diferencial TA3000/DSC30. El difractor Avance Bruker D8 fue el utilizado para la difracción de Rayos X. Para determinar la morfología de muestras se utilizó un equipo Phillips XL30 ESEM 20KV. Para el tratamiento previo a la determinación de la morfología la muestra se trató con xileno en un aparato Soxhlet. Por último, los ensayos mecánicos de impacto Izod y Charpy se realizaron según los métodos normalizados por UNE-EN ISO 180:01 y UNE-EN ISO 179-1:2001, respectivamente.

2- Procedimiento general de funcionalización de cauchos con diazoacetato de etilo.

La metodología que se empleó para la reacción catalítica de funcionalización del polímero fue la siguiente. En un matraz con agitación magnética o en un reactor con agitación mecánica se preparó una disolución de catalizador y polímero en ciclohexano, bajo atmósfera inerte. Por otro lado, se disolvió EDA en ciclohexano y la disolución se trasvasó al sistema de adición correspondiente. El matraz fue utilizado para volúmenes de adición pequeños, usando una jeringa automática (Figura 19), como sistema de adición lenta. En el caso de grandes volúmenes de adición, se empleó el reactor de agitación mecánica y como sistema de adición una bomba peristáltica (Figura 20). A continuación se programó la jeringa de adición



Figura 19. Matraz con agitación magnética y jeringa automática como sistema de adición.

automática o la bomba peristáltica con el tiempo deseado para incorporar la disolución de EDA en el matraz o reactor que contenía la disolución de polímero y catalizador en ciclohexano. Al término de dicha adición, se evaporó el ciclohexano y el residuo se investigó por RMN de protón, para determinar la composición de la mezcla. Dicho residuo se disolvió en la menor cantidad de THF posible y se añadió metanol para precipitar el polímero. Tras 10 minutos de agitación vigorosa para facilitar la liberación de las sustancias ocluidas en el polímero, éste se separó de la disolución de metanol. La disolución resultante se investigó mediante CG, utilizando estireno como patrón interno. De esta forma se determinó la cantidad de EDA que no se había incorporado al polímero debido a las reacciones colaterales no deseadas. El polímero aislado se estudió mediante RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ revelando la existencia única del polímero modificado, sin ningún tipo de impurezas.

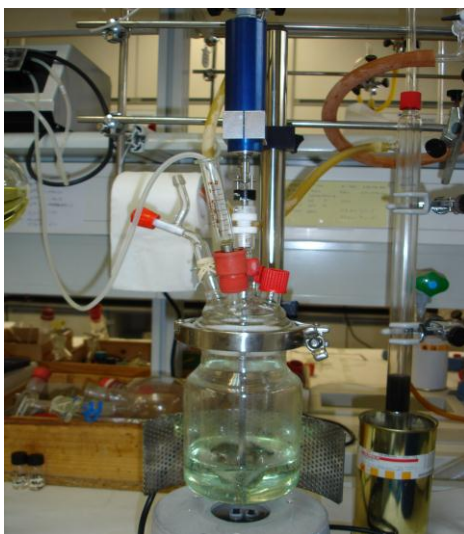


Figura 20. Reactor con agitación mecánica y bomba peristáltica como sistema de adición.

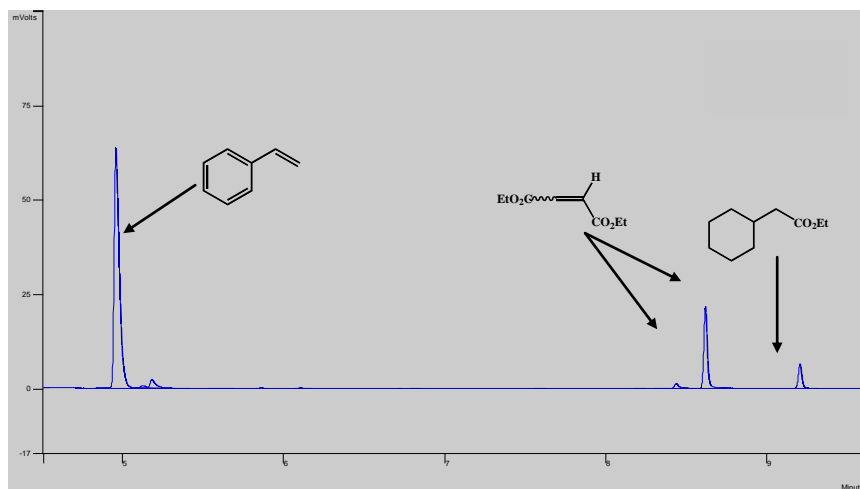
a) Determinación del grado de incorporación de EDA al polímero.

Se emplearon las aguas madres (metanol) obtenidas tras precipitar el polímero funcionalizado. Para realizar el cálculo de EDA incorporado al polímero, se estimó que todo el diazocompuesto que no aparece en forma de subproductos del proceso en la disolución de metanol debe estar en el polímero. Por ello, se prepararon disoluciones de los subproductos que pudiesen aparecer y se inyectaron en el CG para determinar sus tiempos de retención, así como sus respuestas cromatográficas frente a un patrón interno utilizado, que en este caso fue el estireno. De este modo se podía conocer el porcentaje de EDA incorporado al polímero mediante diferencia con el porcentaje de EDA empleado en la formación de subproductos que se cuantificaron en las aguas madres arriba mencionadas.

b) Determinación del porcentaje en peso de EDA incorporado al polímero.

Una vez aislado y seco el polímero modificado, se tomó una cantidad exactamente pesada del mismo (del orden de 50 mg) y se diluyó en CDCl_3 (2-3 mL). A la disolución se le añadió una cantidad exactamente pesada de 1,4-dimetoxibenceno como patrón. Como se aprecia en el espectro de RMN de ^1H , el polímero funcionalizado presenta la resonancia típica a 4.10 ppm, correspondiente al grupo $-\text{CH}_2-$ de la función éster $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. La adición del patrón mencionado permite conocer, mediante la comparación de las integrales de dicha resonancia con la de los grupos metilo del sustrato aromático, la cantidad de CHCO_2Et incorporado al polímero, y, por tanto, el porcentaje de incorporación.

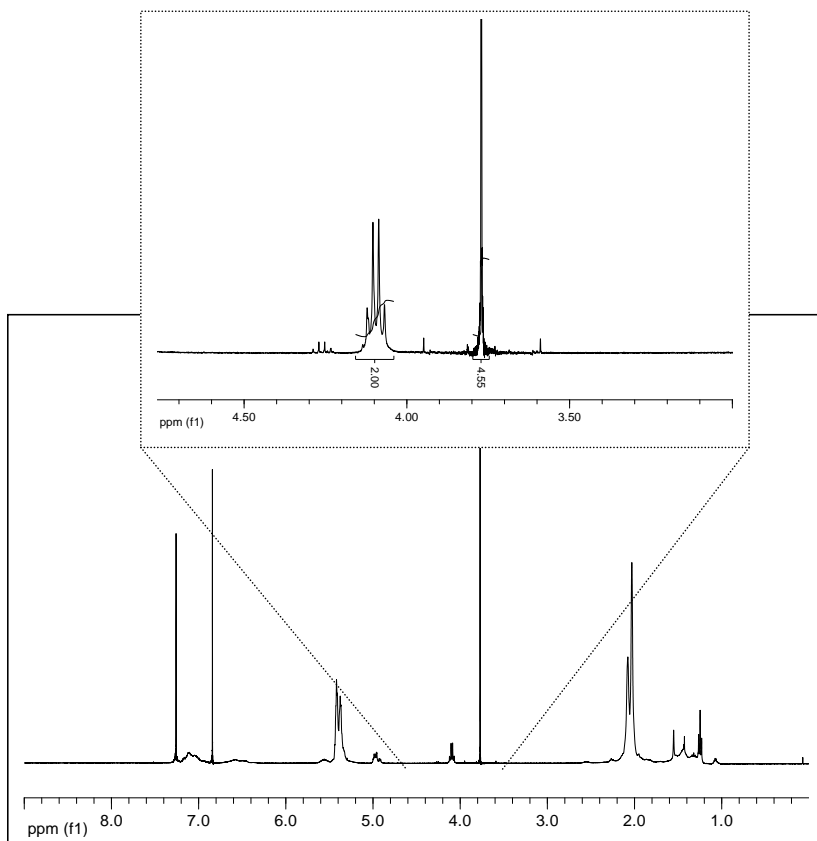
Cromatograma de las aguas madres de metanol.



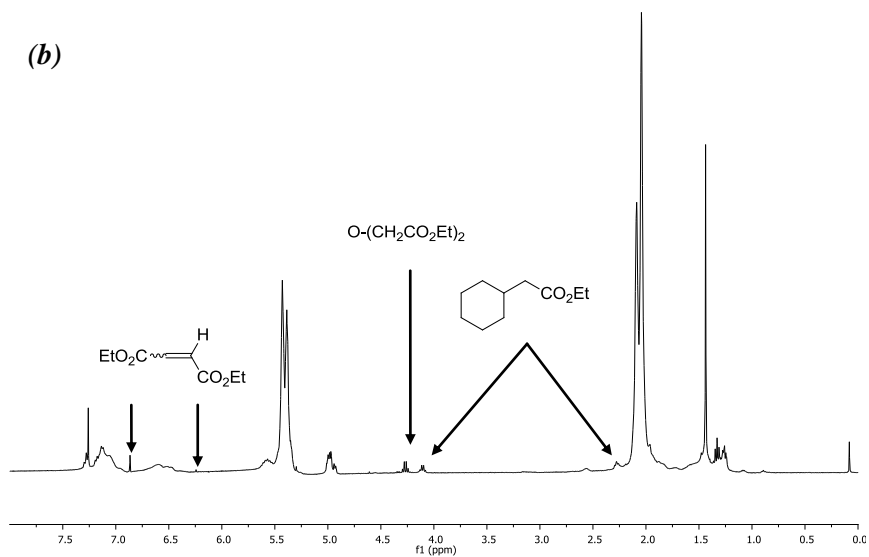
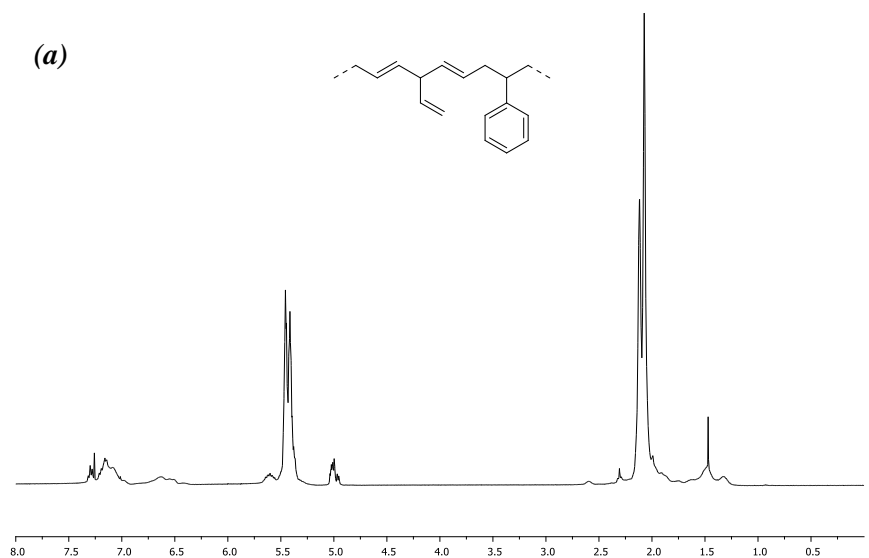
Método cromatográfico.

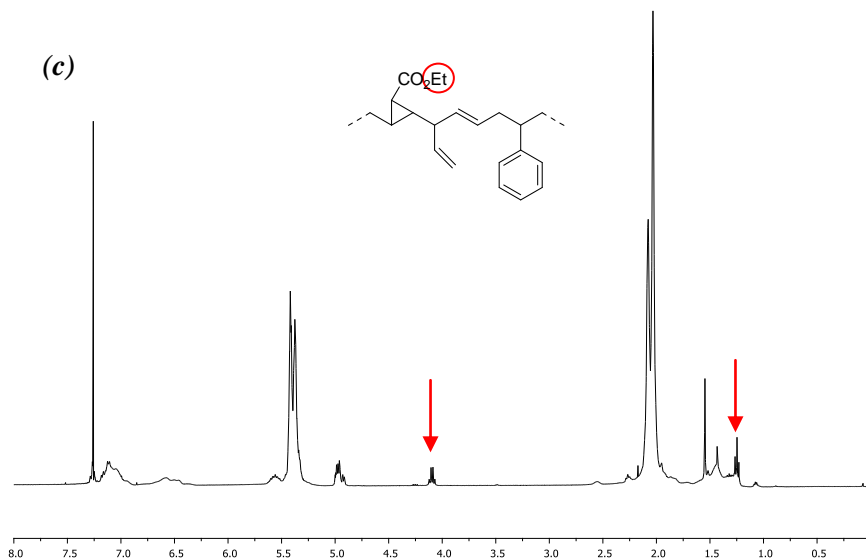
- Tipo de columna: CP-Sil 8CB (Varian Capillary Column: 30 m; 0.25 mm; 0.25 μm CP8751).
- Tipo de detector: FID.
- Temperatura inicial de la columna: 60 $^{\circ}\text{C}$.
- Temperatura final de la columna: 250 $^{\circ}\text{C}$.
- Rampa de temperatura: 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
- Temperatura del inyector: 225 $^{\circ}\text{C}$.
- Temperatura del detector: 255 $^{\circ}\text{C}$.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del polímero funcionalizado.

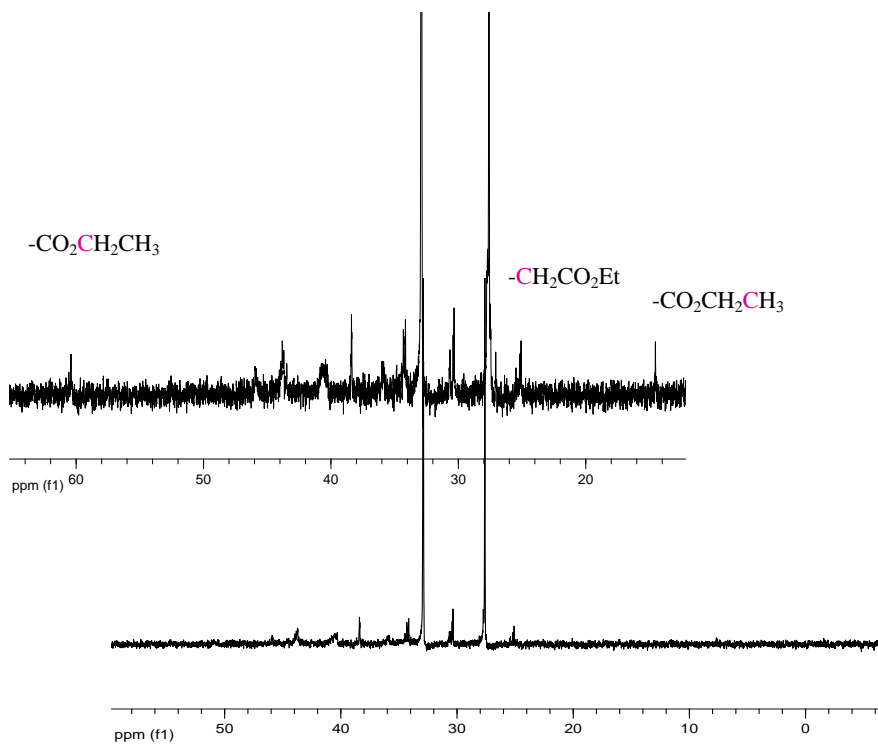


Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de SBR de partida (a) y de las muestras funcionalizadas (crudo (b) y precipitado (c)).

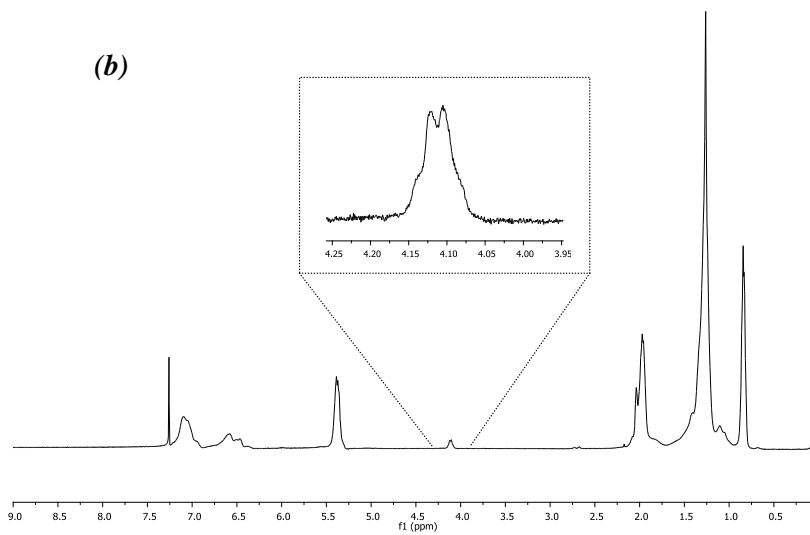
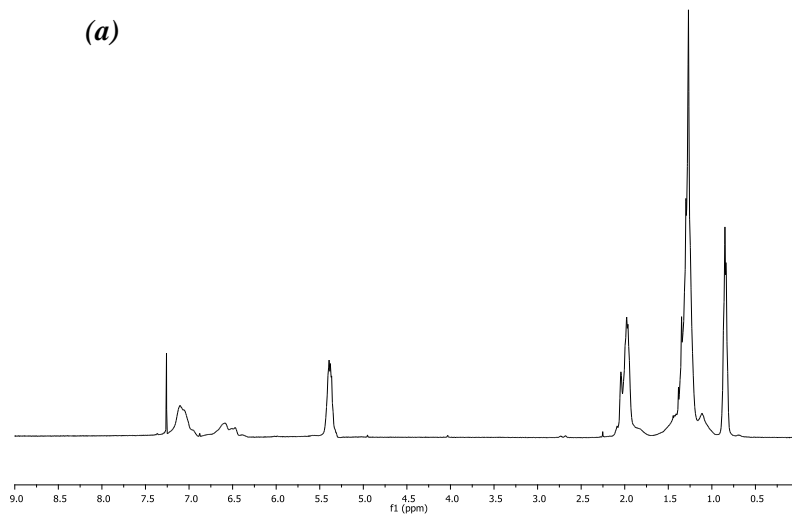




Espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 MHz, CDCl_3) del SBR de partida (abajo) y del funcionalizado (abajo).

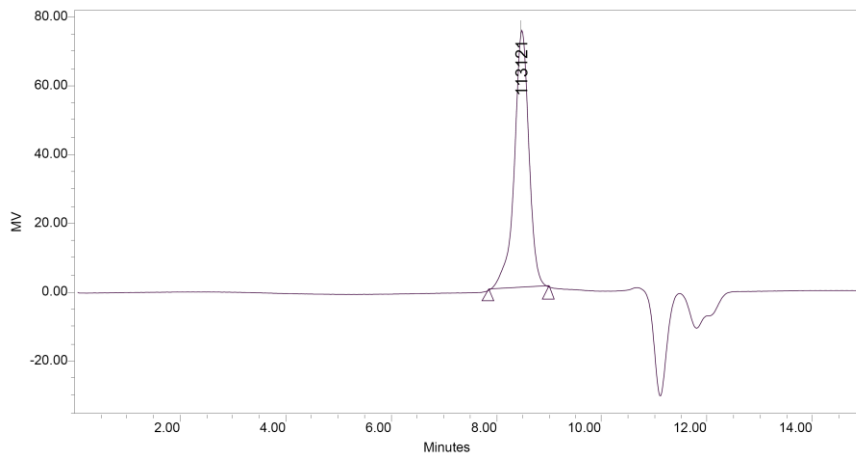


Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del copolímero de estireno-butadieno parcialmente hidrogenado (SBR-Hyd) antes (a) y después (b) de la funcionalización.



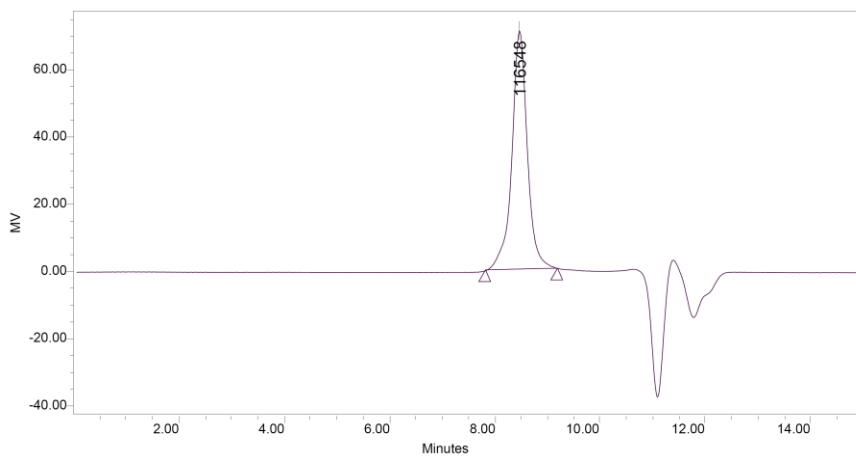
3- Estudio de degradación de muestras mediante GPC.

SBR inicial.



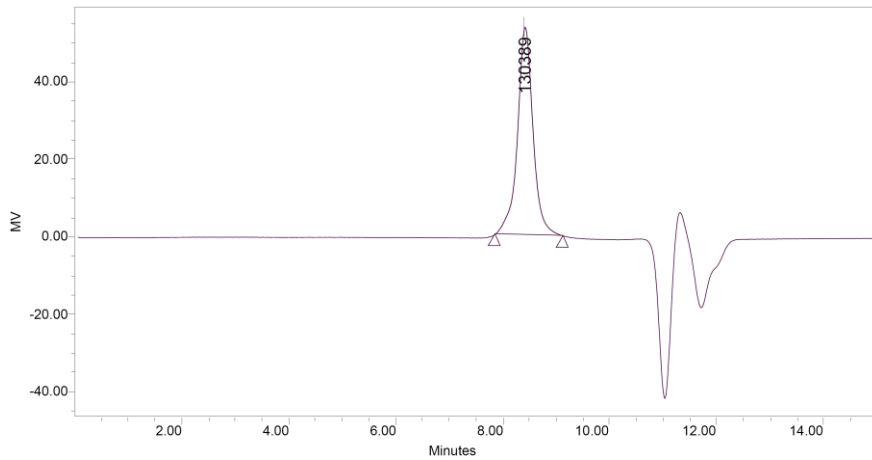
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
110755	123817	113121	141699	166997	1.117935	1.144423	1.348748

Tabla 1, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $Tp^{Br_3}Cu$; bajo N_2).



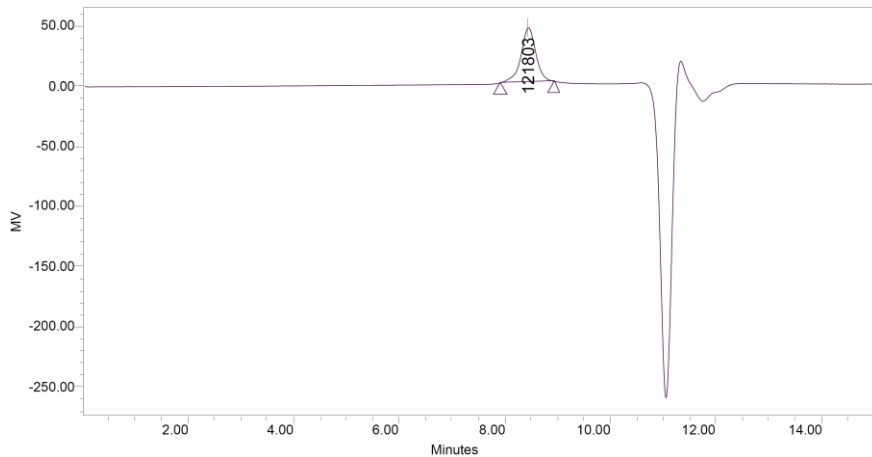
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
108898	125159	116548	145678	173952	1.149323	1.163941	1.389841

Tabla 1, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $Tp^{Br^3}Cu$; bajo N_2 ; 1 mes).



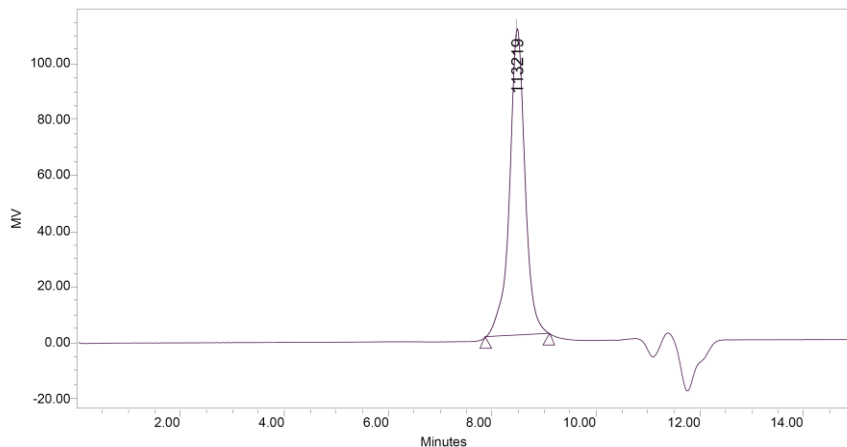
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
121111	138240	130389	158488	184213	1.141433	1.146464	1.332555

Tabla 1, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $Tp^{Br^3}Cu$; bajo N_2 ; 2 meses).



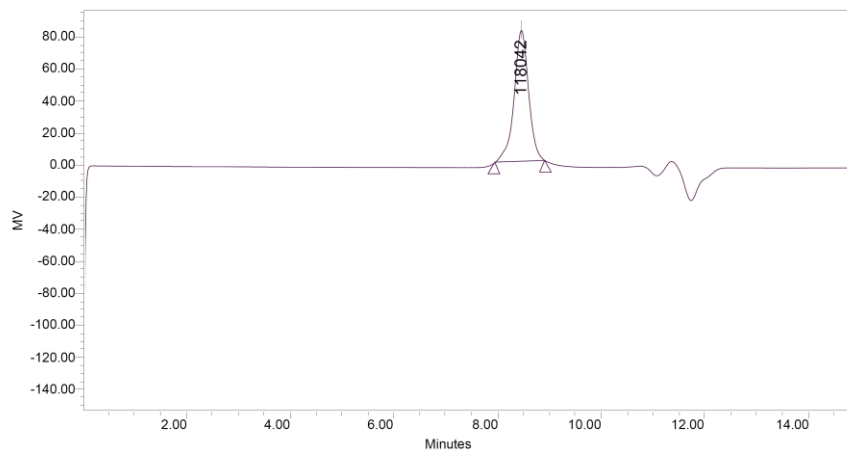
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
116477	129623	121803	145664	165740	1.112863	1.123746	1.278630

Tabla 3, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$; bajo N_2 ; 2 días a $60\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2).



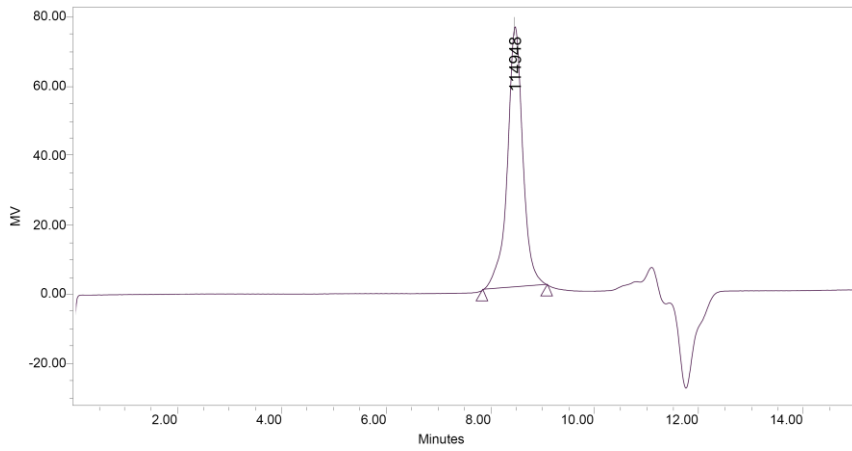
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
106760	122019	113219	141437	167455	1.142927	1.159139	1.372372

Tabla 3, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$; bajo N_2 ; 4 días a $60\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2).



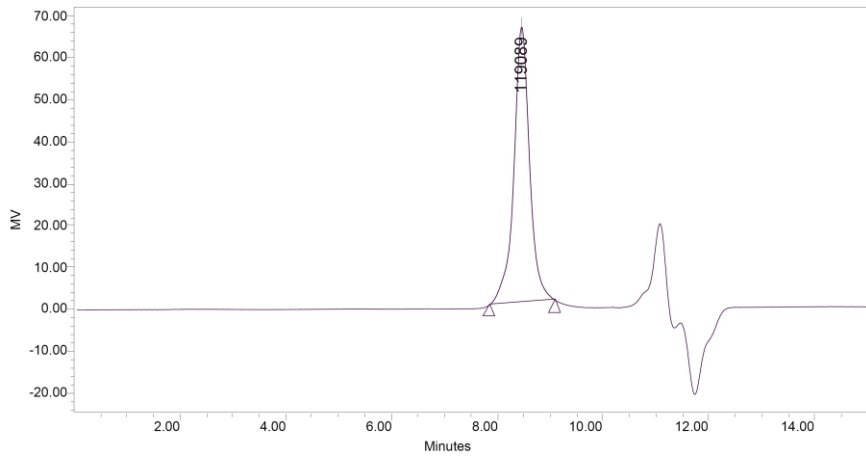
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
113746	126247	118042	141693	161112	1.109896	1.122352	1.276167

Tabla 3, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$; bajo N_2 ; 2 días a 60°C bajo O_2).



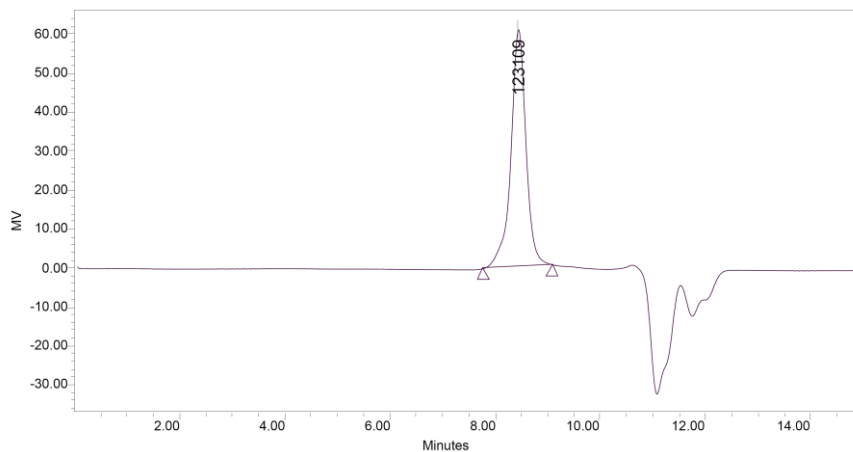
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
108417	123883	114948	143635	170299	1.142653	1.159444	1.374682

Tabla 3, Entrada 1: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$; bajo N_2 ; 4 días a 60°C bajo O_2).



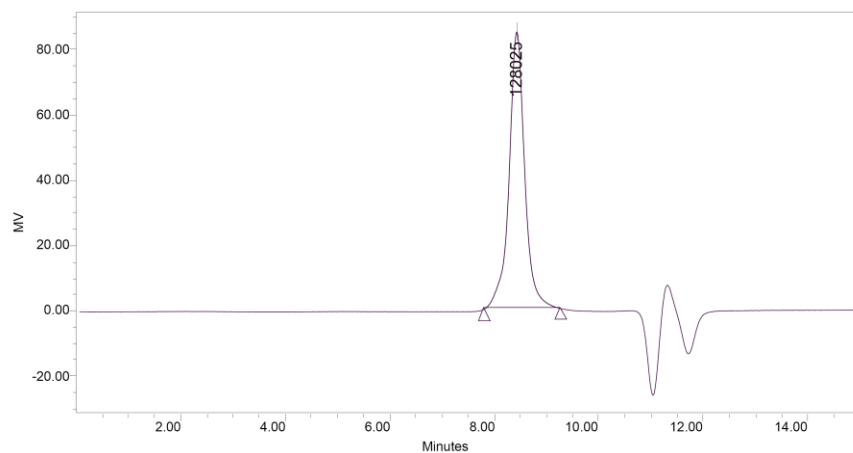
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
111222	127523	119089	147835	174689	1.146562	1.159281	1.369866

Tabla 1, Entrada 2: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$; bajo N_2).



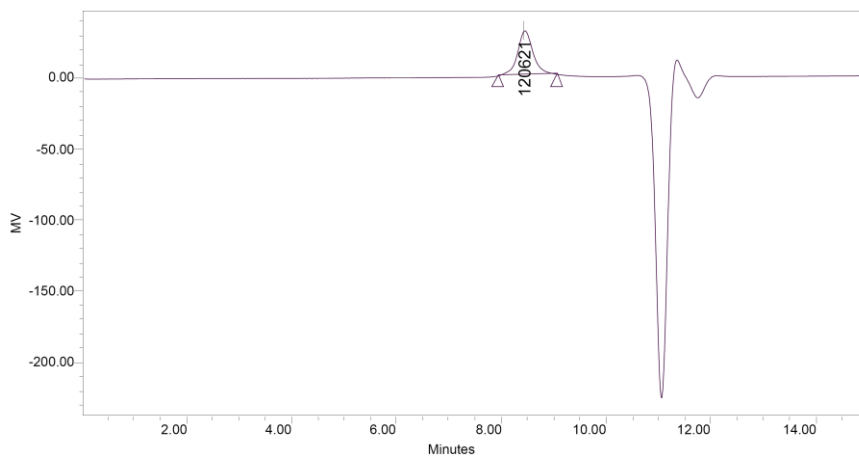
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
118090	134332	123109	156357	188320	1.137538	1.163966	1.401907

Tabla 1, Entrada 2: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$; bajo N_2 ; 1 mes).



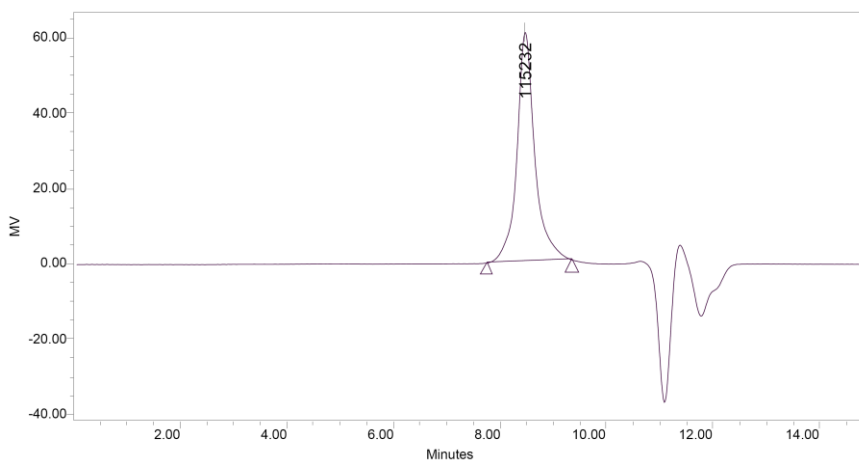
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
116363	135986	128025	159004	189445	1.168636	1.169266	1.393122

Tabla 1, Entrada 2: (2.5 g de Copolímero; $Tp^{Ph}Cu$; bajo N_2 ; 2 meses).



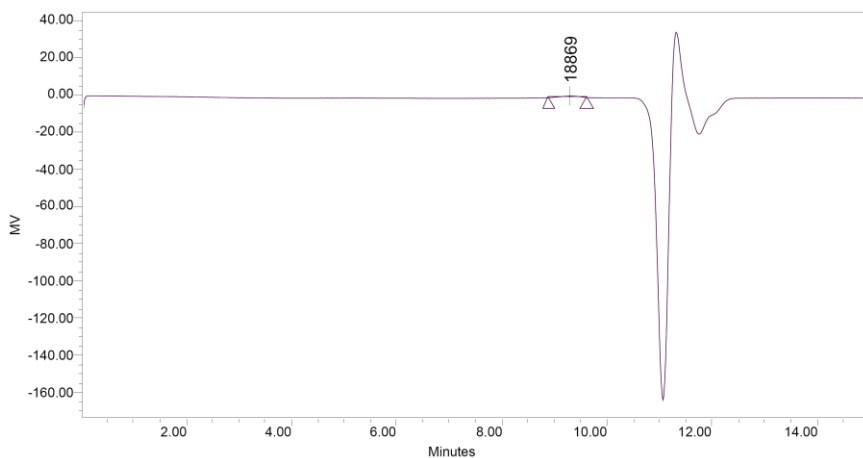
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
109270	124404	120621	141147	160719	1.138497	1.134585	1.291917

Figura 7, Experimento 14: (2.5 g de Copolímero; $Tp^{Ph}Cu$; al aire).



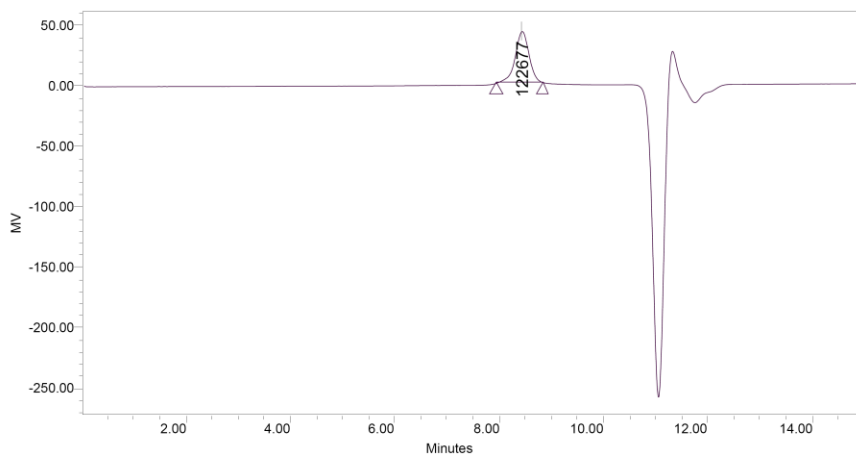
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
96302	119142	115232	145411	180913	1.237168	1.220487	1.518468

Figura 7, Experimento 14: (2.5 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$; al aire; 2 meses) (DEGRADADA).



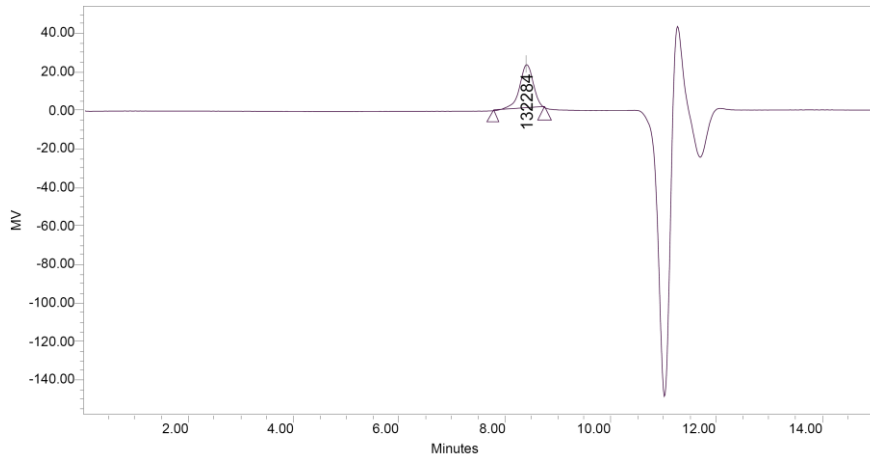
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
18481	20501	18869	22735	25043	1.109256	1.108997	1.221581

Tabla 2, Entrada 5: (10 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$; bajo N_2).



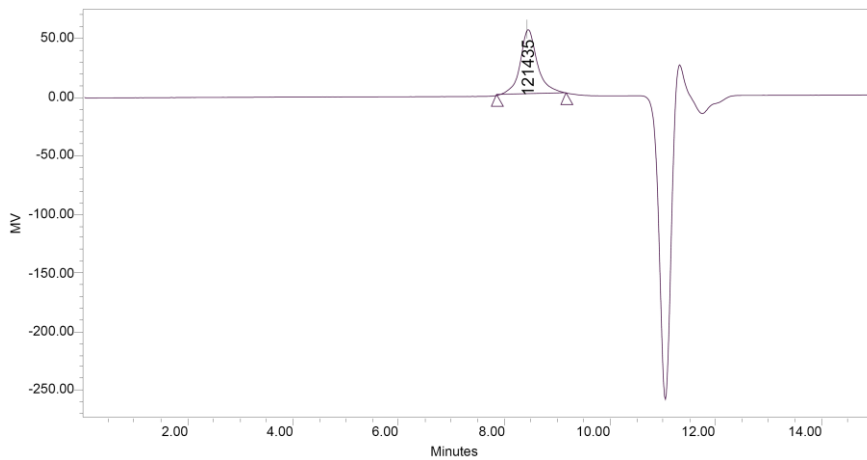
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
119656	130663	122677	144084	160635	1.091983	1.102721	1.229391

Tabla 2, Entrada 5: (10 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$; bajo N_2).



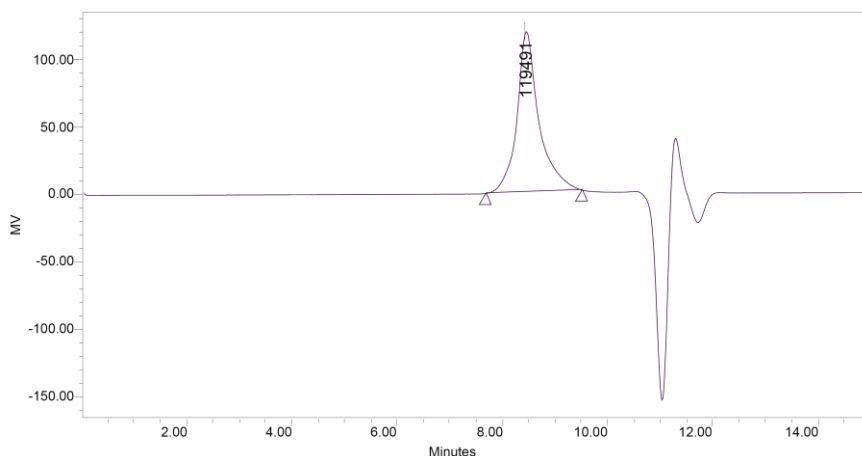
Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
131567	145191	132284	164116	190975	1.103556	1.130340	1.315335

Tabla 2, Entrada 6: (10 g de Copolímero; $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$; al aire).



Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
104276	124258	121435	146132	172229	1.191628	1.176036	1.386061

Tabla 2, Entrada 6: (10 g de Copolímero; $Tp^{Ph}Cu$; al aire; 2 meses).



Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	MP (Daltons)	Mz (Daltons)	Mz+1 (Daltons)	Polydispersity	Mz/Mw	Mz+1/Mw
86208	120461	119491	159387	210085	1.397336	1.323145	1.744014

4- Preparación de las muestras funcionalizadas R1 y R2.

Las muestras de polímero funcionalizado **R1** y **R2** fueron preparadas mezclando el material aislado de varios experimentos diferentes realizados a escala de 20 g, usando los catalizadores **1** y **2** (el grado de funcionalización de estos experimentos varió entre 5.3 y 7% en peso). Se obtuvieron en total unos 100 g de polímero modificado con un grado de funcionalización medio aproximado de 6.3% (en peso) para ambos casos.

5- Preparación de mezclas de polímero y Nylon-6.

Las muestras **B1** y **B2** se prepararon mediante mezcla de Nylon-6 (80 ó 90% en peso), polímero funcionalizado (10 ó 20% en peso, subíndice **10** ó **20**, respectivamente) y antioxidante I-1330 (0.2% referido al peso total de la mezcla). Las muestras mezcladas se secaron en un horno de vacío (15 h, 80 °C) antes de ser extruidas en un equipo Eurolab de doble tornillo con 6 zonas de calentamiento a 220, 225, 230, 235, 240 y 245 °C, una relación L/D de 25

(diámetro de 16 mm), y trabajando a una velocidad de rotor de 150 rpm. El material extruido se inyectó en un equipo modelo Sandretto 6GV-50 (4 zonas con temperaturas de 50, 245, 240 y 210 °C, temperatura del molde de 70 °C y velocidad de inyección de 30 g/min) para obtener placas de 80 mm x 4 mm x 10 mm con las que se realizaron las pruebas de impacto. Las muestras **B3** y **B4** se realizaron del mismo modo usando para ellas polímero no modificado.

6- Detalles de las mezclas de elastómeros y Nylon-6.

Mezcla	Detalles de elastómeros				% Elastó- mero	T ₅ (°C)
	Mp exp. (g/mol)	Vinilo ^a (%)	Estireno (%)	Hidrogenación		
Nylon 6	-	-	-	-	0	363
R1	81100	41	28.4	66.1	-	393
R2	160300	49	25.4	54	-	351
B1₂₀ ^b	81000	41	28.4	66.1	20	380
B1₁₀ ^b	81000	41	28.4	66.1	10	382
B2₁₀ ^c	129600	49	25.4	54	10	358
B3₂₀	159800	40.5	28.5	97.8	20	375
B3₁₀	159800	40.5	28.5	97.8	10	383
B4₂₀	64300	37.9	34.3	0	20	387
B4₁₀	64300	37.9	34.3	0	10	389

^aGrupos vinilos calculados en base a los butadienos del precursor antes de la hidrogenación. ^bReferidos al elastómero **R1**. ^cReferidos al elastómero **R2**.

IV- Bibliografia.

Bibliografía

- 1) Galli, P.; Vecellio, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 396-415.
- 2) Odian, G. In *Principles of Polymerization*, 3rd Ed.; Wiley-Interscience Publication, New York, 1991.
- 3) (a) Domski, G. J.; Rose, J. M.; Coates, G. W.; Bolig, A. D.; Brookhart, M. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 30-92. (b) Chung, T. C. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 39-85.
- 4) (a) Araki, T.; Tran-Cong, Q.; Shibayama, M. In *Structure and Properties of Multiphase Polymeric Materials*; Araki, T., Tran-Cong, Q., Shibayama, M., Eds.; Marcel Dekker, Inc., New York, 1996. (b) Paul, D. R.; Bucknall, C. R. In *Polymer Blends. Vol. 1: Formulation*; Paul, D. R., Bucknall, C. R., Eds.; John Wiley & Sons, New York, 2000.
- 5) (a) Ittel, S. D.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1169-1203. (b) Gibson, V. C.; Spitzmesser, S. K.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 283-316. (c) Mecking, S. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 325-351. (d) Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 534-540. (e) Guan, Z. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3086-3092. (f) Berkefeld, A.; Mecking, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2538-2542. (g) Chen, E. Y.-X. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5157-5214. (h) Nakamura, A.; Ito, S.; Nozaki, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5215-5244. (i) Boffa, L. S.; Novak, B. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1479-1493. (j) Gibson, V. C.; Spitzmesser, S. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 283-316.
- 6) (a) Otsu, T.; Toyoda, N. *Polym. Bull.* **1984**, *11*, 453-571. (b) Otsu, T.; Shiraishi, K.; Matsumoto, A.; *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 885-890. (c) Otsu, T.; Shiraishi, K. *Macromolecules* **1985**, *18*, 1795-1796.
- 7) (a) Moad, G. *Prog. Polym. Sci.* **1999**, *24*, 81-142. (b) Boen, N. K.; Hillmyer, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 267-275.

- 8) (a) Verney, V.; Koerper, E.; Michel, A. *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1989**, 25, 187-198. (b) Guyot, A. *Polym. Adv. Technol.* **1996**, 7, 61-66.
- 9) Kondo, Y.; Garcia-Cuadrado, D.; Hartwig, J. F.; Boen, N. K.; Wagner, N. L.; Hillmyer, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1164-1165.
- 10) McGrath, M. P.; Sall, E. D.; Tremont, S. J. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 381-398.
- 11) Narayanan, P.; Clubley, B. G.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1628-1630.
- 12) (a) Skell, P. S.; Aglietto, M.; Ruggeri, G.; Speranza, S.; Ciardelli, F. *Italian Patent 48950A/85*, 1985. (b) Aglietto, M.; Bertani, R.; Ruggeri, G.; Fiordiponti, P.; Segre, A. L.; *Macromolecules* **1989**, 22, 1492-1493. (c) Aglietto, M.; Alterio, R.; Bertani, R.; Galleschi, F.; Ruggeri, G. *Polymer* **1989**, 30, 1133-1136.
- 13) Guo, X.; Rajeev, F.; Rempel, G. L. *Macromolecules* **1990**, 23, 5047-5054.
- 14) Iraqui, A.; Cole-Hamilton, D. J. *Polyhedron* **1991**, 10, 993-995.
- 15) Gahagan, M.; Iraqui, A.; Cupertino, D. C.; Mackie, R. K.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1688-1690.
- 16) Chung, T. C.; Raate, M.; Berluche, E.; Schulz, D. N. *Macromolecules* **1988**, 21, 1903-1907.
- 17) Díaz-Requejo, M. M.; Wehrmann, P.; Leatherman, M. D.; Trofimenko, S.; Mecking, S.; Brookhart, M.; Pérez, P. J. *Macromolecules* **2005**, 38, 4966-4969.
- 18) Urbano, J.; Korthals, B.; Díaz-Requejo, M. M.; Mecking, S.; Pérez, P. J. *J. Pol. Chem. Part A.* **2010**, 48, 4439-4444.
- 19) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. In *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Doyle, M. P., McKervey, M. A., Ye, T., Eds.; John Wiley & Sons, New York, 1998.
- 20) (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3167-3168. (b) Díaz-Requejo, M. M.;

- Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978-983.
- 21) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379-3394.
- 22) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293-295.
- 23) Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Alvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428-7435.
- 24) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 285-289.
- 25) Barrio Calle, J. A.; Parellada Ferrer, M. D.; Espinosa Soriano, M. J. US patent 5985995 (**1999**).
- 26) Colthup, N. B.; Daly, L. H.; Wiberley, S. E. In *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, New York, 1975.
- 27) Cavallo, G.; Venditto, V.; Pragliola, S.; Longo, P.; Guerra, G. *Polymer* **2006**, 2274-2279.
- 28) (a) Holmes, D. R.; Bunn, C. W.; Smith, D. J. *J. Polym. Sci.* **1955**, *17*, 159-177. (b) Arimoto, H.; Ishibashi, M.; Hirai, M.; Chatani, Y. *J. Polym. Sci. Part A* **1965**, *3*, 317-326. (c) Murthy, N. S.; Curran, S. A.; Aharoni, S. M.; Minor, H. *Macromolecules* **1991**, *24*, 3215-3220.
- 29) (a) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914-2918. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896-897.

Capítulo II

Aziridinación selectiva de dienoles.

Síntesis de (±)-esfingosina.

I- Introducción.

1- Generalidades.

2- Métodos de síntesis de aziridinas.

3- Reacciones de aziridinación de olefinas mediante transferencia de nitrenos catalizada por complejos de los metales de transición.

4- Fuentes de nitreno.

5- Vinil-aziridinas.

6- Mecanismo general para la transferencia de nitrenos a olefinas catalizada por complejos Tp^xM

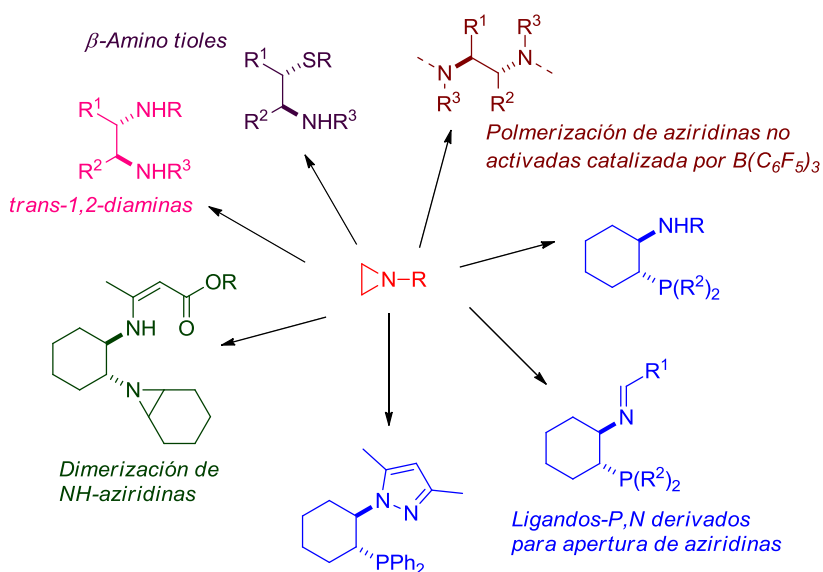
(M = Cu y Ag).

7- Esfingolípidos.

Objetivos.

1- Generalidades.

Las aziridinas son heterociclos saturados de tres miembros con un átomo de nitrógeno en el anillo, cuya síntesis es de gran interés ya que actúan como precursores en la síntesis de otras sustancias de utilidad. Por ejemplo, su apertura conduce a moléculas con diferentes grupos funcionales de manera regio y estereoselectiva en las posiciones 1 y 2, respecto al átomo de nitrógeno, dado que los enlaces C-N del ciclo se encuentran muy tensionados y pueden romperse con facilidad. El Esquema I muestra algunos ejemplos de esta reactividad.¹



Esquema I. Reacciones de apertura de aziridinas.

Algunas aziridinas pueden interactuar sobre el ADN mediante la apertura nucleofílica del anillo, lo que supone propiedades antibióticas o antitumorales.² Así, el Mitomycin C (Figura I) y otras moléculas análogas presentan una cierta actividad antitumoral contra el cáncer de mama.³

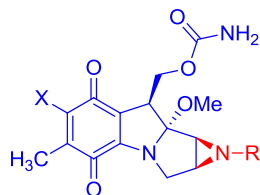


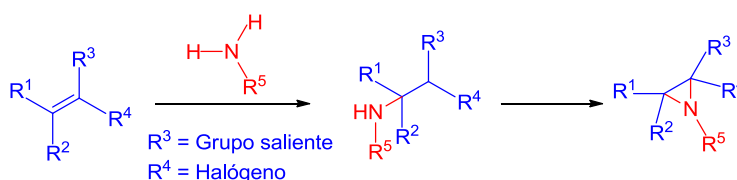
Figura I. Mitomycin C.

2- Métodos de síntesis de aziridinas.

Las principales rutas para la síntesis de aziridinas son las siguientes:

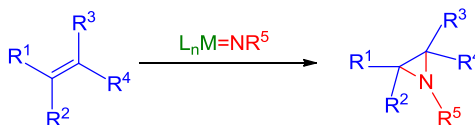
a) Adición de nitrenos a enlaces doble carbono-carbono. La disponibilidad de numerosas olefinas como material de partida hace que la transferencia de nitrenos a dobles enlaces sea una estrategia de síntesis de aziridinas muy atractiva. Se conocen dos métodos generales para este tipo de reacciones:

- Método de Gabriel-Cromwell.⁴ Tiene lugar mediante una adición nucleofílica de una amina a un 2-haloacrilato u otro reactivo similar (Esquema II).



Esquema II. Aziridinación de Gabriel-Cromwell.

- Método de transferencia de una unidad nitrénica desde un centro metálico. Esta ruta supone la formación de un intermedio metalonitrénico a partir de un complejo metálico y una fuente del grupo nitreno (Esquema III).



Esquema III. Aziridinación de alquenos mediante transferencia de nitrenos.

En este tipo de reacciones se usan complejos metálicos de cobre,⁵ plata,⁶ oro,⁷ rodio,⁸ hierro,⁹ paladio,¹⁰ rutenio,¹¹ cobalto¹² y manganeso,¹³ como catalizadores de la reacción. Este subapartado se desarrollará con más profundidad en el apartado 3 de esta Introducción.

Las fuentes de nitreno más utilizadas en este tipo de reacciones de aziridinación son PhINTs (N-(*p*-tolilsulfonyl)-feniliodonano), cloramina-T, bromamina-T y N-sulfonyl azidas (Figura II). En los últimos años han aparecido protocolos basados en la generación del nitreno “*in situ*” a partir de una amina y un compuesto de yodo (III) que actúa como oxidante.¹⁴

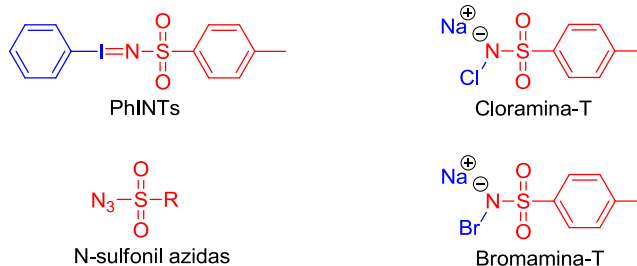


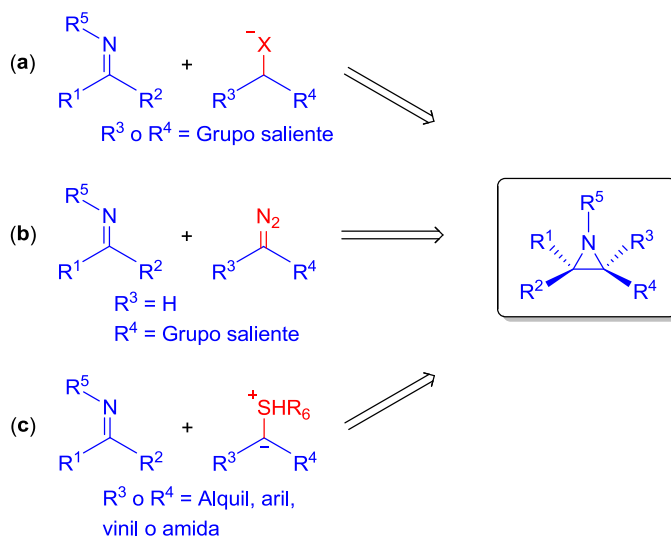
Figura II. Fuentes de nitreno más utilizadas.

b) A partir de iminas. Es una metodología ampliamente estudiada para obtener aziridinas. Se pueden distinguir tres rutas distintas (Esquema IV):

- Reacción de una imina con un anión estabilizado con buenos grupos salientes (reacción de Aza-Darzens, Esquema IVa).¹⁵

- Adición de carbenos a iminas catalizada por metales de transición (Esquema IVb).¹⁶

- Reacción entre una imina y un iluro (Esquema IVc).¹⁷



Esquema IV. Método de aziridinación a partir de iminas.

c) Adición a azirinas. Las azirinas son iminas cíclicas de tres miembros. Mediante una reacción de adición nucleofílica se pueden obtener aziridinas sustituidas (Esquema V).¹⁸

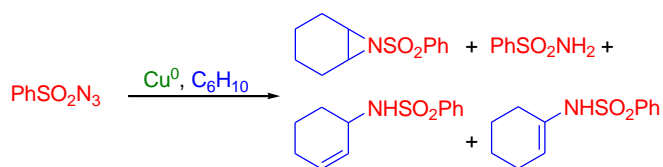


Esquema V. Método de aziridinación a partir de azirines.

d) Aziridinas vía ciclación intramolecular. Un método directo y sencillo de obtención de aziridinas consiste en la ciclación de aminas sustituidas del tipo 1,2-amino alcoholes, 1,2-amino haluros, 1,2-azido alcoholes, 1,2-amino sulfuros, 1,2-amino selenuros o epóxidos.

3- Reacciones de aziridinación de olefinas mediante transferencia de nitrenos catalizada por complejos de los metales de transición.

En 1967, Kwart y Khan publicaron el primer ejemplo de transferencia de un átomo de nitrógeno, usando como catalizador cobre en polvo,¹⁹ y como reactivos fenilsulfonil azida y ciclohexeno. En este caso, se obtuvo una mezcla de productos derivados de la inserción y adición de unidades NPh (Esquema VI).



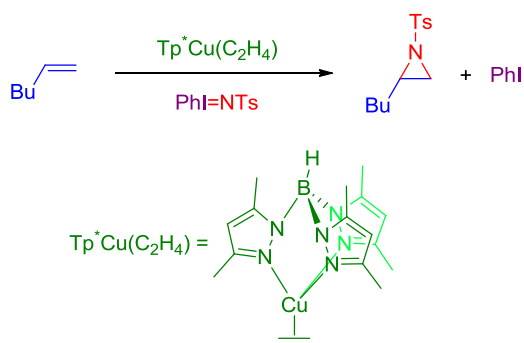
Esquema VI. Trabajo de Kwart y Khan de transferencia de nitrenos.

Desde entonces, han sido numerosos los autores que han descrito la transferencia de nitrenos a olefinas catalizada por diferentes complejos metálicos. En la Tabla I se muestran algunos ejemplos publicados para metales de transición en este tipo de reacción.

Tabla I. Primer ejemplo de cada metal de transición en transferencia catalítica de nitrenos a olefinas.

Metal	Catalizador	Año	Autor ^{Ref.}
Mn	Mn(TPP)(ClO ₄)	1983	Groves ²⁰
Fe	Fe(TPP)(ClO ₄)	1984	Mansuy ²¹
Cu	Cu(acac) ₂ , (Cu(NCMe) ₄)(PF ₆)	1991	Evans ²²
Pd	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , PdCl ₂	2001	Lobo ^{10a}
Ru	Ru(salen)(CO)	2003	Katsuki ^{11c}
Co	Co(TPP)	2005	Zhang ^{12b}
Rh	Rh ₂ (NHCOCF ₃) ₄	2006	Du Bois ^{8b}
Au	(Au(<i>t</i> -Bu ₃ tPy)) ₂ (OTf) ₂	2006	He ⁷

A partir del trabajo publicado a principios de los años 90 por Evans,²² han aumentado los sistemas descritos basados en cobre sobre la transferencia de nitrenos.²³ De especial importancia para esta Tesis Doctoral fue el desarrollado por Brookhart y colaboradores en 1993,²⁴ donde describieron el uso del complejo $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ (Tp^* = hidrottris(3,5-dimetil pirazolil)borato) como catalizador para reacciones de transferencia de nitrenos a diferentes sustratos insaturados, utilizando PhINTs como fuente de nitreno. Este sistema resultó ser muy efectivo no sólo para la aziridinación del estireno, para el cual se obtuvieron rendimientos cuantitativos, sino también para olefinas desactivadas como el 1-hexeno, donde se logró alcanzar rendimientos del 60 % (Esquema VII). Esta línea de trabajo fue desarrollada posteriormente por nuestro grupo de investigación.²⁵



Esquema VII. Aziridinación con complejos del tipo Tp^x .

A diferencia del cobre, los complejos de plata apenas han sido empleados para la transferencia de nitrenos. En 2003, He y colaboradores describieron el primer catalizador de plata para la aziridinación de olefinas usando PhINTs como fuente de nitreno: un complejo dinuclear de Ag (I) con ligandos tridentados basados en piridina (Figura III),⁶ ya que es conocido que este tipo de ligandos estabilizan los mayores estados de oxidación de la plata en presencia de oxidantes.²⁶

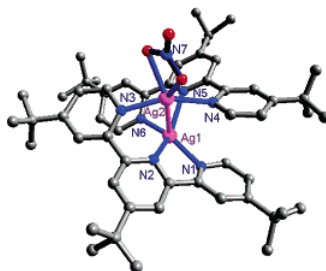


Figura III. Estructura molecular del complejo dinuclear de plata.

Los estudios cristalográficos demostraron la existencia de una fuerte interacción Ag-Ag. La estructura de este complejo de diplata (I) se asemeja al compuesto de dirodio (II), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, cuya capacidad catalítica en la aziridinación de olefinas y en otras reacciones de oxidación es conocida.⁸ También se comprobó que la generación *in situ* del complejo, es decir, mezclando estequiométricamente el ligando con una sal de plata (I), presentaba la misma actividad catalítica en la aziridinación de olefinas que el complejo aislado previamente.

Más tarde, este mismo grupo de investigación publicó también el primer ejemplo de la misma reacción con un complejo de oro, de nuevo, con ligandos basados en piridina.⁷

4- Fuentes de nitreno.

Como ya se ha mencionado en este Capítulo, el primer ejemplo de transferencia de nitreno a un sustrato insaturado fue descrito empleando una azida como fuente de nitreno.¹⁹ Sin embargo, en las reacciones de aziridinación de olefinas no está muy extendido el uso de azidas debido a que habitualmente es necesario el calentamiento de la mezcla de reacción para activar la azida, con lo que se favorecen las reacciones secundarias no deseadas.

La fuente de nitreno más empleada hasta el momento es el iminoiodonano $\text{PhI}=\text{NTs}$ (ver Figura II),²⁷ que se prepara en el laboratorio a

partir de TsNH_2 y PhI(OAc)_2 en medio básico, presentando como principal inconveniente la insolubilidad en la mayoría de disolventes orgánicos. También se conocen un número apreciable de derivados con esta composición $\text{PhI=NSO}_2\text{Ar}$, donde el grupo Ar contiene sustituyentes de diversa naturaleza.²⁸

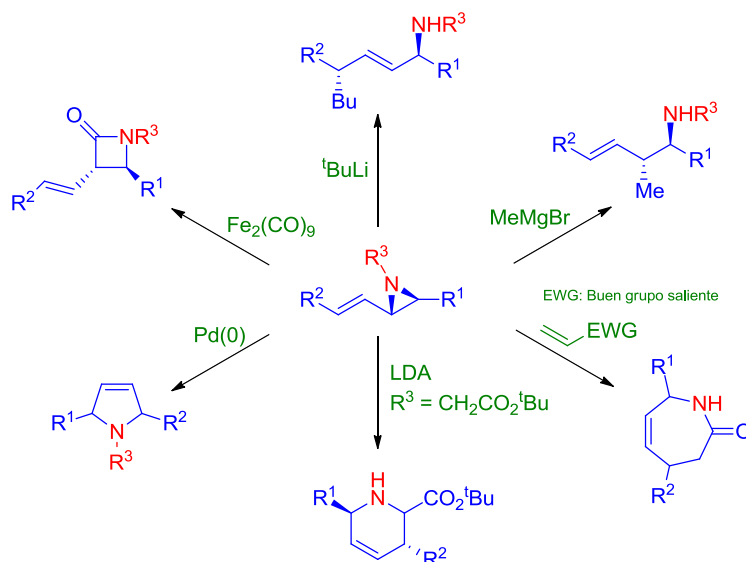
La preparación de los iminoiodonanos parece simple, al estar basada en un único paso, pero no está exenta de dificultades que disminuyen los rendimientos. La purificación de los sustratos es esencial para una reacción catalítica fiable. Sin embargo, la baja solubilidad de los mismos dificulta los procesos de aislamiento. Por ello, se han desarrollado métodos para la generación *in situ* de estas especies, mediante el concurso de una fuente de yodo (III) como PhI(OAc)_2 (o PhIO) y una amina RNH_2 . En este campo, hay que destacar los trabajos del grupo de Che con catalizadores de cobre²⁹ así como los de Du Bois con catalizadores de rodio.^{8b,30}

Por otro lado, Dauban y colaboradores han desarrollado una familia de compuestos orgánicos quirales, denominadas sulfonimidamidas, utilizadas para la transferencia de nitrenos generados *in situ*,³¹ mediante el uso de nuevos catalizadores de rodio, a sustratos saturados e insaturados.

Los procedimientos anteriores que usan como fuente de nitrenos iminoiodonanos aislados previamente, como el PhI=NTs y sus derivados, generan un equivalente de PhI por cada grupo NTs transferido, lo que proporciona un valor moderado de selectividad atómica para este tipo de procesos. Para evitarlo, se han utilizado fuentes alternativas de nitreno como la cloramina-T, una sal sódica de composición NaCINTs que al transferir el grupo NTs genera NaCl como único subproducto. De similares características es la bromamina-T, el derivado bromado del anterior. Ambas fuentes de nitreno han sido empleadas en reacciones de aziridinación de olefinas con buenos resultados (ver Figura II).³²

5- Vinil-aziridinas.

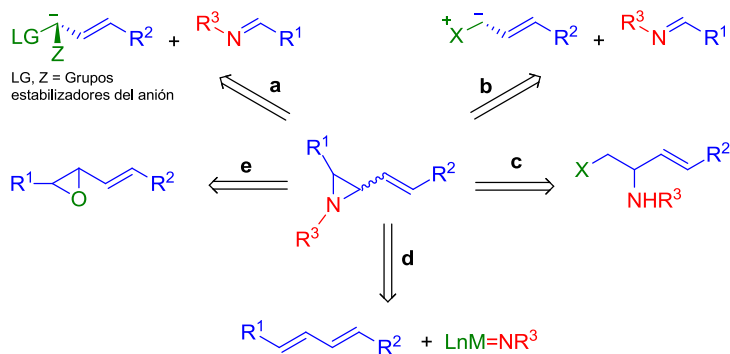
Las vinil-aziridinas constituyen un caso particular de aziridinas que contienen un doble enlace como sustituyente en alguno de los átomos de carbono del ciclo. Estas moléculas pueden dar lugar a una serie de transformaciones sintéticas de gran utilidad, actuando como intermedios de compuestos importantes desde el punto de vista sintético y biológico.³³ La apertura del anillo de las vinil-aziridinas puede ser realizada con distintos nucleófilos de manera regio y estereoselectiva, dando lugar a aminas funcionalizadas, entre ellas, como alil aminas,³⁴ homoalil aminas,³⁵ β -lactamas,³⁶ pirrolidinas,³⁷ piperidinas³⁸ y azepines³⁹ (Esquema VIII).



Esquema VIII. Aplicaciones sintéticas de las vinil aziridinas.

En general, las vinil-aziridinas se preparan mediante procedimientos estequiométricos basados en reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular. Así, la reacción de Darzens (Esquema IXa) es uno de los métodos más antiguos y más flexibles para la preparación de vinil-aziridinas.⁴⁰ Por otro lado, la reacción entre un iluro alílico e iminas o sulfoiminas⁴¹ proporciona un método fácil para la síntesis de vinil-aziridinas

de manera regioselectiva. (Esquema IXb). Ambos métodos conducen a la formación de *cis*-aziridinas, que es el isómero termodinámicamente más estable.⁴² Las *trans*-aziridinas se pueden obtener con elevada estereoselectividad por la ruta b controlando factores estéricos y cinéticos.^{41j} Otras vías de obtención de vinil-aziridinas se basan en la apertura de anillos de epóxidos de vinilo con azidas⁴³ o amoniaco⁴⁴ (Esquema IXe), a partir de 1,2-amino haluros (Esquema IXc)³ o por adición conjugada de nitrenos a dienos, aunque no se han obtenido buenos resultados en lo que se refiere a regio y estereoselectividad (Esquema IXd).^{11b,45,46}



Esquema IX. Métodos para sintetizar vinil-aziridinas.

A pesar del elevado número de sistemas descritos para la aziridinación de alquenos,^{47,48} en muy pocos de ellos se han utilizado alquenos conjugados como sustrato. Tan solo se conocen algunos complejos de cobre, manganeso o rutenio^{11b,46} como catalizadores para la formación de vinil-aziridinas mediante la aziridinación selectiva de uno de los dobles enlaces del dieno. Aún así, los métodos publicados suelen utilizar dienos simétricos y la selectividad obtenida, referida a la relación *cis/trans* (o *trans/cis*), es muy baja.

6- Mecanismo general para la transferencia de nitrenos a olefinas catalizada por complejos Tp^*M ($M= Cu$ y Ag).

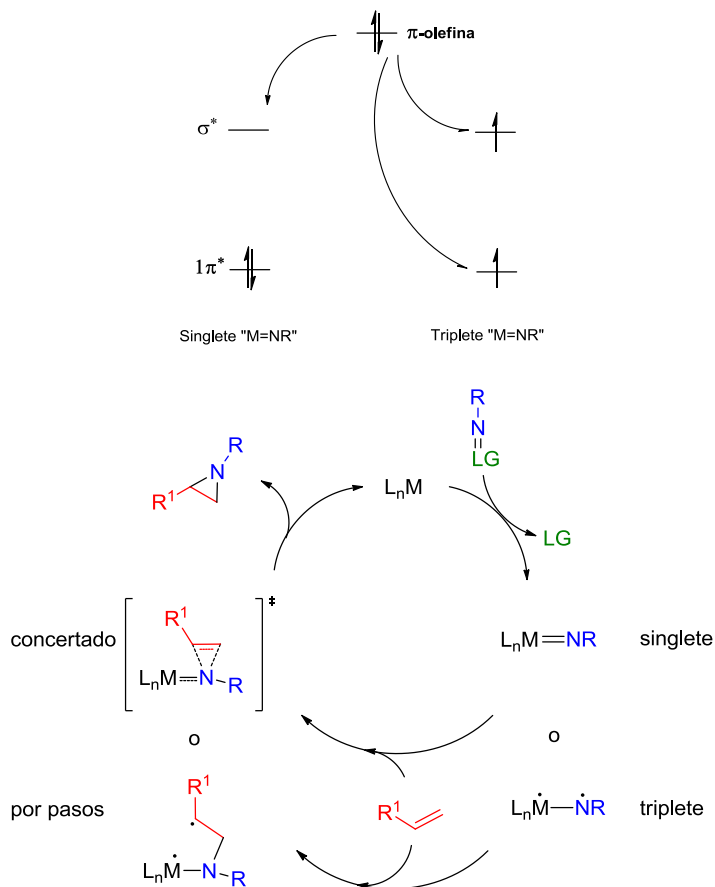
En las últimas décadas se han descrito muchos sistemas catalíticos para la reacción de transferencia de nitrenos a olefinas y sin embargo, aún existen incertidumbres sobre el mecanismo que rige esta transformación.^{47,48} En general, se ha propuesto que el intermedio activo para esta reacción química es un intermedio metal-nitreno "M-NR" de naturaleza electrófila, el cual reacciona con la olefina. Esta especie "M-NR" puede existir en dos posibles estados electrónicos, el estado singlete y el estado triplete. En el Esquema X (arriba) se muestran los orbitales HOMO y LUMO para ambos estados.

La especie triplete se asocia generalmente a un mecanismo de transferencia del nitreno por pasos, mientras que la ruta concertada es asociada como consecuencia de la actuación del nitreno en estado singlete (Esquema X, abajo). Ambas rutas han sido propuestas sobre la base de una serie de resultados experimentales donde la naturaleza de la especie intermedia nitrénica es la responsable de este comportamiento. Algunas de estas evidencias experimentales son:

a) Experimentos de competición con estirenos *p*-sustituídos (Esquema XIa). Si los datos obtenidos se ajustan de forma lineal a la ecuación de Hammett, se suele proponer que el mecanismo es de tipo concertado (ec. 1). Sin embargo, si la representación se ajusta a la ecuación de Hammett de doble parámetro, esto implica la presencia de radicales y el proceso será por etapas (ec. 2).

$$\log \frac{K_X}{K_H} = \rho\sigma \quad (1)$$

$$\log \frac{K_X}{K_H} = \rho^+ \sigma^+ + \rho^\bullet \sigma^\bullet \quad (2)$$

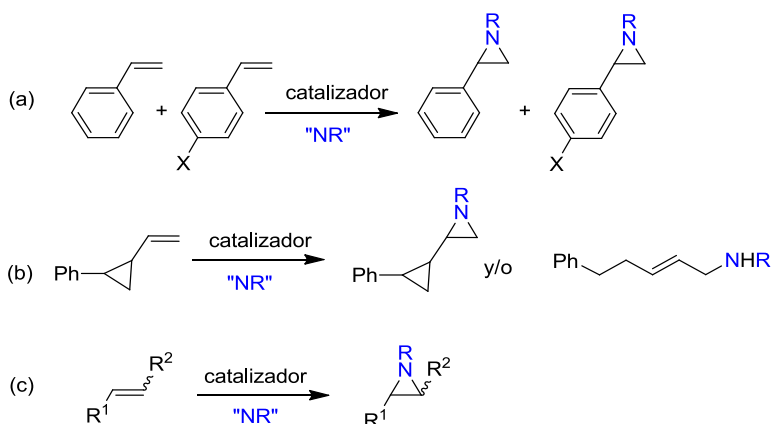


Esquema X. Arriba) Estados singlete y triplete del metalonitreno intermedio. Abajo) Resumen del mecanismo de las dos rutas para la y transferencia de nitrenos.

b) El uso de sustratos denominados *radical clock* (Esquema XIb) o la adición de inhibidores de radicales en la reacción, también han sido empleados como sondas para determinar la presencia, o no, de radicales en el transcurso de la reacción.

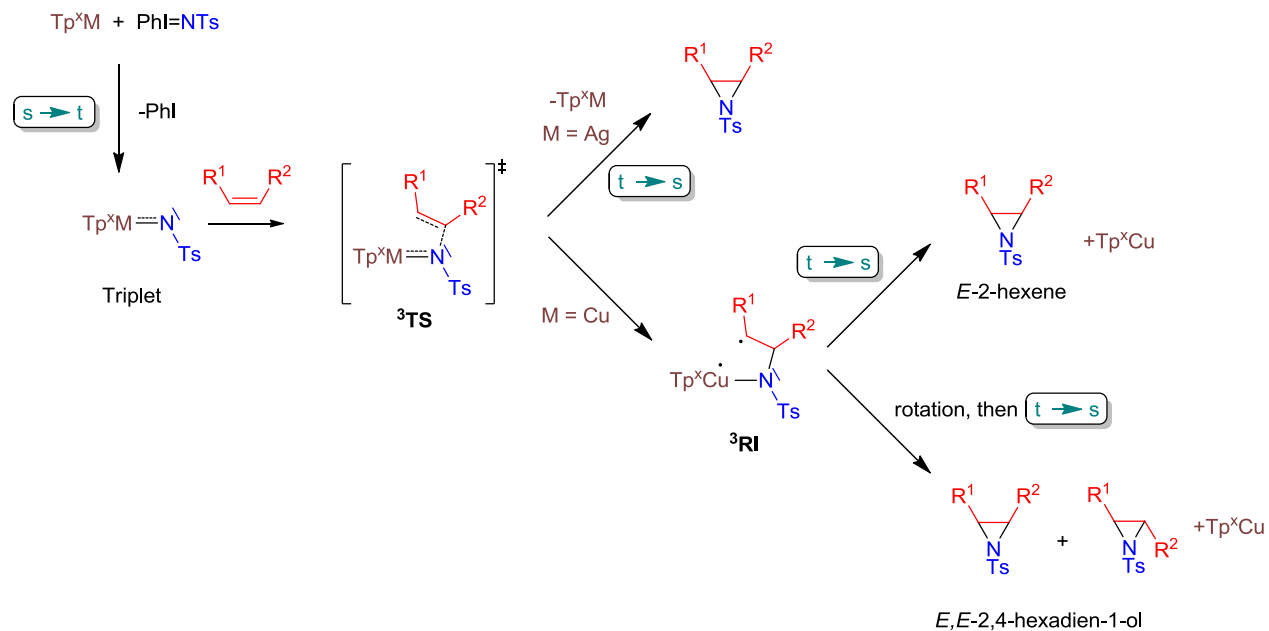
c) Otros experimentos realizados con gran frecuencia son aquellos donde la olefina de partida tiene una estereoquímica determinada (*Z* o *E*), de modo que determinando la estereoquímica del producto final, es posible estudiar la estereoespecificidad de la reacción (Esquema XIc). La retención de

la geometría inicial de la olefina apoya un mecanismo concertado, mientras que si se observa una cierta pérdida de estereoselectividad se propone que el mecanismo es por pasos.



Esquema XI. Pruebas mecanísticas.

Sobre la base de lo anterior, los grupos que trabajan en este campo suelen atribuir un mecanismo concertado a los sistemas que transcurran a partir de las especies de tipo singlete, mientras que las especies triplete originan mecanismos por pasos. Sin embargo, muy recientemente en nuestro grupo de investigación se ha propuesto un mecanismo para la reacción de aziridinación de olefinas catalizadas por complejos de cobre y plata,⁴⁹ donde participan las dos rutas singlete y triplete. En el esquema XII se sintetiza esta propuesta, realizada a partir de un conjunto de datos experimentales desarrollados en nuestro laboratorio junto con una serie de cálculos teóricos llevados a cabo por el grupo del Prof. Maseras.



Esquema XII. Propuesta mecánica para la transferencia de nitrenos a olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}$ y Ag).

La reacción de transferencia de nitrenos a olefinas comienza con la formación de un metalanitreno intermedio en estado triplete a partir de la reacción del complejo metálico ($Tp^X M$) con la fuente de nitreno ($PhI=NTs$). Esta especie metalonitrénica interacciona con la olefina a través de un estado de transición (3TS), dando lugar a la formación del primer enlace C-N. A partir de aquí, hay dos vías de reacción alternativas, dependiendo de si el metal es cobre o plata.

En el caso de la plata, y desde el punto de vista energético, la ruta triplete intercepta a la ruta singlete antes de la formación del intermedio 3RI , es decir, que el valor mínimo de energía del punto de cruce entre la ruta triplete y singlete (MECP) está por encima que la formación del intermedio RI en estado triplete, produciéndose por esta vía la vuelta al estado singlete. De este modo, se obtiene el producto de la aziridina con retención de la configuración con respecto a la olefina de origen, en un proceso que puede ser considerado como concertado.

Sin embargo, en el caso del catalizador de cobre se forma una especie radical intermedia en estado triplete 3RI , ya que en este caso, el MECP aparece más allá de la formación de este intermedio, que es el punto de partida para dos caminos competitivos que dependen del valor relativo del MECP y de la barrera de rotación a través del enlace C-C, y que en definitiva controlarán la estereoquímica de la reacción.

7- Esfingolípidos.

La estructura de la membrana celular está determinada por las características de sus componentes, fundamentalmente por los lípidos. Otros componentes importantes de la membrana celular son las proteínas, principales actores en las funciones celulares asociadas a la membrana, y los glúcidos. Sin embargo, la elevada diversidad de los lípidos, debido a la naturaleza química de la cadena hidrocarbonada, los diferentes estados en los que se pueden presentar (debido a propiedades fisicoquímicas como la

temperatura) y su organización espacial, hacen a los lípidos esenciales ya que proporcionan las propiedades físicas de las membranas.⁵⁰

Los esfingolípidos constituyen las membranas celulares en los mamíferos, plantas, hongos y en algunos organismos procariotas y virus.⁵¹ Además, junto con los glicerofosfolípidos y el colesterol, forman las balsas de lípidos^{52,53} que desempeñan funciones esenciales como componentes estructurales de la membrana celular,⁵⁴ y participan en procesos fisiológicos como la inflamación,⁵⁵ o en la respuesta inmune,⁵⁶ entre otros. Es por ello que los aspectos de las funciones fisiológicas y patológicas de las balsas de lípidos han sido muy estudiadas.⁵⁷

Los esfingolípidos están formados por una parte hidrofóbica denominada ceramida (Cer) y una cadena hidrofílica mono u oligosacárida que sobresale de la superficie de la membrana celular (Figura IV).⁵⁸

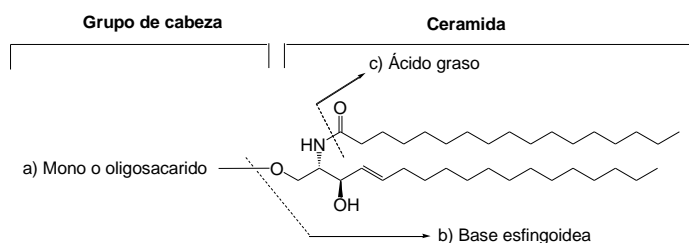


Figura IV. Estructura general de los esfingolípidos.

La ceramida (Figura Va) está constituida por un amino alcohol de cadena larga (base esfingoidea) unida a un ácido graso normalmente de 18 ó 20 átomos de carbonos, que a veces pueden ser hidroxilados. El esfingolípido más común de base esfingoidea, precisamente es conocido como esfingosina, es aquel que tiene *trans* el doble enlace de los carbonos C4-C5 con configuración *D-erythro* y una cadena de 18 ó 20 átomos de carbono (Figura Vb). Menos frecuente es la dihidroesfingosina (Figura Vc), que carece de dobles enlaces, y la fitoesfingosina (Figura Vd), que posee un grupo hidroxílico en el átomo de carbono C4.

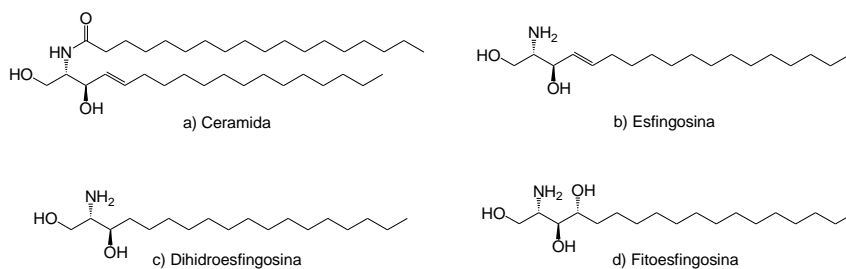


Figura V. Esfingolípidos de origen natural.

Son escasos los ejemplos descritos de catalizadores que aziridinen selectivamente uno de los dobles enlaces de dienoles para la formación de vinil-aziridinas. Aún así, los dienoles utilizados en estos casos suelen ser simétricos y la estereoselectividad obtenida (relación *cis/trans*) muy baja. Asimismo, la apertura selectiva de vinil-aziridinas conduce a 1,2-amino alcoholes que pueden ser importantes compuestos desde el punto de vista sintético y biológico, como es el caso de la (\pm)-esfingosina.

Objetivos

- ☞ *Desarrollo de un sistema catalítico selectivo para la síntesis de vinil-aziridinas a partir de dienoles.*
- ☞ *Apertura selectiva de vinil-aziridinas. Aplicación a la síntesis de (\pm)-esfingosina.*

II- Resultados y Discusión.

1- Aziridinación de dienoles catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).

2- Alcance del sistema catalítico.

3- Estudio mecanístico.

*4- Reacciones de apertura de vinil-aziridinas.
Aplicación a la síntesis de (\pm)-esfingosina.*

1- Aziridinación de dienos catalizada por complejos Tp^xM ($M = Ag$ y Cu).

Como se comentó en la Introducción de este Capítulo, Brookhart y colaboradores²⁴ descubrieron la capacidad catalítica del complejo $Tp^*Cu(C_2H_4)$ (hidrotris(3,5-dimetil-pirazolil)borato) en reacciones de aziridinación de alquenos, usando PhINTs como fuente de nitreno. Posteriormente, en nuestro grupo de investigación se realizó un estudio con una serie de complejos Tp^xCu (Figura 1) para reacciones de transferencia de nitrenos a olefinas,²⁵ con ligandos trispirazoliborato que contenían una gran variedad de sustituyentes en los anillos de pirazol,⁵⁹ aportando diferentes propiedades estéricas y electrónicas en los complejos. De este modo se estudió la influencia de los sustituyentes de los anillos de pirazol para este tipo de transformaciones.⁶⁰

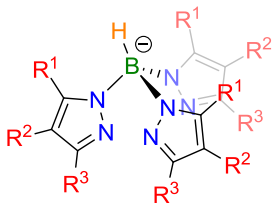
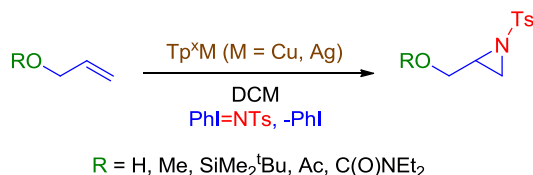
	Tp^x	R^1	R^2	R^3
	Tp^*	Me	H	Me
	Tp^{Br3}	Br	Br	Br
	$Tp^{*,Br}$	Me	Br	Me
	$Tp^{Ph,4Et}$	H	Et	Ph
	$Tp^{Br,pClPh,Br}$	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Br	Br

Figura 1. Ligandos Tp^x .

A partir de ello, se propuso desarrollar un sistema basado en complejos del tipo Tp^xM ($M = Cu, Ag$) capaz de inducir la formación de vinil-aziridinas, bajo las siguientes premisas: (a) tolerancia a otros grupos funcionales, (b) uso de dienos no simétricos, (c) control de la regioselectividad y (d) control de la estereoselectividad (para obtener *cis* o *trans* vinil-aziridinas, exclusivamente).

Teniendo en cuenta la importancia de los β-amino alcoholes en los compuestos biológicos y sintéticos, comenzamos la aziridinación del alcohol alílico con diferentes grupos protectores, con el objetivo de conocer la influencia del grupo OH en el proceso de aziridinación (Esquema 1).

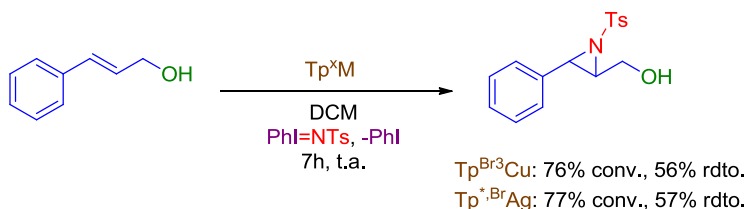


Esquema 1. Reacción de aziridinación catalizada por Tp^xM del alcohol alílico y derivados.

En primer lugar, se optimizaron las condiciones de reacción con alcohol alílico. De la Figura 1, los catalizadores que alcanzaron los mejores resultados fueron el $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y el $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$, obteniéndose respectivamente un rendimiento aislado de 68% y 65%. A pesar de ser rendimientos moderados, no existe ningún precedente bibliográfico que describa la aziridinación del alcohol alílico por adición de nitrenos. Las reacciones se llevaron a cabo con una carga de catalizador de 5% mol (0.0125 mmol) y una relación $[\text{PhINTs}]:[\text{alcohol alílico}] = 1:1.5$, en 5 mL de diclorometano. El PhINTs se añadió en 4 porciones durante 4h y después se dejó agitar 3h más. La reacción también se llevó a cabo con el alcohol alílico con diferentes grupos protectores del -OH, tales como metil, bencil, silil éter, acetil y carbamato. En ningún caso se mejoró el resultado obtenido con alcohol alílico.

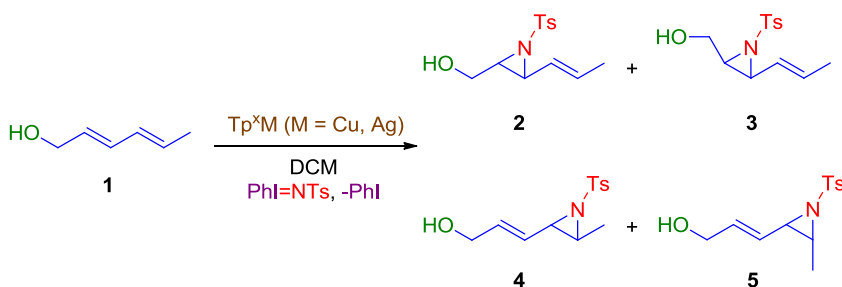
También se empleó como sustrato el 3-fenil-2-propen-1-ol, un derivado del alcohol alílico, en presencia de los catalizadores $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$. Este sustrato reaccionó con PhINTs (Esquema 2), bajo las condiciones optimizadas, obteniéndose la aziridina correspondiente con un rendimiento del 56% utilizando $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$, y del 57% usando $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$. Aunque se consiguieron mayores conversiones en relación al alcohol de partida (76% y 77%, respectivamente), en ambos casos se detectó el producto correspondiente de la oxidación del alcohol (cinamaldehido) entorno a un

20%. La configuración *trans* del alqueno de partida se mantuvo para obtener exclusivamente la aziridina *trans* derivada con una excelente estereoselectividad (>98%). La preparación de los compuestos análogos a dicha aziridina suele realizarse por el método de epoxidación de Sharpless seguido de una apertura del anillo hacia el 1,2-aminodiol, para después ciclar obteniéndose la aziridina correspondiente.⁶¹



Esquema 2. Aziridinación de 3-fenil-2-propen-1-ol.

Una vez comprobada la capacidad catalítica de los complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) hacia la aziridinación de olefinas que presenten grupos hidroxilos, se decidió aplicar la misma metodología para dienoles no simétricos. Para comenzar, se seleccionó al *trans*, *trans*-2,4-hexadien-1-ol (**1**) como sustrato tipo. La reacción de **1** con PhINTs, en presencia del catalizador apropiado Tp^xM , puede dar lugar a la formación de cuatro productos (Esquema 3), dos regioisómeros, y de cada uno de estos dos, sendos productos con geometría *cis* o *trans*. Las aziridinas **2** y **3** se formarían por la adición de un nitreno al doble enlace vecino al grupo hidroxilo, mientras que las aziridinas **4** y **5** resultarían de la aziridinación del doble enlace más cercano al grupo metilo.



Esquema 3. Posibles productos derivados de la aziridinación de **1** en presencia de Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

En una primera serie de experimentos se utilizaron un grupo de complejos de cobre y plata con diferentes ligandos hidrotrospirazolilborato para aziridinar el dieno modelo **1**, usando PhINTs como fuente de nitreno. Los resultados se muestran en la Tabla 1. En ningún caso pudieron observarse productos de diaziridinación ni derivados de la reacción con el OH. Los complejos de cobre $\text{Tp}^{\text{Ph,4Et}}\text{Cu}$ (Tabla 1, Entrada 1), $\text{Tp}^{\text{Br,pCl-Ph,Br}}\text{Cu}$ (Tabla 1, Entrada 2) y Tp^*Cu (Tabla 1, Entrada 3) presentaron menor actividad para la aziridinación del alcohol **1** que el $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ (Tabla 1, Entrada 4), con el cual se obtuvo la aziridina derivada de modo cuantitativo, mejorando los resultados mostrados de este catalizador para el alcohol alílico. Además de las conversiones cuantitativas, la formación de una de las aziridinas se produjo de manera selectiva (**2+3**). La regioselectividad hacia la aziridina interna fue alta en todos los casos (**(2+3):(4+5)** = 81/86:19/14). Desafortunadamente, los complejos de cobre inducen cierto grado de inversión de la configuración de la olefina *E* inicial, conduciendo hacia mezclas finales de *trans:cis* en el intervalo de 1:1 a 2:1. Los cuatro complejos de cobre que se probaron para dicha reacción formaron aziridinas en el rango de 60-99% (basado en el PhINTs inicial).

De modo sorprendente, para el caso de los experimentos realizados con complejos de plata con ligandos $\text{Tp}^{*\text{Br}}$ y Tp^* , bajo las mismas condiciones que los experimentos realizados con complejos de cobre, se observó que sólo dieron lugar a la formación de la *trans* aziridina **2** con conversiones casi cuantitativas y excelentes regioselectividades (Tabla 1, Entrada 5 y 6).

Sin embargo, al contrario de lo que se podría esperar debido a los resultados obtenidos con los complejos de cobre, al utilizar el complejo de plata con el ligando Tp^{Br^3} se obtuvo muy baja conversión hacia la formación de aziridina (Tabla 1, Entrada 7).

Un incremento en la carga del catalizador $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ (hasta el 7.5%) no provocó cambio alguno en la reacción, obteniéndose las mismas regioselectividades y estereoselectividades (Tabla 1, Entrada 8). Al bajar la carga del catalizador al 1.25% se obtuvieron los mismos resultados (Tabla 1,

Entrada 9). El excelente funcionamiento del catalizador $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ permite disminuir la carga de catalizador hasta el 0.5% sin perder actividad (Tabla 1, Entrada 10), pero al disminuir la carga de catalizador hasta 0.1% la conversión bajó hasta el 80% (Tabla 1, Entrada 11). Todos estos resultados se llevaron a cabo empleando un pequeño exceso de dieno respecto al PhINTs en una relación PhINTs:dieno de 1:1.5. Cabe destacar que en condiciones estequiométricas de PhINTs y dieno, se consiguió bajar la carga de catalizador hasta el 0.5% formándose la aziridina de modo cuantitativo, con una mezcla de 9:1 entre los regioisómeros (2:4) y una completa retención de la estereoquímica (Tabla 1, Entrada 12). El hecho de trabajar en condiciones de

Tabla 1. Aziridinación de *E,E*-2,4-hexadien-1-ol (1) con Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) usando PhINTs como fuente de nitreno.^a

Ent.	Cat.	Conv. ^b (%)	Regioesel. ^b (2+3):(4+5)	Ratio ^b 2:3
1	$\text{Tp}^{\text{Ph},4\text{Et}}\text{Cu}$	60	83:17	60:40
2	$\text{Tp}^{\text{Br},p\text{Cl-Ph},\text{Br}}\text{Cu}$	80	81:19	51:49
3	Tp^*Cu	67	82:18	66:34
4	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$	>99	86:14	66:34
5	Tp^*Ag	>95	90:10	>98:<2 ^c
6	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$	>99	90:10	>98:<2 ^c
7	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}$	<5	--	--
8	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}^{\text{d}}$	>99	90:10	>98:<2 ^c
9	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}^{\text{d}}$	>99	88:12	>98:<2 ^c
10	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}^{\text{d}}$	>99	89:11	>98:<2 ^c
11	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}^{\text{d}}$	80	89:11	>98:<2 ^c
12	$\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}^{\text{d,e}}$	>99	88:12	>98:<2 ^c

^a[Cat]:[PhINTs]:[1] = 1:20:30, para 0.0125 mmol de catalizador, 5% mol carga de catalizador, tiempo de reacción 8h, temperatura ambiente. El porcentaje de aziridina no convertida hasta el 100% del PhINTs inicial es TsNH_2 . ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cNo se detectó el isómero *cis*. ^dCarga de catalizador de 7.25%, 1.25%, 0.5%, 0.1 y 0.5% respectivamente para las entradas (8-12). ^e[1]:PhINTs = 1:1.

reacción estequiométrica resulta muy importante, principalmente, para cuando hay que utilizar sustratos insaturados más elaborados.

La reacción de aziridinación de **1** fue estudiada a lo largo del tiempo, siendo los dos catalizadores más activos, el $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$, sin observarse variación de la regio- y estereoselectividad. También se estudió el efecto de la temperatura en la reacción sin obtener cambios significativos en la regio- y estereoselectividad. Para ello se llevaron a cabo reacciones a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, aunque la conversión bajó a 85% y 45%, respectivamente, aumentando el tiempo de reacción hasta las 12h.

Por otro lado, se hizo reaccionar el sustrato **1** con otras fuentes de nitrenos (Figura 2). Así, utilizando PhINNs (N-(*p*-nitrofenilsulfonil)-feniliodonano) en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ se consiguieron los productos de aziridinación con conversiones de 67% y 75%, respectivamente. La regioselectividad se mantuvo similar a la observada en el caso de emplear PhINTs (N-(*p*-tolilsulfonil)-feniliodonano) como fuente de nitreno, consiguiéndose aziridinar mayoritariamente el doble enlace vecino al grupo hidroxilo (85/90:15/10). Respecto a la estereoselectividad con el catalizador

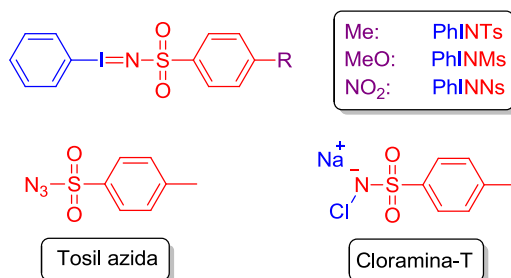


Figura 2. Fuentes de nitrenos.

$\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ no hubo grandes diferencias respecto a la reacción con PhINTs, en cambio, con el catalizador de plata $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ se detectó la *cis* aziridina, obteniéndose una relación *trans:cis* de la aziridina mayoritaria de 76:24, para ambos casos. Con la fuente de nitreno PhINMs (N-(*p*-metoxifenilsulfonil)-feniliodonano) no se pudieron obtener las aziridinas deseadas debido, posiblemente, a la elevada reactividad de este iminoiodonano. Por último, en

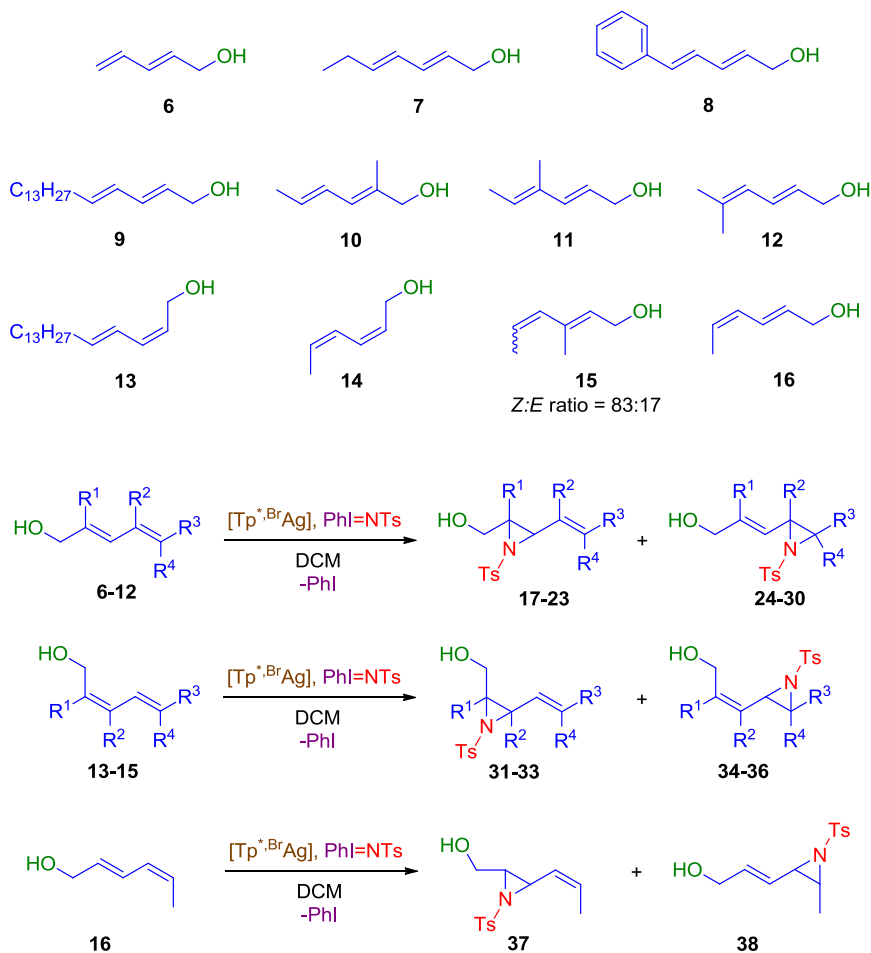
el caso de cloramina-T y tosil azida como fuente de nitrenos en las mismas condiciones, no se observó la aziridinación del dienol **1**.

2- Alcance del sistema catalítico.

Para comprobar la versatilidad de este sistema catalítico se estudiaron una serie de sustratos derivados del 2,4-hexadien-1-ol (**6-16**) en presencia del catalizador $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$. Para ello se seleccionaron sustratos con las siguientes características: a) dienoles de configuración (2*E*,4*E*) con diferentes sustituyentes en la posición ω (**6-9**), b) con diferentes sustituyentes en los dobles enlaces (**10-12**), y c) dienoles de configuración (2*Z*,4*E*) (**13** y **15**), (2*Z*,4*Z*) (**14**) y (2*E*,4*Z*) (**16**), los cuales completan todas las posibles combinaciones de configuración de los dobles enlaces conjugados (Esquema 4).

Como se muestra en la Tabla 2, en todos los casos el PhINTs inicial fue convertido en mezclas de aziridinas de manera cuantitativa. El comportamiento previo observado para el 2,4-(*E,E*)-hexadiene-1-ol ha sido extendido para esta serie de dienoles (**6-16**). En todos los casos la reacción fue altamente regioselectiva hacia la aziridinación del doble enlace vecino al grupo hidroxilo (82/87:18/13), incluso para los sustratos sustituidos en los carbonos C2 o C3 (Tabla 2, Entrada 5 y 15) o para aquel que posee el doble enlace vecino al grupo hidroxilo *E* y el más alejado *Z* (Tabla 2, Entrada 11), a pesar de que es conocido que los *Z*-alquenos son más reactivos que sus correspondientes *E*-diastereoisómeros,⁶² La excepción se produjo en aquellos alquenos donde la posición C4 o C5 estaba sustituida (Tabla 2, Entradas 6 y 7), observándose una mezcla de varios productos en el crudo de reacción, si bien el material de partida se consumió completamente.

También se observó retención de la configuración en todos los dienos estudiados. Así, los dienos (2*E*,4*E*) (Tabla 2, Entradas 1-4), (2*Z*,4*E*) (Tabla 2, Entradas 8 y 10), (2*Z*,4*Z*) (Tabla 2, Entrada 9) y (2*E*,4*Z*) (Tabla 2, Entrada 11) fueron convertidos en la aziridina correspondiente manteniéndose la



Esquema 4. Dienoles 6-16 probados en la reacción de transferencia de nitrenos usando $Tp^{*},BrAg$ como catalizador.

geometría inicial de la olefina en la aziridina final, es decir, el doble enlace *E* o *Z* fue estereoespecíficamente transformado en su respectiva aziridina *E* o *Z*. Cabe destacar que al hacer reaccionar los dienos con configuración de sus dobles enlaces (2*E*,4*Z*) **13** y **14** con el catalizador de cobre $Tp^{Br3}Cu$ no se produjo inversión de la configuración, obteniéndose exclusivamente el isómero *cis* de la aziridina. Esto muestra una diferencia importante entre alquenos *Z* y *E* con el catalizador de cobre que puede ser explicado por el

hecho de que el proceso esté controlado termodinámicamente y se forme el producto más estable, la *cis*-vinil-aziridina.^{41,42}

Tabla 2. Aziridinación de los dienoles **6-16** usando el $Tp^{*Br}Ag$ como catalizador.^a

Ent.	Dienol	Conv. ^b (%)	Regioselect. ^b (%)	Ratio ^{b,c} <i>trans:cis</i>
1	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H (6)	>99	17/24 , 88:12	>98:<2
2	R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Et (7)	>99	18/25 , 85:15	>98:<2
3	R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Ph (8)	>99	19/36 , 86:14	>98:<2
4	R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = C ₁₃ H ₂₇ (9)	>99	20/27 , 86:14	>98:<2
5	R ¹ = R ³ = Me, R ² = R ⁴ = H (10)	>99	21/28 , 86:14	>98:<2
6	R ¹ = R ⁴ = H, R ² = R ³ = Me (11)	>99 ^d	22/29 , --	n.d.
7	R ¹ = R ² = H, R ³ = R ⁴ = Me (12)	>99 ^d	22/29 , --	n.d.
8	R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = C ₁₃ H ₂₇ (13)	>99	31/34 , 86:14	<2:>98
9	R ¹ = R ² = R ³ = H, R ⁴ = Me (14)	>99	32/35 , 87:13	<2:>98
10	R ¹ = R ³ = H, R ² = R ⁴ = Me (15)	>99	33/36 , 86:14	<2:>98
11	16	>99 ^d	37/38 , 72:38	>98:<2

^a[cat]:[PhINTs]:[**6-12**] = 1:40:60, para 0.0125 mmol de catalizador, 2.5 mol% de carga de catalizador, tiempo de reacción 8h, temperatura ambiente. El porcentaje de aziridina no convertida hasta el 100% del PhINTs inicial es TsNH₂. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cNo se detectó el menor de los isómeros. ^dSe observó por RMN ¹H una mezcla compleja.

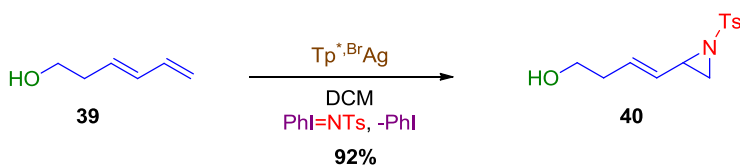
3- Estudio mecanístico.

3.1- Importancia de la presencia del grupo hidroxilo y de la conjugación de los dobles enlaces.

Los resultados anteriores corresponden a dienoles conjugados, en los que el hidroxilo ocupa la posición alílica con respecto a uno de los dobles enlaces. Por lo tanto, para ampliar el presente estudio se emplearon sustratos

donde el dienol fuese homoalílico o bien los dobles enlaces no estuvieran conjugados.

Cuando el dienol **39** fue tratado con PhINTs en presencia de $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ como catalizador, se obtuvo el compuesto **40** aziridinándose preferentemente el doble enlace terminal con conversión alta (92%) y muy buena regioselectividad (>98:<2) (Esquema 5). De este resultado, parece claro que la pérdida de la posición alílica relativa del OH con respecto a los dobles enlaces afecta dramáticamente al resultado de la reacción.



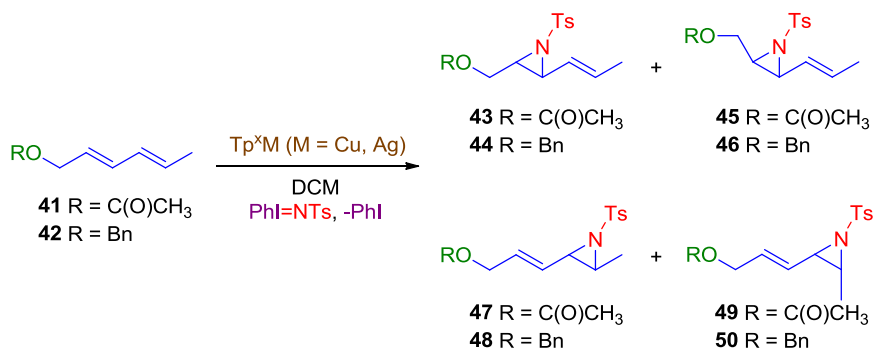
Esquema 5. Aziridinación del alcohol homoalílico **39**.

Para comprobar el efecto del grupo hidroxilo en el control de la regioselectividad, se protegió el grupo OH del dieno conjugado *trans*, *trans*-2,4-hexadien-1-ol (**1**) con los grupos acetil éster (**41**) y bencilo (**42**). Los sustratos **41** y **42** se hicieron reaccionar en presencia de la fuente de nitreno PhINTs y los catalizadores de cobre y de plata más eficientes (Tabla 3). Como se muestra en la Tabla 3, las conversiones y regioselectividades disminuyeron para ambos metales en comparación con el dienol **1**. Sin embargo, el catalizador de plata mantuvo una excelente estereoselectividad obteniéndose únicamente *trans* aziridinas.

Atkinson y colaboradores⁶³ publicaron que la aziridinación, en condiciones estequiométricas, de alcoholes alílicos con 3-acetoxiamino-2-etilquinazolin-4(3H)-ona, tiene lugar de manera selectiva debido a la formación de puentes de hidrógeno con el grupo OH que hace dirigir al doble enlace vecino el átomo de nitrógeno (Esquema 6a). Sobre la base de los estudios mencionados, puede proponerse que en la reacción de aziridinación catalizada por cobre o plata también existe un importante efecto director del grupo hidroxilo del sustrato en cuanto a la regioselectividad de la reacción. La

interacción entre el grupo OH y el sulfonilo de la fuente de nitreno favorecería la transferencia de nitrenos al doble enlace próximo al grupo hidroxilo (Esquema 6b).

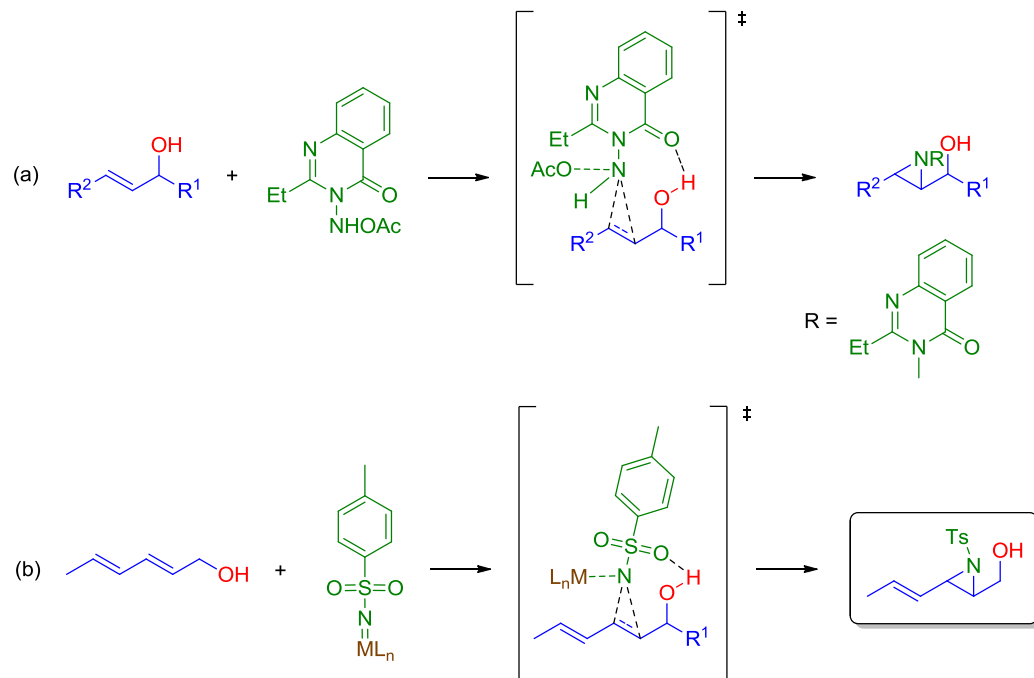
Tabla 3. Conversiones y selectividades de la reacción de aziridinación de **41** y **42** con catalizadores Tp^xM y usando PhINTs como fuente de nitreno.^a



Ent.	Cat.	Sustrato	Conv. ^b (%)	Regio. ^b (%)	Ratio ^b <i>trans:cis</i>
1	$Tp^{Br^3}Cu$	41	77	78:22 ^c	62:38 ^e
2	$Tp^{*,Br}Ag$	41	78	56:44 ^c	>98:<2 ^{e,f}
3	$Tp^{Br^3}Cu$	42	80	65:35 ^d	58:42 ^g
4	$Tp^{*,Br}Ag$	42	66	60:40 ^d	>98:<2 ^{f,g}

^a[cat]:[PhINTs]:[alqueno] = 1:20:20, para 0.0125 mmol de catalizador, 5 mol% de carga de catalizador, tiempo de reacción 8h, temperatura ambiente. El porcentaje de aziridina no convertida hasta el 100% del PhINTs inicial es TsNH₂. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cComo (**43+45**):(**47+49**). ^dComo (**44+46**):(**48+50**). ^eComo **43:45**. ^fNo se detectó el isómero *cis*. ^gComo **44:46**.

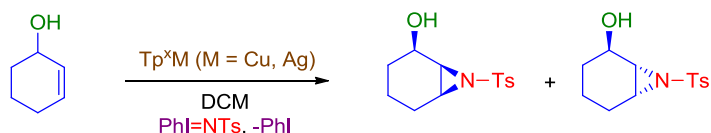
Con el objeto de encontrar información adicional acerca del efecto del grupo hidroxilo, se probó la reacción de aziridinación del sustrato 2-ciclohexenol usando como catalizadores $Tp^{Br^3}Cu$ y $Tp^{*,Br}Ag$ (Esquema 7). Aunque en ambos casos se obtuvieron conversiones bajas, se pudo observar por RMN de ¹H que las relaciones de los diastereoisómeros *syn:anti* fueron de 89:11 y >98:<2 para $Tp^{Br^3}Cu$ y $Tp^{*,Br}Ag$, respectivamente. Este resultado



Esquema 6. Efecto director del grupo OH en la reacción de aziridinación. (a) Intermedio propuesto por Atkinson et al.

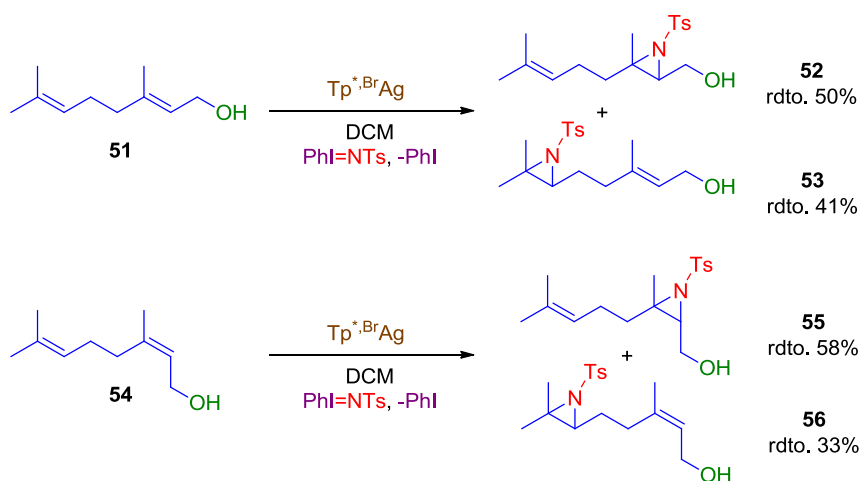
(b) Posible explicación relacionada en el caso de la reacción catalizada por metales de transición.

también apoya el efecto director que posee el grupo hidroxilo en las reacciones de aziridinación de dienoles.



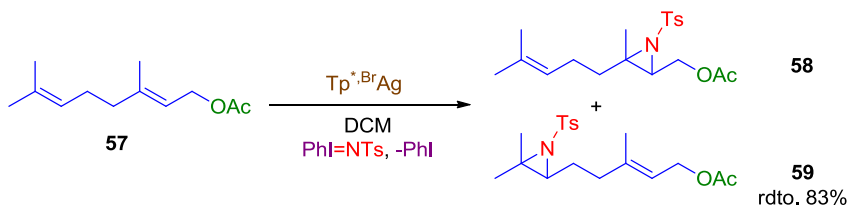
Esquema 7. Reacción de aziridinación de 2-ciclohexenol.

El efecto de la conjugación de los dobles enlaces fue evaluado usando los dienos geraniol (**51**) y nerol (**54**) como materiales de partida, los cuales se diferencian entre sí solamente en la estereoquímica del doble enlace próximo al grupo hidroxilo ((*2E,6E*) o (*2Z,6E*), respectivamente) (Esquema 8). Usando el $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ como catalizador y PhINTs como fuente de nitreno, se consiguieron aziridinar el geraniol (**51**) y el nerol (**54**) con conversiones cuantitativas y una completa retención de la configuración. La regioselectividad disminuye en ambos casos en comparación con los dienos conjugados con propiedades estéricas y/o electrónicas similares mostrados en el Esquema 4. La aziridinación del geraniol fue llevada a cabo a diferentes temperaturas, 35 °C, 0 °C y -20 °C, obteniéndose los mismos resultados comentados en todos los casos, si bien se hizo necesario aumentar el tiempo de reacción.



Esquema 8. Aziridinación de los dienoles **51** y **54**.

Por otra parte, el uso del derivado del geraniol protegido **57** conduce a la formación mayoritaria de la aziridina **59** de modo cuantitativo y con retención de la configuración (Esquema 9).



Esquema 9. Aziridinación del dieno no conjugado **57**.

Todos los resultados mostrados en esta sección indican que la aziridinación de dienoles de manera selectiva parece estar favorecida por la presencia del grupo OH en la posición alílica. En el caso del catalizador de plata, la aziridinación se produce mediante la completa retención de la configuración, mientras que con el catalizador de cobre se observa un cierto grado de inversión de la configuración en función de la naturaleza de los dobles enlaces.

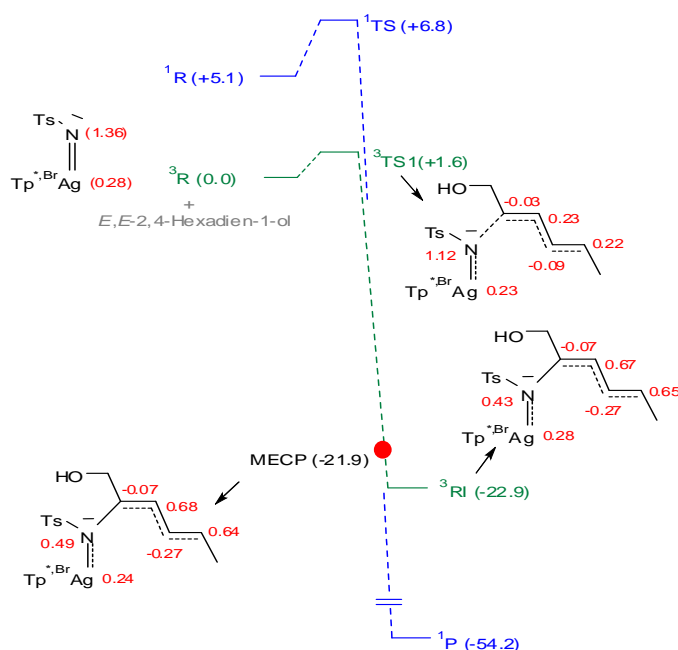
3.2- Estudios computacionales sobre el origen de la selectividad.

Con objeto de proporcionar información adicional que explique la regioselectividad observada en estas reacciones de aziridinación de dienoles, se han llevado a cabo una serie de cálculos del tipo DFT sobre la reacción del *E,E*-2,4-hexadien-1-ol y Tp^*BrAg como catalizador. Estos estudios computacionales han sido realizados por el grupo del Prof. Maseras del Instituto Catalán de Investigaciones Químicas.

Los datos experimentales comentados en el apartado anterior arrojan un valor de regioselectividad de 90:10 favoreciendo la aziridina originada como consecuencia de la adición de la unidad nitrénica al doble enlace próximo al grupo hidroxilo. Se ha analizado en primer lugar el perfil de energía global de la reacción entre el intermedio de plata-nitreno y el dieno.

Los resultados encontrados son muy similares a los ya descritos por el mismo sistema catalítico con olefinas más simples,⁴⁹ y que ha sido brevemente descrito en la Introducción de este capítulo.

La formación del primer enlace carbono-nitrógeno procede a partir de la especie metalonitrénica en estado triplete ($^3\mathbf{R}$) a través de un estado de transición ($^3\mathbf{TS}$) que está tan sólo 1.6 kcal/mol por encima de aquél (Esquema 10). La ruta singlete (de capa cerrada) presenta mayores valores de la energía no sólo del nitreno de plata inicial ($^1\mathbf{R}$, 5.1 kcal/mol por encima de $^3\mathbf{R}$), sino también en lo que a la barrera se refiere (5.2 kcal/mol de diferencia entre $^3\mathbf{TS}$ y $^1\mathbf{TS}$). Sin embargo, con posterioridad a $^3\mathbf{TS}$ existe un Punto de Cruce de Energía Mínima (MECP por sus siglas en inglés de Minimum Energy Crossing Point) entre los caminos de reacción singlete y triplete. De esta manera se origina la formación del producto **2** con completa retención de la geometría de la olefina, ya que no se alcanza la formación del intermedio $^3\mathbf{R}$ que pudiera conducir, con posterioridad, a una cierta modificación de dicha



Esquema 10. Caminos de reacción calculados para la aziridinación de *E,E*-2,4-hexadien-1-ol catalizada por Tp^*BrAg .

geometría. De estos datos se infiere que la estereoquímica de la reacción, entendida como la variación de la geometría *E/Z* de la olefina al convertirse en la aziridina *trans:cis* va a tener lugar en cualquier caso ya que no se alcanza el mencionado intermedio $^3\mathbf{R}$ y la reacción transcurre tras el MECP por la ruta singlete.

La variación de la regioselectividad, es decir, de la aziridinación preferente de uno u otro de los dos dobles enlaces del 2,4-hexadien-1-ol debe decidirse en el estado de transición $^3\mathbf{TS}$. La Figura 3 muestra los dos conformeros más estables de este estado de transición. En ambos casos se

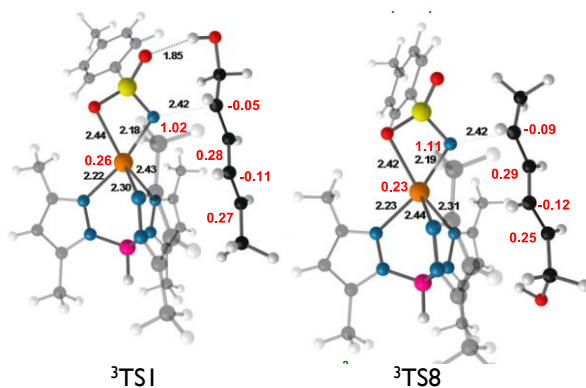
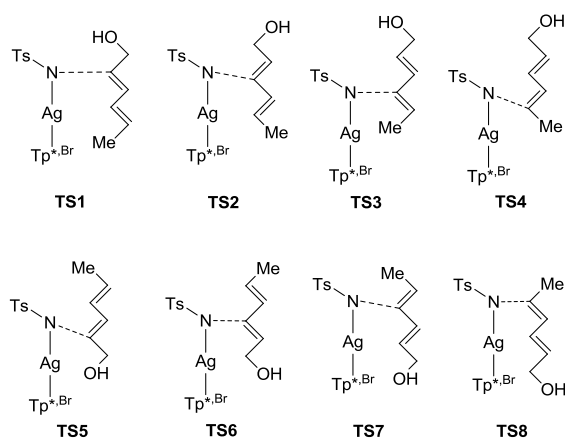


Figura 3. Los dos estados de transición más estables en la reacción de de *E,E*-2,4-hexadien-1-ol catalizada por $Tp^{*,Br}Ag$.

observa como el dieno se aloja de manera paralela al ligando $Tp^{*,Br}$. La única diferencia estriba en la posición de los grupos hidroxilo y metilo terminales del dieno. Recuérdese que en este estado de transición sólo se forma un enlace carbono-nitrógeno, ya que el segundo se formará una vez alcanzado el MECP a lo largo de la ruta singlete. En realidad, hay ocho posibles conformeros (Esquema 11) para este estado de transición, ya que son cuatro los posibles carbonos (de los dos dobles enlaces) que interaccionan con el nitrógeno nítrénico, y la cadena puede, en cada caso, ubicarse en dos orientaciones distintas al no ser simétrica (grupos OH y Me terminales).



Esquema 11. Posibles conforméromos considerados para calcular la geometría del estado de transición de la reacción de aziridinación de *E,E*-2,4-hexadien-1-ol catalizada por $Tp^{*,Br}Ag$.

A partir de las geometrías anteriores se calculan las energías relativas de los mismos y su contribución a la formación del producto final. Esos cálculos aparecen en la Tabla 4, y muestran como únicamente ³TS1 y ³TS8 contribuyen de manera significativa a la formación de los dos isómeros observados experimentalmente. Así, los cálculos predicen una distribución de productos 81:19, que está en bastante buen acuerdo con los valores experimentales de 90:10.

Finalmente, cabe destacar el que parece el factor decisivo en el control de la regioselectividad: la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo OH del dienol y uno de los oxígenos del grupo tosilo. Es precisamente esta interacción la que favorece la formación de ³TS1 y la correspondiente aziridinación preferente del doble enlace cercano a este grupo hidroxilo.

Tabla 4. Energías relativas de los posibles estados de transición de la reacción de aziridinación de *E,E*-2,4-hexadien-1-ol catalizada por $Tp^{*Br}Ag$.

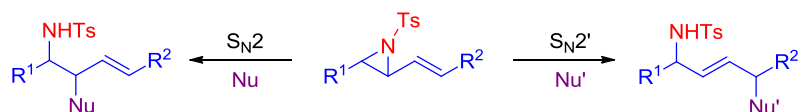
	Energía(kcal mol ⁻¹)	Participación (%)
³ TS1	1.6	80.1
³ TS2	9.6	0.0
³ TS3	12.8	0.0
³ TS4	5.7	0.1
³ TS5	4.4	0.7
³ TS6	6.9	0.0
³ TS7	5.0	0.3
³ TS8	2.5	18.9

4- Reacciones de apertura de vinil-aziridinas. Aplicación a la síntesis de (±)-esfingosina.

La reacción de apertura selectiva de aziridinas sustituidas es una importante herramienta para la preparación de una gran variedad de compuestos biológicos de interés.^{1f,3,64} Habitualmente, los anillos de aziridinas se abren usando ácidos de Lewis como el $Cu(OTf)_2$, $CeCl_3$, $LiClO_4$, $ZnCl_2$, $Sn(OTf)_2$ o $BF_3 \cdot OEt_2$.⁶⁵ Existe una gran cantidad de nucleófilos que conducen hacia aminas β-sustituidas, si bien estas reacciones se encuentran muy influenciadas por la naturaleza electrofílica de los heterociclos.^{1f} Los nucleófilos más utilizados para este tipo de aperturas son N_3 , ROH, RSH, aminas y haluros, estando muy limitado el uso de aquellos nucleófilos de base de carbono.⁶⁶

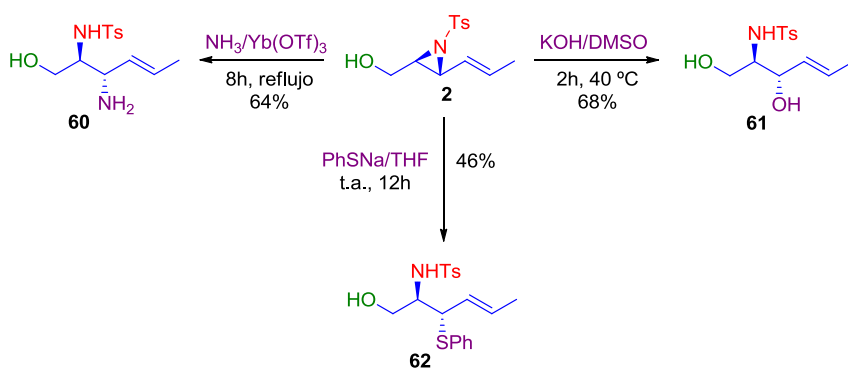
Las vinil-aziridinas se utilizan cada vez más frecuentemente debido a su versatilidad, ya que constituyen materiales de partida para la síntesis de compuestos de importancia biológica y sintética gracias a su alta reactividad. Desde que las aziridinas fueron consideradas importantes intermedios en síntesis orgánica, han sido diferentes las estrategias estudiadas de apertura de

las mismas.^{1f,66,67} Mediante la apertura de vinil-aziridinas⁶⁸ se puede obtener una gran variedad de aminas derivadas,⁶⁹ como la esfingosina,³⁰ aminas alílicas^{20b} o alquenos isoésteres dipeptidos.^{20a} Las vinil-aziridinas pueden abrirse mediante ataques nucleófilos a la posición alílica o al doble enlace vía S_N2 o S_N2' (Esquema 12).⁷⁰ Dichas aperturas conducen a una serie de productos los cuales pueden ser modificados mediante funcionalización del doble enlace.



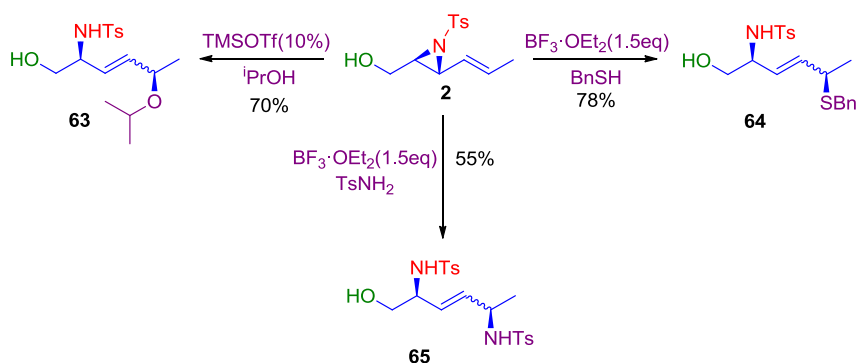
Esquema 12. Aperturas de vinil-aziridinas.

Para la apertura de las vinil-aziridinas sintetizadas comentadas en este Capítulo, se utilizaron condiciones básicas para un proceso vía S_N2 . Así, se decidió realizar la apertura *in situ* de **2**, ya que las vinil-aziridinas son difíciles de purificar mediante cromatografía en columna, usando diferentes nucleófilos de S, N y O (Esquema 13). Cuando se empleó KOH en DMSO, se obtuvo el amino diol **61** con un rendimiento del 68% en dos etapas (aziridinación y apertura de anillo). Con otros nucleófilos como el NH_3 y el PhSNa se obtuvo el 1-hidroxi-2,3-diamino derivado **60** y el 1-hidroxi-2-amino-3-tio derivado **62** con rendimientos de 64% y 46%, respectivamente.



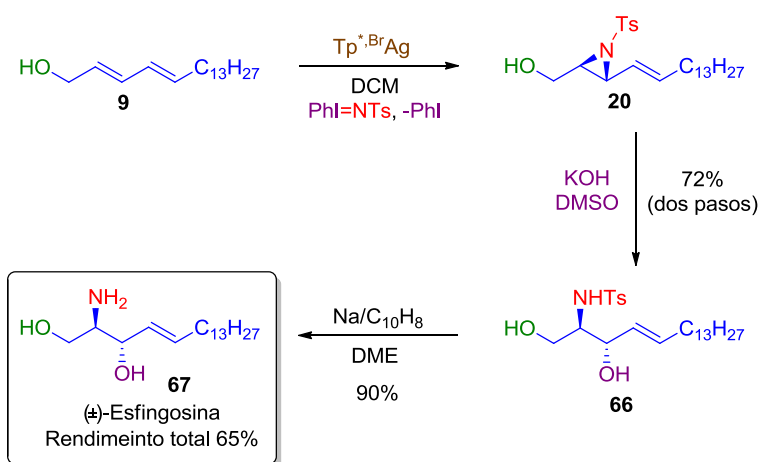
Esquema 13. Reacciones de apertura de la aziridina **2** vía S_N2 .

Cuando la reacción fue llevada a cabo bajo condiciones ácidas y diferentes nucleófilos, el proceso tuvo lugar selectivamente vía S_N2' . Los ácidos $BF_3 \cdot OEt_2$ y TMSOTf resultaron ser eficientes cataizadores para este proceso (Esquema 14). De este modo, la aziridina **2** reaccionó con $iPrOH$, BnSH y $TsNH_2$, en presencia de TMSOTf (10%) o $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.5 equivalentes), formándose los compuestos **63**, **64** y **65** con rendimientos del 70%, 78% y 55%, respectivamente.



Esquema 14. Reacciones de apertura de la aziridina **2** vía S_N2' .

Una vez demostrada la capacidad de este sistema para la obtención de amino alcoholes, los cuales presentan un alto interés biológico ya que pueden servir de material de partida para la síntesis de importantes moléculas orgánicas,⁷¹ se decidió aplicar esta misma metodología para la síntesis de (±)-esfingosina.⁷² Como se muestra en el Esquema 15, la aziridinación del dieno **9** con PhINTs, en presencia de $Tp^{*,Br}Ag$, da lugar a una mezcla con una relación 86:14 de las aziridinas **20** y **27**, respectivamente (Tabla 2, Entrada 4), siendo el mayor regioisómero el que resulta de la reacción del doble enlace vecino al grupo OH. La mezcla de aziridinas resultantes de la reacción fue tratada con KOH para inducir la apertura del anillo. El amino alcohol **66** fue aislado y caracterizado. Finalmente, con el uso de Na y naftaleno, se desprotegió el compuesto **66** y se obtuvo la (±)-esfingosina (**67**) con un rendimiento aislado del 65%, basado en el dieno de partida **9**.



Esquema 15. Aplicación de la metodología de aziridinación de dienoles a la síntesis de (±)-esfingosina.

III- Métodos Experimentales.

1- Materiales e instrumentación.

2- Reacción general de aziridinación de olefinas.

3- Síntesis de sustratos.

4- Caracterización de productos de aziridinación.

5- Productos de apertura. Síntesis y caracterización.

1- Materiales e instrumentación.

Todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte MBRAUN UNILAB con el fin de eliminar la presencia de agua y oxígeno en el medio de reacción. Algunos de los disolventes utilizados fueron purificados mediante la utilización de un sistema de columnas de purificación SPS-MBRAUN. El resto de los disolventes fueron secados con anterioridad a su empleo según se describe en la bibliografía.⁷¹

Los complejos de cobre y plata empleados como catalizadores $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$,⁷⁴ Tp^*Cu ,⁷⁵ $\text{Tp}^{\text{Ph}_4\text{Et}}\text{Cu}$,⁷⁶ $\text{Tp}^{\text{Br},p\text{Cl-Ph,Br}}\text{Cu}$,⁷⁷ Tp^*Ag ,⁷⁸ $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}$ ⁷⁹ y $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ ⁸⁰ se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en la bibliografía. Las fuentes de nitrenos empleadas fueron PhINTs, PhINNs y PhINMs y se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.^{39,54} Los reactivos empleados se adquirieron directamente a Aldrich y se utilizaron sin purificación previa. Los dienoles no comerciales empleados como sustratos (**20**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **28**, **29**, **30**, **53** y **62**) fueron sintetizados de acuerdo con las preparaciones descritas en la bibliografía.⁸¹⁻⁸⁷

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en los espectrómetros Varian Mercury 400 y VX-400 (a 400 MHz y 100.6 MHz, respectivamente) utilizándose CDCl_3 como disolvente. La referencia de los desplazamientos químicos (δ) se tomó respecto al CDCl_3 (7.26 ppm para ^1H y 77.23 ppm para ^{13}C) o al Me_4Si (0.00 ppm), como referencia interna en el caso de no poder referenciar la señal del disolvente deuterado. Los espectros de dos dimensiones (gCOSY, NOESY, gHSQC, gHMBC) fueron visualizados usando el programa VNMR de Varian. El equipo utilizado para hacer las pruebas de masas (ESI MS) fue un Angilent 1100 Series LC/MSD. El análisis elemental (C, H, N, S) fue realizado por el Servei de Recursos Científics de Tarragona (SRCiT-URV) en un analizador

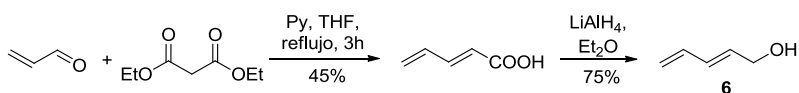
de Carlo Erba EA 1108. Los espectro de infrarrojos (IR) se registraron en un espectrofotómetro de JASCO FT/IR-600 plus.

2- Reacción general de aziridinación de olefinas.

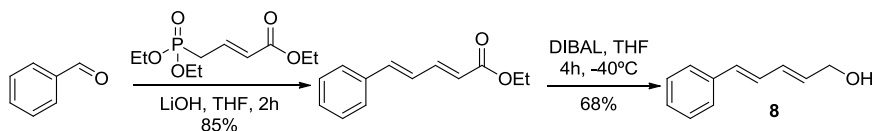
En un matraz de Schlenk con una agitador magnético se introdujo una cantidad determinada de catalizador Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}$ y Ag). A continuación, se le realizaron tres ciclos de nitrógeno/vacío, para conseguir una atmósfera inerte en el interior del matraz, y se le añadió diclorometano anhidro (5 mL) y la olefina correspondiente (0.25 mmol). Después de dejar agitar unos minutos, se añadió PhINTs recién preparado (0.25 mmol) en 3-4 porciones a lo largo de unas dos horas y se le dejó una hora más agitando tras la última adición de la fuente de nitreno. Finalmente, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo resultante fue caracterizado mediante RMN sin purificación previa.

3- Síntesis de sustratos.

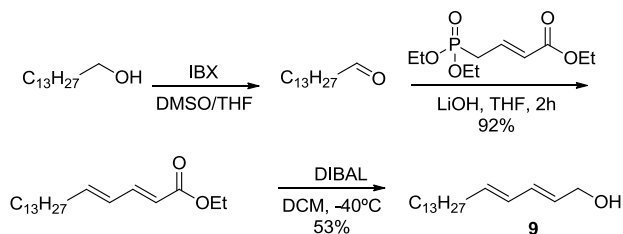
(2E,4E)-Penta-2,4-dien-1-ol (**6**).⁸¹



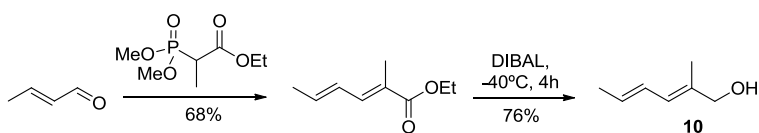
El compuesto **6** fue preparado a partir de una condensación entre acroleína y dietilmalonato, seguido de una descarboxilación para dar el ácido intermedio con bajos rendimientos (45%). Una suspensión de hidruro de litio y aluminio en dietil éter se dejó enfriar hasta 0 °C y se le añadió, gota a gota y durante 1h, una disolución del ácido previamente preparado. De este modo se consigue la reducción del ácido al producto deseado **6** como un líquido incoloro (75%).

(2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dien-1-ol (8).⁸²

Mediante la olefinación de Wittig-Horner del benzaldehído, en presencia de LiOH y el fosfonato correspondiente, se obtuvo un éster con un 85% de rendimiento. El éster fue reducido a **8** con DIBAL a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un 68% de rendimiento.

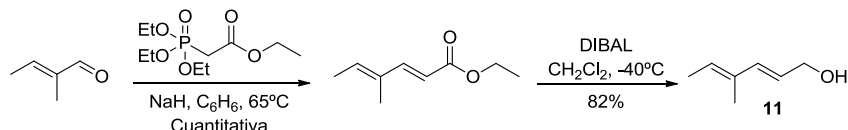
**(2E,4E)-Octadeca-2,4-dien-1-ol (9).**⁸³

El 1-tetradecanol fue reaccionado con IBX en DMSO/THF a temperatura ambiente para dar el tetradecanal, el cual reaccionó con el reactivo de Wittig en presencia de LiOH y se obtuvo el éster correspondiente con un 92% de rendimiento. El éster obtenido fue disuelto en diclorometano y fue reducido con DIBAL (añadido gota a gota). Después de ser agitado durante 2h a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, fue tratado con metanol y purificado por medio de cromatografía en columna utilizando gel de sílice. Se obtuvo un sólido blanco del alcohol **9** con un rendimiento del 53%.

(2E,4E)-2-Metilhexa-2,4-dien-1-ol (10).

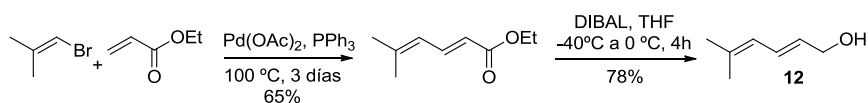
El dienol ramificado **10** se obtuvo mediante una reacción de olefinación, utilizando el aldehído y el fosfonato correspondiente, y posterior reducción a alcohol con DIBAL, de manera análoga al compuesto **8**. Se consiguió el producto **10** como un aceite incoloro (76%).

(2E,4E)-4-Metil-2,4-hexadien-1-ol (11).



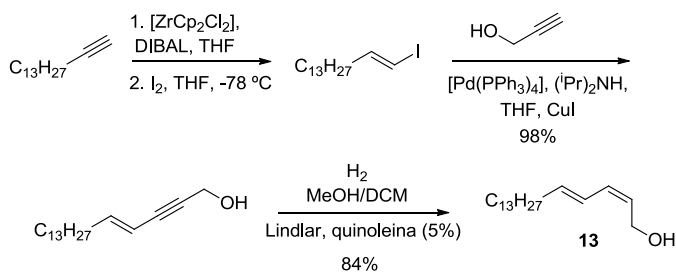
El compuesto **11** fue sintetizado con un 82% de rendimiento por reducción con DIBAL del éster obtenido, cuantitativamente, mediante una reacción de olefinación del *trans*-2-metil-2-butanal.

(2E)-5-Metil-2,4-hexadien-1-ol (12).⁸⁴



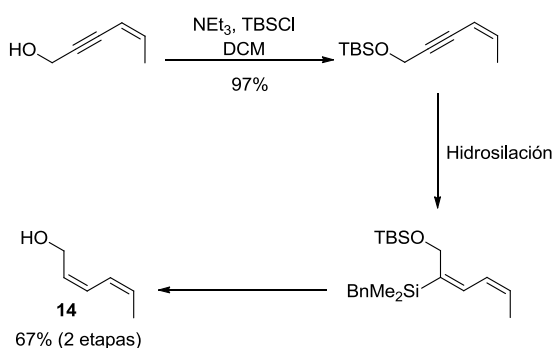
El dienol **12** fue preparado por medio de una reducción del éster correspondiente. Este éster fue sintetizado mediante una reacción de *cross-coupling* catalizada por paladio entre bromuro de vinilo y acrilato de etilo con un rendimiento del 65%.

(2Z,4E)-Octadeca-2,4-dien-1-ol (13).⁸⁵



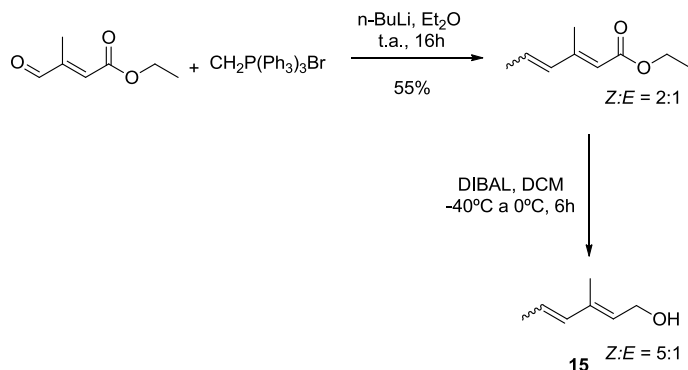
La reducción del alquino de partida con un compuesto de zircornio y DIBAL, y posterior tratamiento con yodo, dio el yoduro derivado con un 86% de rendimiento. El siguiente paso fue una reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por paladio entre el yoduro de vinilo y alcohol propargílico para dar el enino correspondiente, el cual fue reducido con hidrógeno, en presencia del catalizador de Lindlar desactivado con quinoleína, obteniéndose el dieno **13** con un 84% de rendimiento.

(2Z,4Z)-2,4-Hexadien-1-ol (14).



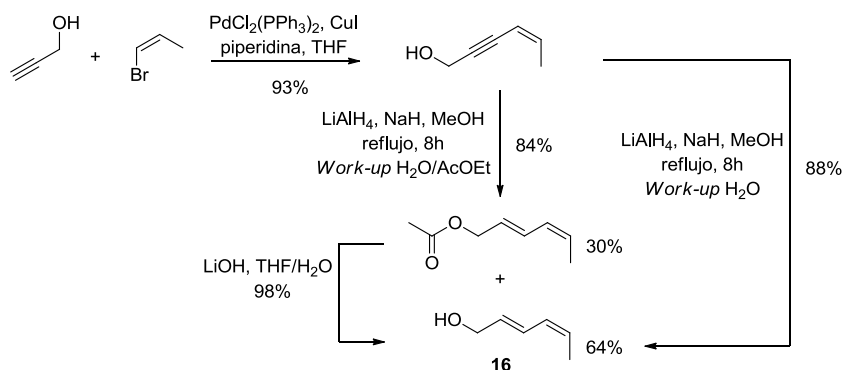
El dieno **14** se sintetizó siguiendo una secuencia basada en hidrosilación/protodesilación. Para ello, el enino fue protegido haciéndolo reaccionar con cloruro de terc-butildimetilsilano con un rendimiento del 97%. A partir del enino protegido se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros, producto de la reacción de hidrosilación catalizada por un complejo descrito de Pt.⁸⁶ A partir de dicha mezcla, y por tratamiento con TBAF, se obtiene el dienol **14** por protodesililación y desprotección del grupo sililo.

(*E,E*)-4-Metil-2,4-hexadien-1-ol (15).



Al aldehído de partida, en presencia del reactivo fosfonado, se le realizó una reacción de olefinación y se obtuvo el éster correspondiente.⁸⁴ La reducción del éster con DIBAL, y posterior purificación mediante cromatografía radial, condujo a una mezcla de (*E:E*):(*E:Z*) del alcohol **15** con una relación de 17:83.

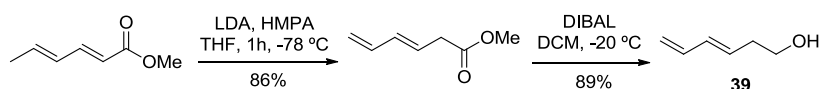
(2*E*,4*Z*)-2,4-Hexadien-1-ol (16).



El dieno **16** fue preparado por reducción de su enino con LiAlH_4 con un rendimiento del 84%. Mediante tratamiento con acetato de etilo/agua, se obtuvo el producto acilado junto al alcohol deseado con rendimientos de 30% y 64%, respectivamente. Este subproducto fue tratado con LiOH en THF y evolucionó al producto con rendimientos cuantitativos. El dieno **16** también fue obtenido directamente. A partir del enino se le realizó un tratamiento

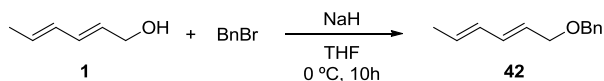
acuoso con un rendimiento del 88%. El enino en cuestión, fue sintetizado por una reacción de *coupling* de Sonogashira catalizada por Pd entre alcohol propalgílico y Z-bromopropeno con un rendimiento del 93%.

(3E,5E)-Hexa-3,5-dien-1-ol (39).



El sorbato de metilo se sometió a una reorganización en condiciones básicas para dar su isómero con un rendimiento del 86%.⁸⁷ El dieno homoalílico **39** fue sintetizado con un rendimiento del 89% mediante reducción del éster, previamente preparado, con DIBAL a baja temperatura.

(2E,4E)-1-Benziloxi-hexa-2,4-dieno (42).

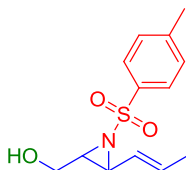


El alcohol comercial **1** se añadió a una suspensión de NaH en THF a 0 °C. Después de 30 minutos, el bromuro de bencilo fue añadido gota a gota y se dejó reaccionar durante 10h a temperatura ambiente. Tras ser purificado, se obtuvo un aceite incoloro del dieno **42** con un rendimiento del 96%.

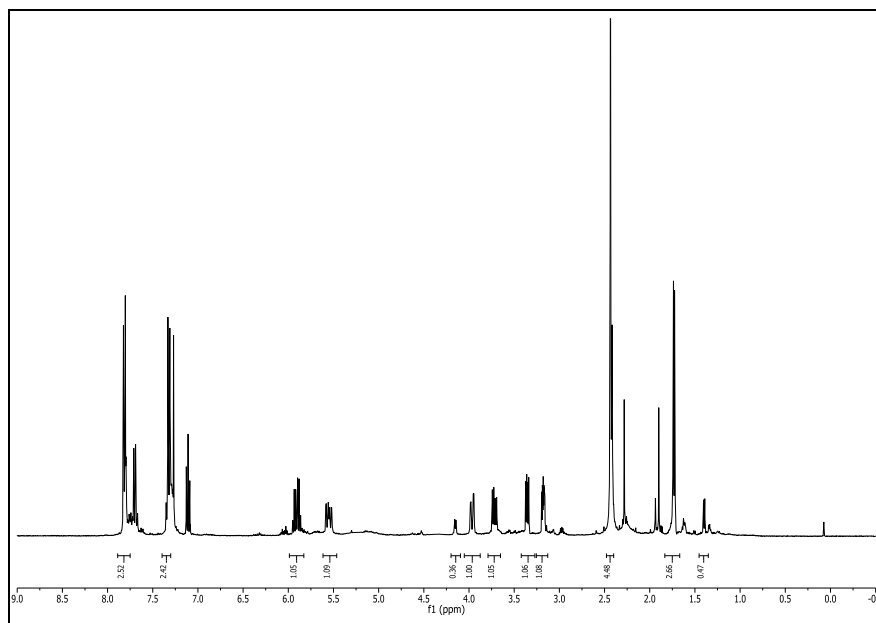
4- Caracterización de productos de aziridinación.

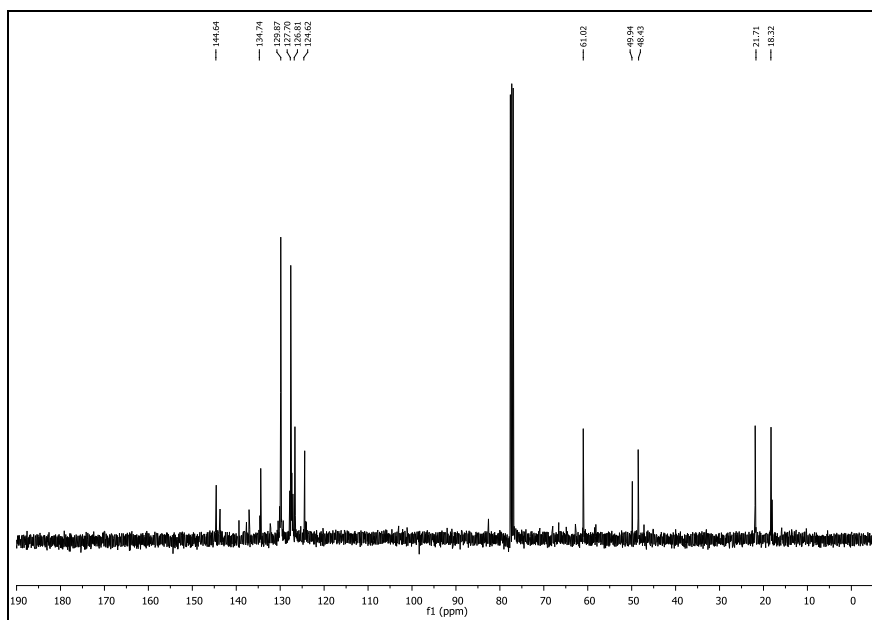
Las reacciones de aziridinación fueron estudiadas por RMN del crudo de reacción sin purificación previa de las vinil aziridinas.

***trans*-3-((*E*)-Propen-1-enil)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (2).**

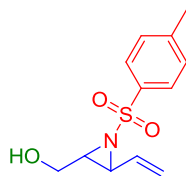


IR: 3517, 2923, 2856, 1598, 1455, 1377, 1091, 710 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.91 (dq, 1H, J = 15.4, 6.6 Hz), 5.55 (dd, 1H, J = 15.4, 8.8 Hz), 3.97 (dd, 1H, J = 12.8, 2.8 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 12.8, 6.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 3.18 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 1.73 (dd, 3H, J = 6.6, 0.8 Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 144.6, 134.7, 129.9, 127.7, 126.8, 124.6, 61.0, 49.9, 48.4, 21.7, 18.3. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$: 268.1007, encontrado: 267.9767.

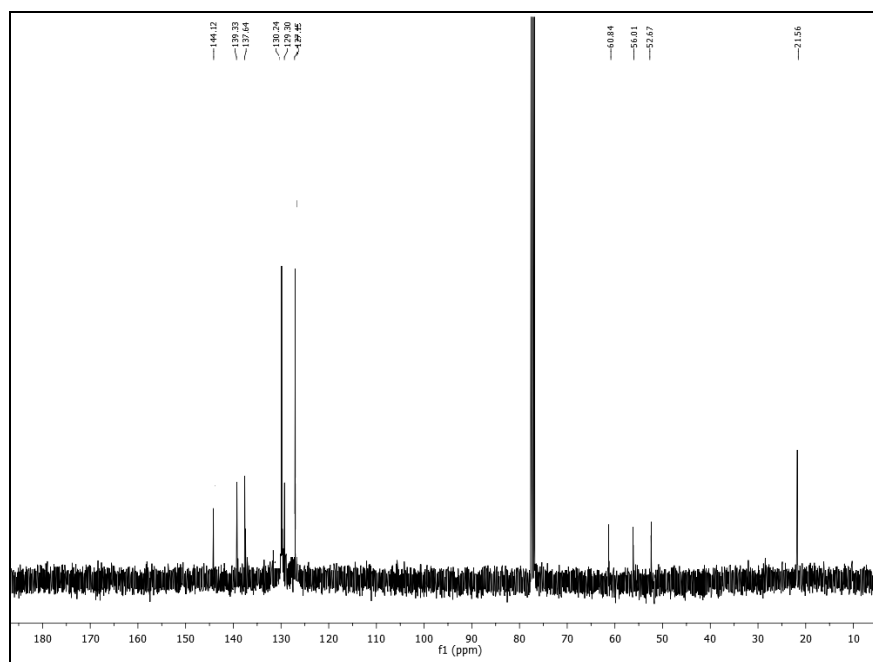
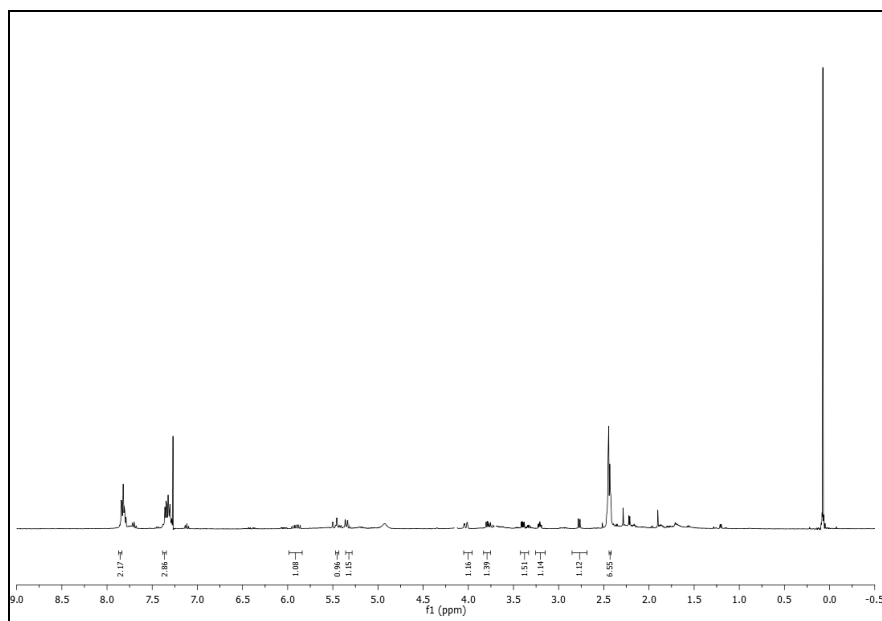


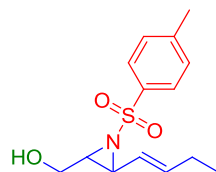


***trans*-(1-Tosil-3-vinilaziridin-2-il)metanol (17).**

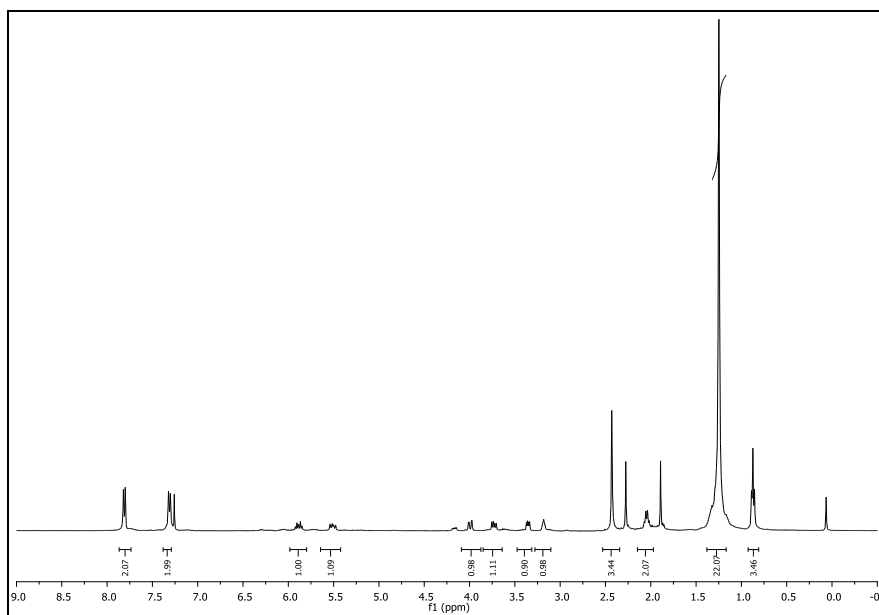


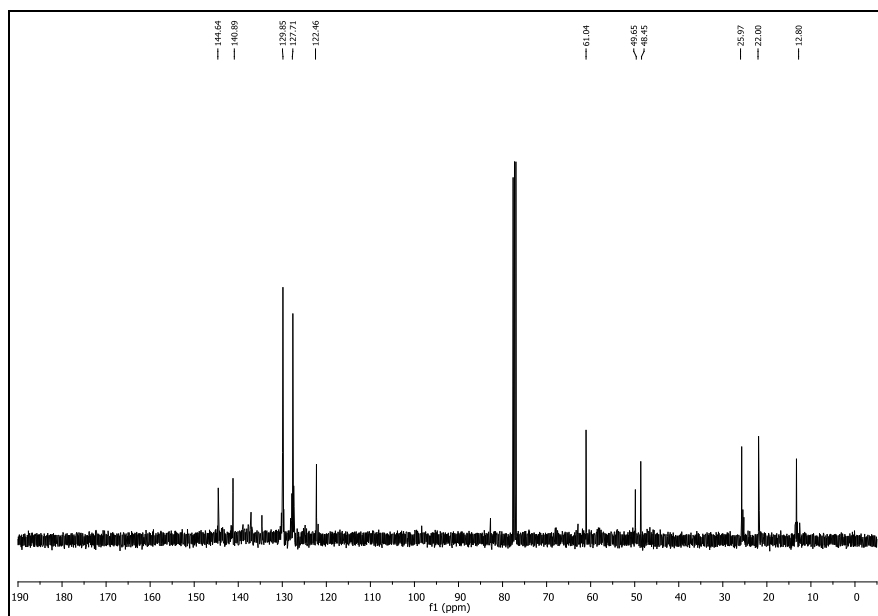
IR: 3522, 2953, 2900, 1601, 1400, 718 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.78$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.91 (ddd, 1H, $J = 17.2, 10.4, 8.8$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 5.41 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J = 12.6, 2.8$ Hz), 3.79 (dd, 1H, $J = 12.6, 6.4$ Hz), 3.41 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.4$ Hz), 3.21 (m, 1H), 2.78 (d, 1H, $J = 6.8$), 2.45 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): $\delta = 144.1, 139.3, 137.6, 130.2, 129.3, 107.4, 60.8, 56.0, 52.7, 21.6$. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$: 254.0851, encontrado: 254.0794.



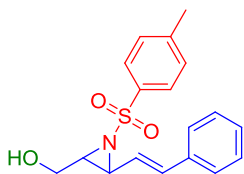
***trans*-3-((*E*)-Buten-1-enil)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (18).**

IR: 3535, 2935, 2924, 2854, 1598, 1462, 1377, 1092, 736 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 5.84 (dt, 1H, J = 15.2, 6.4 Hz), 5.51 (dd, 1H, J = 15.2, 8.8 Hz), 3.99 (dd, 1H, J = 12.8, 3.2 Hz), 3.77 (dd, 1H, J = 12.8, 6.6 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 3.19 (ddd, 1H, J = 6.6, 4.4, 3.2 Hz), 2.42 (s, 4H), 2.09-1.95 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 144.6, 140.9, 129.9, 127.7, 127.5, 122.5, 61.0, 49.6, 48.5, 26.0, 22.0, 12.8. **HMRS (ESI)** [M+H] calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 282.1163, encontrado: 282.1142.

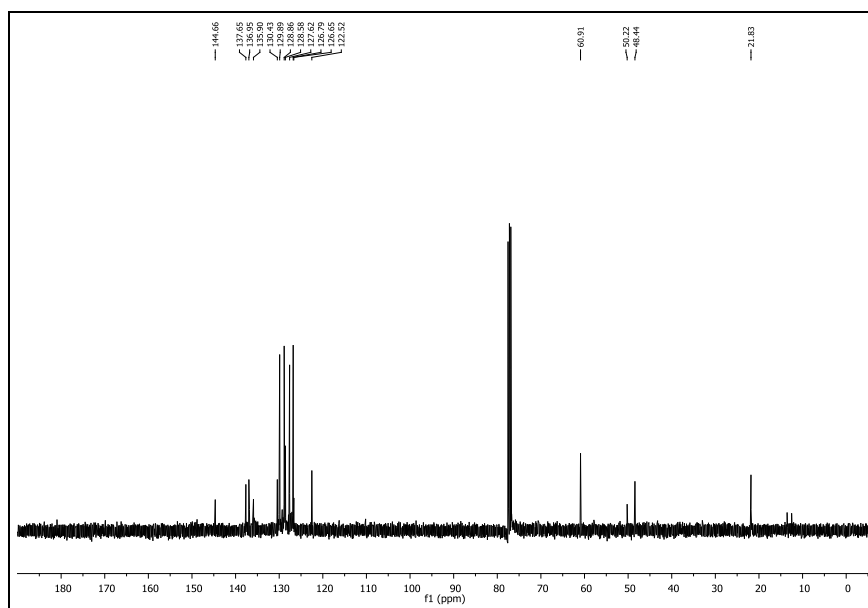
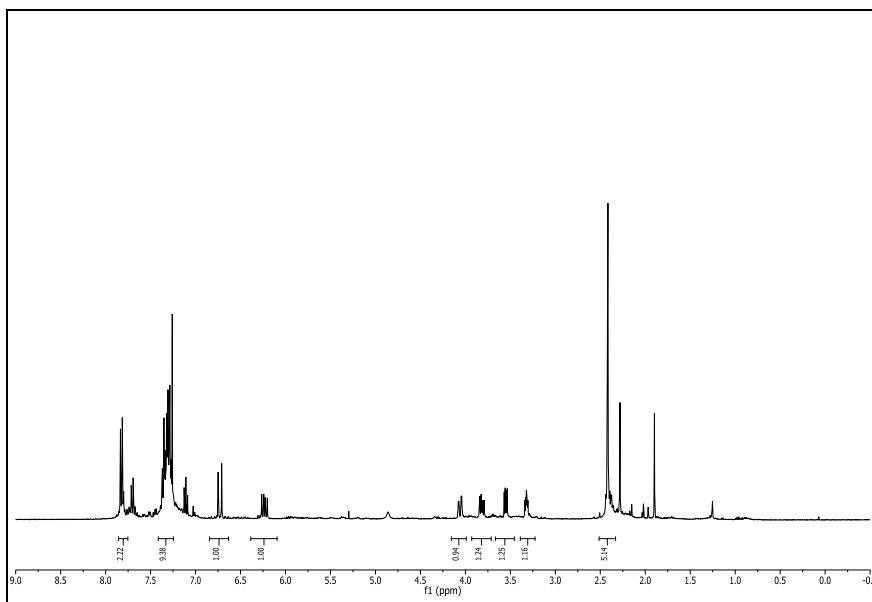




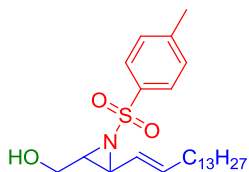
***trans*-((*E*)-3-(2-fenilvinil-1-tosilaziridin-2-il)metanol (19).**



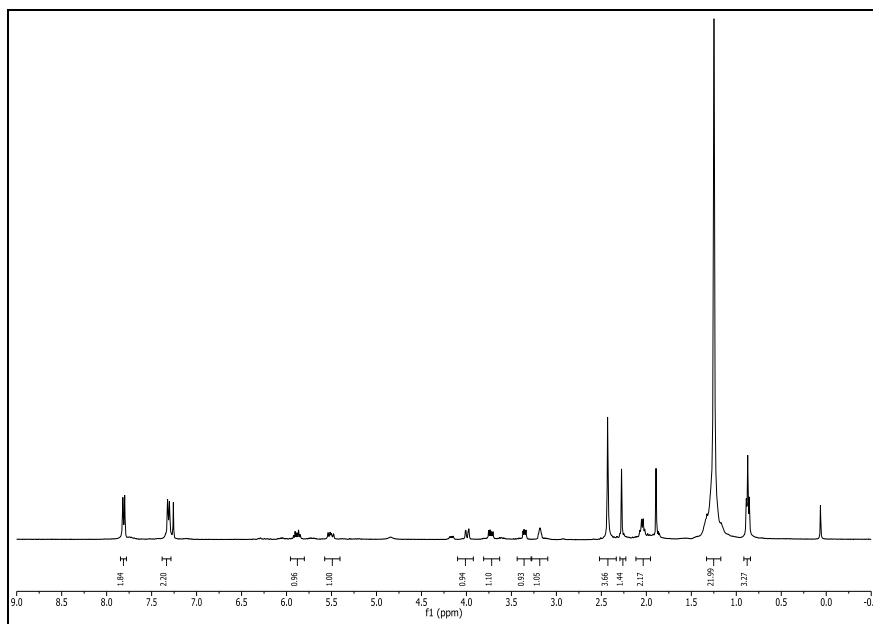
IR: 3511, 3279, 3059, 3029, 2924, 2361, 2336, 1725, 1671, 1448, 1325, 1156, 1092, 692 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.83 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.19 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.25 (dd, 1H, J = 16.0, 8.8 Hz), 4.05 (dd, 1H, J = 12.8, 2.8 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 12.8, 6.8 Hz), 3.56 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 144.7, 137.7, 137.0, 130.4, 129.9, 128.9, 128.6, 127.7, 127.6, 126.8, 122.5, 60.9, 50.2, 48.4, 21.8. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$: 329.1086, encontrado: 329.1121.

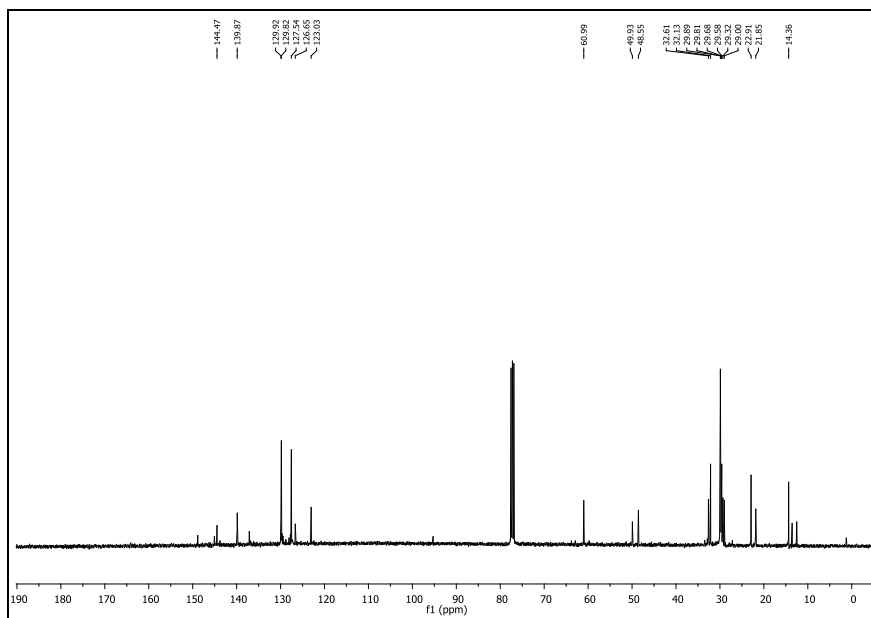


***trans*-3-((*E*)-Pentadec-1-enil)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (20).**

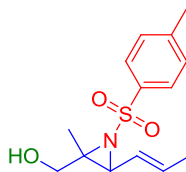


IR: 3516, 2935, 2924, 2854, 1463, 1377, 1338, 1161, 813 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.83 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.86 (dt, 1H, J = 15.0, 6.8 Hz), 5.50 (dd, 1H, J = 15.0, 9.0 Hz), 4.01 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 13.0, 6.8 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 9.0, 4.4 Hz), 3.18 (ddd, 1H, J = 6.8, 4.4, 3.0 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 22H), 0.87 (t, 3H, J = 6.4 Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 144.4, 139.9, 129.9, 127.5, 126.7, 123.0, 61.0, 49.9, 48.6, 32.6, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.0, 22.9, 21.9, 14.4. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SNa}$: 458.2705, encontrado: 458.2681.

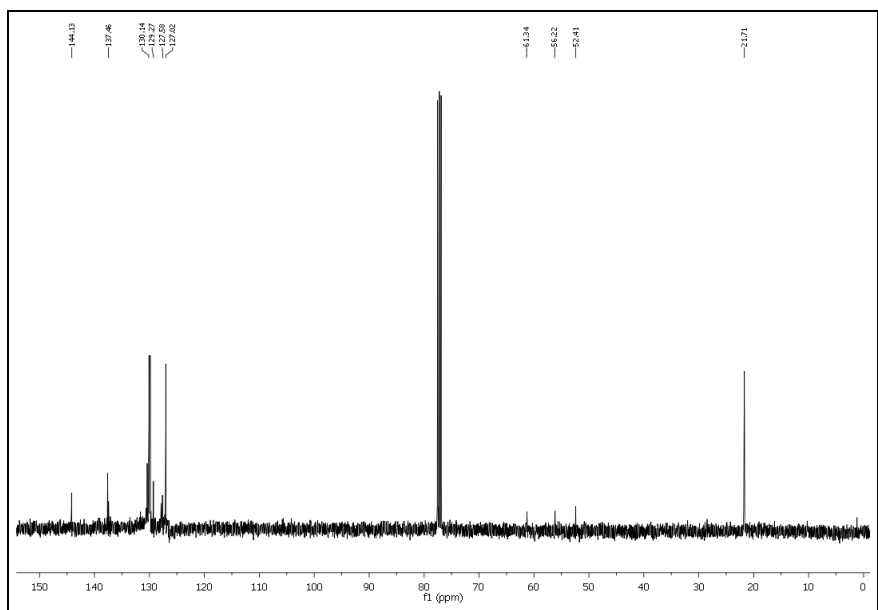
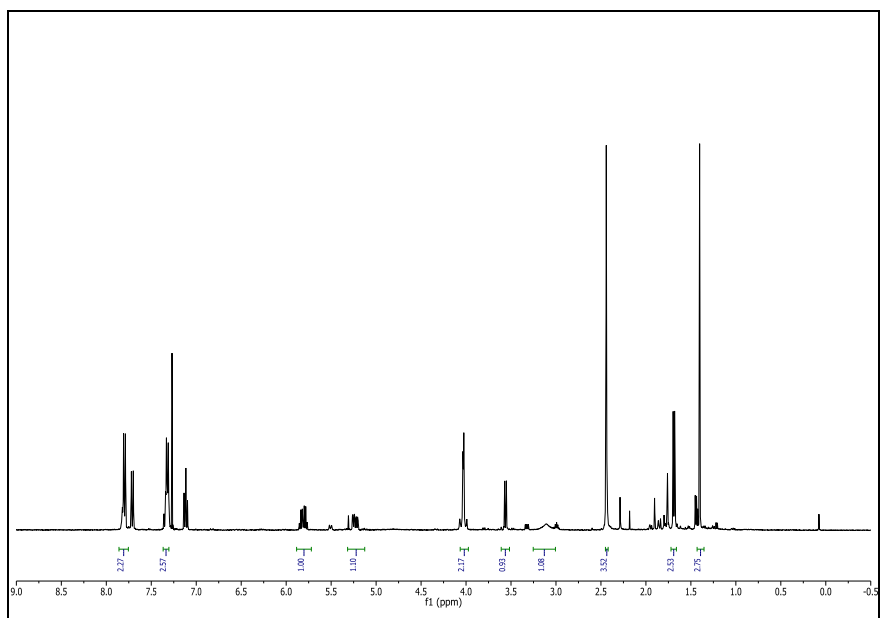


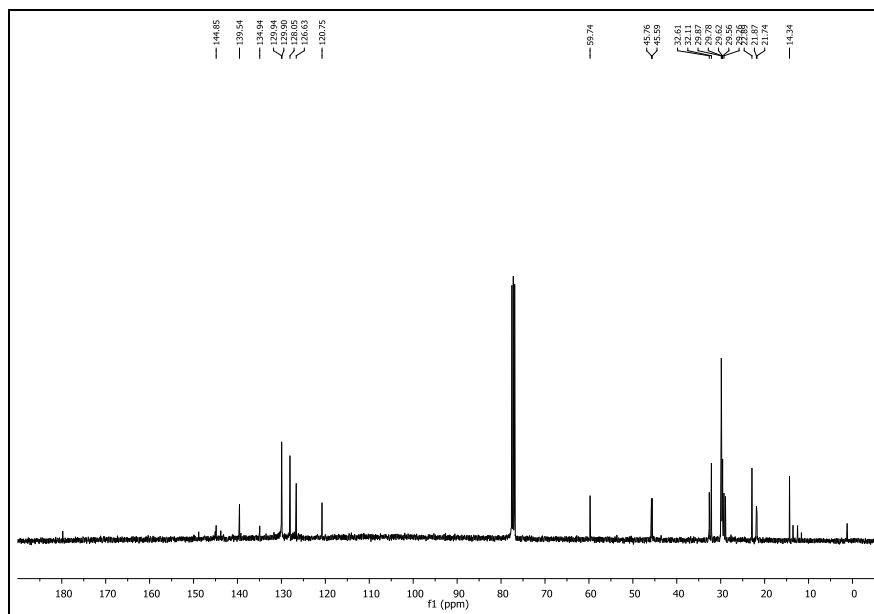


***trans*-(2-Metil-3-((*E*)-prop-1-enil)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (21).**

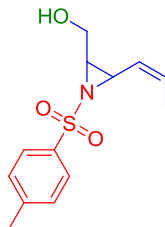


IR: 3384, 3002, 2920, 2891, 1460, 1321, 719 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.77 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.82 (dq, 1H, J = 15.0, 6.8 Hz), 5.22 (ddq, 1H, J = 15.0, 7.4, 1.6 Hz), 4.03 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 3.56 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.76 (br s, 1H), 1.69 (dd, 3H, J = 6.8, 1.6 Hz), 1.43 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 144.1, 137.5, 130.1, 129.3, 127.6, 127.0, 61.3, 56.2, 52.4, 21.7. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$: 304.0983, encontrado: 304.1201.

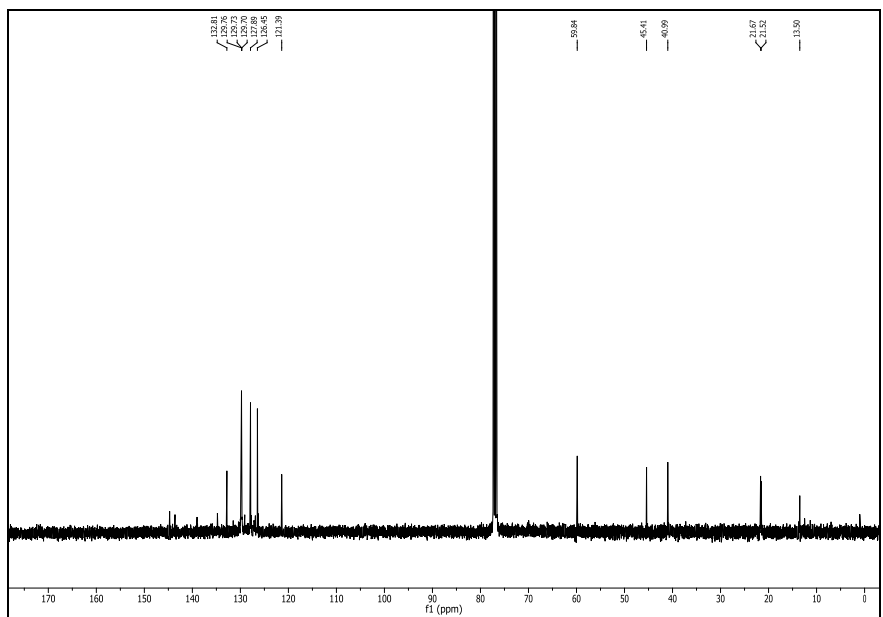
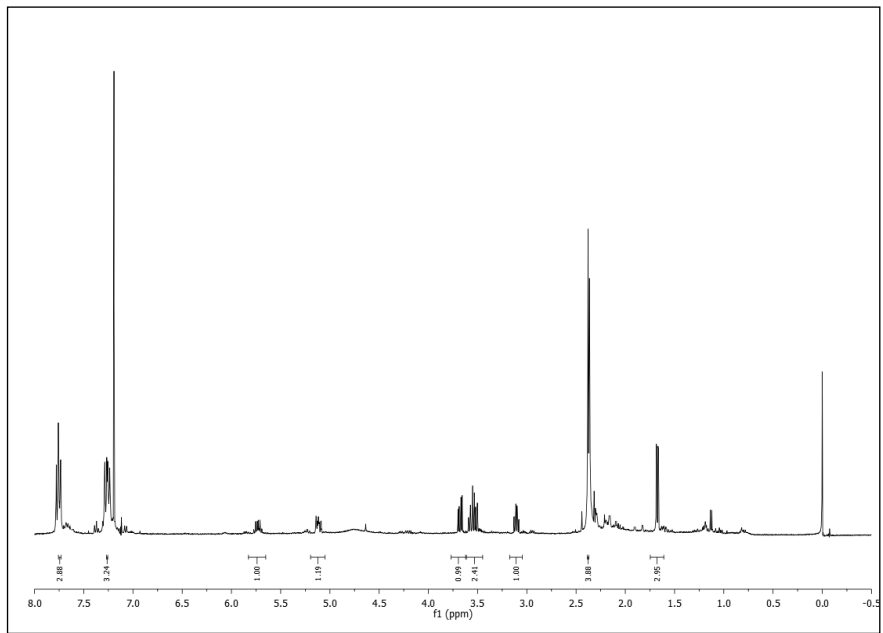




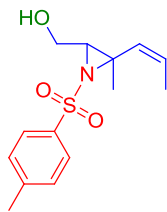
cis-Z-((Prop-1-en-1il)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (32).



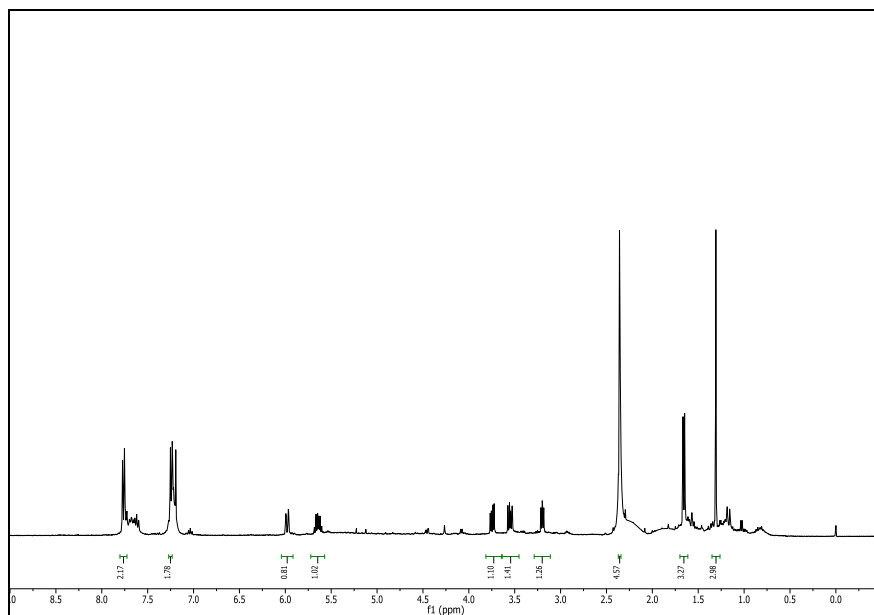
IR: 3521, 2932, 2910, 2870, 1450, 1302, 820 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.83 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 5.79 (dq, 1H, J = 10.8, 7.2, 0.9 Hz), 5.18 (ddq, 1H, J = 10.8, 6.8, 1.6 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 12.1, 4.9 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 8.6, 6.8 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 12.1, 7.6 Hz), 3.10 (ddd, 1H, J = 7.6, 6.8, 4.9 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H), 1.74 (dd, 3H, J = 7.2, 1.6 Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): δ = 143.0, 132.8, 129.7, 127.9, 126.9, 121.4, 60.0, 45.4, 41.0, 21.5, 11.3. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{S}$: 290.0827, encontrado 290.0816.

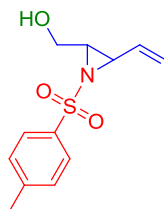


***trans*-Z-(3-Metil-3-(prop-1-en-1-il)-1-tosilaziridin-2-il)metanol**
(33).

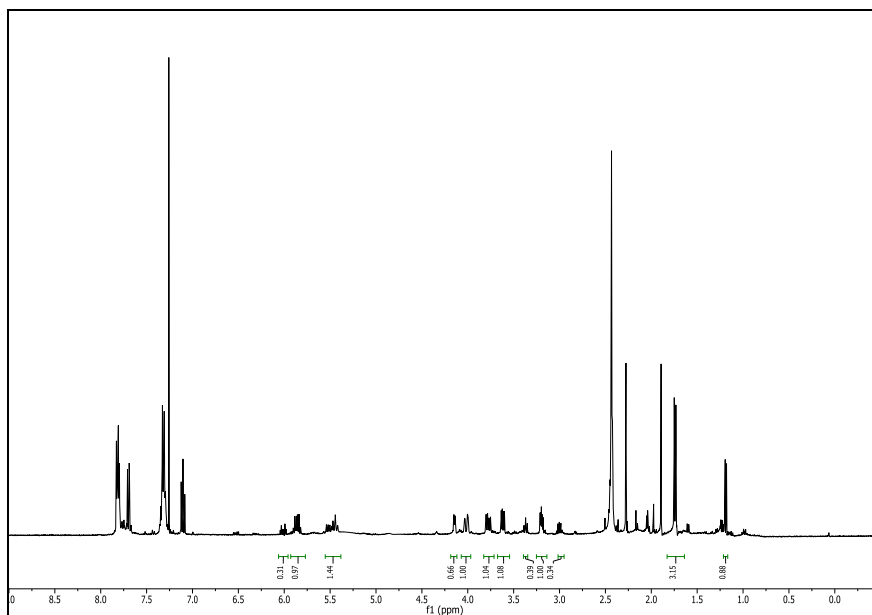


IR: 3520, 2930, 2901, 2883, 1458, 1309, 790 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.82$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.98 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.64 (dq, 1H, $J = 10.8, 7.0$ Hz), 3.76 (dd, 1H, $J = 12.0, 5.4$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 3.21 (dd, 1H, $J = 7.2, 5.4$ Hz), 2.42 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 1.72 (dd, 3H, $J = 7.0, 1.6$ Hz), 1.35 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): $\delta = 144.3, 129.8, 128.8, 127.4, 60.4, 52.5, 52.1, 21.8, 20.3, 14.1$. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$: 304.0983, encontrado 304.0999.

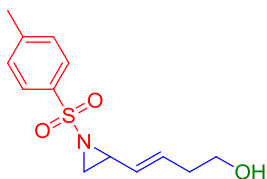


***trans*-Z-((Prop-1-en-1-il)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (37).**

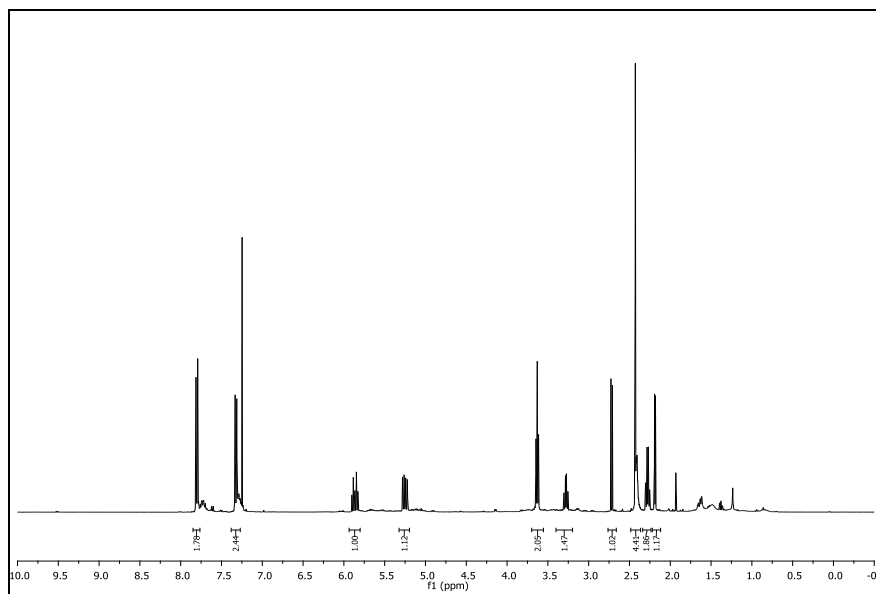
IR: 3520, 2930, 2901, 2883, 1400, 1321, 779 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.82$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.04 (dq, 1H, $J = 10.8, 1.6$ Hz), 5.71 (dq, 1H, $J = 10.8, 7.0$ Hz), 3.81 (dd, 1H, $J = 11.8, 5.2$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $J = 11.8, 7.2$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 2.42 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 1.72 (dd, 3H, $J = 7.0, 1.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ ppm): $\delta = 144.0, 129.4, 128.0, 127.0, 60.2, 50.5, 45.0, 21.8, 14.1$. **HMRS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{S}$: 290.0827, encontrado 290.0899.

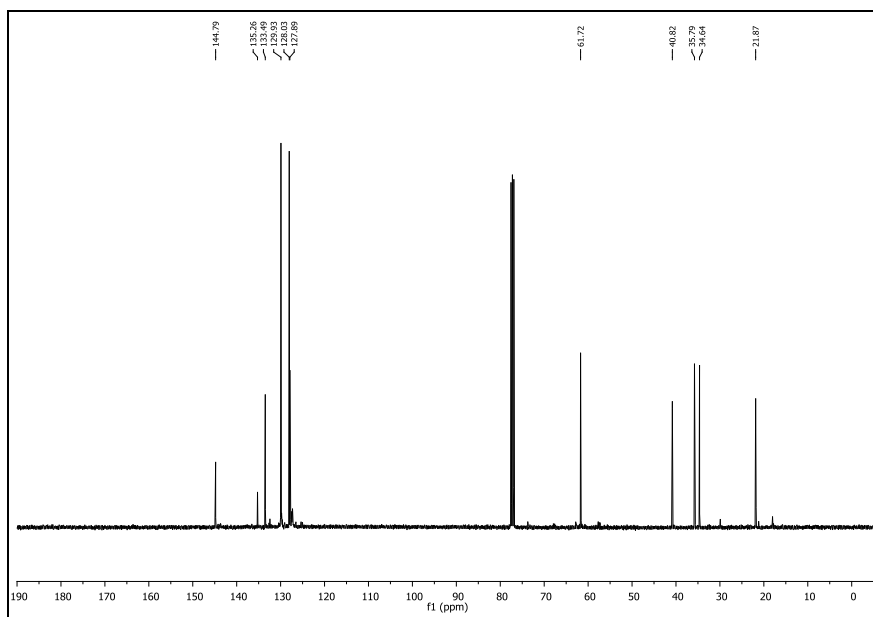


(E)-4-(Tosilaziridin-2-il)-but-3-en-1-ol (40).

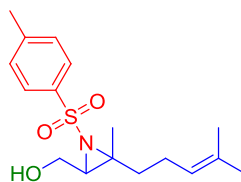


IR: 3507, 2941, 2924, 1321, 1156, 1090, 815, 663 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.88 (dt, 1H, J = 15.4, 7.6 Hz), 5.26 (ddt, 1H, J = 15.4, 8.2, 1.2 Hz), 3.64 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.29 (ddd, 1H, J = 8.2, 6.8, 4.4 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 2.30 (dt, 2H, J = 7.6, 6.6 Hz), 2.20 (d, 1H, J = 4.4 Hz). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 144.8, 135.3, 133.5, 129.9, 128.0, 127.9, 61.7, 40.8, 35.8, 34.6, 21.9. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NSNa}$: 290.0827, encontrado: 290.0824.

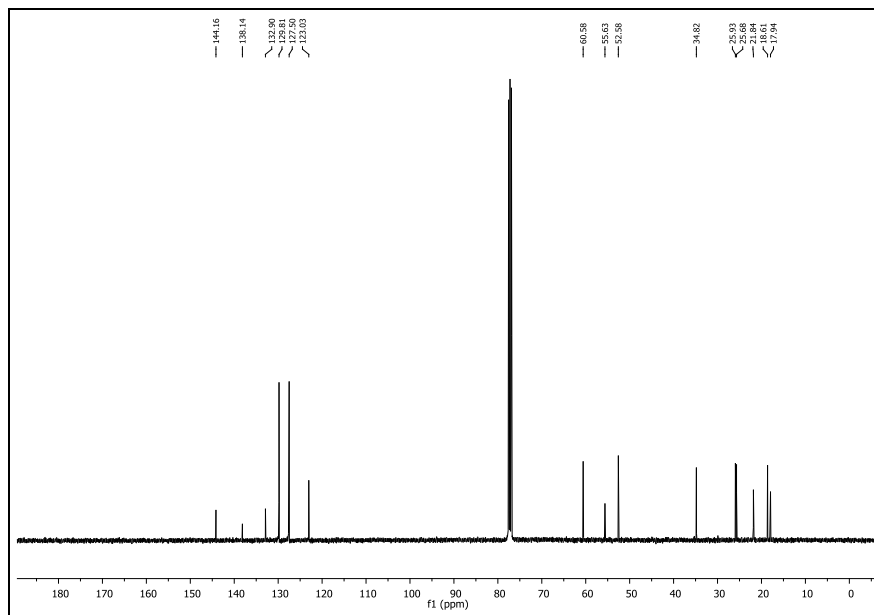
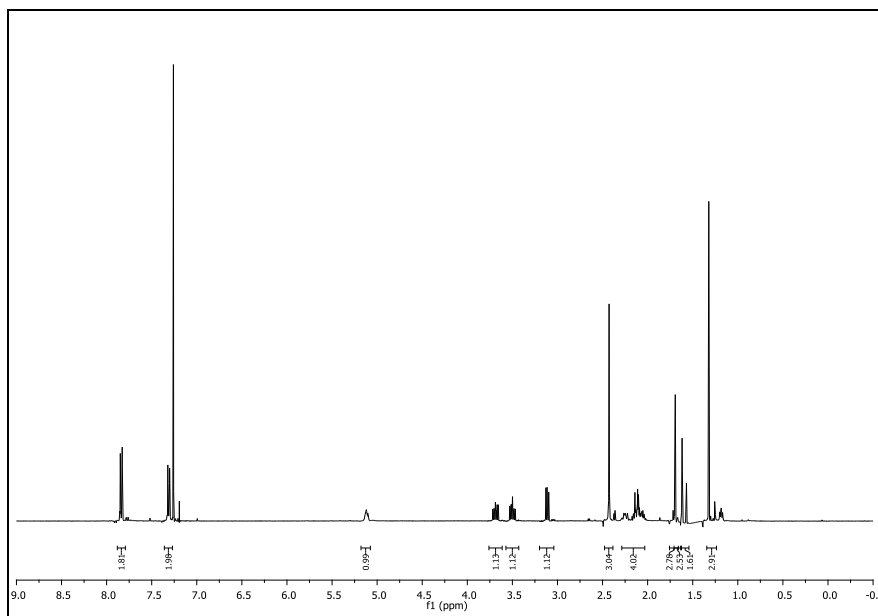


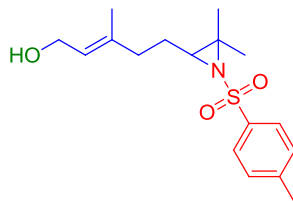


***trans*-(3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-tosilaziridin-2-il)metanol
(52).**

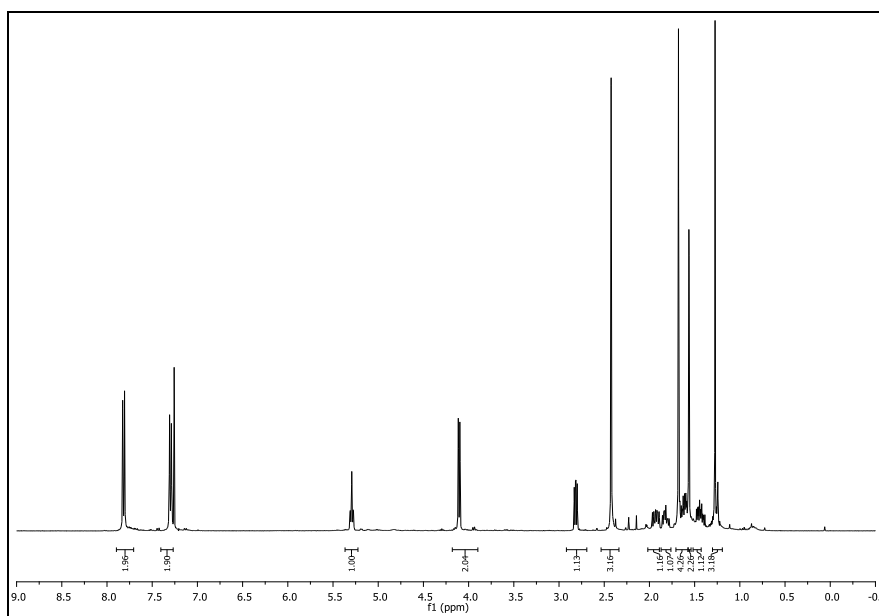


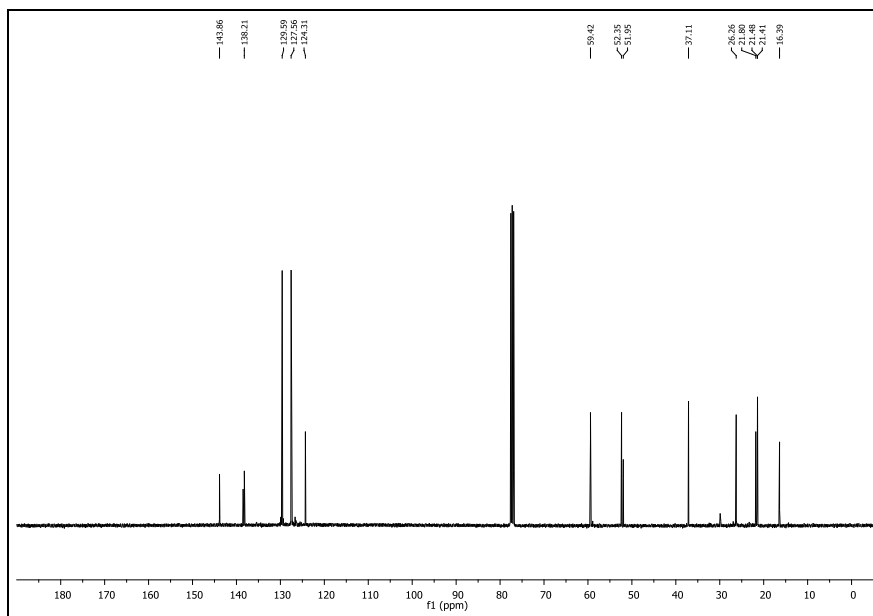
IR: 3514, 2969, 2925, 1598, 1383, 1317, 1154, 1091, 1045, 941, 816, 709 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.85 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 5.12 (m, 1H), 3.68 (ddd, 1H, J = 12.0, 7.2, 4.8 Hz), 3.51 (ddd, 1H, J = 12.0, 7.2, 4.8 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 7.2, 4.8 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (br s, 1H), 1.32 (s, 3H). **^{13}C NMR** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 144.2, 138.1, 132.9, 129.8, 127.5, 123.0, 60.5, 55.6, 52.5, 34.8, 25.9, 25.6, 21.8, 18.5, 17.9. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SNNa}$: 346.4401, encontrado: 346.1425.



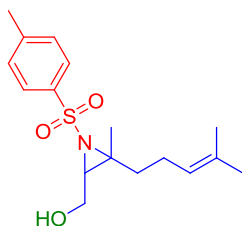
(E)-5-(3,3-Dimetil-1-tosilaziridin-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ol (53).

IR: 3514, 2969, 2925, 1598, 1383, 1317, 1154, 1091, 1045, 941, 816, 709 cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 5.31 (tq, 1H, J = 6.6, 1.2 Hz), 4.10 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 7.6, 5.2 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 143.9, 138.5, 138.2, 129.6, 127.6, 124.3, 59.4, 52.4, 52.0, 37.1, 26.3, 21.8, 21.5, 21.4, 16.4. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SNNa}$: 346.4401, encontrado: 346.1430.

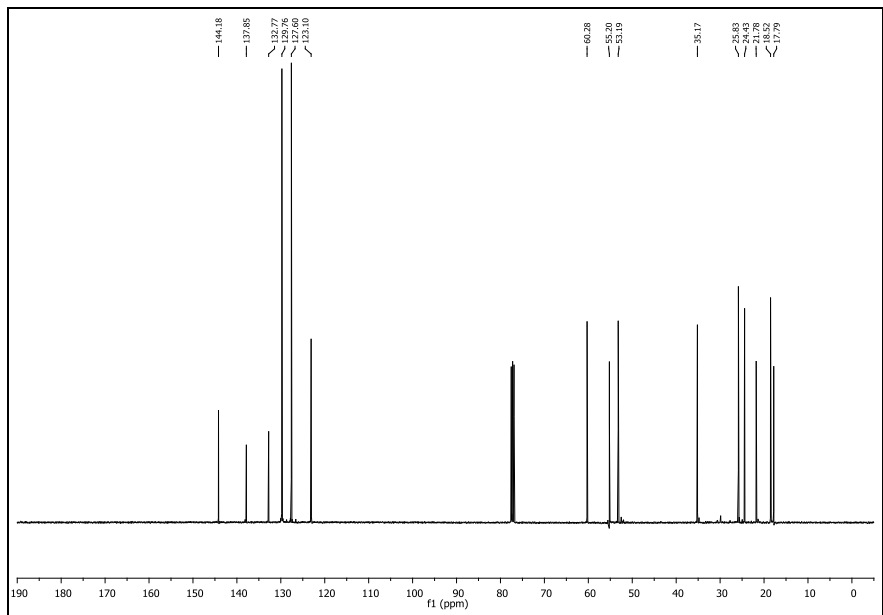
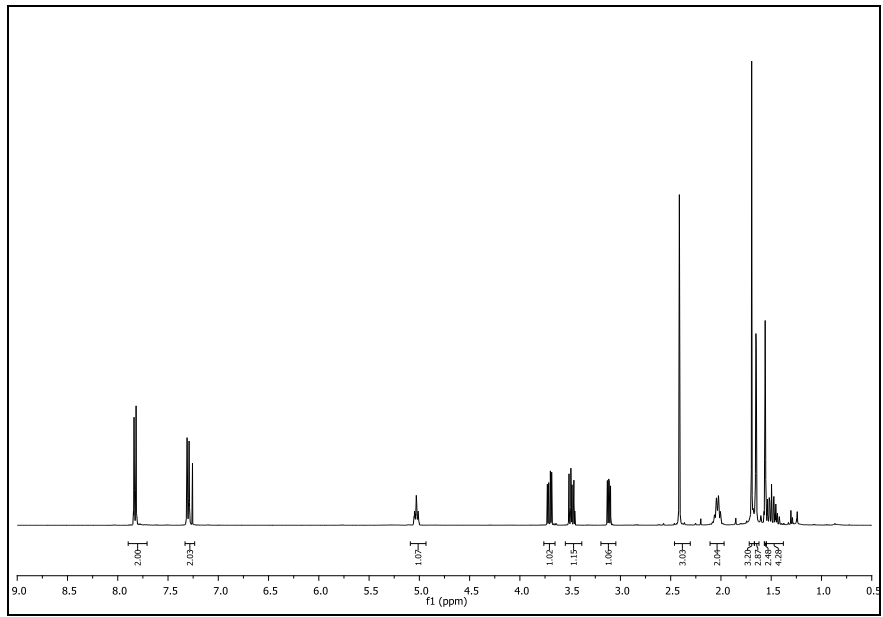




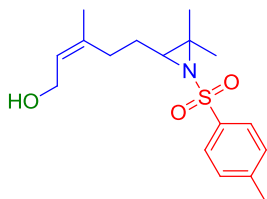
***cis*-(3-Metil-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-1-tosilaziridin-2-il)metanol (55).**



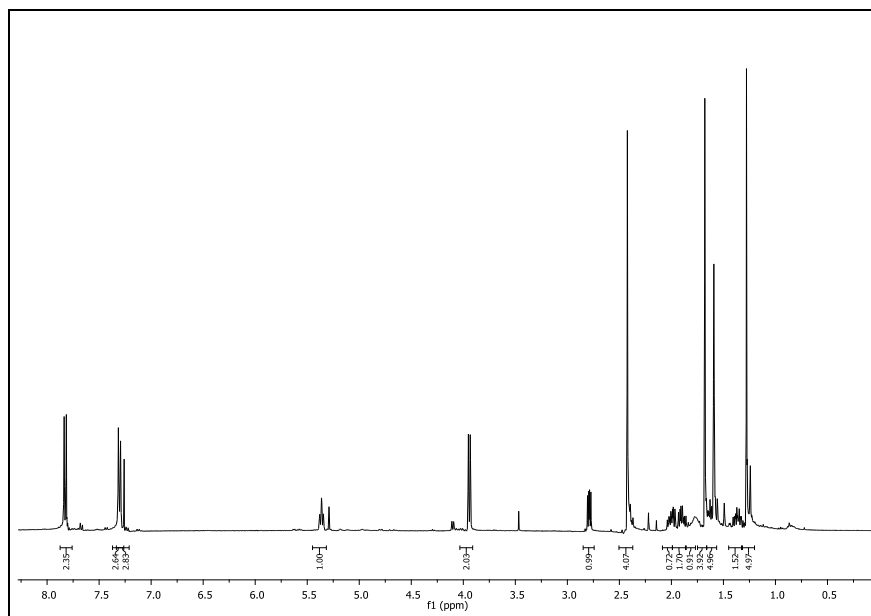
IR: 3511, 2967, 1452, 1318, 1152, 1091, 1041, 938, 814, 675 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.85 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.03 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 12.0, 4.8 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 12.0, 7.2 Hz), 3.11 (dd, 1H, J = 7.2, 4.8 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.70-1.38 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 144.2, 137.9, 132.8, 129.8, 127.6, 123.0, 60.3, 55.2, 53.2, 35.2, 25.8, 24.4, 21.8, 18.5, 17.8. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SNa}$: 346.4401, encontrado: 346.1427.

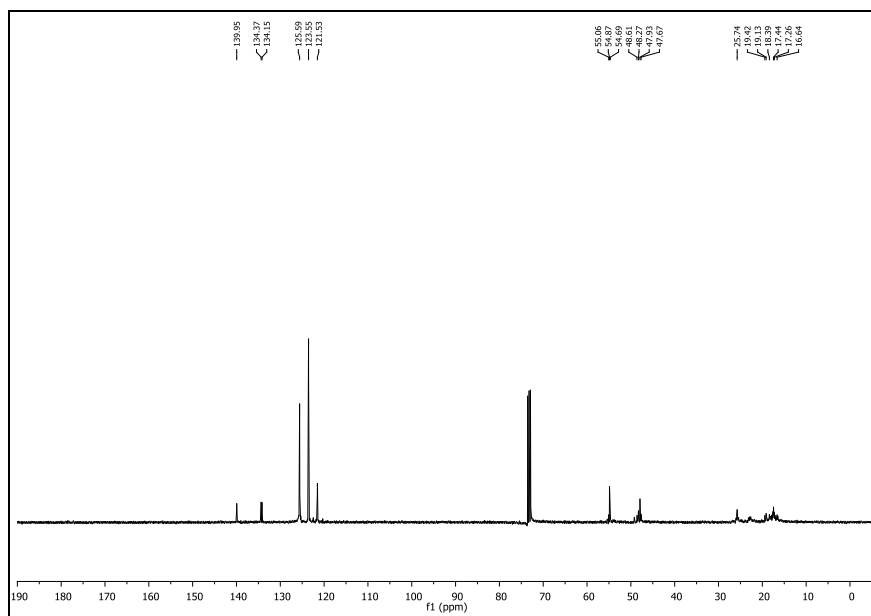


(Z)-5-(3,3-Dimetil-1-tosilaziridin-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ol (56).

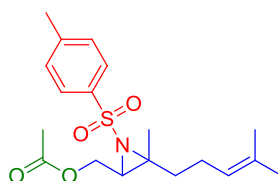


IR: 3520, 2965, 1452, 1316, 1087, 930, 815, 732, 706, 667 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.36 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.94 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 8.0, 4.8 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.73 (br s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22-1.19 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 140.0, 134.7, 134.2, 125.6, 123.6, 121.5, 55.1, 48.6, 48.0, 25.8, 19.4, 19.1, 18.4, 17.4, 17.3, 16.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SNNa}$: 346.4401, encontrado: 346.1427.

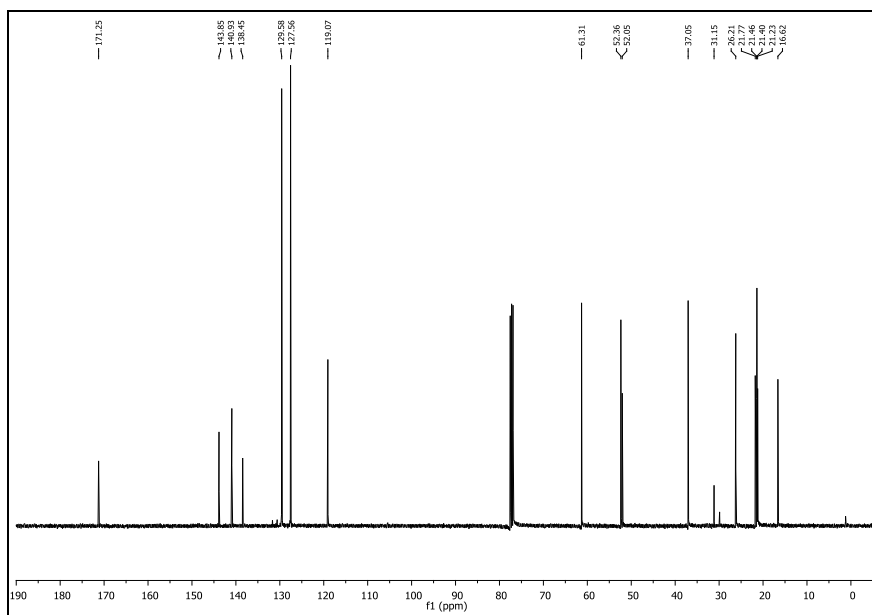
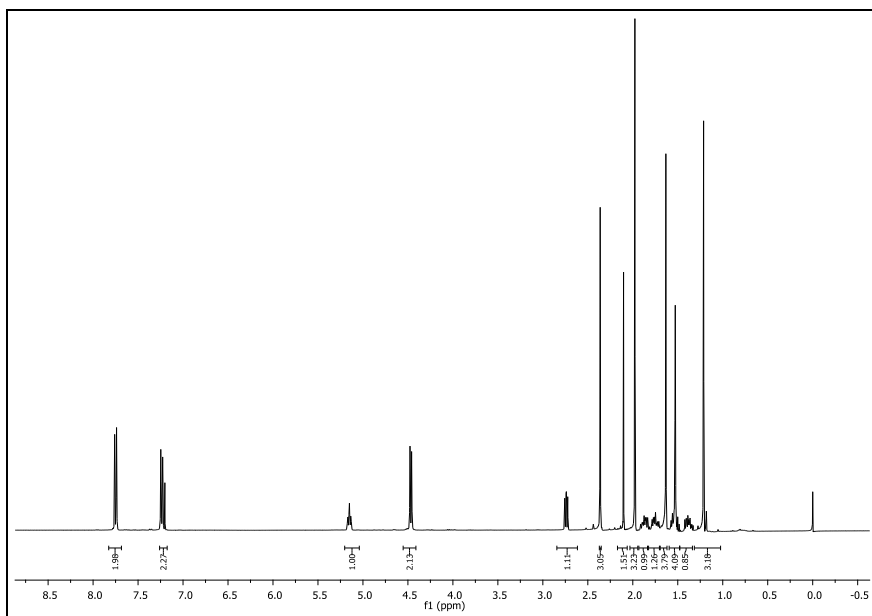




(E)-5-(3,3-Dimetil-1-tosilaziridin-2-il)-2-metilpent-2-en-1-il acetato (59).

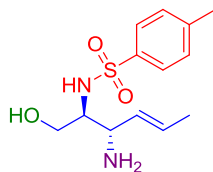


IR: 2945, 2025, 1735, 1454, 1379, 1318, 1231, 1184, 1155, 1088, 1021, 931, 817, 708, 669 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 7.6, 6.0 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.18 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ = 171.3, 143.8, 140.9, 138.4, 129.6, 127.6, 119.1, 61.3, 52.4, 52.0, 37.0, 26.2, 21.8, 21.5, 21.4, 21.2, 16.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}$: 376.5558, encontrado: 376.5400.

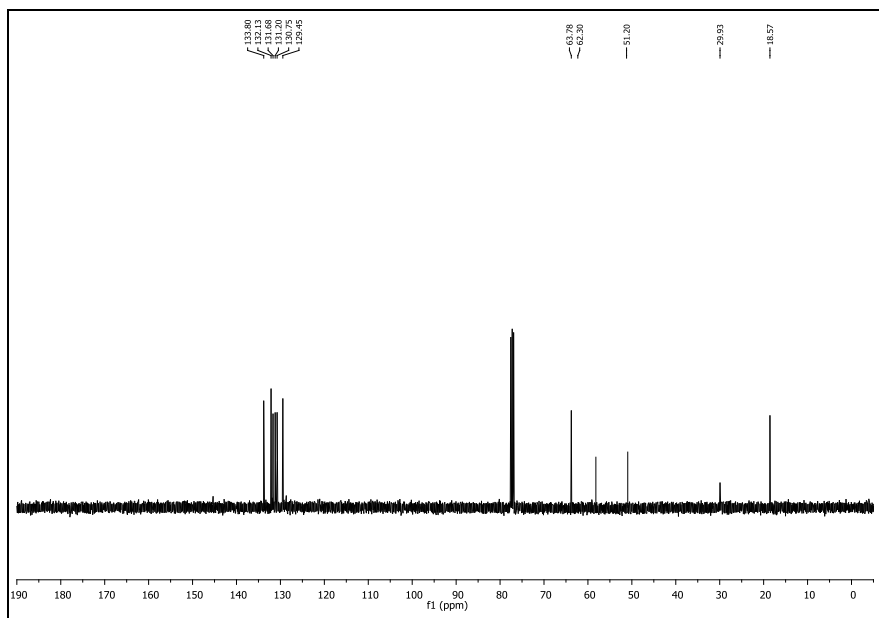
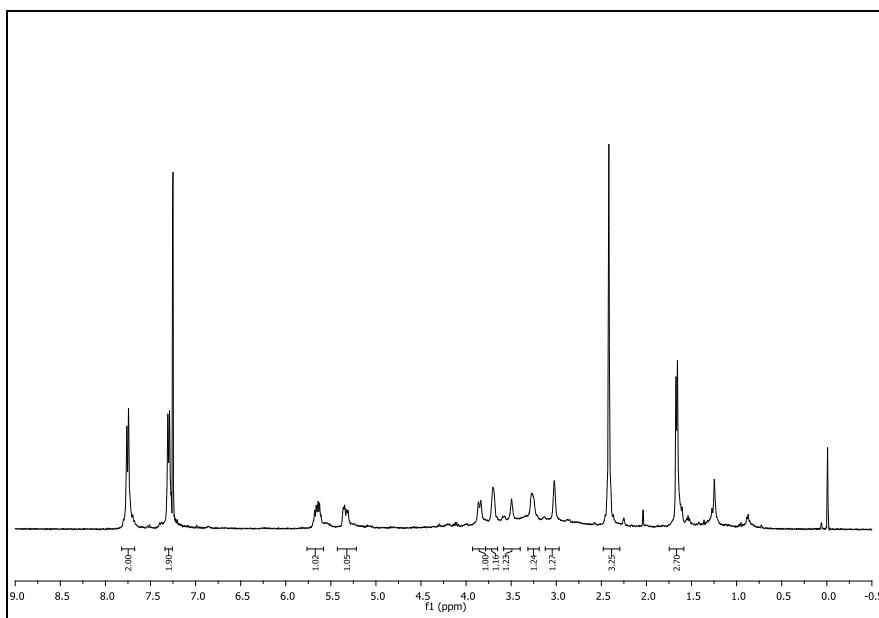


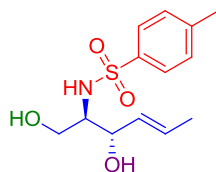
5- Productos de apertura. Síntesis y caracterización.

(*E*)-3-Amino-2-*N*-tosil-hex-4-en-1-ol (**60**).

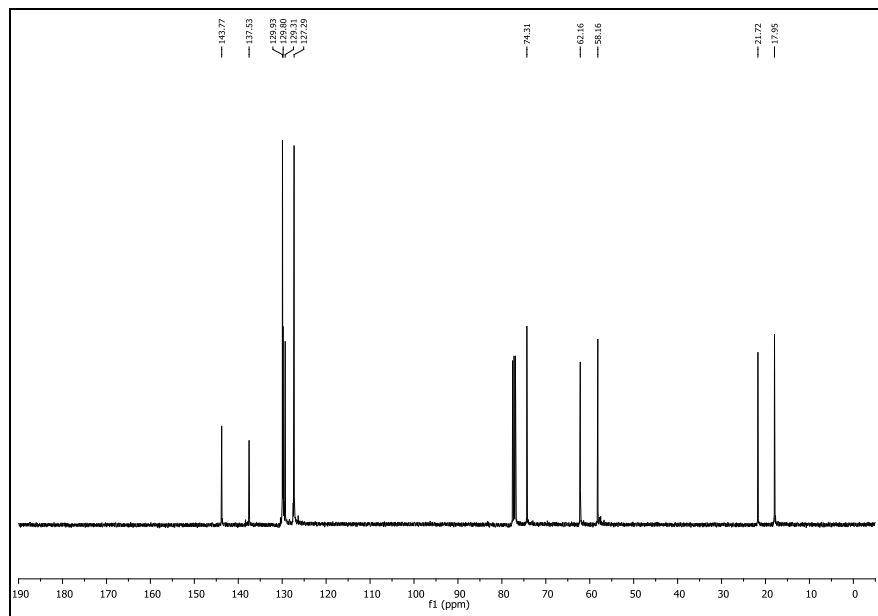
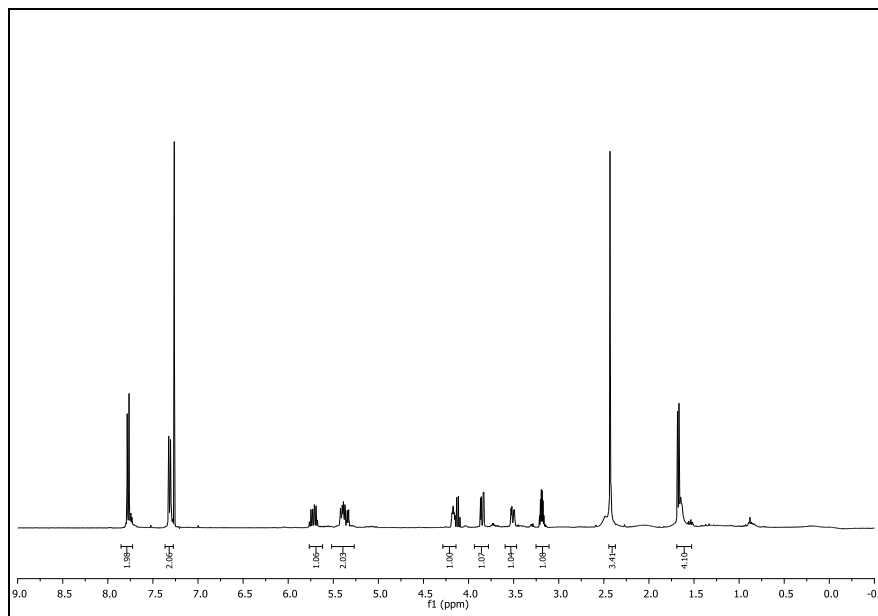


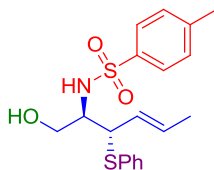
En una disolución acuosa de amoníaco (8 mL, 30%) a 95 °C, se disolvió la aziridina **2** (5 mmol) y triflato de yterbio (0.5 mmol). Se dejó agitar durante 8h a la misma temperatura. El crudo de la reacción fue extraído con acetato de etilo (3 veces). Las fracciones orgánicas se unieron para lavarlas con una disolución acuosa de HCl (5%) y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se purificó mediante cromatografía radial utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo (4:6) para obtener 188 mg del producto **60** como un aceite incoloro (64%). **IR**: 3489, 2921, 2880, 2361, 2336, 1449, 1326, 1277, 1158, 1091, 751 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 7.77 (d, 2H, *J* = 8.0), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.66 (dq, 1H, *J* = 15.2, 6.4 Hz), 5.34 (dd, 1H, *J* = 15.2, 6.4 Hz), 3.85 (d, 1H, *J* = 11.2), 3.71 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H, *J* = 11.2, 3.2 Hz), 3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (br s, 4H), 1.67 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 133.8, 132.1, 131.7, 131.2, 130.8, 129.5, 63.8, 62.3, 51.2, 29.9, 18.6. **HMRS (ESI)** [M+H] calculado para C₁₃H₂₁N₂O₃S: 285.1195, encontrado 285.1259.



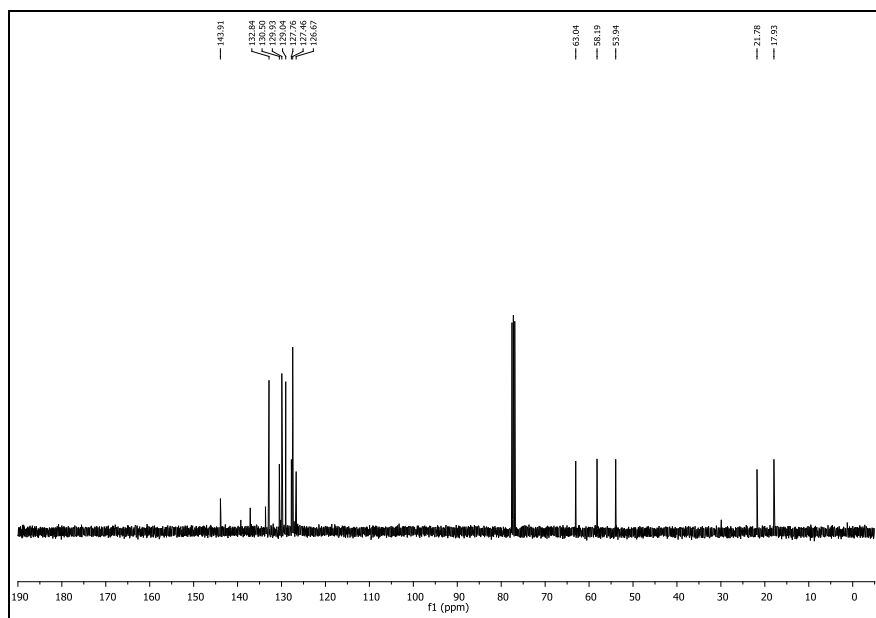
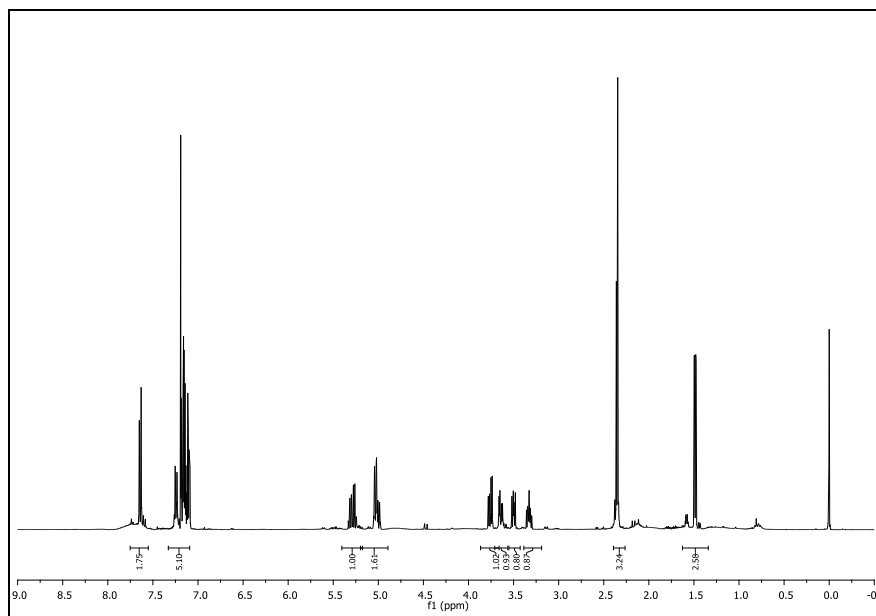
(E)-2-N-Tosil-hex-4-en-1,3-diol (61).

La aziridina **2** (0.25 mmol) se disolvió en DMSO (0.75 mL), y se le añadió una disolución acuosa de KOH (10%, 0.75 mL). La disolución se agitó a 40 °C durante 1h. El bruto de la reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. A continuación, la disolución acuosa se extrae con éter dietílico (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Mediante presión reducida, se eliminó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía radial utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo (4:6) para obtener 56 mg del producto **61** como un sólido blanco (67%). **IR**: 3476, 3284, 2921, 2854, 1441, 1155, 1089, 1042, 967, 813, 662 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 7.77 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 5.71 (dq, 1H, *J* = 15.4, 6.4, 1.2 Hz), 5.40 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.35 (ddq, 1H, *J* = 15.4, 6.8, 1.6 Hz), 4.16 (dd, 1H, *J* = 6.8, 5.2 Hz), 3.84 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.6 Hz), 3.19 (ddt, 1H, *J* = 7.6, 5.2, 3.6 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 1.67 (dd, 3H, *J* = 6.4, 1.6 Hz), 1.57 (br s, 1H). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 143.8, 137.5, 130.0, 129.8, 129.3, 127.3, 74.3, 62.2, 58.1, 21.7, 18.0. **HMRS (ESI)** [M+Na] calculado para C₁₃H₁₉NO₄SNa: 308.0932, encontrado: 308.0592.

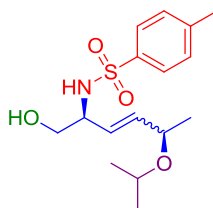


(E)-3-Tiofenil-2-N-tosil-hex-4-en-1-ol (62).

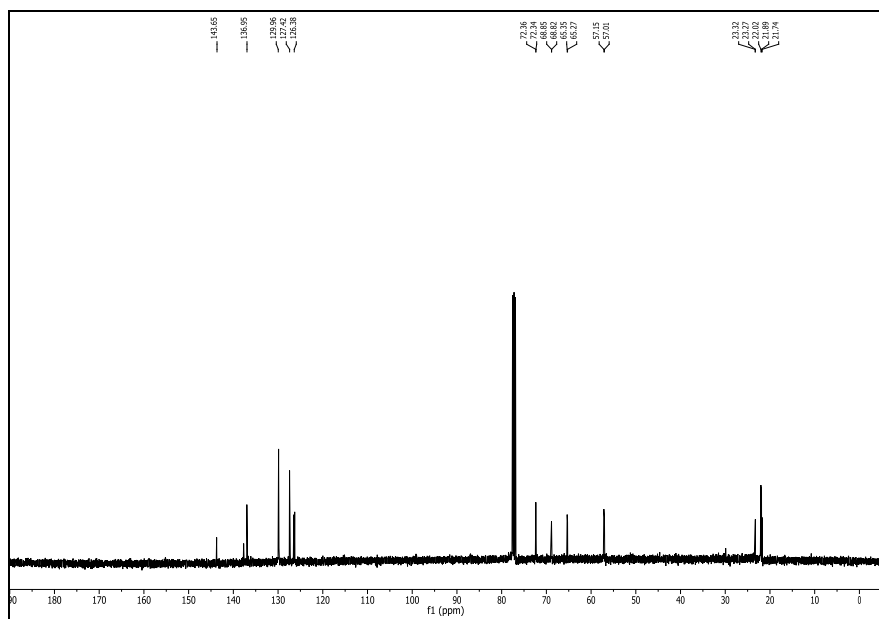
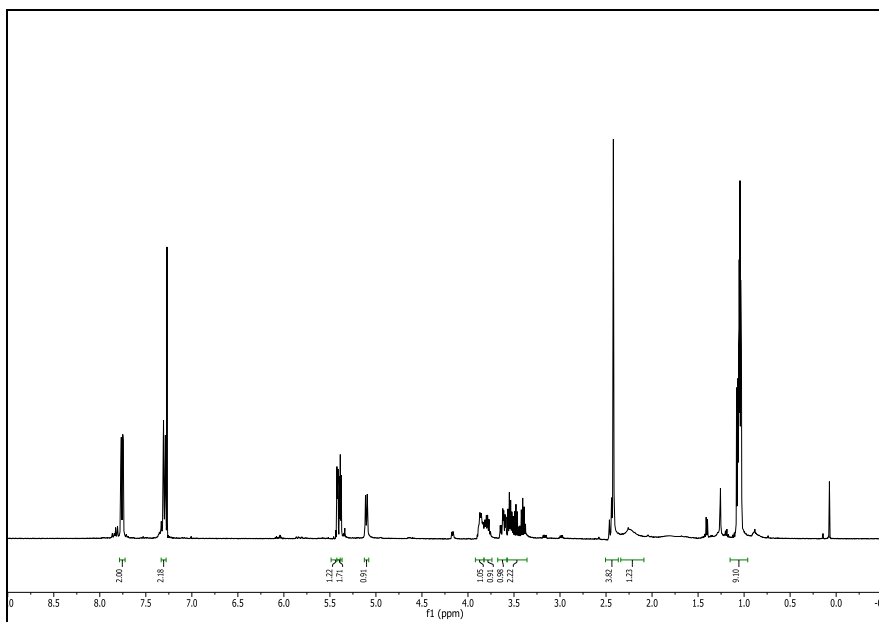
Se añadió tiofenolato de sodio (0.28 mmol, 36 mg) a una disolución de la aziridina **2** (0.25 mmol) en THF anhidro (4 mL). La mezcla fue agitada durante 12h a temperatura ambiente. Después de las 12h, se añadió agua a la mezcla y la fase acuosa se lavó con diclorometano. La combinación de las fracciones orgánicas se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, agua y brine. Las fracciones orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó mediante vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía radial usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo desde 7:3 a 6:4 para obtener 74 mg del compuesto **62** como un sólido amarillo (46%). **IR**: 3509, 3271, 3060, 2920, 2884, 2854, 2361, 1439, 1327, 1156, 1090, 1038, 966, 811, 736, 664 cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.24-7.14 (m, 7H), 5.36 (dq, 1H, *J* = 15.4, 6.4, 0.8 Hz), 5.10 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.08 (ddq, 1H, *J* = 15.4, 7.2, 1.6), 3.83 (dd, 1H, *J* = 11.6, 5.2 Hz), 3.72 (dd, 1H, *J* = 11.6, 4.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, *J* = 7.2, 6.4 Hz), 3.31 (dddd, 1H, *J* = 7.6, 6.4, 5.2, 4.0 Hz), 2.43 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (dd, 3H, *J* = 6.4, 1.6 Hz). **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 143.9, 137.1, 132.8, 130.5, 129.9, 129.0, 127.8, 127.5, 126.7, 63.0, 58.2, 53.9, 21.8, 17.9. **HMRS (ESI)** [M+Na] calculado para C₁₉H₂₃NO₃S₂Na: 400.1017, encontrado: 400.0997.



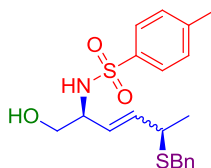
(N)-1-Hidroxi-5-isopropoxihex-3-en-2-il-4-metilbenceno sulfonamida (63).



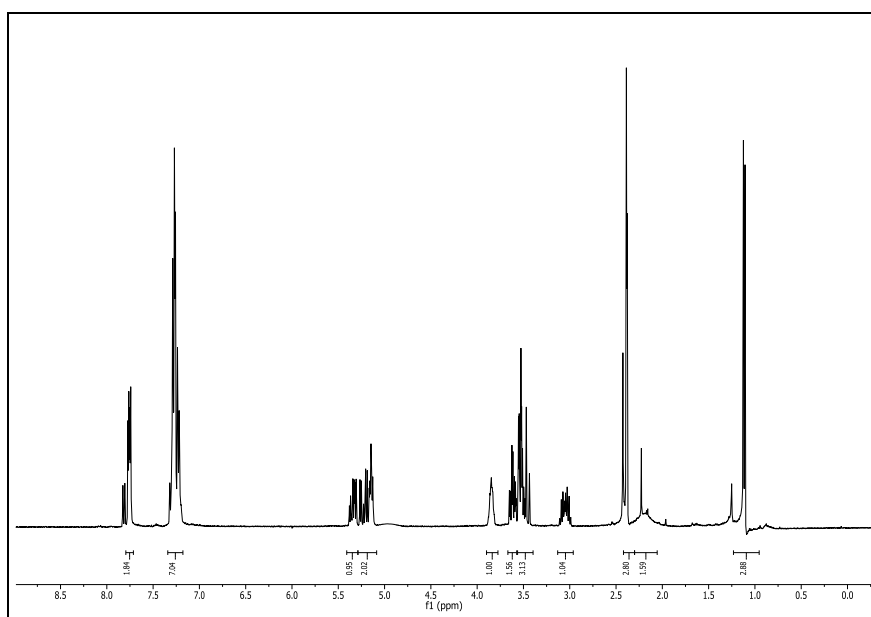
A una disolución de la aziridina **2** (0.25 mmol) en diclorometano (4-5 mL) se le añadió isopropanol (10 equivalentes). La disolución fue enfriada hasta 0 °C y entonces se le añadió, durante 30 minutos, TMSOTf (10 mol%). Una vez añadido, la reacción se llevó hasta temperatura ambiente y fue agitada durante 3h más. La disolución fue extraída con diclorometano y lavada con agua. La combinación de las fracciones orgánicas fue secada sobre MgSO₄ y el disolvente eliminado por medio de presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía radial, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 7:3. El producto **63** se obtuvo con un rendimiento del 70%. **IR**: 3516, 3275, 2971, 2929, 1323, 1156, 1092, 970, 814, 735 cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 7.80 Hz (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.40 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.2 Hz), 5.38 (dd, 1H, *J* = 15.0, 4.0 Hz), 5.09 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 10.8, 9.7, 4.0 Hz), 3.54 (m, 1H), 3.47 (sep, 1H, *J* = 5.6 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.07-1.02 (m, 9H). **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 143.7, 137.0, 129.9, 127.4, 126.5, 126.2, 72.3, 68.8, 65.3, 57.1, 23.3, 22.0, 21.7. **HMRS (ESI)** [M+H] calculado para C₁₆H₂₆NO₄S: 328.1583, encontrado: 328.1598.



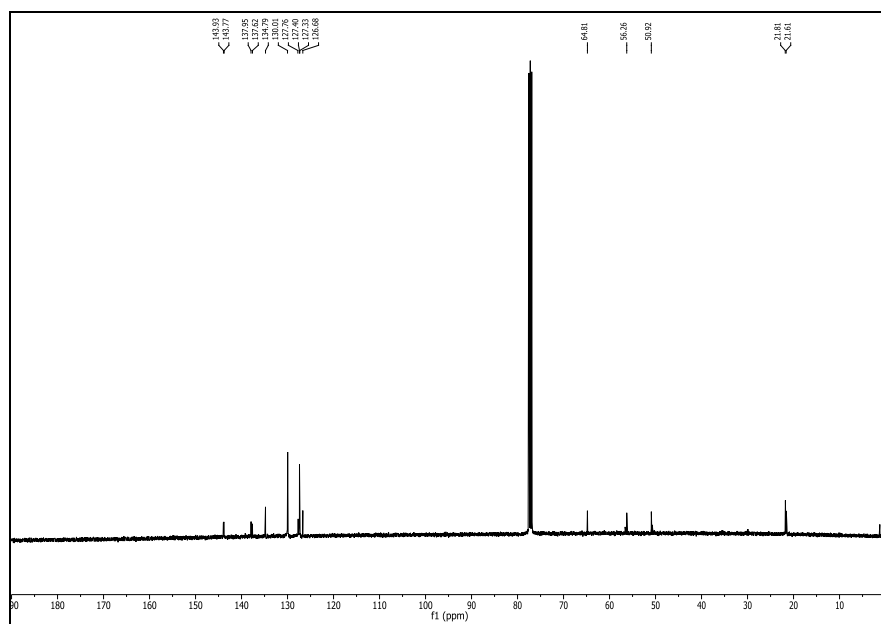
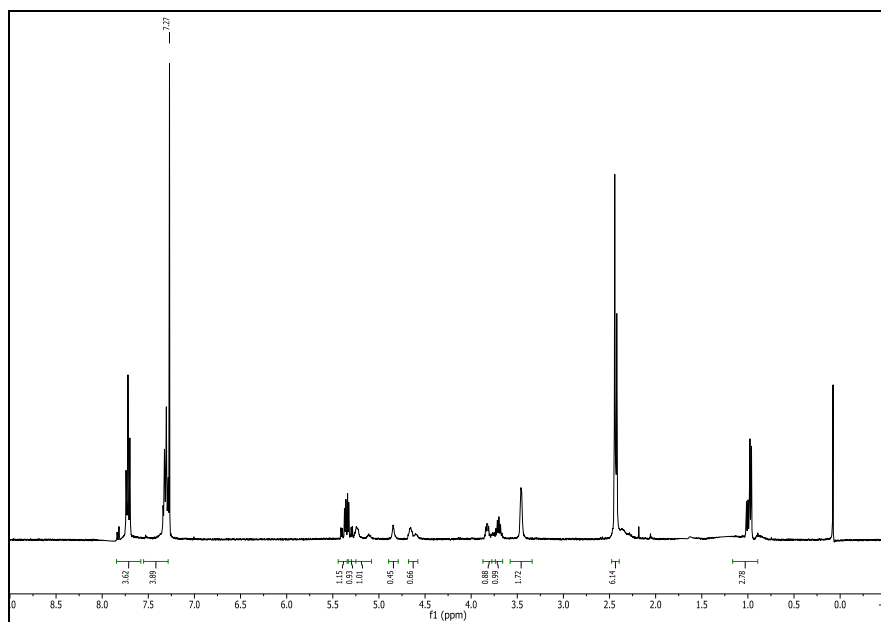
(E)-N-(5-Tiobencil)-1-hidroxihex-3-en-2-il-4-metilbenceno sulfonamida (64).



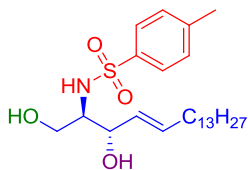
El compuesto **64** se obtuvo del mismo modo que el **63**. En este caso se utilizó como ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y como nucleófilo alcohol tiobencilico. El rendimiento de la reacción de apertura alcanzó el 78%. **IR:** 3491, 3275, 3029, 2924, 1324, 1156, 1094, 967, 813, 707, 665 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): $\delta = 7.76$ (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 7H), 5.30 (dq, 1H, $J = 15.4, 6.8$ Hz), 5.24 (dd, 1H, $J = 15.4, 6.4$ Hz), 5.14 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (td, 1H, $J = 10.4, 4.0$ Hz), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (br s), 1.10 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). **RMN ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3 , δ ppm): $\delta = 143.8, 136.3, 129.9, 129.0, 128.7, 127.4, 127.3, 127.1, 126.6, 126.4, 65.5, 57.1, 41.1, 35.4, 21.7, 20.2$. **HMRS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]$** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{S}_2$: 414.1174, encontrado: 414.1199.



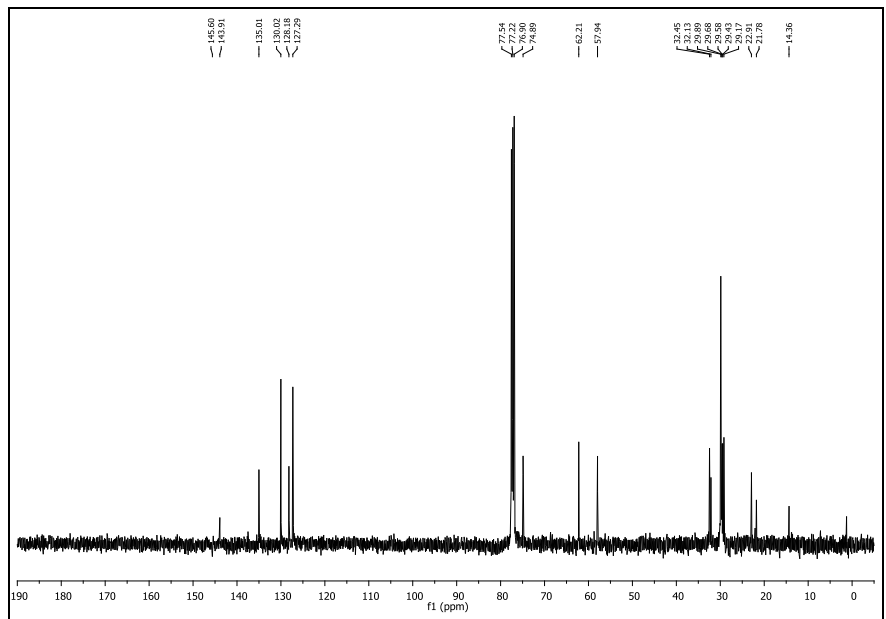
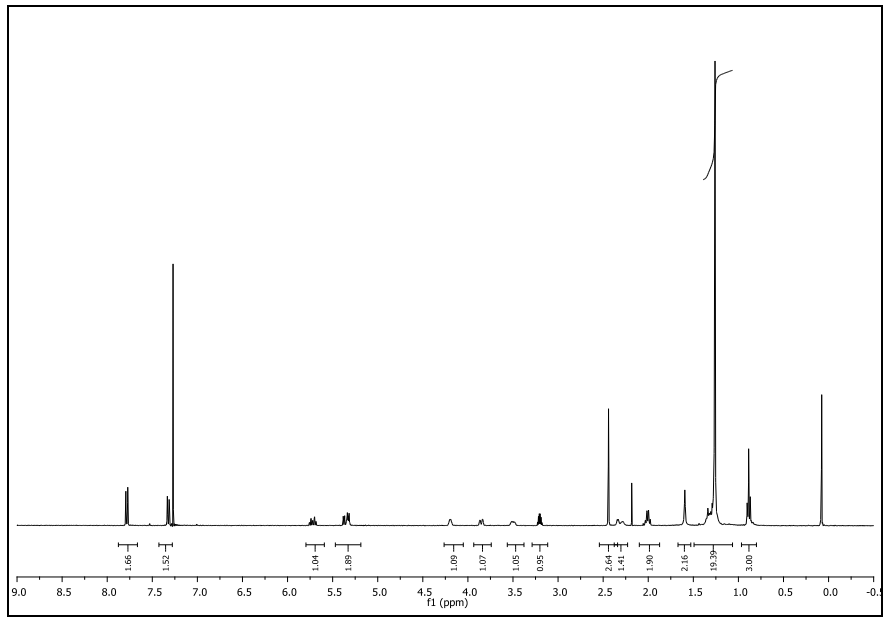
64.8, 56.3, 50.9, 21.7, 21.7, 21.6. **HMRS (ESI)** [M+Na] calculado para $C_{20}H_{26}N_2NaO_5S_2$: 434.1181, encontrado: 434.1106.



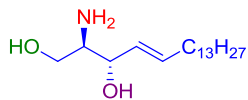
(E)- 2-N-Tosil-octadec-4-en-2-amino-1,3-diol (66).



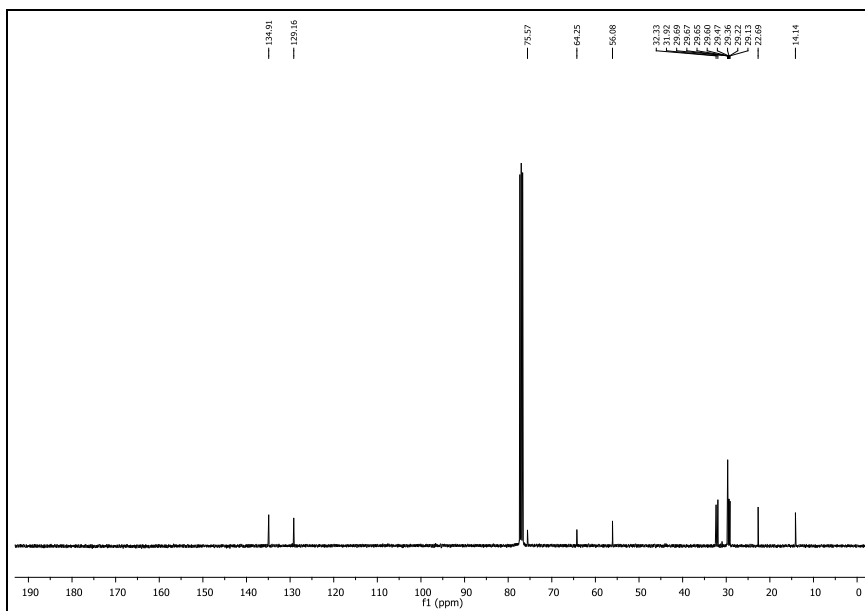
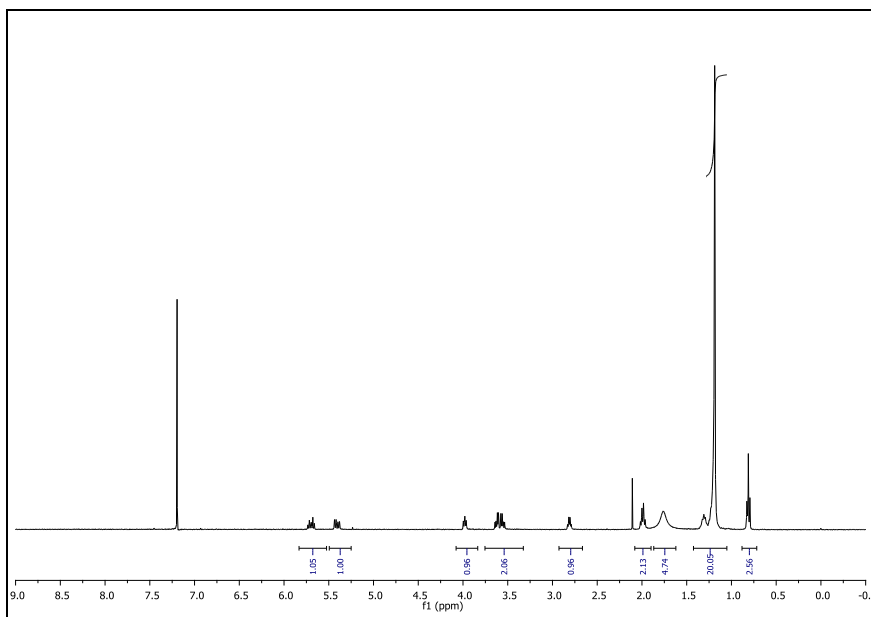
La aziridina **20** (0.10 mmol) fue disuelta en DMSO (0.75 mL) y se le añadió una disolución acuosa de KOH (10%, 0.75 mL). La disolución fue agitada durante 1h a 40 °C. El crudo de la reacción fue neutralizado con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fracción acuosa fue extraída con dietil éter (3 x 25 mL) y la combinación de fracciones orgánicas fueron lavadas con brine y secadas sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó por vacío y el crudo se purificó por cromatografía radial usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo de 7:3 obteniéndose 31 mg del producto **66** como un sólido blanco (72%). **IR**: 3481, 3281, 2922, 2853, 1540, 1461, 1157, 1094 cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz CDCl₃, δ ppm): δ = 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.71 (dt, 1H, *J* = 15.0, 7.2 Hz), 5.33 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.4 Hz), 5.30 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.18 (m, 1H), 3.84 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 3.48 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 2.25 (br s, 1H), 1.99 (dt, 2H, *J* = 7.2, 6.4 Hz), 1.32-1.25 (m, 22H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz). **RMN** ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 143.9, 135.0, 130.0, 128.2, 127.3, 74.9, 62.2, 57.9, 32.5, 32.1, 29.9, 29.7, 29.6, 29.4, 29.2, 22.9, 21.8, 14.4. **ESI-HMRS** [M+23] calculado para C₂₅H₄₃SO₄NNa: 476.2810, encontrado: 476.2789.



(2*S*,3*R*)-(4*E*)-2-Amino-octadec-4-en-1,3-diol ((±)-esfingosina) (67).



A una disolución de naftaleno (0.2 g, 1.5 mmol) y DME seco (2 mL) se le añadió Na (0.03 g, 1.1 mmol) bajo atmósfera inerte. La disolución cambió a color verde y se dejó agitar durante 2h a temperatura ambiente. A continuación, una disolución del compuesto **66** (23 mg, 0.05 mmol) en DME (2 mL) fue añadido a -78 °C. La mezcla fue templada gradualmente hasta -10 °C y se agitó durante 3h. Transcurrido este tiempo, se diluyó con agua y el crudo fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, agua y brine. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por medio de presión reducida. El crudo fue purificado mediante cromatografía de columna utilizando como eluyente una mezcla de DCM:MeOH:NH₄OH (94:6:1) para dar 10 mg del compuesto **67** (70%) como un sólido blanco y 4 mg del compuesto **66** fueron recuperados. El rendimiento fue del 90% basado en el consumo del compuesto **66**. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 5.77 (dtd, 1H, *J* = 15.4, 6.8, 1.2 Hz), 5.48 (ddt, 1H, *J* = 15.4, 7.2, 1.6 Hz), 4.04 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J* = 10.4, 4.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, *J* = 10.4, 5.8 Hz), 2.88 (td, 1H, *J* = 5.8, 4.8 Hz), 2.05 (dt, 2H, *J* = 7.2, 6.4 Hz), 1.74 (br s, 4H), 1.37 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.32-1.26 (m, 22H), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz). **RMN ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ = 135.2, 129.4, 76.9, 75.9, 64.6, 56.3, 32.6, 32.1, 29.9, 29.9, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 22.9, 14.4. **ESI-HMRS** [M+1] calculado para C₁₈H₃₈NO₂: 300.2903, encontrado: 300.3106.



IV- Bibliografia.

Bibliografía

- 1) (a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258. (b) Padwa, A.; Murphee, S. S. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G.W., Gilchrist, T. L., Eds.; Elsevier Science: Oxford, U.K., 2000; Vol. 12, p 57. (c) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Padwa, A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 1A, p 1. (d) Rai, K. M. L.; Hassner, A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Padwa, A., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 1A, p 61. (e) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *35*, 599-619. (f) Hu, E. X. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.
- 2) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 778-790.
- 3) Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206.
- 4) (a) Prostenik, M.; Salzman, N. P.; Carter, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1856-1859. (b) Harada, K.; Nakamura, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 522. (c) Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentilucci, L.; Tomasini, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1848-1849. (d) Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1653-1656. (e) Cromwell, N. H.; Hoeksema, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 708-711. (f) Cromwell, N. H.; Barker, N. G.; Wankel, R. A.; Vanderhorst, P. J.; Olson, F. W.; Anglin Jr, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1044-1051.
- 5) (a) Ma, L.; Jiao, P.; Zhang, Q.; Du, D.-M.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 878-884. (b) Wang, X.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4568-4575. (c) Xu, Q.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497-1500. (d) Martínez-García, H.; Morales, D.; Pérez, J.; Coady, D. J.; Bielawski, C. W.; Gross, D. E.; Cuesta, L.; Marquez, M.; Sessler, J. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 6511-6514.
- 6) a) Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4313-4322. (b) Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202-16203.

- 7) Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880.
- 8) (a) Hayes, C. J.; Beavis, P. W.; Humphries, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 4501-4502. (b) Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.
- 9) (a) Liu, P.; Wong, E. L.-M.; Yuen, A. W.-H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3275-3278. (b) Klotz, K. L.; Slominski, L. M.; Hull, A. V.; Gottsacker, V. M.; Mas-Ballesté, R.; Que, L.; Halfen, J. A. *Chem. Commun.* **2007**, 2063-2065. (c) Nakanishi, M.; Salit, A.-F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1835-1840.
- 10) (a) Antunes, A. M. M.; Marto, S. J. L.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Chem. Commun.* **2001**, 405-406. (b) Antunes, A. M. M.; Bonifácio, V. D. B.; Nascimento, S. C. C.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7009-7017.
- 11) (a) Kawabata, H.; Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574. (b) Piangiolino, C.; Gallo, E.; Caselli, A.; Fantauzzi, S.; Ragaini, F.; Cenini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 743-750. (c) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355.
- 12) (a) Ruppel, J. V.; Jones, J. E.; Kamble, R. M.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995-1998. (b) Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193. (c) Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2009**, 4266-4268.
- 13) Zdilla, M. J.; Abu-Omar, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16971-16979.
- 14) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571-1586.
- 15) (a) Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911-4919. (b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372.
- 16) (a) Williams, A. L.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1612-1613. (b) Zhang, Y.; Lu, Z.; Wulff, W. D. *Synlett* **2009**, 2715-2739.
- 17) (a) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436. (b) Hou, X.

- L.; Wu, J.; Fan, R. H.; Ding, C. H.; Luo, Z. B.; Dai, L. X. *Synlett* **2006**, 181-193. (c) Yadav, L. D. S.; Garima, R. K. *Synlett* **2009**, 3123-3126.
- 18) (a) Fontana, F.; Tron, G. C.; Barbero, N.; Ferrini, S.; Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 267-269. (b) Fantauzzi, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Piangiolino, C.; Ragaini, F.; Re, N.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1241-1251. (c) Brichacek, M.; Lee, D.; Njardarson, J. T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5023-5026. (d) Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11836-11837. (e) Ley, S. V.; Middleton, B. *Chem. Commun.* **1998**, 1995-1996. (f) Ahman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 303-306. (g) Coldham, I.; Collis, A. J.; Mould, R. J.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3557-3560. (h) Spears, G. W.; Nakanishi, K.; Ohfuné, Y. *Synlett* **1991**, 91-92. (i) Palacios, F.; Ochoa de Renata, A. M.; Martínez de Marigorta, E.; de los Santos, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401-2414.
- 19) (a) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1950-1951. (b) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1951-1953.
- 20) Groves, J. T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2073-2074.
- 21) Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- 22) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744-6746.
- 23) Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 657-669. (i) Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1304-1309.
- 24) Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, 12, 261-262.
- 25) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, 16, 4399-4402.
- 26) (a) Po, H. N.; *Coord. Chem. Rev.* **1976**, 20, 171-195. (b) Srochinski, D.; Dziegiec, Y.; Grzejdzia, A. *Russ. J. Coord. Chem.* **1997**, 23, 447-460. (c) Ishii, T.; Aizawa, N.; Kanehama, R.; Yamashita, M.; Sugiura, K.-I.; Miyasaka, H. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 226, 113-124.

- 27) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.
- 28) Sordergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897-6900.
- 29) Kwong, H.-L.; Liu, D.; Chan, K.-Y.; Lee, C.-S.; Huang, K.-H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3965-3968.
- 30) (a) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 562-568. (b) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598-600.
- 31) (a) Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dood, R. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4503-4505. (b) Robert-Peillard, F.; Di Chenna, P. H.; Liang, C.; Lescot, C.; Collet, F.; Dood, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1447-1457.
- 32) (a) Jain, S.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 575-577. (b) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 30-34. (c) Gullick, J.; Taylor, S.; McMorn, P.; Bethell, D.; Bulman-Page, P. C.; Hancock, F. E.; King, F.; Hutchings, G. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 180, 85-89. (d) Simkhovich, L.; Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8089-8092. (e) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 9569-9571. (f) Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4715-4716. (g) Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309-312. (h) Cenini, S.; Penoni, A.; Tollari, S. *J. Mol. Catal. A* **1997**, 124, 109-113. (i) Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Taylor, P. C.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7453-7456.
- 33) Yudin, A. K. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH; Weinheim, Germany, 2006.
- 34) (a) Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4875-4886. (b) Aoyama, H.; Nimura, N.; Ohno, H.; Ishii, K.; Toda, A.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7383-7386.
- 35) Atkinson, R. S.; Ayscough, A. P.; Gattrell, W. T.; Raynham, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 497-500.

- 36) (a) Ley, S. V.; Middleton, B. *Chem. Commun.* **1998**, 1995-1996. (b) Spears, G. W.; Nakanishi, K.; Ohfuné, Y. *Synlett* **1991**, 91-92.
- 37) (a) Fugami, K.; Morizawa, Y.; Ishima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 857-860. (b) Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Degan, S.; Lin, K.-C.; Poon, Y.-F.; Schkeryantz, J. M.; Williams, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5719-5738.
- 38) (a) Ahman, J.; Somfai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9781-9782. (b) Ahman, J.; Jarevang, T.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8148-8159.
- 39) Hassner, A.; Chau, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1989-1992.
- 40) (a) Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911-4919. (b) Williams, A. L.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1612-1613. (c) Akiyama, T.; Suzuki, T.; Mori, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2445-2447. (d) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4457-4460. (e) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, Bernad, P. L.; Simal, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2452-2459.
- 41) Ver por ejemplo: (a) Zhu, B.-H.; Zheng, J.-C.; Yu, C.-B.; Sun, X.-L.; Zhou, Y.-G.; Shen, Q.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 504-507. (b) Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Sun, X.-X.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X.; Deng, J.-G.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5789-5792. (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1433-1436. (d) Chigboh, K.; Nadin, A.; Stockman, R. A. *Synlett* **2007**, 2879-2881. (e) Chigboh, K.; Morton, D.; Nadin, A.; Stockman, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4768-4770. (f) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2377-2380. (g) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Chen, M.-B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4641-4648. (h) Arini, L. G.; Sinclair, A.; Szeto, P.; Stockman, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1589-1591. (i) Liao, W.-W.; Deng, X.-M.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1516-1517. (j) Yang, X.-F.; Zhang, M.-J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8097-8103.
- 42) (a) Ibuka, Y.; Mimura, N.; Ohno, H.; Nakai, K.; Akaji, M.; Habashita, H.; Tamamura, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *J. Org.*

- Chem.* **1997**, *62*, 2982-2991. (b) Ibuka, T.; Mimura, N.; Aoyama, H.; Akaji, M.; Ohno, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 999-1015.
- 43) (a) Ibuka, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145-154. (b) Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2693-2696.
- 44) (a) Olofsson, B.; Khamrai, U.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4087-4089. (b) Olofsson, B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574-8583.
- 45) Armstrong, A.; Pullin, R. D. C.; Jenner, C. R.; Scutt, J. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3499-3502.
- 46) (a) Ma, L.; Du, D.-M.; Xu, J. *Chirality* **2006**, *18*, 575-580. (b) Sureshkumar, D.; Maity, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1653-1657. (c) Knight, J. G.; Muldowney, M. P. *Synlett* **1995**, 949-951. (d) Nishimura, M.; Minakata, S.; Thongchant, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7089-7092.
- 47) Para *reviews* en el área de transferencia de nitrenos ver: (a) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Topics in Current Chemistry* **2010**, *292*, 347-378. (b) Osborn, H. M.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *11*, 1693-1715. (c) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061-5074. (d) Fantauzzi, S.; Caselli, A.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2009**, 5434-5443. (e) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424. (f) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463. (g) Evans, P. A. In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; WILEY-VCH, Weinheim, 2005, p. 379. (h) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920.
- 48) Para algunas contribuciones importantes en área de transferencia de nitrenos ver: (a) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillart, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350. (b) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199. (c) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236. (d) Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2002**, *124*, 13672-13673. (e) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708. (f) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548. (g) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- 49) Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.
- 50) Taïeb, N.; Yahi, N.; Fantini, J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 779-794.
- 51) (a) Oircekkum S. A.; Niddkubm R. L. *Annu. Rev. Immunol.* **1999**, *17*, 297-329. (b) Hannun, Y. A. *Science* **1996**, *274*, 1855-1859. (c) Ariga, T.; Jarius, W. D.; Yu, R. K. *J. Lipid Res.* **1998**, *39*, 1-16. (d) Perry, D. K.; Hannun, Y. A. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids* **1998**, *1436*, 233-243.
- 52) Sachs, C. W.; Ballas, L. M.; Mascarella, S. W.; Safa, A. R.; Lewin, A. H.; Loomis, C.; Carroll, F. I.; Bell, R. M.; Fine, R. L. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 603-612.
- 53) Riethmüller, J.; Riehle, A.; Grassmé, H.; Gulbins, E. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1758*, 2139-2147.
- 54) Snook, C. F.; Jones, J. A.; Hannun, Y. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1761*, 927-946.
- 55) El Alwani, M.; Wu, B. X.; Obeid, L. M.; Hannun, Y. A. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *112*, 171-183.
- 56) (a) Duncan, M. J.; Shin, J.- S.; Abraham, S. N. *Cell. Microbiol.* **2002**, *4*, 783-791. (b) Ferrari, G.; Minozzi, M. C.; Zanellato, A. M.; Silvestrini, B. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1998**, *845*, 263-273. (c) Svennerholm, L.; Brane, G.; Karlsson, I.; Lekman, A.; Ramstorm, I.; Wikkelso, C. *Dement. Geriatr. Cognit. Disord.* **2002**, *14*, 128-136. (d) Mahfoud, R.; Garmy, N.; Maresca, M.; Yahi, N.; Puigserver, A.; Fantini, J. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 11292-11296.
- 57) (a) Smart, E. J.; Graf, G. A.; McNiven, M. A.; Sessa, W. C.; Engelman, J. A.; Scherer, P. E.; Okamoto, T.; Lisanti, M. P. *Mol. Cell. Biol.* **1999**,

- 19, 7289-7304. (b) Hakomori, S.-I. *Glycoconj. J.* **2000**, *17*, 143-151. (c) Norkin, L. C. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *49*, 301-315.
- 58) (a) Vankar, Y. D.; Schmidt, R. R. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 201-216. (b) Miller-Pedraza, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4663-4682.
- 59) (a) Trofimenko, S. In *Scorpionates, The Coordination Chemistry of Polypyrazolylborate Ligands*; Imperial College Press: London, 1999; (b) Pettinari, C. In *Scorpionates II: Chelating Borate Ligands*; Imperial College Press: London, 2008.
- 60) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256.
- 61) (a) Choi, J. Y.; Borch, R. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 215-218. (b) Sehgal, R. K.; Almassian, B.; Rosenbaum, D. P.; Zadrozny, R.; Sengupta, S. K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1626-1631. (c) Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1129-1134.
- 62) Morrison, R. T.; Boyd, R. N. En *Química Orgánica, Quinta Edición*; Addison-Wesley Iberoamericana, cop. Mexico D. F. 1998.
- 63) (a) Atkinson, R. S.; Kelly, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 624-625. (b) Atkinson, R. S.; Kelly, B. J.; McNicolas, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 562-564. (c) Atkinson, R. S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1996**, 1951-1959. (d) Atkinson, R. S.; Ulukanli, S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2121-2128. (e) Cakici, M.; Karabuga, S.; Kilic, H.; Ulukanli, S.; Sahin, E.; Sevin, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9452-9459. (f) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519-1559. (g) Atkinson, R. S.; Fawcett, J.; Russell, D. R.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2031-2032.
- 64) (a) Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135. (b) Tanner, D. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319-1328. (c) Wipf, P.; Uto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5165-5169. (d) Hodgson, D. M.; Gibbes, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361-14384.
- 65) Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5859-5862.

- 66) Pineschi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979-4988.
- 67) (a) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 599-619. (b) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347-1365. (c) Hodgson, D. M.; Humphreys, P. G.; Hughes, S. P. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 269-279. (d) Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082-2084. (e) Sweeny, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258. (f) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549-2560. (g) Lebel, H.; Parmentier, M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1827-1833. (h) Crotti, S.; Bertolini, F.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3762-3765. (i) Sebelius, S.; Olsson, V. L.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10478-10479. (j) Llaveria, J.; Espinoza, A.; Negrón, G.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2525-2529.
- 68) Cantrill, A. A.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Ouadi, A.; Sweeney, J. B. *Synlett* **1996**, 847-849.
- 69) Harada, S.; Kowase, N.; Tabuchi, N.; Taguchi, T.; Dobashi, Y.; Dobashi, A.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 753-766.
- 70) Paul, B.J.; Hobbs, E.; Buccino, P.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6433-6435.
- 71) (a) Llaveria, J.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 205-208; (b) Morales-Serna, J. A.; Llaveria, J.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4502-4504.
- 72) Para un *review* de síntesis de esfingosinas ver: Morales-Serna, J. A.; Llaveria, J.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castellón, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2483-2521.
- 73) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press, Oxford, 1998.
- 74) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914-2918.
- 75) Mealli, C.; Arcus, C. M.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711-718.

- 76) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896-897.
- 77) Yap, G. P. A.; Jove, F.; Urbano, J.; Alvarez, E.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 780-787.
- 78) Bruce, M. I.; Walsh, J. D. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2753-2756.
- 79) Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528-1532.
- 80) Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130.
- 81) Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908-3916.
- 82) (a) Kim, D. D.; Lee, S. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5376-5386.
(b) Drew, J.; Letellier, M.; Morand, P.; Szabo, A. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4047-4052.
- 83) Olofsson, B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2514-2517.
- 84) DeBoef, B.; Counts, W. R.; Gilbertson, S. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 799-804.
- 85) Garigipati, R. S.; Freyer, A. J.; Whittle, R. R.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7861-7867.
- 86) (a) Berthon-Gelloz, G.; Schumers, J.-M.; De Bo, G.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4190-4197. (b) Berthon-Gelloz, G.; Schumers, J.-M.; Lucaccioni, F.; Tinant, B.; Wouters, J.; Markó, I. E. *Organometallics* **2007**, *26*, 5731-5734.
- 87) Taber, D. F.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179-11182.

Capítulo III

*Transferencia de grupos nitrenos quirales
generados “in situ” catalizada por complejos
 Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).*

I- Introducción.

1- Generalidades.

2- Antecedentes.

*3- Formación de enlaces C-N catalizada por
cobre y plata.*

*4- Generación “in situ” de fuentes de nitrenos
quirales para reacciones intermoleculares de
amidación.*

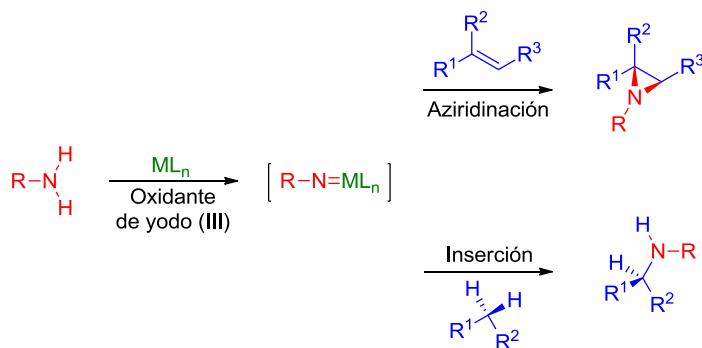
Objetivos.

1- Generalidades.

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo son dos de los dos pilares fundamentales en Síntesis. Los primeros son fundamentales para la elaboración del esqueleto carbonado mientras que los segundos suelen conducir a la posterior modificación, introduciendo diferentes sustituyentes y dotando de características especiales al producto. Los heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, azufre y halógenos intervienen directamente en interacciones químicas a nivel biológico, debido a su capacidad para actuar como donadores y/o aceptores de hidrógeno, entre otras propiedades. En particular, el nitrógeno ocupa un lugar destacado, encontrándose en una gran cantidad de productos naturales, lo que le confiere un papel fundamental en la industria farmacéutica, agroquímica o de polímeros. La reciente publicación de varios libros y artículos dedicados a la síntesis de nuevos compuestos nitrogenados reflejan la importancia actual del nitrógeno en química orgánica,¹ desde el ejemplo histórico de la síntesis de urea mediante el método de Wöler.²

La presencia de nitrógeno en numerosos compuestos naturales ha impulsado el estudio de diferentes transformaciones dirigidas a la formación de enlaces C-N. Para este fin, se han desarrollado numerosas metodologías en las que intervienen catalizadores de metales de transición.³ Actualmente se conoce un elevado número de complejos metálicos que inducen la reacción de aminas con reactivos poco electrófilos o sistemas ricos en electrones π . Esto ha conducido al desarrollo de los llamados métodos modernos de aminación, como la reacción catalítica de *cross-coupling*,⁴ la hidroaminación de alquenos y alquinos,⁵ el proceso de Aza-Wacker,⁶ la 1,2-difuncionalización catalítica de olefinas⁷ o la aminación alílica.⁸ No obstante, estos logros han sido conseguidos principalmente gracias al desarrollo de catalizadores de paladio.

Como se ha comentado en el Capítulo II, la transferencia de nitrenos a sustratos saturados e insaturados es otra de las metodologías desarrolladas para la formación de nuevos enlaces C-N. La palabra nitreno fue empleada por primera vez por Tiemann en 1891 para describir el reordenamiento de Lossen.⁹ Un nitreno es una especie oxidante que ofrece la oportunidad de introducir un grupo nitrogenado a un compuesto orgánico.¹⁰ La reacción con un metal da lugar a la formación de una especie metalonitrénica cuya reactividad ha sido ampliamente estudiada. Esto ha culminado en el descubrimiento de nuevos métodos de aminación que complementan a los mencionados anteriormente. La adición de metalonitrenos a alquenos o la inserción en enlaces C-H da lugar a aziridinas y productos de aminación de enlaces C-H, respectivamente, con elevados niveles de selectividad (Esquema I). Muchos complejos metálicos y precursores nitrénicos son conocidos para promover estos procesos, sin embargo, la mayoría de los avances se han conseguido con el uso de catalizadores de cobre y de rodio en combinación con oxidantes de yodo (III). Todos estos resultados han sido recientemente resumidos en varios *reviews* y capítulos de libros, demostrando el impacto de estas nuevas metodologías en síntesis orgánica.¹¹ Este Capítulo se centrará en el estudio de la formación de enlaces C-N catalizada por complejos de cobre y plata mediante transferencia de nitrenos, haciendo especial énfasis en la reacción de aminación de enlaces C-H debido a que la reacción de aziridinación ya ha sido tratada con detalle en el Capítulo 2 de esta Tesis

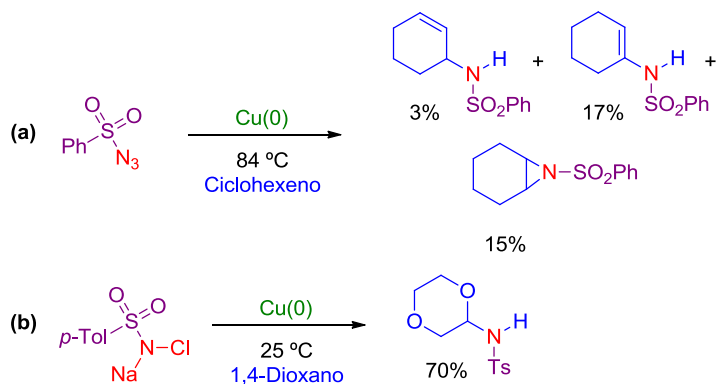


Esquema I. Reactividad de los metalonitrenos.

Doctoral. La aminación de enlaces C-H mediante transferencia de nitrenos es una de las herramientas sintéticas de mayor interés en el campo ampliamente estudiado de la funcionalización catalítica de enlaces C-H.¹²

2- Antecedentes.

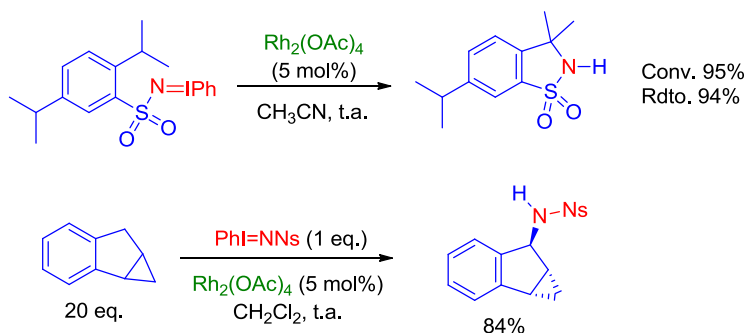
La síntesis de compuestos orgánicos mediante transferencia de nitrenos ha sido ampliamente estudiada desde inicio de los años 60,¹⁰ siendo a finales de dicha década cuando aparecieron los primeros ejemplos donde la transferencia se llevaba a cabo mediante el concurso de metales de transición.¹³ En particular, el cobre en polvo fue utilizado para la transferencia de nitrenos usando bencenosulfonil azidas o haloaminas (Esquema II). Sorprendentemente, estos reactivos recibieron poca atención para las reacciones de transferencia catalítica de nitrenos hasta que no aparecieron los trabajos de los grupos de Driver,¹⁴ Zhang,¹⁵ Warren¹⁶ o Nicholas,¹⁷ por nombrar algunos.



Esquema II. Primeros trabajos de aminación catalítica con cobre usando azidas (a) y haloaminas (b) como fuente de nitrenos.

Los compuestos oxidantes hipervalentes de yodo comenzaron a ser empleados al comienzo de los años 80 con el descubrimiento de útiles transformaciones sintéticas. Estas transformaciones se basan en el uso de iminoiodonanos de fórmula general PhI=NR, donde R es un grupo que retira

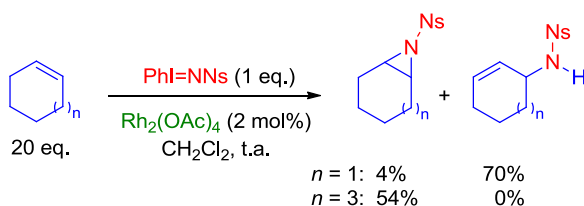
densidad electrónica. Los iminoiodonanos, cuya preparación fue descrita algunos años antes,¹⁸ son los aza análogos del iodosilbenceno $\text{PhI}=\text{O}$, y fueron utilizados por primera vez para la reacción de inserción del fragmento nitrénico en ciclohexano mediante el empleo de catalizadores de Fe(III) y Mn(III) con ligandos de tipo porfirinas. Esta reacción era similar a la oxidación de moléculas orgánicas catalizada por la familia de enzimas Citocromo P-450.¹⁹ De este modo, Breslow y Mansuy demostraron de manera independiente la capacidad de los complejos metálicos con ligandos del tipo porfirinas para catalizar la reacción de aminación de alcanos y la de aziridinación de olefinas, utilizando como fuente de nitrenos generalmente el iminoiodonano derivado de la tosil amida PhINTs , aunque con limitaciones en cuanto a eficiencia y selectividad. Unos años más tarde, el grupo de Che describió el mismo sistema con condiciones más eficientes basados en complejos de rutenio y manganeso deficientes en electrones, de nuevo, con ligandos de tipo porfirinas.²⁰ Un ejemplo único y sorprendente fue la aminación intramolecular de enlaces C-H bencílicos en presencia de acetato de rodio (II)^{19d} que marcó el nacimiento de la transferencia de nitrenos catalizada por rodio (Esquema III).



Esquema III. Estudios pioneros en la reacción de aminación catalizada por rodio usando iminoiodonano como fuente de nitrenos.

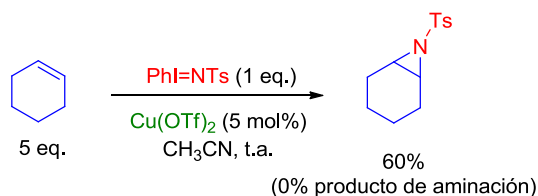
La adición de nitrenos intermolecular catalizada por rodio fue desarrollada por Müller,²¹ utilizando como catalizador el acetato de rodio (II). Esta reacción condujo a la funcionalización de enlaces C-H en posiciones

bencílicas secundarias y alílicas, así como a enlaces C-H terciarios de alcanos, aunque siendo añadidos en exceso.^{21b} En paralelo, también demostraron la capacidad del complejo dinuclear de rodio (II) para catalizar la reacción de aziridinación de alquenos.^{21c} Cabe destacar que Müller fue el primero en reconocer la importancia de la retirada de densidad electrónica por el sustituyente del iminoiodonano para favorecer la transferencia catalítica de nitrenos. Por lo tanto, los mejores resultados se obtuvieron con el *p*-nitrobenzenosulfonamida PhI=NNs (Esquema IV). La quimioselectividad observada de la reacción depende del tamaño del anillo en el caso de los alquenos cíclicos. Así, en el caso del cicloocteno se obtiene exclusivamente su correspondiente aziridina, mientras que el producto derivado de la aminación de los enlaces C-H alílicos es el producto mayoritario en el caso del ciclohexeno.



Esquema IV. Primer ejemplo de reacción de aziridinación catalizada por rodio usando iminoiodonano como fuente de nitrenos.

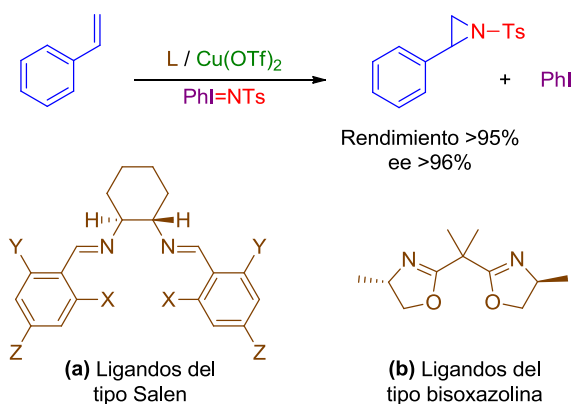
Al comienzo de la década de los 90 Evans describió el potencial de algunos complejos de cobre en las reacciones de aziridinación.²² Usando PhINTs como fuente de nitreno y sales simples de cobre (I) y (II) consiguió aziridinar numerosas olefinas con muy buenos rendimientos, incluso en el caso del ciclohexeno, sin observarse productos derivados de aminación de las posiciones alílicas (Esquema V).



Esquema V. Primer ejemplo de reacción de aziridinación catalizada por cobre usando iminoiodonano como fuente de nitrenos.

Simultáneamente, este mismo grupo comenzó a desarrollar la versión asimétrica de la misma reacción, alcanzando no solo altos rendimientos, sino excelentes excesos enantioméricos que aún hoy se encuentran entre los más altos (Esquema VIa).^{23a} Evans demostró por primera vez el potencial sintético de la transferencia de nitrenos catalizada eficientemente por compuestos de cobre bajo condiciones estequiométricas.

Por otro lado y de manera independientemente, Jacobsen y colaboradores diseñaron una nueva familia de complejos de cobre con ligandos diimina quirales del tipo salen,^{23b} muy eficientes para la reacción de aziridinación asimétrica de olefinas (Esquema VIb).



Esquema VI. Sistemas asimétricos descritos por Evans y Jacobsen.

Con estos catalizadores de rodio y cobre para la transferencia de nitrenos se han conseguido los mayores avances en el campo de formación de

enlaces C-N en los últimos años. Estos han sido fuente de inspiración para grupos de investigación que han adaptado ligandos y reactivos para mejorar la reactividad de metalonitrenos y el control de la regio-, quimio- y estereoselectividad en la adición de nitrenos.

3- Formación de enlaces C-N catalizada por cobre y plata.

Aunque los catalizadores de cobre han sido ampliamente empleados para la reacción de aziridinación de olefinas,^{11b-f} su uso para reacciones de aminación de enlaces C-H se encuentra aún en desarrollo.¹¹ⁱ Como se ha mencionado anteriormente, el primer ejemplo fue descrito por Kwart y Kahn^{13a} consiguiendo amidar enlaces C-H en posiciones alílicas (Esquema IIa).

Llegados a este punto, conviene recordar la existencia de diferentes tipos de enlaces C-H dependiendo de su energía de disociación de enlace (BDE).²⁴ En la Figura I se muestran los sustratos más utilizados en los trabajos de aminación de enlaces C-H y sus correspondientes BDE. Como se puede observar, los enlaces de C-H en posiciones alílicas y bencílicas muestran los valores más bajos de BDE (88 y 90 kcal mol⁻¹, respectivamente). Este resultado no resulta sorprendente ya que estos sustratos fueron los primeros ejemplos publicados de amidación de enlaces C-H mediante inserción de nitrenos.

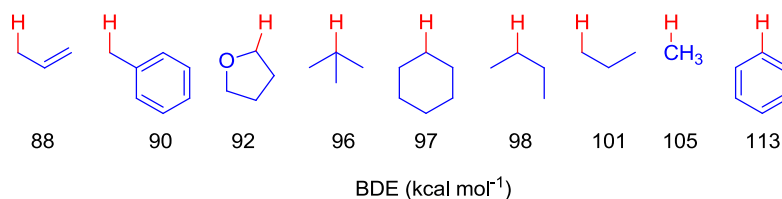
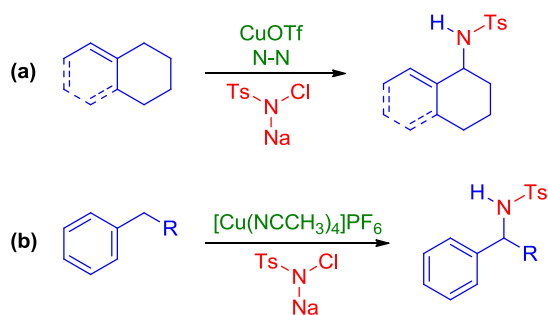


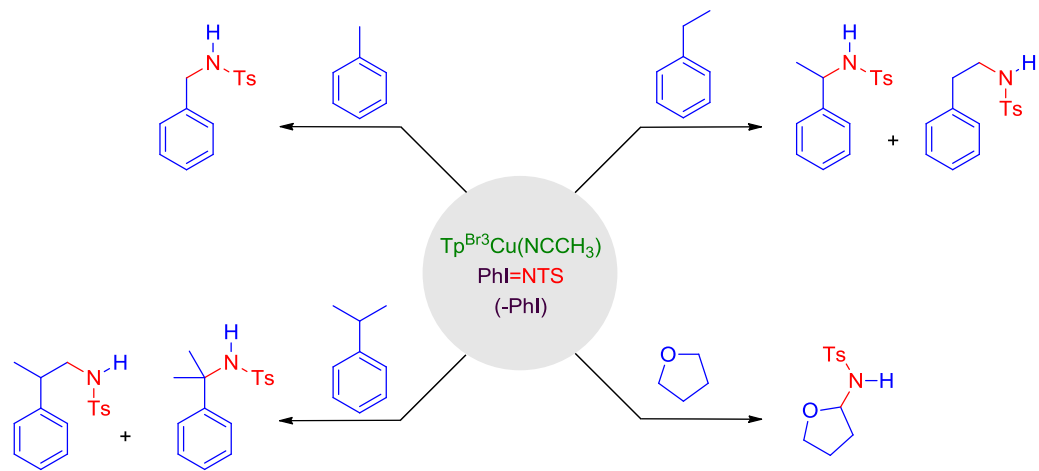
Figura I. Energía de disociación de algunos enlaces C-H.

Desde el trabajo inicial de Kwart y Kahn hasta finales de los años 90 no apareció un catalizador simple de cobre (I) para reacciones de amidación de enlaces C-H. Fue descrito por Taylor y colaboradores²⁵ y funcionalizaron posiciones de naturaleza alílica y bencílicas utilizando cloramina-T como fuente de nitrenos (Esquema VIIa), una transformación también descrita por el grupo de investigación de Nicholas utilizando el catalizador de cobre $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (Esquema VIIb).²⁶ El mismo grupo de investigación ha estudiado el potencial de esta metodología para amidación asimétrica de posiciones bencílicas con cloramina-T, usando ligandos quirales de tipo diaminas, bisoxazolininas o diiminas, entre otros.²⁷ Desafortunadamente, los *ee* fueron de bajos a moderados, por lo que la versión asimétrica de esta transformación está aún por descubrir con catalizadores del grupo 11. Los enlaces en posiciones bencílicas también han sido funcionalizados utilizando catalizadores de cobre mediante transferencia de nitrenos generados *in situ* a partir de una amina y un agente oxidante.²⁸



Esquema VII. Aminación de posiciones alílicas y bencílicas con cloramina-T.

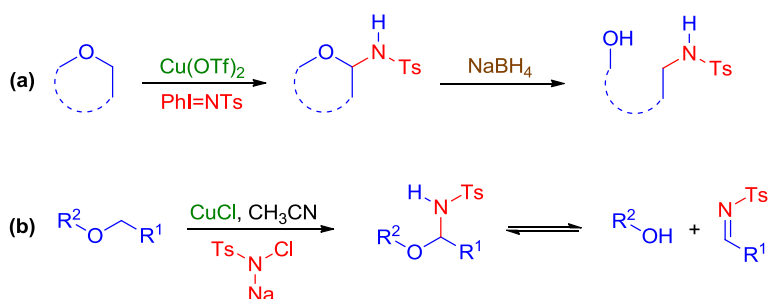
Nuestro grupo de investigación ha descrito la funcionalización de posiciones bencílicas, en condiciones suaves de reacción, utilizando como catalizador el $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$ (Tp^{Br_3} = hidrottris-(3,4,5-tribromopirazolil)borato) y PhINTs o cloramina-T como fuente de nitrenos.²⁹ Se obtuvieron conversiones casi cuantitativas utilizando el sustrato como disolvente de la reacción. En cualquier caso, se demostró la elevada actividad de este catalizador para la transferencia de nitrenos a enlaces C-H, incluso en



Esquema VIII. Aminación de enlaces C-H catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCCH}_3)$.

posiciones β ,^{29b} como en el caso del etil benceno o del cumeno (Esquema VIII).

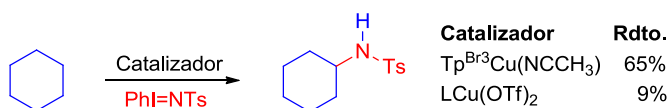
Los enlaces carbono-hidrógeno vecinos a átomos de oxígeno son también propensos a ser funcionalizados, sobre la base de sus valores de BDE (92 kcal mol⁻¹ para el THF, Figura I). En el caso de los éteres cíclicos, estos enlaces son amidados fácilmente con una serie de catalizadores de cobre tales como Cu(OTf)₂,³⁰ CuCl³¹ o el mencionado Tp^{Br3}Cu(NCCH₃).²⁹ El compuesto resultante puede ser convertido a 1,*n*-aminoalcohol mediante reducción con borohidruro de sodio (Esquema IXa). La amidación de éteres de cadena abierta fue descrita por Taylor,³¹ donde se propone que el aminoéter se encuentra en equilibrio con su correspondiente imina y alcohol (Esquema IXb).



Esquema IX. Amidación de enlaces C-H mediante catalizadores de cobre.

(a) Éteres cíclicos. (b) Éteres lineales.

Los ejemplos de amidación de enlaces C(sp³)-H son aún escasos, como consecuencia de sus mayores valores de BDE. Los estudios pioneros, ya mencionados, de Breslow y Gellman^{19a-b} y Mansuy^{19c-e} describieron la amidación de ciclohexano con rendimientos bajos. Recientemente, con el complejo Tp^{Br3}Cu(NCCH₃) se alcanzaron rendimientos del 65% a temperatura ambiente,^{29a} empleando PhI=NTs como fuente de nitrenos. Un poco más tarde, Vedernikov y Caulton³² consiguieron la misma transformación del ciclohexano empleando catalizadores basados en cobre con ligandos de tipo piridina, aunque con bajos rendimientos (Esquema X).

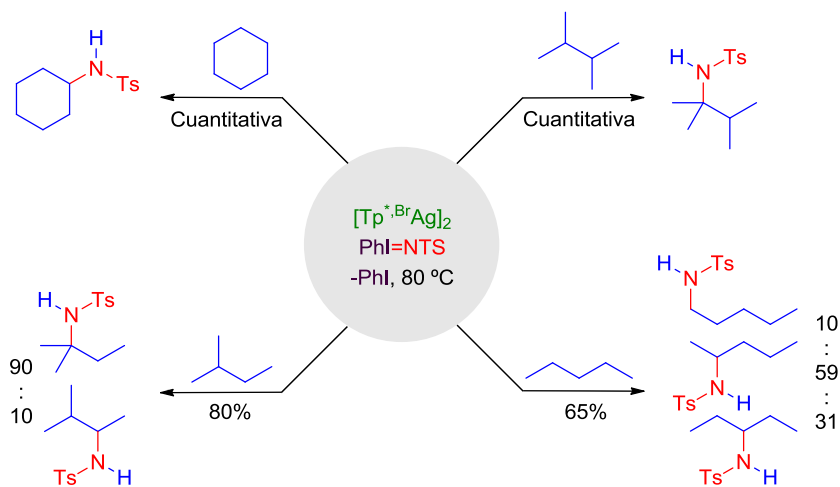


L: Ligandos basados en piridina

Esquema X. Amidación catalítica de ciclohexano.

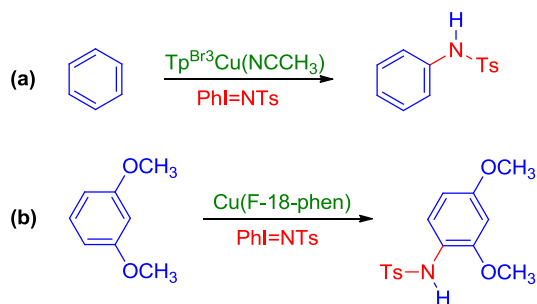
De manera excepcional, se han descrito algunos sistemas para la amidación de enlaces C-H, empleando catalizadores basados en plata. Así, el grupo de He³³ obtuvo rendimientos moderados usando el complejo de plata con ligandos de tipo piridina LAg(OTf). Se consiguió amidar varios alcanos cíclicos, como el ciclopentano, ciclohexano, ciclooctano o metil ciclohexano, con rendimientos en torno al 40%. En cualquier caso, sólo contenía un ejemplo de transferencia de nitrenos a un alcano acíclico, el 2-metil pentano, con un rendimiento bajo del 22%.

Fue nuestro grupo de investigación el que desarrolló la amidación de alcanos lineales de manera efectiva, usando catalizadores de plata con fórmula general Tp^xAg .³⁴ En el estudio realizado empleando complejos de plata con ligandos de tipo homoescorpionatos, se encontró que el ligando $\text{Tp}^{*,\text{Br}}$ era el más activo de todos (Esquema XI). El complejo derivado de este ligando en estado sólido es un dímero $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$,³⁵ el cual en disolución se disocia en unidades de $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$. A 80 °C y usando el alcano como disolvente, se consiguió la amidación de una serie de alcanos lineales y ramificados con rendimientos desde moderados a altos. La principal limitación de este sistema fue la baja regioselectividad observada, obteniéndose mezclas de productos en el caso del 2-metil butano o del pentano. En todos los casos, se observó el orden de reactividad esperado de los C-H terciarios > C-H secundarios > C-H primarios.



Esquema XI. Inserción catalítica de nitrenos en alcanos mediante $Tp^{*,Br}Ag$.

La amidación directa de enlaces $C(sp^2)-H$ de arenos ha sido descrita mediante el empleo del ya mencionado complejo $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.²⁹ La reacción directa del benceno con el $Phi=NTs$ dio lugar a la correspondiente anilina con rendimientos del 40%, resultado que fue mejorado hasta el 80% cuando se llevó a cabo la misma reacción a 80 °C (Esquema XIIa). Paralelamente, Sadighi publicó un resultado muy interesante utilizando catalizadores de cobre con ligandos de fenantrolina fluorados.³⁶ En el caso del 1,3-dimetoxi benceno, se observó la amidación de los enlaces $C(sp^2)-H$ a pesar de la presencia de los enlaces $C-H$ de los grupos metoxi más activos (Esquema XIIb). Finalmente, cabe mencionar que la funcionalización directa de sustratos aromáticos se puede llevar a cabo mediante complejos de oro,



Esquema XII. Amidación catalítica de enlaces aromáticos $C(sp^2)-H$.

aunque la naturaleza de la transformación parece ser diferente a las mencionadas en este Capítulo.³⁷

4- Generación *in situ* de fuentes de nitrenos quirales para reacciones intermoleculares de amidación.

En los apartados anteriores se han tratado las aportaciones pioneras en la formación de enlaces C-N, así como las más importantes para los sistemas catalizados por cobre y por plata. En todos los ejemplos representados hasta ahora, las fuentes de nitrenos utilizadas había que prepararlas y aislarlas previamente: los iminoiodonanos $\text{PhI}=\text{NTs}$ y $\text{PhI}=\text{NNs}$, o la haloamina cloramina-T (Figura II). A pesar de que la cloramina-T es un reactivo comercial, presenta una menor reactividad en comparación con los iminoiodonanos mencionados. Aunque estos últimos son preparados fácilmente, la síntesis y caracterización de otros análogos presenta una mayor dificultad y la reproducibilidad en las preparaciones de iminoiodonanos se reduce a un pequeño número de reactivos derivados de sulfonamidas.^{11b,38} Esta limitación, sumada al aumento de aplicaciones de transferencia de nitrenos en síntesis total, ha generado la necesidad de ampliar el número de fuentes de nitrenos, modificando los sustituyentes que retiren densidad electrónica al átomo de nitrógeno.^{21c}

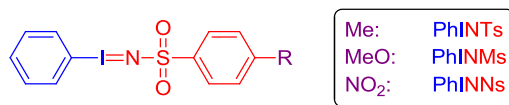
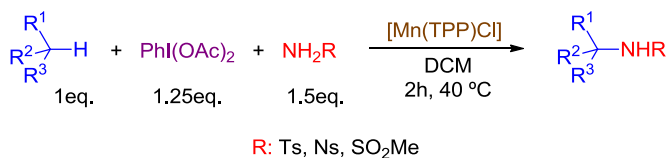


Figura II. Algunos de los iminoiodonanos más utilizados como fuentes de nitrenos.

En el año 2000, Che publicó el primer ejemplo de transferencia de nitrenos generados *in situ* para la reacción de amidación de enlaces C-H catalizada por un complejo de manganeso con ligando de porfirina a partir de una amina y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Esquema XIII).³⁹ El descubrimiento de este sistema

simple en un solo paso ha permitido superar las limitaciones de la transferencia de nitrenos y aumentar el número de sistemas catalíticos⁴⁰ que han sido aplicados para la obtención de productos biológicos y sintéticos.⁴¹



Esquema XIII. Primer ejemplo de aminación de enlaces C-H mediante la generación "in situ" de la fuente de nitreno.

Entre los nuevos sistemas catalíticos publicados a partir del trabajo de Che,³⁹ el método más eficiente para la transferencia de nitrenos generados *in situ*, en cuanto a conversión selectividad y variedad de fuentes de nitrenos, fue descrito por Dauban y colaboradores, primero para la reacción de aziridinación⁴² y poco después para la reacción de amidación de enlaces C-

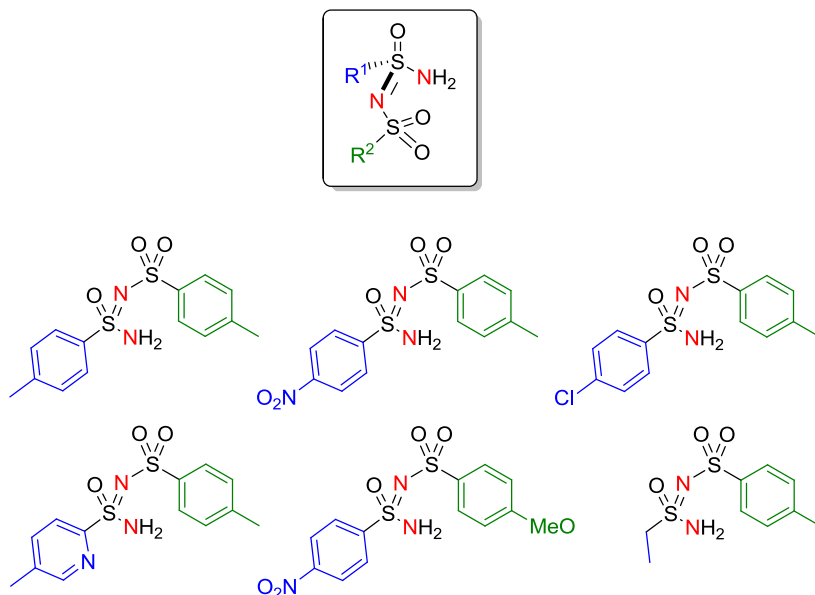


Figura III. Algunas de las sulfonimidamidas utilizadas en reacciones catalíticas de transferencia de nitrenos generados "in situ".

H.^{11n,43} Este nuevo descubrimiento se basaba en el uso de sulfonimidamida,⁴⁴ que son los aza análogos de las sulfonamidas, como fuentes de nitrenos quirales (Figura III).

Objetivos

- ☛ *Transferencia de nitrenos catalizada por complejos de cobre y plata con ligandos de tipo hidrotrispirazolilborato, mediante la generación “in situ” de las fuentes de nitrenos.*
- ☛ *Estudio de la eficiencia de estos sistemas empleando sulfonimidamidas como fuentes de nitrenos.*

II- Resultados y Discusión.

*1- Reacción de aziridinación de olefinas
catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag)
mediante transferencia de nitrenos quirales
generados “in situ”.*

*2- Reacción de inserción de nitrenos quirales
generados “in situ” a enlaces C-H catalizada
por el complejo $Tp^{*,Br}Ag$.*

Como ya se ha mencionado con anterioridad, nuestro grupo de investigación ha desarrollado sistemas catalíticos para la transferencia de nitrenos a sustratos saturados²⁹ e insaturados⁴⁵ mediante el concurso de complejos metálicos de cobre y plata con ligandos de tipo homoescorpionatos y utilizando, principalmente, la sulfonamida PhI=NTs como fuente de nitreno. Las características electrónicas y estéricas que los ligandos homoescorpionatos aportan a los respectivos complejos influyen sobre la quimio- y la regioselectividad de este tipo de transformaciones. Sobre la base de los resultados obtenidos en estudios previos, se ha decidido utilizar en el presente Capítulo los complejos que se muestran en la Figura 1, para las reacciones de transferencia de nitrenos generados *in situ*.

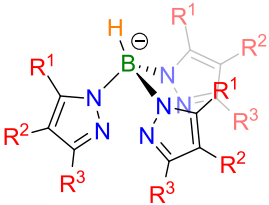
	$Tp^X M$	R^1	R^2	R^3
	$Tp^{Br^3}Cu$	Br	Br	Br
	$Tp^{Ph}Cu$	H	H	Ph
	$Tp^{(iPr)_2}Cu$	H	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr
	$Tp^{Ms}Cu$	H	H	$C_6H_2Me_3$
	$Tp^{+,Br}Ag$	Me	Br	Me

Figura 1. Complejos $Tp^X M$ ($M = Cu$ y Ag).

Por otra parte, para la generación de la fuente de nitrenos *in situ*, se ha empleado una familia de sulfonimidamidas quirales (Figura 2), que han sido previamente utilizadas en el grupo de Dauban para reacciones de aziridinación y de amidación catalizadas por complejos de cobre y rodio, respectivamente.^{11n,42,43}

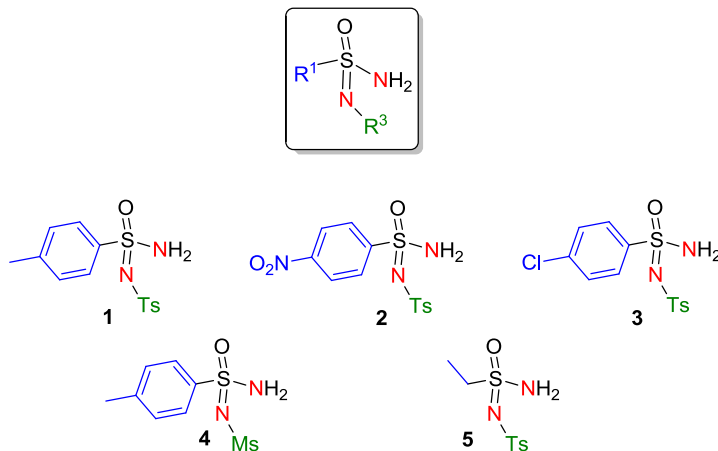


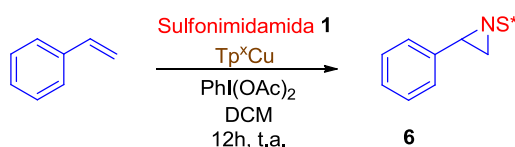
Figura 2. Sulfonimidamidas utilizadas para transferencia de nitrenos quirales generados "in situ" catalizada por Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).

1- Reacción de aziridinación de olefinas catalizada por complejos Tp^xM ($M = Cu$ y Ag) mediante transferencia de nitrenos quirales generados *in situ*.

En primer lugar, se realizó un estudio sobre la actividad de los diferentes complejos de cobres utilizados en la reacción de aziridinación del estireno, generando *in situ* el nitreno quiral a partir de una sulfonimidamida y un agente oxidante de yodo (III). Para ello, la olefina y el catalizador se disolvieron en diclorometano. Tras unos minutos de agitación, se añadió la sulfonimidamida **1** y, a continuación, el $PhI(OAc)_2$. Tras 12h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el extracto crudo fue analizado mediante Resonancia Magnética Nuclear de 1H . Las sulfonimidamidas presentan un átomo de azufre quiral que, sumado al centro quiral que se forma en la aziridinación de estireno, generan una pareja de diastereoisómeros como productos de reacción. Como se puede observar en la Tabla 1 no existen diferencias importantes entre los complejos de cobre probados en cuanto a reactividad y diastereoselectividad inducidas, a pesar de existir diferencias estéricas y electrónicas entre los ligandos. En cuanto a

diferencias estéricas, se han probado con sustituyentes poco voluminosos (Tabla 1, Entrada 1), con una voluminosidad intermedia (Tabla 1, Entrada 2) y que presentan una voluminosidad elevada (Tabla 1, Entradas 3 y 4). Además existen diferencias electrónicas significativas entre el ligando perbromado y el resto de ligandos (Tabla 1, Entrada 1 vs 2-4). En todos los casos se ha obtenido conversiones cuantitativas y un exceso diastereoisomérico del 20-30%.

Tabla 1. Aziridinación de estireno mediante transferencia de nitrenos quirales generados “*in situ*” catalizada por complejos $Tp^x Cu$.



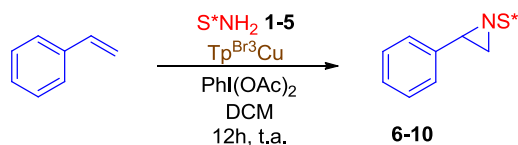
Entrada	$Tp^x Cu$	Conversión ^a	<i>d.r.</i> (%) ^{a,b}
1	$Tp^{Br^3} Cu$	>99%	60/40
2	$Tp^{Ph} Cu$	>99%	61/39
3	$Tp^{(iPr)_2} Cu$	>99%	65/35
4	$Tp^{Ms} Cu$	>99%	55/45

[**1**]:[PhI(OAc)₂]:[estireno] = 1:1.2:5, para 0.15 mmol de **1**, 4% mol carga de catalizador, 5 mL DCM. ^aDeterminado por RMN ¹H. ^b*d.r.*: Relación de diastereoisómeros.

El resto del estudio de reacción de aziridinación de estireno se llevó a cabo con el complejo $Tp^{Br^3} Cu$ debido a que estudios previos en nuestro grupo de investigación, demostraron que es el complejo de cobre que presenta una mayor actividad para cualquier tipo de olefinas y fuentes de nitrenos.^{45b}

Una vez probada la eficacia de los complejos $Tp^x Cu$ para la reacción de aziridinación del estireno mediante la generación *in situ* de nitrenos a partir de la sulfonimidamida **1**, se extendió el estudio a diferentes sulfonimidamidas (**2-5**).

Tabla 2. Diferentes sulfonimidamidas utilizadas para la aziridinación de estireno catalizada por complejos $Tp^{Br^3}Cu$.



Entrada	S*NH ₂	Producto	Conversión ^a	d.r. (%) ^{a,b}
1		6	>99%	60/40
2		7	66%	70/30
3		8	>99%	55/45
4		9	>99%	54/46
5		10	>99%	65/35
6	TsNH ₂	-	30%	-

[S*NH₂]:[PhI(OAc)₂]:[estireno] = 1:1.2:5, para 0.15 mmol de sulfonimidamida **1-5**, 4% mol carga de $Tp^{Br^3}Cu$, 5 mL DCM. ^aDeterminado por RMN ¹H. ^bd.r.: Relación de diastereoisómeros.

Como se observa en la Tabla 2, con la mayoría de las sulfonimidamidas utilizadas se obtuvieron resultados similares a los conseguidos para el caso de la sulfonimidamida **1** (Tabla 2, Entrada 1), es decir, conversiones cuantitativas y exceso diastereoisomérico del 10-20% (Tabla 2, Entradas 3-5). Cuando se utilizó la *p*-nitrosulfonimidamida **2** se observó una disminución de la conversión hasta el 66% pero obteniéndose el mejor resultado en cuanto a la relación de diastereoisómeros, alcanzando un *d.r.* del 40% (Tabla 2, Entrada 2). Este resultado podría ser obtenido debido a la baja solubilidad de esta sulfonimidamida en DCM. Como la

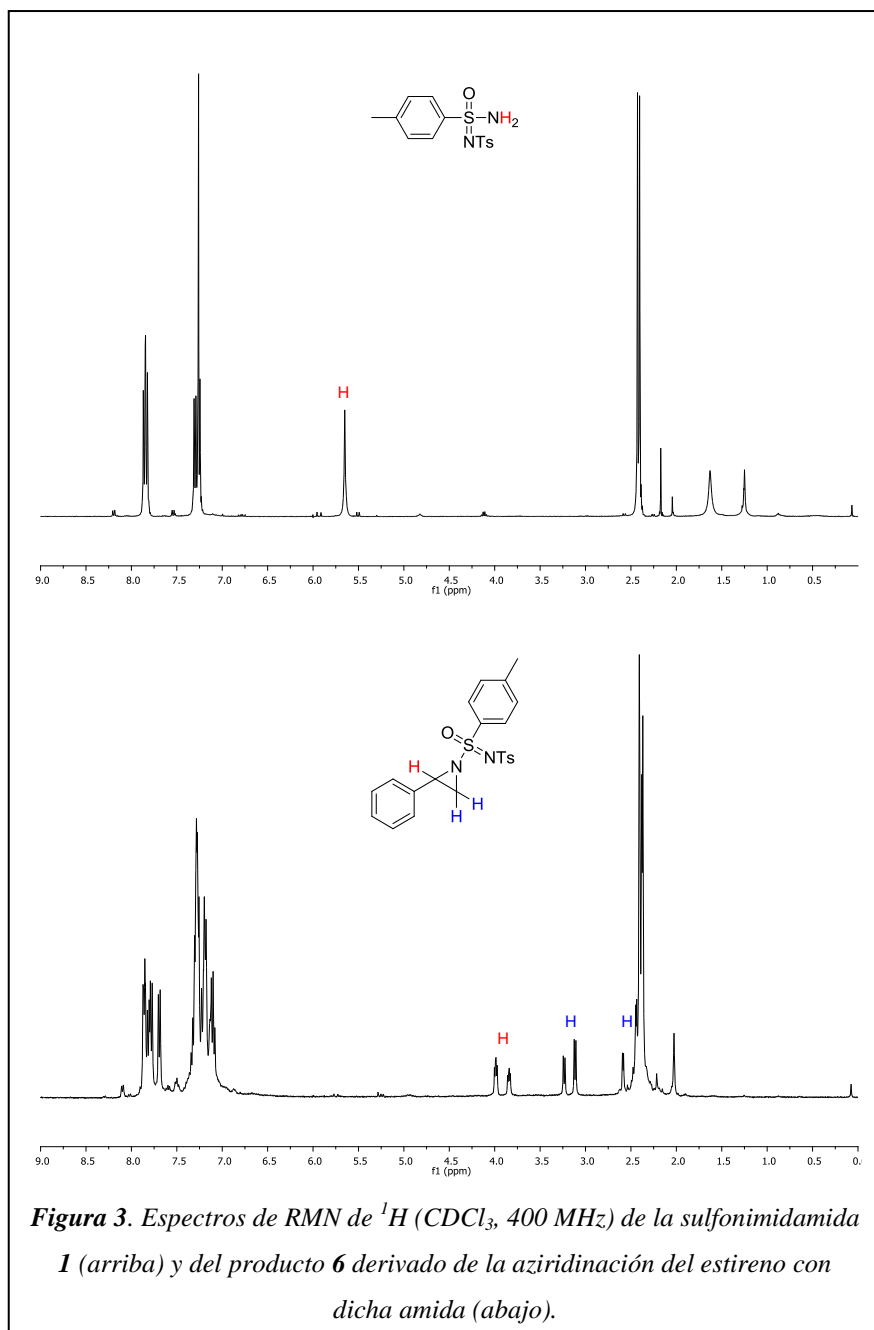
estereoselectividad podría favorecerse cuanto más lenta sea la reacción, se probó la reacción de las sulfonimidamidas con peores resultados de *d.r.* (Tabla 2, Entradas 3 y 4) en adición lenta. En este caso los resultados obtenidos no mejoraron a los observados cuando la reacción fue realizada en un solo paso. Tampoco se observó diferencia en la diastereoselectividad cuando la sulfonimidamida **1** se hizo reaccionar con estireno en presencia del $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Estos resultados contrastan con los observados para la aziridinación de alquenos con sulfonimidamidas catalizada por otros complejos de cobre, en los que la transferencia de quiralidad del átomo de azufre a la aziridina toma lugar de manera eficiente con relación de diastereoisómeros (*d.r.*) de hasta 97:3.⁴²

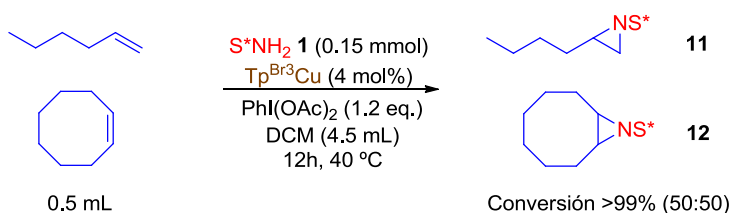
Aunque el catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ resultó ser muy activo para la reacción de transferencia de nitrenos a olefinas utilizando diferentes fuentes de nitrenos, aisladas previamente,⁴⁵ cuando el nitreno se generó *in situ* se obtuvo una conversión de tan solo el 30% (Tabla 2, Entrada 6).

En la Figura 3 se muestran los espectros de RMN de ^1H de la sulfonimidamida **1** y del producto **6**⁴² derivado de la reacción de aziridinación del estireno y dicha fuente de nitreno en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y el reactivo hipervalente de yodo $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Tabla 2, Entrada 1). Como se puede observar, la sulfonimidamida **1** se ha consumido completamente dando lugar en exclusiva al producto de aziridinación **6**. Las señales aromáticas de los dos diastereoisómeros son difíciles de caracterizar debido a que se encuentran solapadas. Por el contrario, las señales características del heterociclo de la aziridina aparecen perfectamente diferenciadas (2.5-4 ppm) siendo posible la cuantificación del exceso diastereoisomérico de la reacción.

Cuando se llevó a cabo la reacción de aziridinación mediante la misma metodología con olefinas desactivadas como son el 1-hexeno y el cicloocteno (Esquema 1) se obtuvieron conversiones cuantitativas y una misma proporción de diastereoisómeros, empleando el catalizador $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$ y la sulfonimidamida **1**. Además, fue necesario elevar la temperatura de reacción a $40\text{ }^\circ\text{C}$ para inducir esta reactividad. En la Figura 4 aparecen los

espectros de RMN de protón de los crudos de reacción correspondientes a los productos **11** y **12**, mostrando con detalle los protones característicos de los productos en una proporción 50:50 de ambos diastereoisómeros.





Esquema 1. Reacción de aziridinación de olefinas desactivadas.

Nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente la capacidad del complejo de plata $Tp^{*,Br}Ag$ para la obtención de vinil aziridinas, usando PhINTs como fuente de nitrenos. Esta reacción es quimioselectiva hacia la formación de aziridinas cuando la olefina presenta un grupo hidroxilo en posición alílica. De hecho, en el caso de dienoles, la reacción tuvo lugar de manera regioselectiva hacia el doble enlace vecino al grupo OH. La aziridinación de este tipo de sustratos permite la obtención de β -amino alcoholes mediante apertura selectiva del ciclo.^{45c} Sobre la base de este estudio previo, se decidió intentar aziridinar mediante transferencia de nitrenos quirales generados *in situ* el alcohol alílico y el (2*E*,4*E*)-hexadien-1ol (Tabla 3), sustratos de mayor interés biológico.⁴⁶

En primer lugar, se realizó la aziridinación de alcohol alílico obteniéndose una conversión del 75% (Tabla 3, Entrada 1). Hay que destacar que no existe ningún precedente en la bibliografía que describa la aziridinación del alcohol alílico por transferencia de nitrenos generados *in situ*. En el caso del dieno 2,4-hexadien-1ol, la reacción se dirige hacia la aziridinación del doble enlace vecino al grupo OH (Tabla 3, Entrada 2), mostrando el efecto director propuesto por Atkinson y colaboradores⁴⁷ y corroborado más tarde por nuestro grupo de investigación.^{45c,48} Para ambos casos, la diastereoselectividad sigue siendo baja empleando el catalizador $Tp^{*,Br}Ag$.

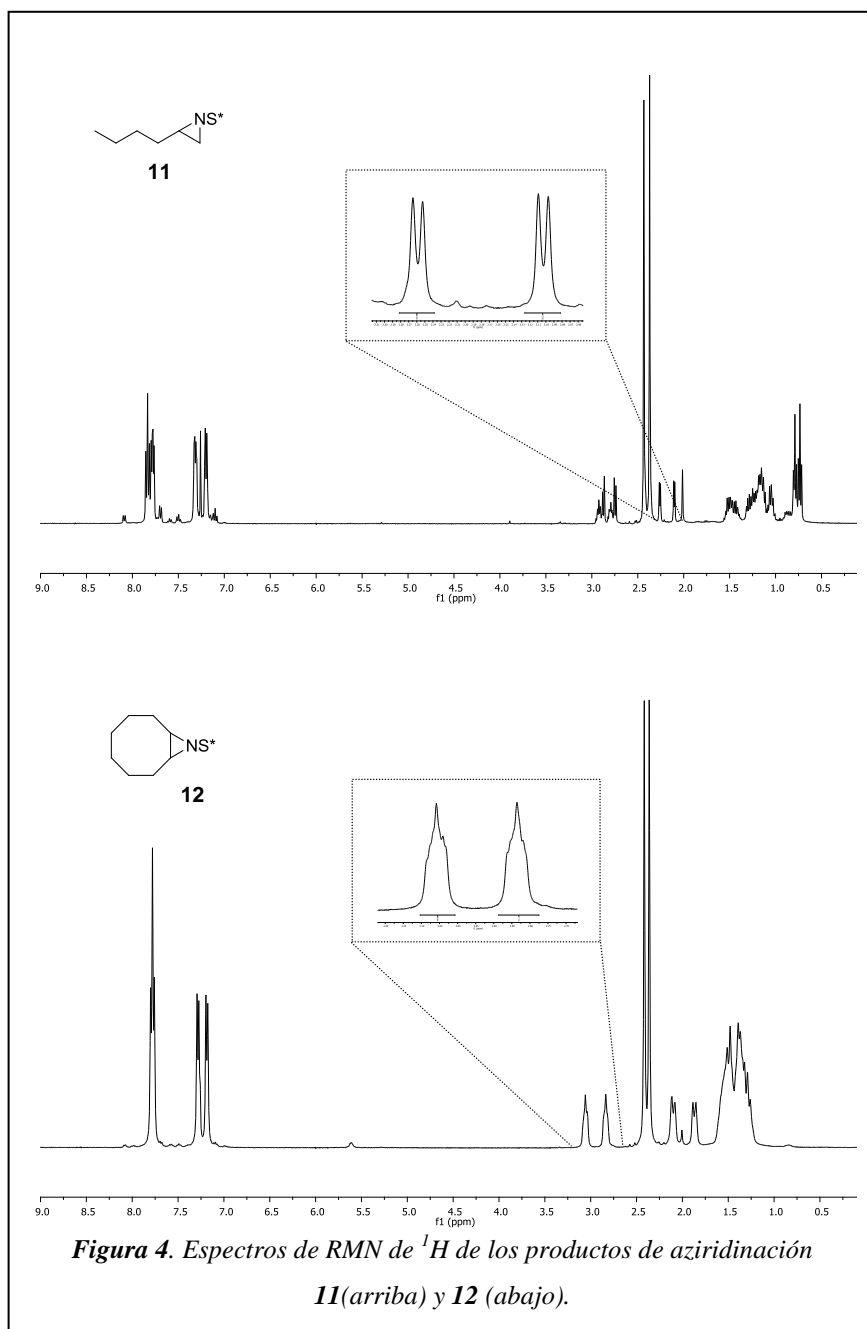
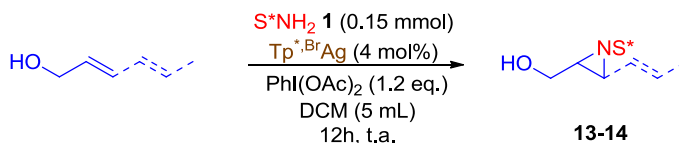


Tabla 3. Aziridinación del alcohol alílico del 2,4-hexadien-1-ol.

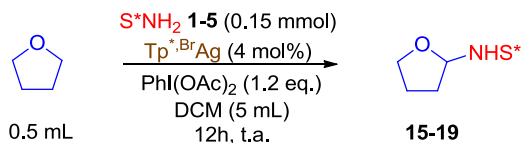
Entrada	Sustrato	Producto	Conversión ^a	<i>d.r.</i> (%) ^{a,b}
1	(0.5 mL)	13	75%	55/45
2	(1eq.)	14	70% (90%) ^c	55/45

^aDeterminado por RMN ¹H. ^b*d.r.*: Relación de diastereoisómeros. ^cConversión total.

2- Reacción de inserción de nitrenos quirales generados *in situ* a enlaces C-H catalizada por el complejo $\text{Tp}^*\text{,BrAg}$.

Una vez probada la eficacia del sistema para la reacción de aziridinación mediante la transferencia de nitrenos quirales generados *in situ*, se ha realizado un estudio para la aminación de enlaces C-H siguiendo la misma metodología. Los estudios previos desarrollados en nuestro grupo de investigación demostraron que el complejo más activo para la inserción de nitrenos en enlaces C-H de hidrocarburos fue el complejo de plata $\text{Tp}^*\text{,BrAg}$.³⁴ De este modo, se comenzó usando el tetrahidrofurano como sustrato obteniéndose conversiones cuantitativas en todos los casos empleando diferentes sulfonimidamidas (Tabla 4). Respecto a la relación de diastereoisómeros, el mejor resultado se obtuvo para el caso en el que se utilizó la sulfonimidamida **2** con un exceso de diastereoisómeros del 40% (Tabla 4, Entrada 2), aunque para este caso se utilizó el sustrato como disolvente, debido a problemas de solubilidad de la sulfonimidamida.

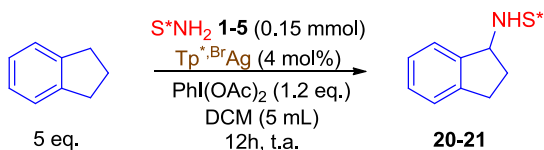
Tabla 4. Inserción de nitrenos generados "in situ" a THF.



Entrada	S*NH ₂	Producto	Conversión ^a	d.r. (%) ^{a,b}
1		15	>99%	60/40
2		16	>99% ^c	70/30
3		17	>99%	74/26
4		18	>99%	60/40
5		19	>99%	61/39

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bd.r.: Relación de diastereoisómeros. ^cTHF como disolvente (5 mL).

Tabla 5. Inserción de nitrenos generados "in situ" a indano.



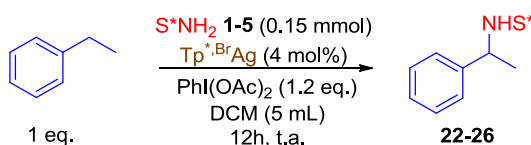
Entrada	S*NH ₂	Producto	Conversión ^a	d.r. (%) ^{a,b}
1		20	>99%	56/44
2		21	80%	63/37

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bd.r.: Relación de diastereoisómeros.

Otro sustrato seleccionado fue el indano, el cual posee 4 enlaces C-H de tipo bencílico. Para este caso, solo se utilizaron las sulfonimidamidas **1** y **2** como fuentes de nitrenos para la reacción de amidación. De nuevo, se obtuvo una conversión cuantitativa para el caso de la sulfonimidamida **1**, sin excesos diastereoisoméricos destacables (Tabla 5, Entrada 1), si bien cuando se utilizó la sulfonimidamida **2** se mejoró el exceso de diastereoisómeros (Tabla 5, Entrada 2).

A continuación se seleccionó el etilbenceno como otro sustrato para la aminación catalítica de enlaces C(sp³)-H bencílicos. En la Tabla 6 se muestran los resultados obtenidos en las reacciones llevadas a cabo con diferentes

Tabla 6. Aminación de etilbenceno catalizada por el complejo $Tp^{*Br}Ag$.



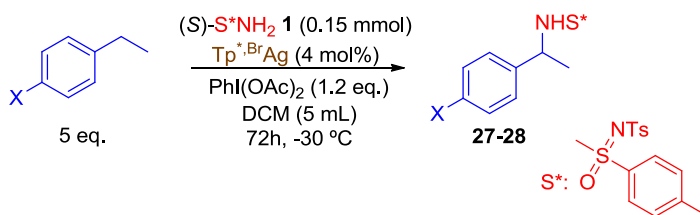
Entrada	S*NH ₂	Producto	Conversión ^a	d.r. (%) ^{a,b}
1		22	20%	60/40
2		23	<5%	-
3		24	35%	50/50
4		25	27%	50/50
5		26	<5%	-
6		22	82% ^c	52/48

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bd.r.: Relación de diastereoisómeros. ^c5 equivalentes de etilbenceno, T^a = -30 °C, 3 días de reacción.

sulfonimidamidas en diclorometano a temperatura ambiente. En todos los casos, las conversiones fueron bajas encontrándose en el rango del 20-35%, y como mejor resultado en cuanto a relación de diastereoisómeros, un modesto 2:1 para la sulfonimidamida **1** (Tabla 6, Entrada 1). Con la intención de mejorar estos valores, se repitió la reacción pero con las mismas condiciones empleadas en trabajos previos con complejos de rodio por Dauban y colaboradores.^{43,49} Ellos realizaban la reacción a -30 °C durante 3 días, sin agitación, empleando 5 equivalentes de etilbenzene. Además, añadían metanol como codisolvente, pero este disolvente no es compatible con la transferencia de nitrenos catalizada por nuestros complejos, debido a reacciones secundarias que se encuentran bajo investigación en nuestro grupo. En estas condiciones se consiguió una conversión del 82% del producto de aminación del etilbenzene (Tabla 6, Entrada 6).

Estas mismas condiciones fueron empleadas para la funcionalización catalítica de dos sustratos derivados del etilbenzene con sustituyentes -Cl y -NO₂ en posición *para* con la sulfonimidamida enantioméricamente pura (*S*)-**1** (Tabla 7). Se consiguieron conversiones superiores al 90% (Tabla 7, Entradas 1 y 2). Sin embargo, la diastereoselectividad sigue siendo en todos los casos

Tabla 7. Aminación catalítica de enlaces C-H bencílicos.

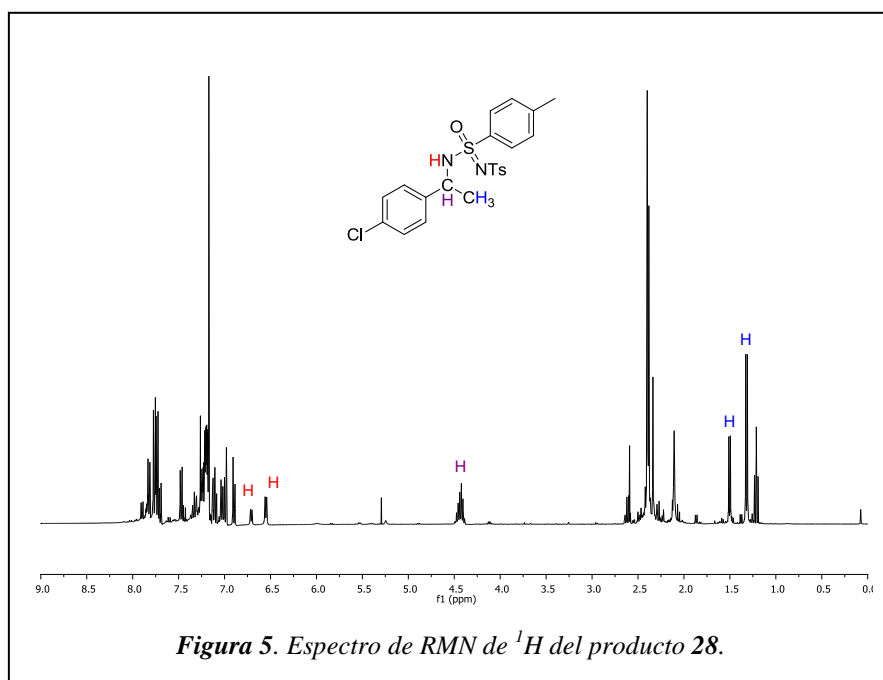


Entrada	X	Producto	Conversión ^a	d.r. (%) ^{a,b}
1	MeO	27	>99%	55/45
2	Cl	28	90%	66/34

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bd.r.: Relación de diastereoisómeros.

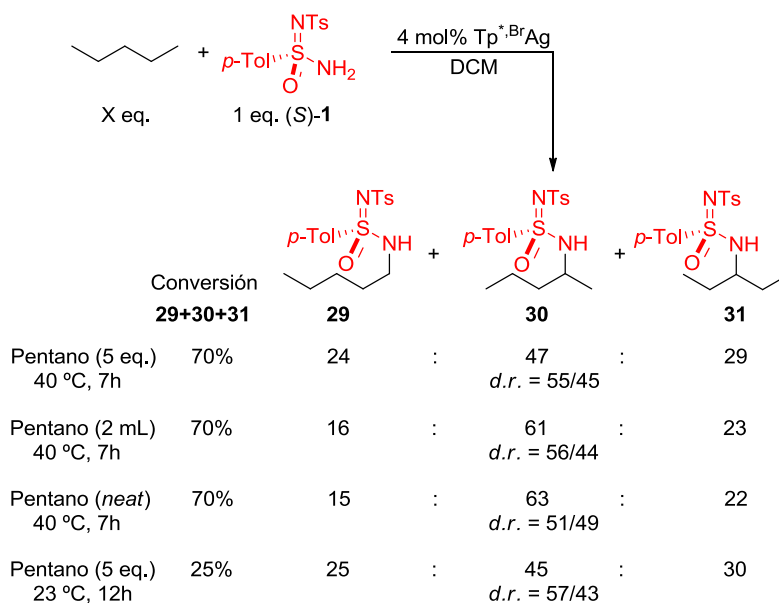
baja, obteniéndose una relación de 2:1 en el caso del *p*-cloro-etilbenceno (Tabla 7, Entrada 2).

En la Figura 5 se muestra el espectro de RMN de ^1H del producto **28** derivado de la amidación del *p*-cloro-etilbenceno donde se pueden apreciar las señales características de los dos diastereoisómeros. El metilo vecino al CH del diastereoisómero mayoritario aparece a 1.41 (*d*) ppm mientras que el correspondiente al minoritario aparece a 1.59 (*d*) ppm. Las señales de los CH de los diastereoisómeros se encuentran solapadas a 4.53 (*m*) ppm. Por último, también se pueden distinguir las dos señales del protón del NH de los dos productos de la reacción, encontrándose a 6.64 (*d*) para el caso del mayoritario y a 6.80 (*d*) ppm para el minoritario.



A continuación, se decidió extender este estudio a sustratos con enlaces C-H no activados como son los de los alcanos lineales y ramificados. Se comenzó optimizando las condiciones de reacción para el pentano

(Esquema 2). Como se esperaba sobre la base de los estudios previos,³⁴ se obtuvieron los tres productos derivados de la inserción efectiva del nitreno en los diferentes enlaces C-H del alcano (productos **29**, **30** y **31**). El primer experimento se llevó a cabo a 40 °C obteniéndose una conversión del 70%. Los productos **29**, **30** y **31** se formaron con una distribución de 24, 47 y 29%, respectivamente. Hay que subrayar que este resultado fue obtenido empleando 5 equivalentes de pentano respecto a la sulfonimidamida. En nuestro trabajo anterior,^{34a} donde se empleaba PhI=NTs como fuente de nitreno se necesitaba usar el alcano como disolvente para obtener un resultado similar. También se ha utilizado exceso de hidrocarburo, 2 y 5 mL, en presencia de (S)-1. Curiosamente, la conversión total fue la misma en todos los casos, si bien la regioselectividad varió, disminuyendo hasta en un 10% el producto derivado de la funcionalización del enlace C-H primario.



Esquema 2. Aminación de los enlaces C-H del pentano.

Cuando se produce la inserción del nitreno en el carbono secundario se crea un estereocentro, que en combinación con la quiralidad que presenta el átomo de azufre de la fuente de nitreno conduce a la formación de

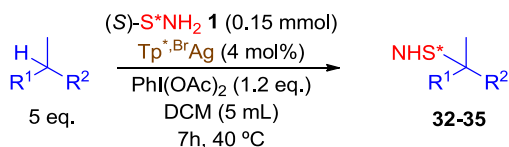
diastereoisómeros. Desafortunadamente, y en concordancia con las observaciones anteriores, la diastereoselectividad inducida por el complejo $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ fue baja, obteniéndose un rango de relación de diastereoisómeros del 51/49 al 56/44. También se realizó la reacción con 5 equivalentes de pentano, respecto a la sulfonimidamida, a temperatura más baja, sin que se mejorara los resultados. La conversión disminuyó al 25% a temperatura ambiente, mientras que los *d.r.* permanecieron en el mismo orden.


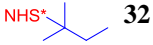

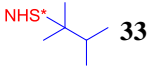

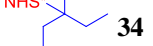
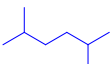
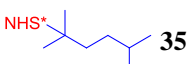
Una vez probada la capacidad del complejo $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ para la aminación del pentano con la sulfonimidamida (*S*)-**1**, extendimos el estudio a los siguientes alcanos: 2-metilbutano, 2,3-dimetilbutano, 3-metilpentano y 2,5-dimetilhexano. Las reacciones fueron llevadas a cabo a 40 °C durante 7h, empleando una relación 5:1 del alcano y la sulfonimidamida. En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos y, en todos los casos, el único producto que se pudo observar fue el derivado de la inserción del grupo nitrénico en las posiciones terciarias. Estos resultados contrastan con nuestros estudios previos,^{34a} empleando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitreno, en los que, por ejemplo, para el 2-metilbutano se obtuvo una mezcla de productos derivados de la inserción de nitrenos en las posiciones terciarias y secundarias en una relación de 9:1, respectivamente. El rango de conversiones obtenido es del 25 al 60%, si bien estos resultados pueden ser mejorados aumentando la cantidad relativa de alcano, como se puede apreciar en la Tabla 8, Entradas 1 y 2.

La ausencia de productos derivados de la funcionalización de los enlaces C-H primarios y secundarios también se diferencia de las reacciones de inserción catalítica de carbenos procedente de los diazocompuestos. Por ejemplo, los complejos de plata $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}(\text{acetona})^{50}$ y $\text{F}_{21}\text{-Tp}^{4\text{Bo},3\text{CF}_3}\text{Ag}(\text{acetona})$ inducen la funcionalización del 2-metilbutano con diazoacetato de etilo (EDA) dando lugar una mezcla de productos derivados de la inserción de los carbenos en las posiciones terciarias, secundarias y primarias. Estos datos apoyan la diferencia de naturaleza de ambas reacciones, a pesar de emplear el mismo catalizador. Se ha propuesto que para la transferencia de carbenos a sustratos saturados e insaturados, la reacción cursa

a través de un mecanismo concertado.^{34b,51} Existen trabajos basados en catalizadores de plata,^{34a} rutenio^{20a,20d} o cobalto⁵² donde se proponen que la transferencia de nitrenos se produce mediante un mecanismo radicalario, aunque un trabajo recientemente publicado por nuestro grupo de investigación demuestra que el camino de reacción para la transferencia de nitrenos depende del sustrato empleado, dentro de un mismo sistema catalítico.⁴⁸

Tabla 8. Aminación de alcanos ramificados.



Entrada	Sustrato	Producto	Conversión ^a
1		 32	25% 32 70% ^b
2		 33	30% 33 75% ^b
3		 34	25% 34
4		 35	60% 35

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bReacción llevada a cabo con 0.5 mL de alcano.

III- Métodos Experimentales.

1- Materiales e instrumentación.

2- Reacción general de aziridinación de olefinas mediante la generación “in situ” de la fuente de nitreno catalizada por Tp^xM ($M = Cu$ y Ag).

3- Reacción general de amidación de enlaces C-H mediante la transferencia de nitrenos generados “in situ” catalizada por $Tp^{,Br}Ag$.*

4- Espectros de RMN de 1H de los productos de aziridinación.

5- Espectros de RMN de 1H de los productos de amidación.

1- Materiales e instrumentación.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk o utilizando una caja seca MBRAUN UNILAB. El disolvente utilizado fue diclorometano, y antes de su empleo fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno en presencia de CaH_2 como agente desecante o empleando un sistema de purificación SPS-MBRAUN con columnas específicas.

Todos los sustratos y los diferentes reactivos químicos empleados en este capítulo fueron adquiridos en Aldrich y utilizados sin ninguna purificación previa. Las sulfonimidamidas **1-5**⁴² y los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}$,⁵³ $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}$,⁵⁴ $\text{Tp}^{(\text{iPr})_2}\text{Cu}$,⁵⁵ $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}$ ⁵⁶ y $\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}$ ^{34a} utilizados como catalizadores fueron sintetizados de acuerdo con los procedimientos ya descritos en la bibliografía.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han registrado en un espectrómetro Varian Mercury 400 MHz. Los desplazamientos químicos en los experimentos de ^1H y ^{13}C se han determinado con respecto al tetrametilsilano, usando las señales de resonancia de ^1H y ^{13}C del disolvente deuterado (CDCl_3), empleado como referencia interna.

2- Reacción general de aziridinación de olefinas mediante la generación *in situ* de la fuente de nitreno catalizada por $\text{Tp}^{\text{X}}\text{M}$ (M = Cu y Ag).

En un matraz de Schlenk bajo atmósfera inerte se disuelven 0.006 mmol del complejo $\text{Tp}^{\text{X}}\text{M}$ (M = Cu y Ag) en 5 mL de diclorometano seco. A continuación, se añaden 0.75 mmol de la olefina y 0.15 mmol de la sulfonimidamida correspondientes. Después de dejar agitar unos minutos, se añade un pequeño exceso de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.18 mmol) respecto a la sulfonimidamida, obteniéndose una relación molar de [sulfonimidamida]: $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$:[olefina] de [1]:[1.2]:[5]. La reacción se deja

agitar durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación el disolvente y el sustrato se eliminan mediante presión reducida. El crudo resultante se caracteriza mediante RMN sin purificación previa.

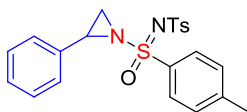
3- Reacción general de amidación de enlaces C-H mediante la transferencia de nitrenos generados *in situ* catalizada por $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$.

En una ampolla herméticamente cerrada con un tapón de teflón, se introduce 0.006 mmol del complejo $\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}$ y 0.15 mmol de sulfonimidamida. Después de desoxigenar la ampolla, se añaden 5 mL de diclorometano seco y la cantidad correspondiente de sustrato. Se deja agitar unos minutos y se añade 0.18 mmol del oxidante de yodo (III) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Para evitar la descomposición del catalizador de plata, la ampolla se cubre con papel de aluminio para así mantener la mezcla de reacción bajo oscuridad. La ampolla se almacena en el congelador ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) durante 3 días o bien se agita a temperatura ambiente o a $40\text{ }^\circ\text{C}$ con la ayuda de un baño de aceite. Después del tiempo de reacción determinado, los volátiles se eliminan mediante vacío. El crudo de la reacción se caracteriza mediante RMN sin purificación previa.

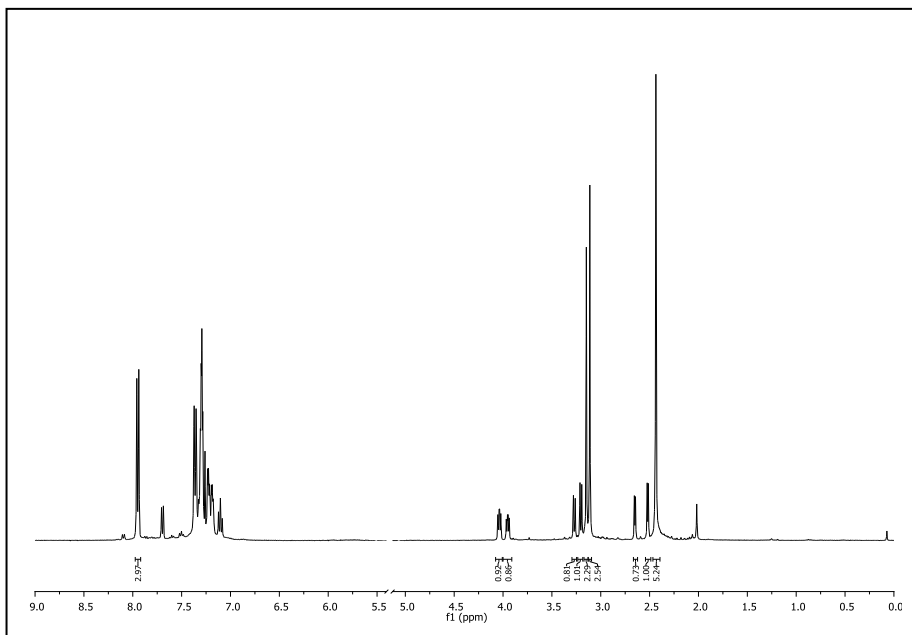
4- Espectros de RMN de ^1H de los productos de aziridinación.

Los compuestos **6-10** han sido descritos previamente,⁴² mientras que los compuestos **11-14** han sido caracterizados a partir de sus derivados con el grupo NTs como fuente de nitrenos.^{45b,45c}

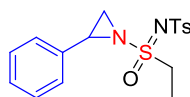
*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del estireno usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**6**).*



(**9**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.95$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.42-7.06 (m, 7H), 3.95 (dd, 1H, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.15 (s, 3H), 2.65 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 2.44 (s, 3H).

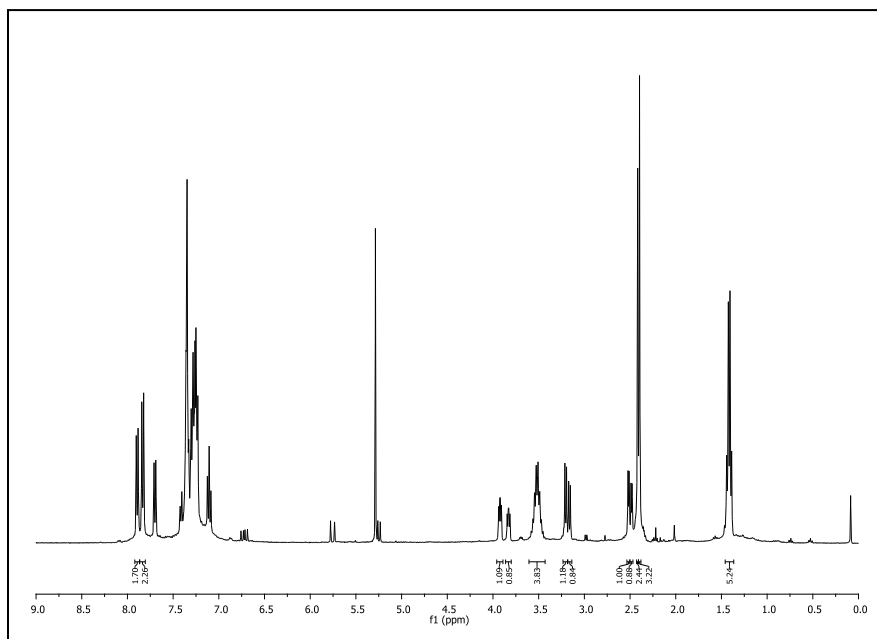


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del estireno usando la sulfonimidamida **5** como fuente de nitreno (**10**).*

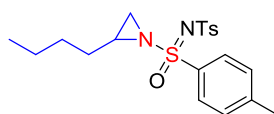


(**10**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.83$ (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.43-7.06 (m, 7H), 3.92 (dd, 1H, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 3.52 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.52 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 2.40 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz).

(**10**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.43-7.06 (m, 7H), 3.83 (dd, 1H, J = 7.6, 4.9 Hz), 3.52 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.48 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

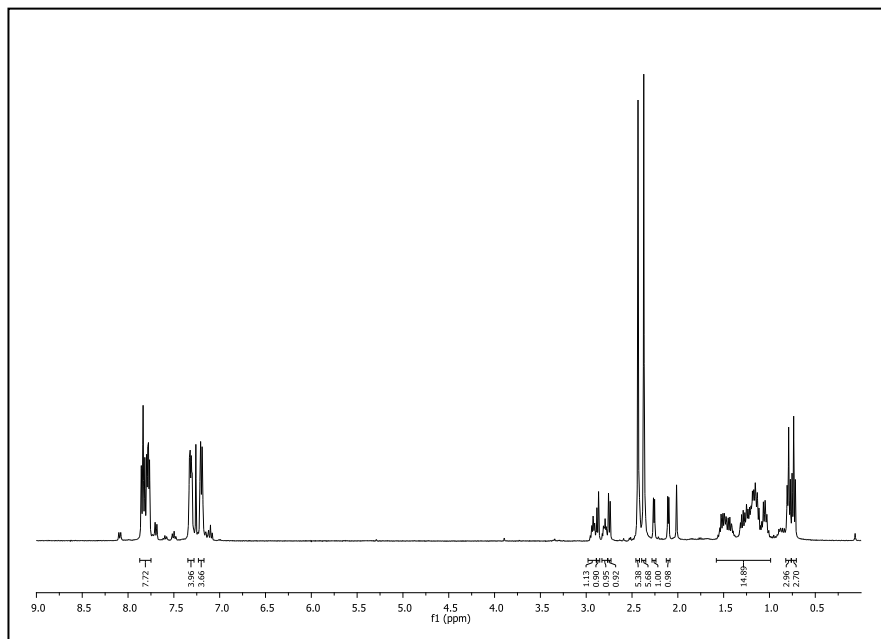


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del 1-hexeno usando la sulfonimidamida **I** como fuente de nitreno (**II**).*

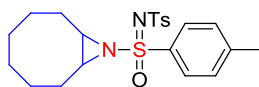


(**11**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.87-7.75 (m, 4H), 7.32 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.87 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 1.00-1.57 (m, 6H), 0.76 (m, 3H).

(**11**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.87-7.75 (m, 4H), 7.32 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 2.80 (m, 1H), 2.75 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 1.00-1.57 (m, 6H), 0.76 (m, 3H).

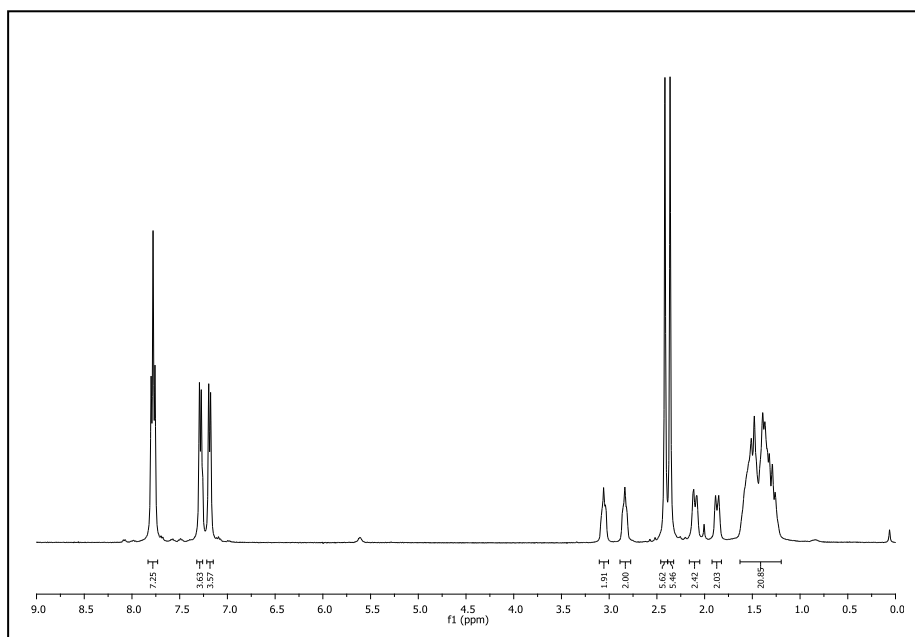


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del cicloocteno usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**12**).*

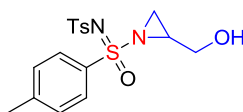


(**12**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.65-1.19 (m, 10H).

(**12**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 3.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.65-1.19 (m, 10H).



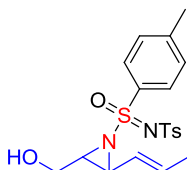
Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del alcohol alílico usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**13**).



(**13**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.89-7.73 (m, 4H), 7.37-7.18 (m, 4H), 4.15 (dd, 1H, J = 12.7, 2.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, J = 12.7, 2.5 Hz), 3.60 (dd, 2H, J = 12.7, 5.6), 3.39 (m, 1H), 2.44-2.37 (s, 6H).

(**13**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.89-7.73 (m, 4H), 7.37-7.18 (m, 4H), 4.52 (dd, 1H, J = 12.7, 2.5 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 12.7, 2.5 Hz), 3.51 (dd, 2H, J = 12.7, 5.6), 3.39 (m, 1H), 2.44-2.37 (s, 6H).

*Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de aziridinación del (2E,4E)-hexadien-1ol usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**14**).*



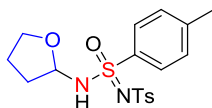
(**14**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.42-7.73 (m, 4H), 7.42-7.14 (m, 4H), 5.86 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J = 14.2, 8.7 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.44-2.37 (s, 6H), 1.57 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

(**14**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.42-7.73 (m, 4H), 7.42-7.14 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H, J = 14.2, 8.7 Hz), 3.81 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.44-2.37 (s, 6H), 1.74 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

5- Espectros de RMN de ^1H de los productos de amidación.

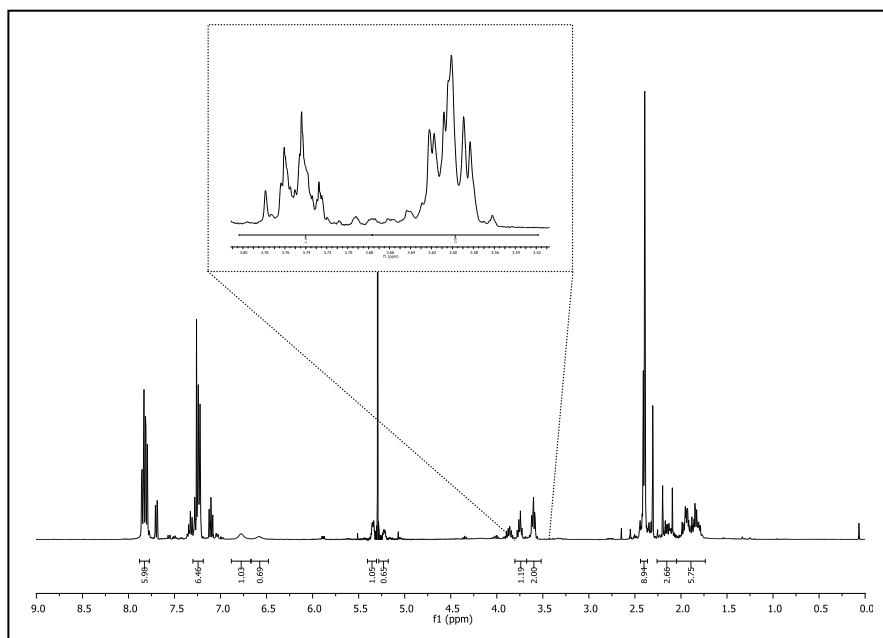
Los compuestos **15-28** han sido descritos previamente,^{43,49} mientras que los compuestos **29-35** han sido caracterizados a partir de sus derivados con el grupo NTs como fuente de nitrenos.³⁴

*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del THF usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**15**).*

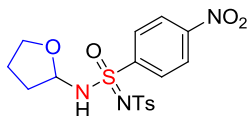


(**15**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.82 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 6.77 (br s, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.43-2.37 (br m, 6H), 2.13 (m, 1H), 2.03-1.75 (m, 3H).

(**15**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.82 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 6.58 (br s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.43-2.37 (br m, 6H), 2.13 (m, 1H), 2.03-1.75 (m, 3H).

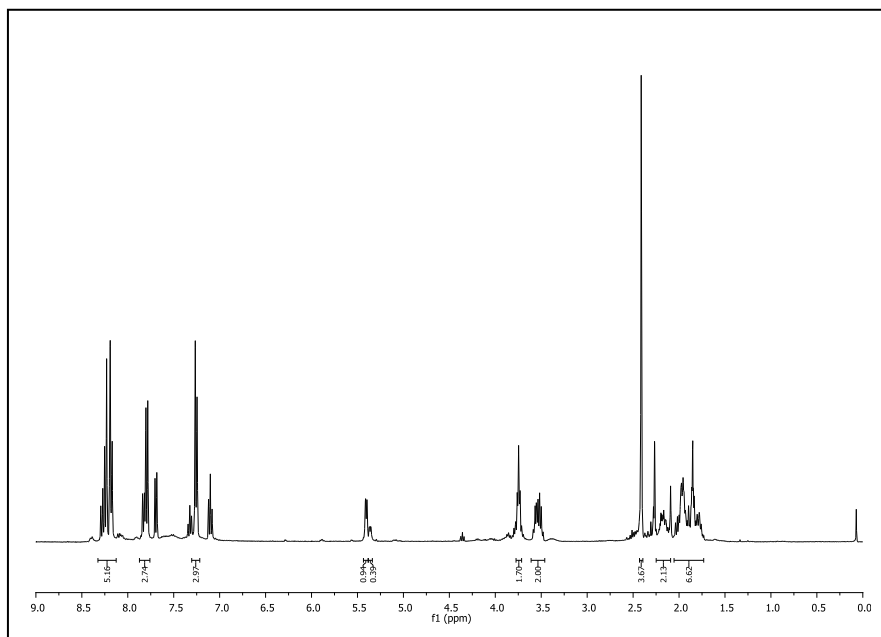


Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del THF usando la sulfonimidamida **2** como fuente de nitreno (**16**).

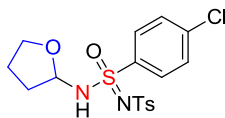


(**16**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.31-8.15 (m, 4H), 7.81 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 5.41 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.41 (br s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 3H).

(**16**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.31-8.15 (m, 4H), 7.81 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 5.37 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.41 (br s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 3H).

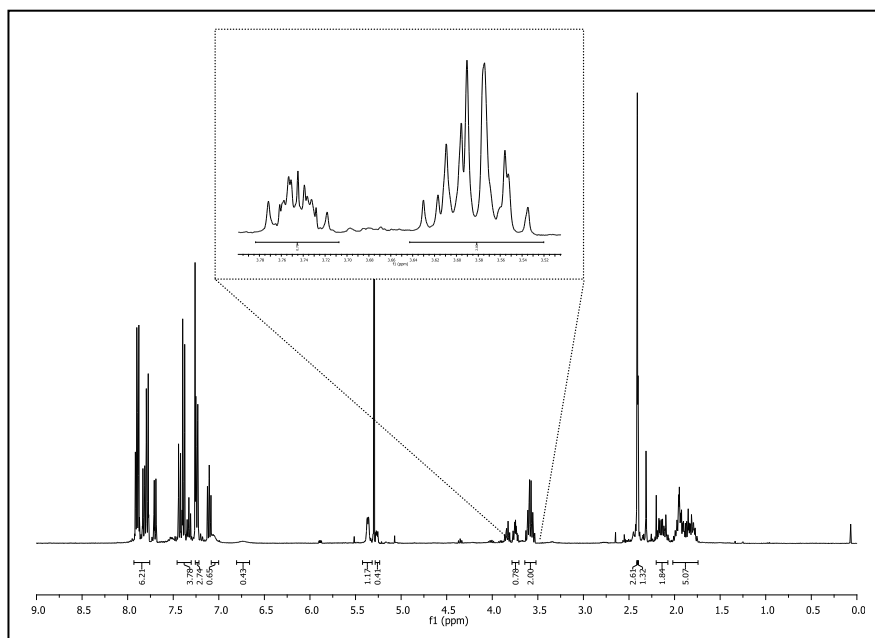


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del THF usando la sulfonimidamida **3** como fuente de nitreno (**17**).*

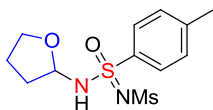


(**17**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.93-7.76 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.08 (br s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.01-1.73 (m, 3H).

(**17**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.93-7.76 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.73 (br s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.01-1.73 (m, 3H).

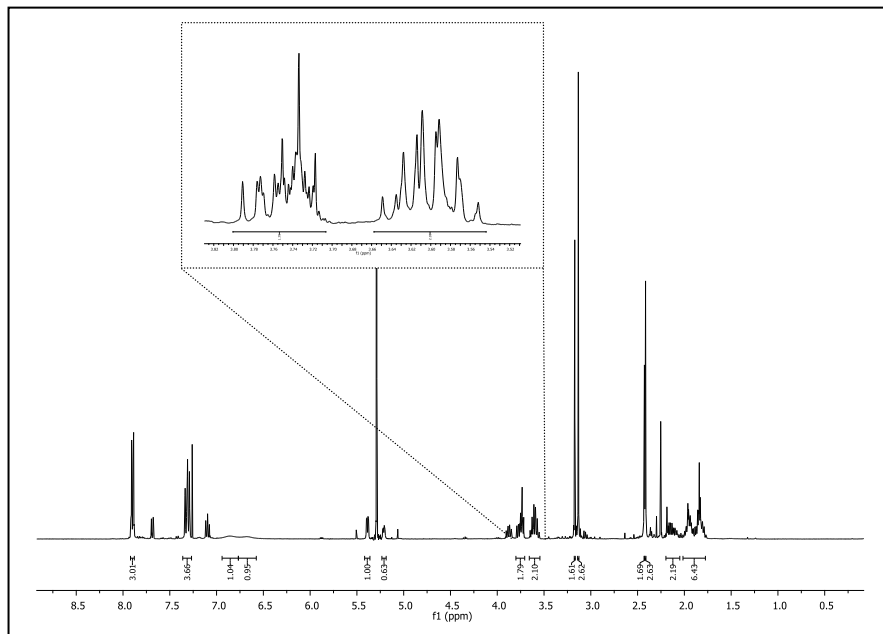


Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del THF usando la sulfonimidamida **4** como fuente de nitreno (**18**).

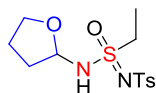


(**18**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.39 (dd, 1H, J = 6.5, 2.4 Hz), 3.61 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.01-1.77 (m, 3H).

(**18**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 6.5, 2.4 Hz), 3.75 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.01-1.77 (m, 3H).

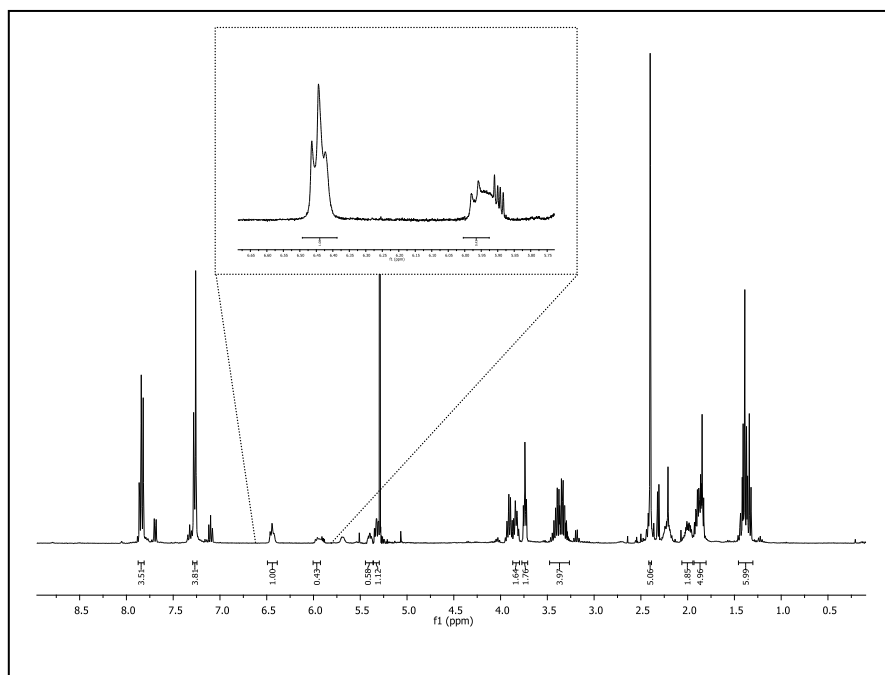


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del THF usando la sulfonimidamida **5** como fuente de nitreno (**19**).*

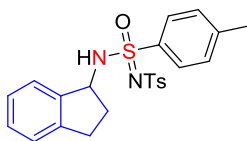


(**19**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.84 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.45 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.32 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.40 (m, 3H).

(**19**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.84 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 5.97 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.38 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.40 (m, 3H).

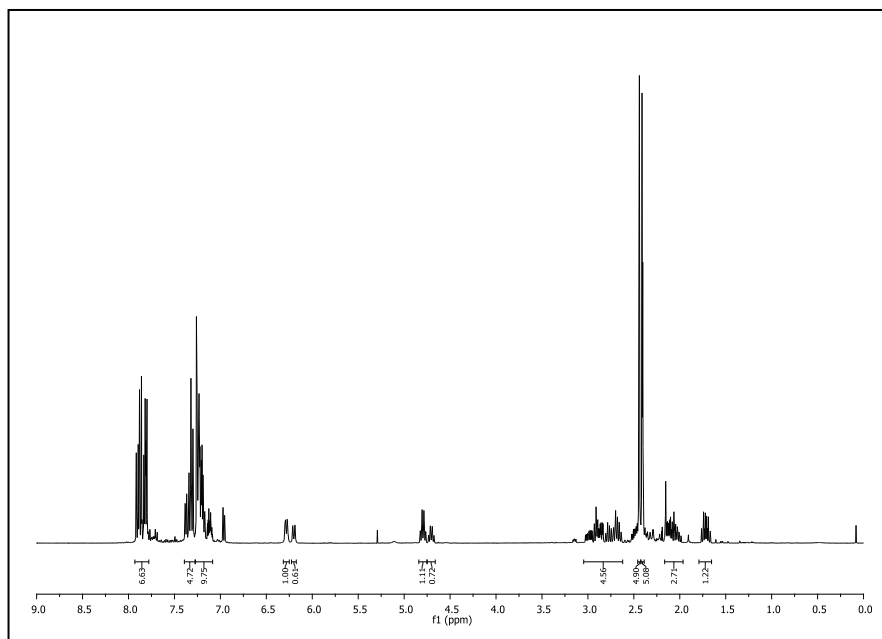


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del indano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**20**).*

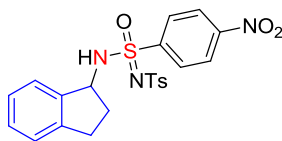


(**20**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.93-7.79 (m, 4H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 6H), 6.28 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.79 (q, 1H, J = 7.8 Hz), 3.04-2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).

(**20**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 7.93-7.79 (m, 4H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 6H), 6.20 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.70 (q, 1H, J = 7.8 Hz), 3.04-2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).

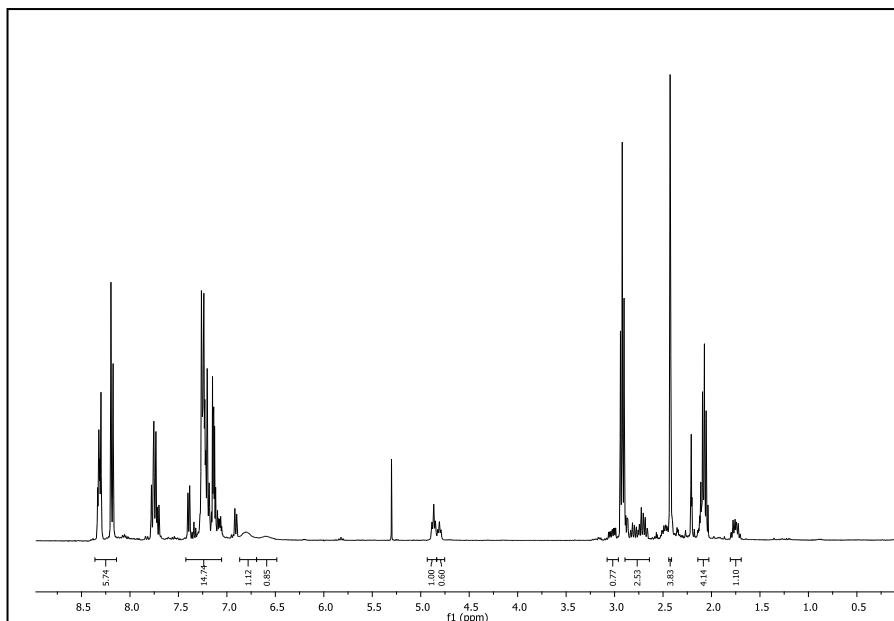


*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del indano usando la sulfonimidamida **2** como fuente de nitreno (**21**).*

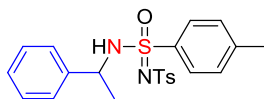


(**21**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.19-8.32 (m, 4H), 7.42-7.05 (m, 8H), 6.80 (br s, 1H), 4.87 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.07-2.64 (m, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

(**21**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): δ = 8.19-8.32 (m, 4H), 7.42-7.05 (m, 8H), 6.61 (br s, 1H), 4.81 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.07-2.64 (m, 2H), 2.42 (br s, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).



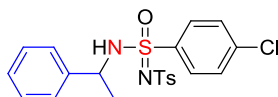
*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del etilbenceno usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**22**).*



((*1R*)**22**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.80\text{-}7.40$ (m, 4H), $7.32\text{-}6.84$ (m, 9H), 6.14 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

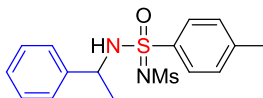
((*1S*)**22**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.80\text{-}7.40$ (m, 4H), $7.32\text{-}6.84$ (m, 9H), 6.29 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

*Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del etilbenceno usando la sulfonimidamida **3** como fuente de nitreno (**24**).*



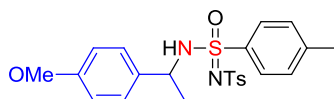
RMN de ^1H de la mezcla de diastereoisómeros. Se presentan en cursiva las señales distinguibles de los diastereoisómeros (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.88\text{-}7.81$ (m, 8H), $7.48\text{-}7.17$ (m, 18H), *6.54* (m, 1H), *6.31* (m, 1H), 4.48 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz), *2.41* (s, 3H), *2.39* (s, 3H), *1.54* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), *1.35* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

*Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del etilbenceno usando la sulfonimidamida **4** como fuente de nitreno (**25**).*



RMN de ^1H de la mezcla de diastereoisómeros. Se presentan en cursiva las señales distinguibles de los diastereoisómeros (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.95\text{-}7.76$ (m, 8H), $7.38\text{-}7.20$ (m, 10H), *6.34* (m, 1H), *6.19* (m, 1H), 4.47 (m, 2H), *2.41* (s, 3H), *2.40* (s, 3H), *1.53* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), *1.34* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

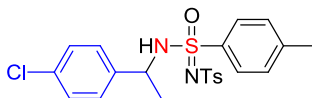
*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del *p*-metoxi-etilbenceno usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**27**).*



((*1R*)-**27**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.86\text{-}7.71$ (m, 4H), $7.25\text{-}7.07$ (m, 6H), $6.90\text{-}6.79$ (m, 2H), 6.30 (br s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), *2.41* (s, 3H), *2.40* (s, 3H), *1.31* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

((*1S*)-**27**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.86\text{-}7.71$ (m, 4H), $7.25\text{-}7.07$ (m, 6H), $6.90\text{-}6.79$ (m, 2H), 6.44 (br s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), *2.41* (s, 3H), *2.35* (s, 3H), *1.54* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

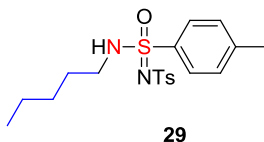
*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del *p*-cloro-etilbenceno usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**28**).*



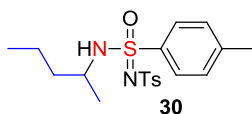
(**28**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.91\text{-}7.79$ (m, 4H), $7.34\text{-}6.99$ (m, 8H), 6.64 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.52 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.47 (s, 3H), *1.41* (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

(**28**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.91\text{-}7.79$ (m, 4H), $7.34\text{-}6.99$ (m, 8H), 6.80 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.52 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz).

*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del pentano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**29-31**).*

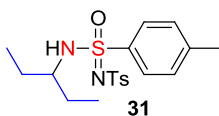


(**29**) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.85\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.09$ (m, 4H), 5.48 (m, 1H), 3.22 (q, 1H, $J = 8.5$ Hz), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), $1.57\text{-}0.96$ (m, 6H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).



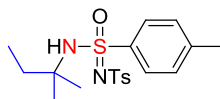
(**30**-Diastereoisómero mayoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.85\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.09$ (m, 4H), 5.92 (m, 1H), $3.34\text{-}3.25$ (m, 1H), 2.42 (br s, 6H), $2.06\text{-}1.00$ (m, 4H), 0.85 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.64 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

(**30**-Diastereoisómero minoritario) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.85\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.09$ (m, 4H), 5.92 (m, 1H), $3.34\text{-}3.25$ (m, 1H), 2.42 (br s, 6H), $2.06\text{-}1.00$ (m, 4H), 1.22 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 0.64 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).



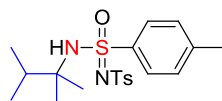
(31) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.85\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.09$ (m, 4H), 5.97 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), $3.09\text{-}3.00$ (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.43 (m, 4H).

*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de amidación del 2-metilbutano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (32).*



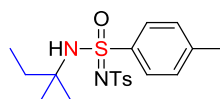
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.84\text{-}7.78$ (m, 4H), $7.26\text{-}7.22$ (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

*Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la reacción de amidación del 2,3-dimetilbutano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (33).*



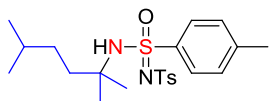
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.88\text{-}7.53$ (m, 4H), $7.35\text{-}7.17$ (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

*Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la reacción de amidación del 3-metilpentano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (34).*



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.86\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.34\text{-}7.16$ (m, 4H), 6.14 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.75 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

Señales características de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la reacción de amidación del 2,5-dimetilhexano usando la sulfonimidamida **1** como fuente de nitreno (**35**).



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): $\delta = 7.84\text{-}7.64$ (m, 4H), $7.34\text{-}7.20$ (m, 4H), 6.20 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.83 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 0.80 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz).

IV- Bibliografia.

Bibliografía

- 1) (a) Ricci, A. In *Modern Amination Methods*; Ricci, A. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2000. (b) Ricci, A. In *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2008. (c) Royer, J. In *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*; Royer, J. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2009. (d) Nugent, T. C. In *Chiral Amine Synthesis*; Nugent, T. C. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2010. (e) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284-287.
- 2) Wöler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-256.
- 3) (a) Yudin, A. K. In *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*; Yudin, A. K. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2011. (b) Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314-322.
- 4) (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13-31. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
- 5) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.
- 6) Kotov, V.; Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910-1923.
- 7) (a) Donohoe, T. J.; Callens, C. K. A.; Flores, A.; Lacy, A. R., Rathi, A. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 58-76. (b) Cardona, F.; Goti, A. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 269-275.
- 8) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427-440.
- 9) Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162-4167.
- 10) Lwowski, W. In *Nitrene*; Lwowski, W., Ed.; Interscience, New York, 1970.
- 11) (a) Müller, P. In *Advances in Catalytic Processes*, vol. 2; Doyle, M. P., Ed.; Jai Press Inc., Greenwich, 1997. (b) Dauban, P.; Dodd, R. *Synlett* **2003**, 1571-1586. (c) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920. (d) Espino, C. G.; Du Bois, J. In *Modern Rhodium-Catalyzed*

- Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2005. (e) Du Bois, J. *Chemtracts: Org. Chem.* **2005**, *18*, 1-13. (f) Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657-669. (g) Davies, H. M. L.; Long, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518-3520. (h) Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422-6425. (i) Li, Z. G.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4313-4322. (j) Dauban, P.; Dodd, R. In *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2008. (k) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417-424. (l) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379-3394. (m) Fantauzzi, S.; Caselli, A.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2009**, 5434-5443. (n) Collet, F.; Dodd, R.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061-5074. (ñ) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 347-378. (o) Boudet, N.; Blakey, S. In *Chiral Amine Synthesis*; Nugent, T. C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2010. (p) Li, Z.; Capretto, D. A.; He, C. In *Silver in Organic Chemistry*; Harmata, M., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2010. (q) Lebel, H. In *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2011. (r) Collet, F.; Lescot, C. Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926-1936.
- 12) (a) Especial *issue* “Selective Functionalization of C-H Bonds” *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 575-1211. (b) Especial *issue* “C-H Functionalization in Organic Synthesis” *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1845-2040.
- 13) (a) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953. (b) Breslow, D. S.; Sloan, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5349-5352. (c) Carr, D.; Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 477-478.
- 14) Driver, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831-3846.
- 15) Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899-1909.

- 16) Badiei, Y. M.; Dinescu, A.; Dai, X.; Palomino, R. M.; Heinemann, F. W.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9961-9964.
- 17) Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404-3412.
- 18) (a) Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340-345. (b) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.
- 19) (a) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401. (b) Breslow, R. Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728-6729. (c) Mansuy, D.; Mahy, J. P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163. (d) Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1988**, *2*, 1517-1524. (e) Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *New J. Chem.* **1989**, *13*, 651-657.
- 20) (a) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120-9132. (b) Liang, J.-L.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhu, N.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572. (c) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610-3619. (d) Leung, S. K.-Y.; Tsui, W.-M.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Liang, J.-L.; Zhu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16629-16640.
- 21) (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548. (b) Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087-1105. (c) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Nägeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341-347.
- 22) (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746. (b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

- 23) (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. Anderson, B. A. Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329. (b) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- 24) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.
- 25) Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571.
- 26) Bhuyan, R.; Nicholas, K. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3957-3959.
- 27) Barman, D. N.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1815-1818.
- 28) (a) Liu, X.; Zhang, Y.; Wang, L.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6207-6212. (b) Pelletier, G. Powell, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6031-6034.
- 29) (a) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078-12079. (b) Fructos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784-11791.
- 30) He, L.; Yu, J.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2277-2280.
- 31) Albone, D. P.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Fillery, S. M.; Irwin, J. L.; Parsons, C. M.; Takada, H.; Taylor, P. C.; Wilson, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 107-111.
- 32) Vedernikov, A. N.; Caulton, K. G. *Chem. Commun.* **2004**, 162-163.
- 33) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184-5186.
- 34) (a) Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 4126-4130. (b) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Fructos, M.R.; Pérez, P. J. In *Alkane C-H Activation by Single-Site Catalysis*; Pérez, P. J. Ed.; Chapter 6, Springer, 2012.
- 35) Urbano, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 5968-5981.
- 36) Hamilton, C. W.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1628-1629.

- 37) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12058-12059.
- 38) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897-6900.
- 39) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236.
- 40) Ver por ejemplo: (a) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708. (b) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598-600. (c) Espino, C. G.; When, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935-6936. (d) Fiori, K. W.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562-568. (e) Anada, M.; Tanaka, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3069-3077.
- 41) Ver por ejemplo: (a) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950-12951. (b) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511. (c) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891-3893. (d) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4028-4031. (e) Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *133*, 15797-15799. (f) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644-1647.
- 42) (a) Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dodd, R.; Dauban, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505. (b) Fruit, C.; Robert-Peillard, F.; Bernardinelli, G.; Müller, P.; Dodd, R.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3484-3487.; (c) Robert-Peillard, F.; Di Chenna, P. H.; Liang, C.; Lescot, C.; Collet, F.; Dodd, R.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1447-1457.
- 43) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641-4644.
- 44) Levchenko, E. S.; Derkach, N. Y.; Kirsanov, A. V. *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 1208-1212.

- 45) (a) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399-4402. (b) Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 253-256. (c) Llaveria, J.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092-7095.
- 46) Yudin, A. K. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH; Weinheim, Germany, 2006.
- 47) a) Atkinson, R. S.; Kelly, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 624-625. (b) Atkinson, R. S.; Kelly, B. J.; McNicolas, C. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 562-564. (c) Atkinson, R. S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1996**, 1951-1959. (d) Atkinson, R. S.; Ulukanli, S.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2121-2128. (e) Cakici, M.; Karabuga, S.; Kilic, H.; Ulukanli, S.; Sahin, E.; Sevin, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9452-9459. (f) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519-1559. (g) Atkinson, R. S.; Fawcett, J.; Russell, D. R.; Williams, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2031-2032.
- 48) Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338-1348.
- 49) (a) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343-350. (b) Collet, F.; Lescot, C.; Liang, C.; Dauban, P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10401-10413. (c) Lescot, C.; Darses, B.; Collet, F.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232-7240.
- 50) Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528-1532.
- 51) (a) Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Urbano, J.; Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 5292-5300. (b) Braga, A. A. C.; Caballero, A.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Maseras, F. *Chemcatchem* **2011**, *3*, 1646-1652.

-
- 52) Company, A.; Lloret, J.; Gómez, L.; Costas, M. In *Alkane C-H Activation by Single-Site Catalysis*; Pérez, P. J. Ed.; Chapter 5, Springer, 2012.
- 53) Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 2914-2918.
- 54) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896-897.
- 55) Kitajima, N.; Fujisawa, K.; Fujimoto, C.; Morooka, Y. *Chem. Lett.* **1989**, *3*, 421-424.
- 56) Schneider, J. L.; Carrier, S. M.; Ruggiero, C. E.; Young, V. G., Jr.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11408-11418.

CONCLUSIONES

- 1) Se ha demostrado la capacidad catalítica de los complejos de cobre $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $\text{Tp}^{\text{Ph}}\text{Cu}(\text{NCMe})$ para la funcionalización de cauchos de estireno-butadieno mediante la adición controlada de unidades carbeno desde EDA. Ha sido posible controlar la funcionalización en el rango de incorporación propuesto (3-6% en peso), presentando el caucho modificado valores de PDI y M_n similares a los del material de partida, consecuencia de la ausencia de rotura indeseable de enlaces C-C de la cadena polimérica.

- 2) Se ha conseguido optimizar las condiciones de reacción para trabajar con un tamaño de muestra de hasta 20 g, además se ha desarrollado un nuevo procedimiento para eliminar el catalizador del material funcionalizado con el objeto de mejorar la estabilidad de las muestras con el tiempo.

- 3) El material funcionalizado empleado como aditivo del Nylon-6, presenta mejoras en algunas de las propiedades como por ejemplo, la estabilidad térmica, cristalización o resistencia al impacto, respecto a la mezcla del material de partida sin funcionalizar y la poliamida.

- 4) Se ha conseguido el primer ejemplo de aziridinación selectiva de dienoles mediante el concurso de los complejos Tp^xAg . El sistema descrito presenta las siguientes características: i) se han conseguido la síntesis de vinilaziridinas con conversiones cuantitativas, incluso para dienos estéricamente más impedidos, ii) la reacción es regioselectiva, aziridinándose selectivamente el doble enlace vecino al grupo hidroxilo, independientemente de la estereoquímica de los dienos y iii) la reacción es estereoespecífica, presentando retención de la configuración en todos los sustratos.

- 5) Evidencias experimentales y computacionales revelan que la transferencia de nitrenos se inicia con la formación de la especie intermedia metalonitrénica en estado triplete, tomando el camino de reacción vía concertada o por pasos en función del sistema y del sustrato empleado.
- 6) Los avances conseguidos en cuanto a la síntesis de vinil-aziridinas constituyen una herramienta sintética importante debido a que pueden ser transformados mediante la apertura selectiva del ciclo, vía S_N2 y S_N2' , pudiéndose introducir diferentes heteroátomos en las posiciones 3 y 5, respecto a la vinil-aziridina, en un solo paso. A modo de ejemplo, se ha sintetizado la (\pm)-esfingosina con un rendimiento global del 65%.
- 7) Se ha conseguido realizar la transferencia de nitrenos quirales generados *in situ* a partir de sulfonimidamidas a sustratos insaturados y, por primera vez, a sustratos saturados catalizada por complejos de tipo Tp^xM ($M = Cu$ y Ag) con rendimientos de moderados a altos. Destacar que para el caso del pentano y otros alcanos similares el $Tp^{*,Br}Ag$ presenta las mejores conversiones existentes para este tipo de sustratos, mejorando incluso los ya publicados con este catalizador utilizando PhINTs como fuente de nitrenos.
- 8) En ningún caso se consiguió buenos resultados en cuanto diastereoselectividad, pero parece factible que el diseño de complejos de plata con ligandos hidrotspirazolilboratos más elaborados podrían conducir a mejoras en este sentido.

***PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS***

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Los artículos que forman parte del apartado “Publicaciones científicas” han sido retirados de la tesis debido a restricciones relativas a los derechos de autor. En sustitución del artículo ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace al texto completo (solo para miembros de la UHU) y resumen si lo tuviera.

- Llaveria, J. Beltrán Martín, A., Díaz Requejo, M.M., Matheu, M.I., Castellón, S., Pérez Romero, P.J.: “Efficient Silver-Catalyzed Regio- and Stereospecific Aziridination of Dienes”. *Angewandte Chemie International Edition*. Vol. 49, n. 39, págs. 7092-7095, (2010). DOI: 10.1002/anie.201003167

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

<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201003167>

- Delgado Rebollo, M., Beltrán Martín, A., Prieto, A., Díaz Requejo, M.M., Echavarren, A.M., Pérez Romero, P.J.: “Catalytic Hydrocarbon Functionalization with Gold Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands with Pendant Donor Groups”. *European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 2012, n. 9, págs. 1380-1386, (2012). DOI: 10.1002/ejic.201101158

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

<http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201101158>

RESUMEN:

A series of silver and gold complexes bearing N-heterocyclic carbene ligands with a –CH₂CO₂Et pendant group attached to one N atom of the NHC ligand have been prepared. The catalytic properties of the gold complexes toward the decomposition of ethyl diazoacetate (N₂CHCO₂Et) and the transfer of the carbene CHCO₂Et group to benzene and hexane have been investigated. A somewhat different reaction outcome has been found for this family of gold catalysts compared with the parent IPrAuCl catalyst.

- Beltrán Martín, A., Gómez Emeterio, B.P., Marco, C., Ellis, G., Perellada, M.D., Díaz Requejo, M.M., Corona Galván, S., Pérez Romero, P.J.: “Mild Catalytic Functionalization of Styrene–Butadiene Rubbers”. *Macromolecules*. Vol 45 (23), págs. 9267–9274, (2012). DOI: 10.1021/ma302120a

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

<http://dx.doi.org/10.1021/ma302120a>

RESUMEN:

Styrene–butadiene rubbers (SBR) have been modified upon catalytic addition of carbene groups (:CHCO₂Et) from ethyl diazoacetate (N₂CHCO₂Et) under very mild conditions using copper catalysts. The modified rubbers contained 3–5% (w/w) of carboxylate groups and displayed hydrodynamic properties very similar to those of the starting material, evidencing the lack of chain scission processes. Preliminary studies on the effect of the presence of the carboxylate functionality on some physical properties of the rubbers are reported, and the morphology of their blends with nylon-6 is also described.

- Beltrán Martín, A., Lescot, C., Díaz Requejo, M.M., Pérez Romero, P.J., Dauban, P.: "Catalytic C–H amination of alkanes with sulfonimidamides: silver(I)-scorpionates vs. dirhodium(II) carboxylates. *Tetrahedron*. Vol. 69, n. 22, págs. 4488-4492, (2013). DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.005

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

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.005>

RESUMEN:

The silver complex [Tp*^{Br}Ag]₂ (Tp*^{Br}: hydrotris(4-bromo-3,5-dimethyl)pyrazolyl borate) and the rhodium complex Rh₂(S-nta)₄ (nta: *N*-(1,8-naphthoyl)-alanine) are competent catalysts for C–H bond functionalization by nitrene insertion. Both complexes display similar catalytic activity for the functionalization of benzylic C–H bonds, although the silver derivative does not provide the very high diastereoselection induced by the rhodium complex. On the other hand, when starting from 5 equiv of alkanes, such as pentane and other C₆–C₈ branched non-activated hydrocarbons, it is the silver catalyst that promotes the amination of the C–H bonds with yields of up to 70%, higher than those provided by the rhodium counterpart. When available, the tertiary C–H bonds of the substrate are preferentially derivatized, as a consequence of a stepwise mechanism in which carbon-centered radicals are involved.