

Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez
Martín”



Sistemas catalíticos basados en Cu y Ag para el desarrollo de nuevas reacciones de transferencia de grupo nitreno

Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:

Manuel Ramírez Rodríguez

Fecha de lectura: 2 de julio de 2021

Bajo la dirección del doctor:

Pedro J. Pérez Romero

María Mar Díaz Requejo

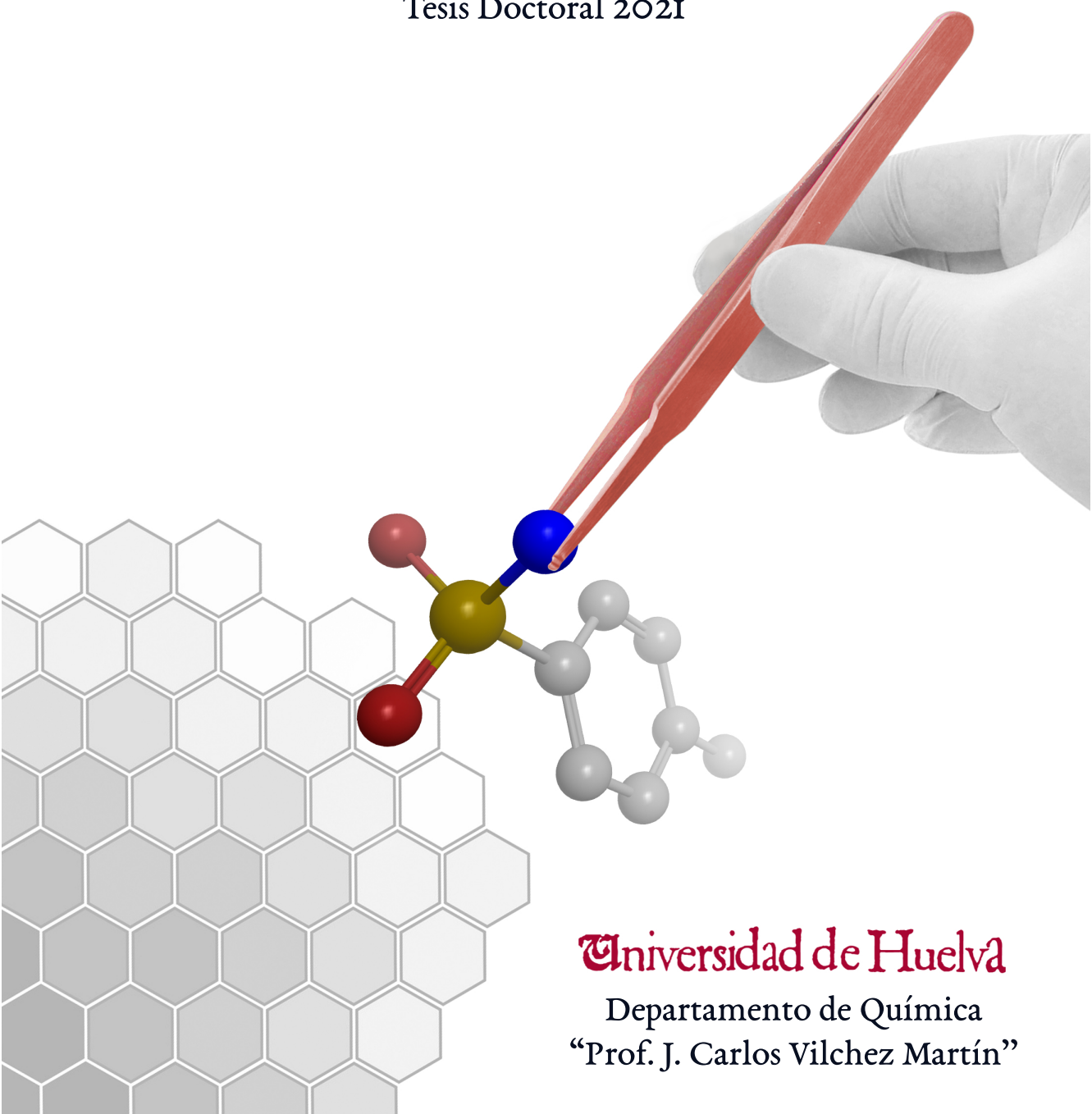
Huelva, 2021



SISTEMAS CATALÍTICOS BASADOS EN CU Y AG PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO NITRENO

Manuel Ramírez Rodríguez

Tesis Doctoral 2021



Universidad de Huelva

Departamento de Química
“Prof. J. Carlos Vilchez Martín”



**Universidad
de Huelva**

**SISTEMAS CATALÍTICOS BASADOS EN CU Y AG
PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES
DE TRANSFERENCIA DE GRUPO NITRENO**

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

Manuel Ramírez Rodríguez

Tesis Doctoral 2021

***SISTEMAS CATALÍTICOS BASADOS EN CU Y AG
PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS REACCIONES
DE TRANSFERENCIA DE GRUPO NITRENO***

por

Manuel Ramírez Rodríguez

Trabajo presentado para aspirar al
Título de Doctor en Ciencias Químicas

Huelva, Junio de 2021

Fdo: Manuel Ramírez Rodríguez

Los Directores:

Fdo: Dr. Pedro J. Pérez Romero

Fdo: Dra. M. Mar Díaz Requejo

A mi familia

ÍNDICE

Abreviaturas y Símbolos	1
Resumen	5
Summary	11

1 Introducción General	17
1.A Nitrenos: definición y estados electrónicos.	17
1.B El grupo N-R como ligando en metales de transición.	18
1.B.1 Aductos de nitreno.	19
1.B.2 Complejos de nitreno radical.	20
1.B.3 Complejos imido.	21
1.C Formación de especies metalonitrénicas: fuentes del grupo nitreno.	22
1.D Transferencia del grupo nitreno mediada por metales de transición.	24
1.E Transferencia del grupo nitreno mediada por Cu(I) y Ag(I).	27
1.E.1 Complejos Tp^xM (M = Cu, Ag) en transferencia de nitrenos.	29
1.E.2 Especies $\text{Tp}^x\text{M}=\text{NTs}$ (M = Cu, Ag).	31

CAPÍTULO I

Transferencia de Nitrenos a Alquinos Catalizada por Cobre

1 Introducción	37
1.1 Antecedentes en transferencia de nitrenos a alquinos.	37
1.2 Características y síntesis de sulfiniminas.	41

1.3	Características y síntesis de <i>iso</i> -tiazoles.	43
2	Objetivo	47
3	Resultados y Discusión	49
3.1	Transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino.	50
3.2	Optimización de la reacción catalítica.	55
3.2.1	Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas.	55
3.2.2	Efecto de otras variables de reacción.	57
3.3	Aplicación de la reacción a distintos alquinos internos.	58
3.4	Aplicación de la reacción a fenilacetileno.	60
3.5	Aplicación de la reacción a distintos alquinos terminales.	62
3.6	Estudios mecanísticos.	63
3.6.1	Adición de especies inhibidoras.	63
3.6.2	Estudios de interconversión entre sulfiniminas e <i>iso</i> -tiazoles.	63
3.6.3	Estudios computacionales de la reacción de transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino y fenilacetileno.	65
3.7	Reordenamiento de <i>iso</i> -tiazoles.	69
4	Métodos Experimentales	73
4.1	Materiales e instrumentación.	73
4.2	Síntesis de alquinos internos.	74
4.3	Procedimiento general de transferencia de grupo nitreno a alquinos.	75
4.4	Seguimiento de la formación de 7a por RMN de ¹ H.	75
4.5	Procedimiento para la reacción de reordenamiento de 1b a 1c	76
4.6	Caracterización de productos.	76
4.6.1	Caracterización de sulfinamidas 1a-6a	76
4.6.2	Caracterización de <i>iso</i> -tiazoles 1b-6b	80
4.6.3	Caracterización de sulfinamidas 7a-12a	84

4.6.4	Caracterización de la benzotiacina 1c .	87
4.6.5	Isomería rotacional de los compuestos 1a-5a .	88
4.6.6	Espectros de RMN.	91

CHAPTER II

Nitrene Transfer to Allenes Catalyzed by Silver

1	Introduction	109
1.1	Precedents in intermolecular nitrene transfer to allenes.	109
1.2	Precedents in intramolecular nitrene transfer to allenes.	111
1.3	Synthesis of 2-methylene aziridines.	115
1.4	Synthesis of azetidimines.	118
2	Goals	123
3	Results and Discussion	125
3.1	Nitrene transfer to phenylallene.	125
3.2	Optimization of the catalytic reaction.	129
3.2.1	Scope of metallic sources.	129
3.2.2	Reaction optimization.	130
3.3	Scope of aromatic allenes.	131
3.4	Nitrene transfer to nona-1,2-diene.	133
3.5	Nitrene transfer to other aliphatic allenes.	134
3.6	Mechanistic considerations and proposal.	136
3.7	Cyclopropylimine trapping with nucleophiles.	139
3.8	Aminocyclopropane formation from aromatic allenes in the presence of alcohols.	141

3.9 Nitrene transfer to nona-1,2-diene and cyclonona-1,2-diene in the presence of alcohols. Derivatization of methylene aziridine 13 .	143
3.10 Computational studies	144
3.11 Global mechanism.	149
4 Experimental Section	151
4.1 General methods	151
4.2 Allene synthesis	152
4.3 General procedure for catalytic experiments.	154
4.3.1 Synthesis of azetidimines and methylene aziridines.	154
4.3.2 Synthesis of aminocyclopropanes.	154
4.3.3 Methylene aziridines derivatization.	154
4.4 Compound characterization.	155
4.4.1 Characterization of azetidimines 1-6 .	155
4.4.2 Characterization of methylene aziridines 10-13 .	159
4.4.3 Characterization of aminocyclopropanes 14-23 .	161
4.4.4 Characterization of derivatizations 24-28 .	167
4.4.5 NMR spectra	170

CAPÍTULO III

Estudio de especies metalonitrénicas de Cu y Ag

1 Introducción	199
1.1 Especies metalonitrénicas aisladas relevantes en transferencia de nitrenos.	199
1.2 Especies metalonitrénicas de Cu.	202
1.3 λ^3 -fosfinonitrenos(III).	205

2 Objetivos	209
3 Resultados y Discusión	211
3.1 Síntesis y caracterización del precursor nitrénico 1 .	211
3.2 Síntesis y caracterización de los complejos 2 y 3 .	213
3.3 Descomposición térmica de los complejos 2 y 3 .	218
3.4 Cinéticas de descomposición térmica de los complejos 2 y 3 .	224
3.5 Formación de 4 catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.	225
3.6 Mecanismo de la formación de 4 catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.	227
3.7 Estudios computacionales para 2* y 3* .	231
4 Métodos Experimentales	235
4.1 Materiales e instrumentación.	235
4.2 Síntesis y caracterización de la azida 1 .	236
4.3 Síntesis y caracterización del complejo 2 .	238
4.4 Síntesis y caracterización del complejo 3 .	243
4.5 Síntesis y caracterización del ciclodisfosfaceno 4 .	248
4.6 Descomposición térmica del complejo 2 . Formación de 5 .	251
4.7 Caracterización de 5 .	252
4.8 Descomposición térmica del complejo 3 . Formación de 6 .	255
4.9 Estructura molecular de 6 .	256
4.10 Cinéticas de descomposición térmica de 1 , 2 y 3 .	258
4.11 Cinéticas de descomposición de 1 en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.	258
Conclusiones	261
Conclusions	263
Publicaciones	265

Abreviaturas y Símbolos

acac	Acetilacetato
ADAP	Ligando alcoxidiaminofosfina
Å	Ångström
BHT	2,6-di-terc-butil- <i>p</i> -cresol
CIQSO	Centro de Investigación en Química Sostenible
Conv.	Conversión
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
<i>d</i>	Doblete
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Doble doblete
δ	Desplazamiento químico en ppm
DEM	Dietoximetano
DFT	Density Functional Theory
Dipp	Grupo 2,6-diisopropilfenilo
Disolv.	Disolvente
EDV	Etapas determinante de la velocidad
Ent.	Entrada
equiv	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
Et	Grupo Etilo
Et ₂ O	Éter Etilico
g	Gramo
°	Grado
°C	Grado centígrado
GS	Grupo saliente

h	Horas
<i>hep</i>	Heptete
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Herzio
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
ⁱ Pr	Grupo <i>iso</i> -propilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento medida en Hz
kcal	Kilocaloría
kJ	Kilojulio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
M	Metal
<i>m</i>	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MECP	Punto de cruce de mínima energía
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
μL	Microlitro
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
n.d.	No detectado
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
NOEDIFF	Experimento de diferencia Efecto Overhauser Nuclear
Ns	Grupo <i>p</i> -nitrobenzenosulfonilo
OAc	Grupo acetato
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf	Grupo trifluorometanosulfonato
Ph	Grupo fenilo
PhI=NTs	[N-(<i>p</i> -tolilsulfonil)]feniliodinano
Phth	Grupo ftaloil

ppm	Partes por millón
<i>q</i>	Cuartete
R	Radical de tipo orgánico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>s</i>	Singlete
s	Segundos
<i>sa</i>	Singlete ancho
^S PhI	1-(<i>tert</i> -butilsulfonil)-2-yodobenceno
T	Temperatura
<i>t</i>	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> _{1/2}	Tiempo de vida media
TBS	Grupo <i>tert</i> -butilsilil éter
^t Bu	Grupo <i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMB	1,3,5-trimetoxibenceno
Tp*	Hidrotris(3,5-dimetil-pirazolil)borato
Tp ^{*,Br}	Hidrotris(3,5-dimetil-4-bromo-pirazolil)borato
Tp ^{Br3}	Hidrotris(3,4,5-tribromo-pirazolil)borato
Tp ^{Ms}	Hidrotris(3-mesitil-pirazolil)borato
Tp ^x	Hidrotris(pirazolil)boratos
Tp ^m ^x	Hidrotris(pirazolil)metano
Ts	Grupo <i>p</i> -toluensulfonilo
<i>tt</i>	Triplete de tripletes
XAS	Espectroscopía de absorción de rayos-X

Resumen

Esta *Tesis Doctoral* versa sobre el estudio de sistemas catalíticos basados en cobre y plata para la transferencia de grupo nitreno a distintos sustratos orgánicos. Se encuentra estructurada en una *Introducción General*, donde se discuten los aspectos fundamentales de la química de metalonitrenos, y tres *Capítulos* independientes. En los dos primeros, se describen nuevas reacciones catalíticas derivadas de la transferencia del fragmento nitreno a alquinos y alenos mediante la generación de especies metalonitrénicas empleando el precursor PhI=NTs ([N-(*p*-tolilsulfonil)]feniliodinano). En un tercer capítulo, se ha explorado la síntesis y reactividad de aductos de azida y complejos de Cu y Ag para generar fosfinonitrenos, así como aspectos mecanísticos de la dimerización de estas especies.

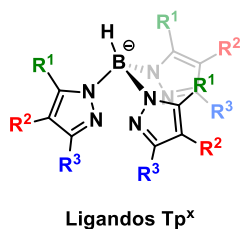
Capítulo I

Transferencia de Nitrenos a Alquinos Catalizada por Cobre

Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 12842–12847.

El grupo de *Catálisis Homogénea* de la Universidad de Huelva se inició en el estudio de reacciones de transferencia de nitrenos a finales de la década de los 90, empleando complejos de cobre basados en ligandos Tp^x (hidrotrispirazolilborato) como catalizadores en la reacción de aziridinación de olefinas a partir del precursor nitrénico PhI=NTs . La generación de especies metalonitrénicas mediante esta estrategia y su reacción *in situ* con distintos sustratos orgánicos ha demostrado ser una herramienta versátil para la funcionalización de alcanos aromáticos, ésteres, piridinas o furanos, entre otros.

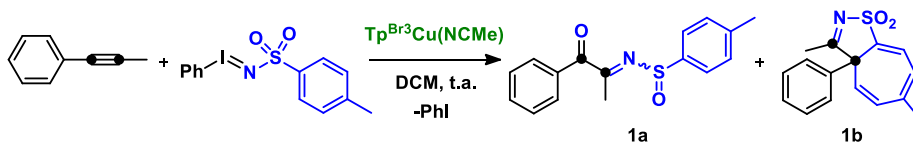
En este *Capítulo* se describe la funcionalización de alquinos mediante esta metodología empleando 1-fenil-1-propino como alquino modelo.



Tp^x	R^1	R^2	R^3
Tp	H	H	H
Tp^*	Me	H	Me
$Tp^{*,Br}$	Me	Br	Me
Tp^{Br3}	Br	Br	Br
Tp^{Ms}	H	H	Ms

Ligandos hidrottris(pirazolil)boratos (Tp^x).

Fruto de su reacción con $PhI=NTs$ en presencia del complejo $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$, se han generado dos productos de reacción. El primero de ellos es una sulfinimina en la que el grupo sulfonilo del precursor nitrénico ha sido reducido a un grupo sulfóxido, mediante la transferencia de un átomo de oxígeno a la posición bencílica del alquino de partida. El segundo producto es un *iso*-tiazol derivado de la expansión del anillo aromático del fragmento tolilo del $PhI=NTs$.



Reacción entre 1-fenil-1-propino y $PhI=NTs$ catalizada por $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$.

Esta reacción se ha extendido a otros alquinos, encontrando como denominador común la necesidad de emplear alquinos enlazados a un sustituyente aromático para la efectividad de tal transformación. Al emplear alquinos aromáticos terminales tales como el fenilacetileno, sólo la formación de la sulfinimina ha sido detectada. Esta selectividad ha podido ser explicada mediante cálculos computacionales complementarios llevados a cabo por el grupo de investigación del Prof. Feliu Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química* de Tarragona. Tales cálculos proponen que la diferencia fundamental entre ambos sistemas es la reversibilidad de la reacción de formación del *iso*-tiazol derivado del fenilacetileno, resultando en la observación de la sulfinimina como único producto debido a su estabilidad termodinámica.

Adicionalmente, se ha estudiado la reacción de reorganización térmica del *iso*-tiazol derivado del 1-fenil-1-propino hacia la correspondiente benzotiacina, transformación

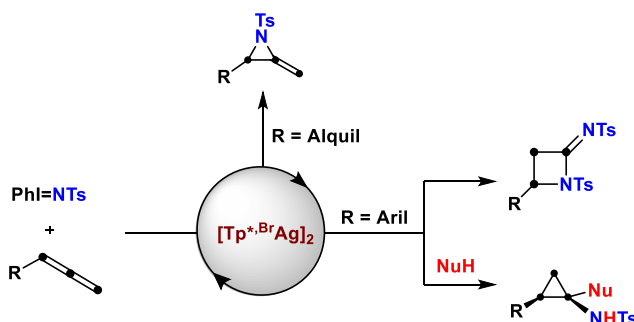
desconocida hasta la fecha.

Capítulo II

Transferencia de Nitrenos a Alenos Catalizada por Plata

J. Am. Chem. Soc. **2020**, *142*, 13062–13071.

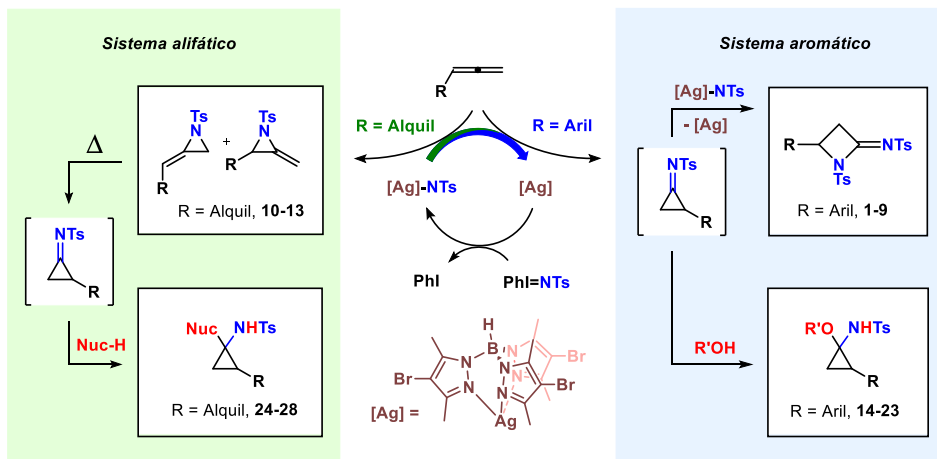
En este *Capítulo* se describen los resultados de los estudios de transferencia de grupo nitreno a alenos de manera intermolecular empleando el complejo $[Tp^{*,Br}Ag]_2$ como catalizador. Hasta la fecha, esta transformación se había visto limitada a su versión intramolecular. El empleo de alenos aromáticos ha conducido a la formación de azetidiminas en rendimientos moderados, mientras que el uso de alenos alifáticos resulta en la formación de metilén aziridinas. Además, en el caso de emplear alenos aromáticos y un nucleófilo tal como un alcohol, pueden obtenerse aminociclopropanos.



Reacción entre alenos aromáticos o alifáticos y $PhI=NTs$ catalizada por $[Tp^{,Br}Ag]_2$.*

La diferencia entre ambos sustratos ha podido explicarse mediante cálculos computacionales complementarios llevados a cabo por el grupo de investigación del Prof. Feliu Maseras. Tales estudios, junto a todas las evidencias experimentales recabadas, han permitido proponer la participación de ciclopropiliminas como intermedios de reacción al emplear alenos aromáticos, derivadas de reordenamientos posteriores a un ataque del metalonitreno al carbono central del aleno. El segundo ataque de un metalonitreno a la ciclopropilimina generaría las azetidiminas observadas experimentalmente. Para los alenos alifáticos, existe un MECP antes de la formación del primer enlace $C-N$ que favorece la generación de metilén aziridinas por ataque del nitreno a los carbonos laterales del aleno. Algunas de las metilén aziridinas obtenidas

pueden, a su vez, ser transformadas en aminociclopropanos por su calentamiento en presencia de distintos nucleófilos.

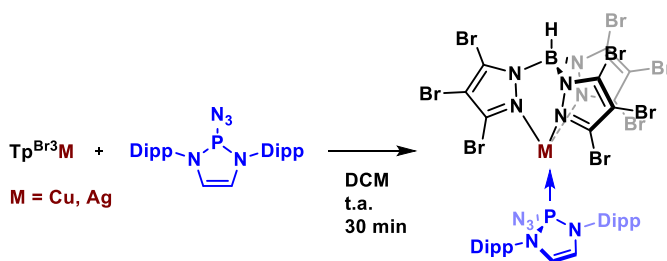


Propuesta mecanística para la reacción de alenos y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por el complejo $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$.

Capítulo III

Estudio de Especies Metalonitrénicas de Cobre y Plata

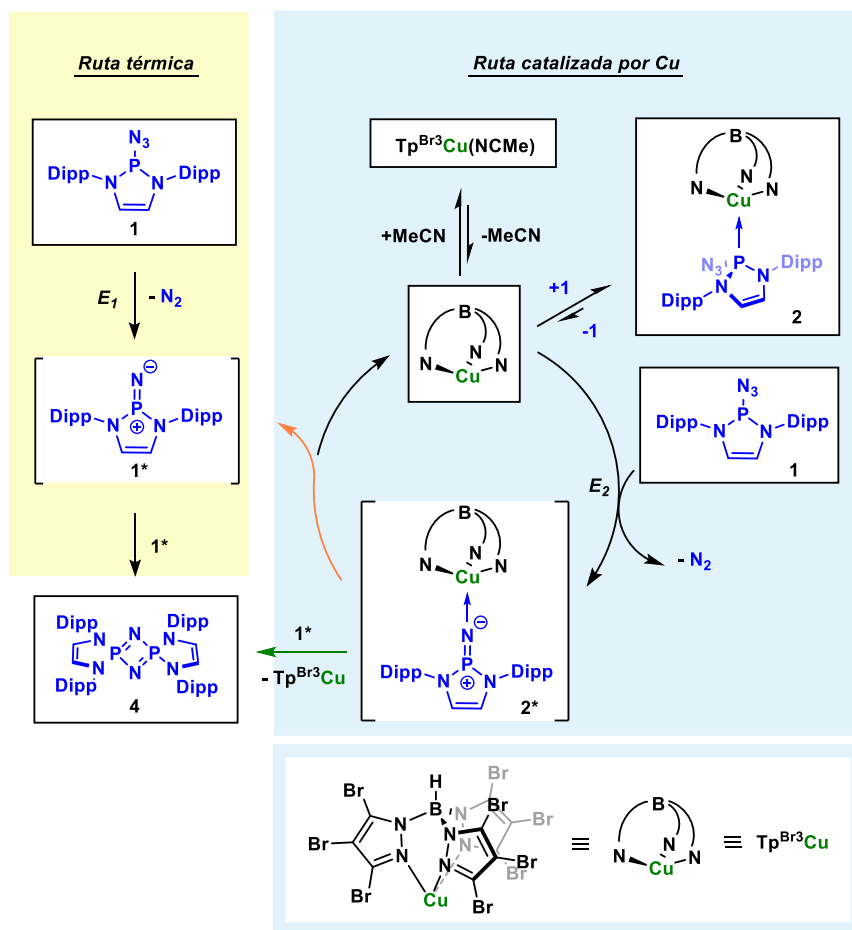
El último *Capítulo* está dedicado a la síntesis y caracterización de azido complejos de Cu y Ag mediante la reacción entre una fosfinoazida voluminosa y los complejos $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ y $[\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}]_2$.



Síntesis de los azido complejos de Cu y Ag.

Ambos azido complejos han sido sometidos a calentamiento para provocar la liberación de dinitrógeno y estudiar intermedios de tipo nitreno. En su lugar, se ha

encontrado un efecto catalítico del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ en la reacción de formación del ciclofosfaceno derivado. El estudio de esta reacción mediante cinéticas llevadas a cabo por resonancia magnética nuclear ha permitido proponer, junto al resto de evidencias experimentales, un ciclo catalítico para la formación del ciclofosfaceno.



Propuesta mecanística para la formación del dímero 4.

Estos estudios se complementan con cálculos computacionales llevados a cabo por el grupo del Prof. David Balcells del *Hylleraas Centre for Quantum Molecular Sciences* de las Universidades de Oslo y Tromsø, que permiten proponer que las especies metalonitrénicas formadas se encuentran preferiblemente en el estado singlete.

Summary

This *PhD Thesis* addresses catalytic systems based on Cu and Ag for the nitrene transfer to different organic substrates. It is divided in a *General Introduction*, where a basic insight into metallonitrene chemistry is given, and three independent *Chapters*. In the first and second chapters, new catalytic reactions involving the transfer of a nitrene unit by copper and silver into alkynes and allenes, respectively, are discussed. The nitrene precursor employed in these transformations is PhI=NTs ([N-(*p*-tolylsulfonyl)]phenyliodinane). In a third chapter, the synthesis and reactivity of copper and silver phosphinoazide adducts have been explored. Mechanistic aspects of the dimerization of the intermediate nitrene species towards cyclophosphacenes are discussed.

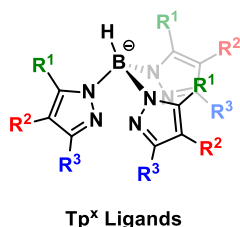
Chapter I

Nitrene Transfer to Alkynes Catalyzed by Copper

Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 12842–12847.

The *Homogeneous Catalysis* Group from the University of Huelva started its investigations into nitrene transfer reactions at the end of the 90s, employing copper complexes based on the Tp^x (hydrotrispyrazolilborate) ligands as catalysts for olefin aziridination and the nitrene precursor PhI=NTs. The generation of metallonitrene species by this strategy and their subsequent reaction with different nucleophiles has proven to be a versatile tool for the functionalization of aromatic alkanes, esters, pyridines or furanes, among others.

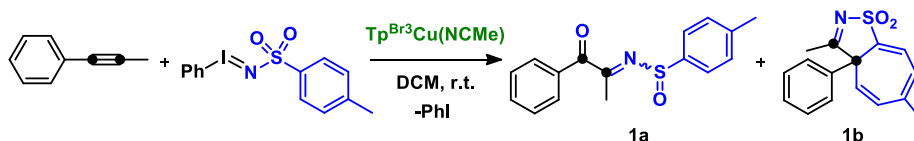
In this *Chapter*, the functionalization of alkynes by this methodology employing 1-phenyl-1-propyne as model substrate is described.



Tp ^x	R ¹	R ²	R ³
Tp	H	H	H
Tp [*]	Me	H	Me
Tp ^{*,Br}	Me	Br	Me
Tp ^{Br3}	Br	Br	Br
Tp ^{Ms}	H	H	Ms

Hydrotrispyrazolylborate ligands (Tp^x).

The reaction of 1-phenyl-1-propyne and PhI=NTs in the presence of the metallic complex Tp^{Br3}Cu(NCMe) has afforded two reaction products. The first one is a sulfinimine, in which the sulfonyl group of the nitrene precursor has been reduced to a sulfoxide group by the transfer of an oxygen atom to the benzylic position of the alkyne. The second product is an *iso*-tiazole derived from the expansion of the tolyl group from the nitrene precursor.



Reaction between 1-phenyl-1-propyne and PhI=NTs catalyzed by the Tp^{Br3}Cu(NCMe) complex.

This reaction has been applied to other alkynes, all of them aromatic, with the presence of an aryl ring directly bonded to the alkyne fragment being essential for the reaction effectiveness. When terminal aromatic alkynes such as phenylacetylene are employed, only the formation of the sulfinimine is observed. This selectivity has been explained by computational calculations carried out by the Group of Prof. Feliu Maseras from the *Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)* in Tarragona. These calculations propose that the main difference between terminal and internal alkynes consist of the reversibility of the *iso*-tiazole formation derived from the terminal alkyne, resulting in the solely observation of the sulfinimine due to its higher thermodynamic stability.

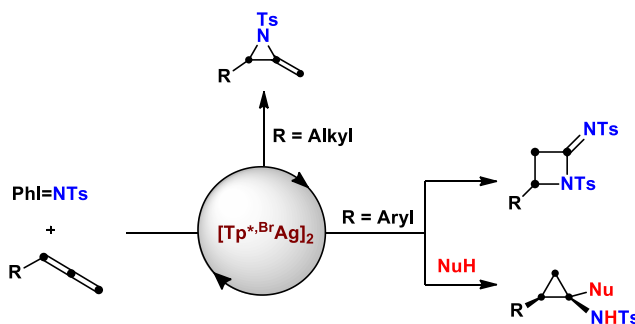
Additionally, the rearrangement of the *iso*-tiazole obtained from 1-phenyl-1-propyne has been studied, giving rise to a benzothiazine.

Chapter II

Nitrene transfer to Allenes Catalyzed by Silver

J. Am. Chem. Soc. **2020**, *142*, 13062–13071.

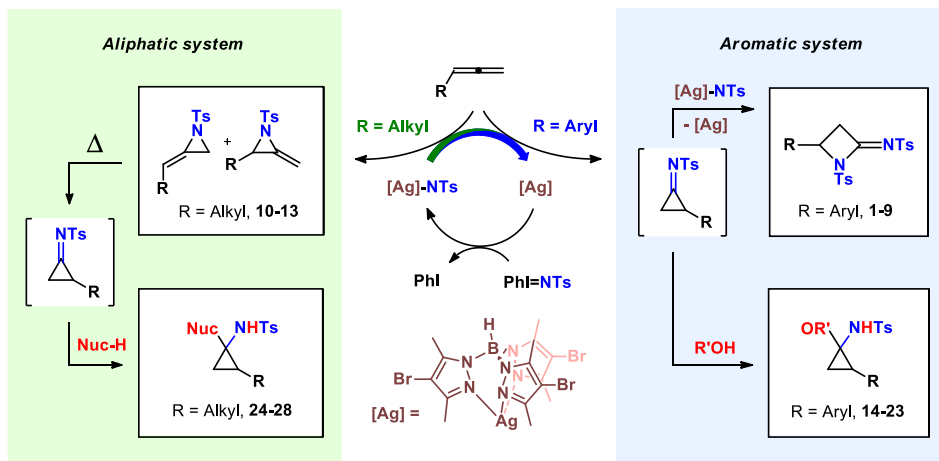
In this *Chapter*, intermolecular nitrene transfer to allenes under silver-nitrene catalysis is studied, employing the $[\text{Tp}^{*\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst and $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene precursor. To date, this transformation had been limited to its intramolecular version. The use of aromatic allenes has led to the formation of azetidimines in moderate yields, whereas the use of aliphatic allenes has resulted in the formation of methylene aziridine. Additionally, when aromatic allenes are employed in the presence of a nucleophile such as an alcohol, aminocyclopropanes can be obtained.



Reaction between aliphatic or aromatic allenes and $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by the $[\text{Tp}^{\text{Br}}\text{Ag}]_2$ complex.*

The difference between both kind of substrates have been explained by computational calculations carried out by the Group of Prof. Feliu Maseras from the *ICIQ*. These calculations together with the rest of the experimental data, have let us propose the involvement of cyclopropylimines as intermediates when aromatic allenes are employed, derived from allene rearrangements following the initial attack of the metallonitrene to the allene fragment. The attack of a second nitrene unit to this cyclopropylimine would generate the experimentally observed azetidimines. For aliphatic allenes, the existence of a MECF before the formation of the first $\text{C}-\text{N}$ bond would favor the generation of methylene aziridines by the nitrene attack to the lateral carbons of the allene.

Furthermore, some of the methylene aziridines obtained can be transformed into aminocyclopropanes by their heating in the presence of different nucleophiles.

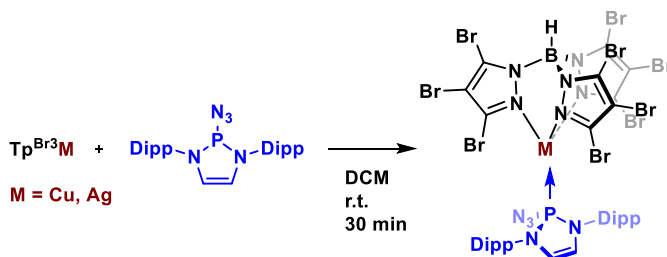


Mechanistic proposal for the different behavior of aryl- and alkylallenes

Chapter III

Copper- and Silver Metallonitrene Species Studies.

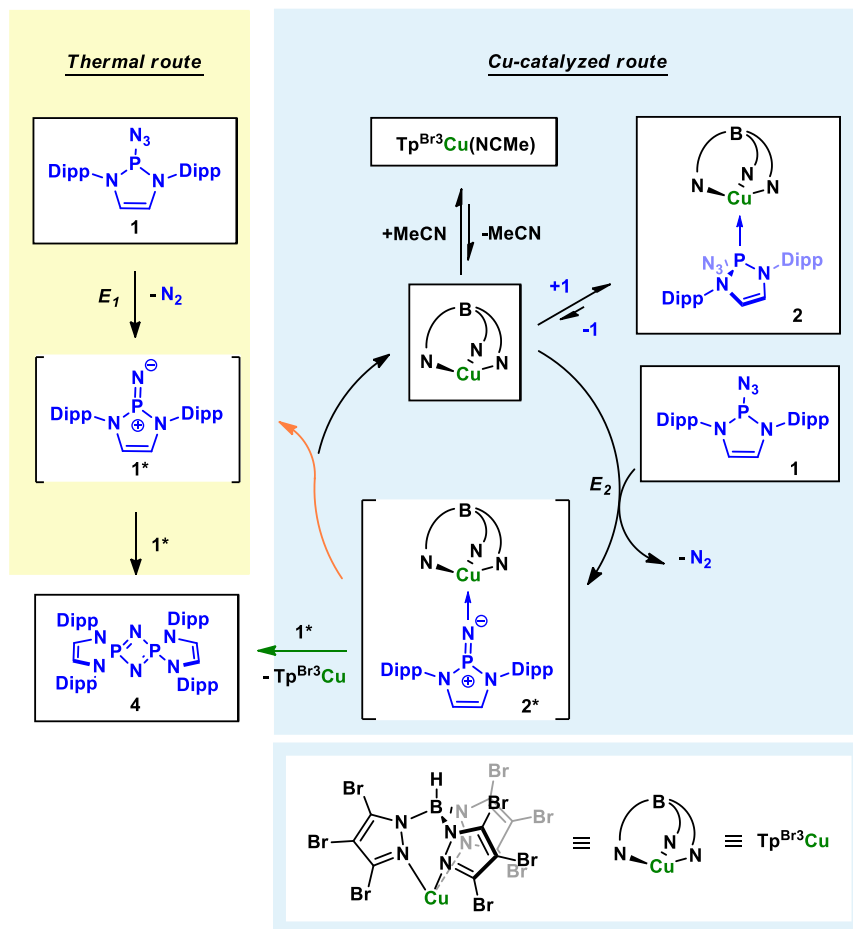
The last *Chapter* addresses the synthesis and characterization of Cu- and Silver azido complexes by the reaction of a bulky phosphinoazide and the $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ or $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ complexes.



Synthesis of Cu- and Ag complexes.

Both complexes have been subjected to heating to induce dinitrogen and be able to detect or isolate metallonitrene intermediates. Instead, a catalytic effect of the complex $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}$ in the formation of the derived cyclophosphazene have been found. Kinetic

studies of this reaction carried out by NMR techniques, together with the rest of experimental evidences, have let us propose a catalytic cycle for the formation of the cyclophosphazene.



Mechanistic proposal for the formation of the cyclophosphazene 4.

These studies have been complemented with computational calculations carried out by the group of Prof. David Balcells from the *Hylleraas Centre for Quantum Molecular Sciences* from Oslo y Tromsø Universities, which allow us to propose that the singlet state of putative copper and silver metallonitrene species are most the thermodynamically favorable.

Introducción General

1.A — Nitrenos: definición y estados electrónicos.

Desde que el concepto de nitreno fuera propuesto por primera vez por Tiemann en 1891 como intermedios en el reordenamiento de Lossen,¹ la química de nitrenos se ha consolidado como un campo de estudio de la química moderna.^{2,3} Un nitreno puede definirse como una especie química que contiene un átomo de nitrógeno neutro y monovalente.²

Estas dos condiciones implican que el átomo de nitrógeno no pueda alcanzar el octeto electrónico, y en consecuencia los nitrenos son especies de vida corta y muy electrofílicas. En función de su espín electrónico (Figura 1), un nitreno puede encontrarse en estado triplete, si su multiplicidad de espín es $S = 3$ y los espines de sus electrones desapareados son paralelos, o en estado singlete, si $S = 1$ y por tanto los espines de estos dos electrones (apareados o no) son antiparalelos. Además, para el estado singlete pueden darse dos situaciones: o bien los electrones ocupan el mismo orbital, en cuyo caso se denomina nitreno de *capa cerrada*, u ocupan orbitales distintos, dando lugar a

1. Tiemann, F. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 4162–4167.

2. Moss, R. A.; Platz, M.; Jones, M., et al., *Reactive Intermediate Chemistry*; Wiley Online Library: 2004.

3. Singh, M. S., *Reactive Intermediates in Organic Chemistry: Structure, Mechanism, and Reactions*; John Wiley & Sons: 2014.

un nitreno de *capa abierta*.

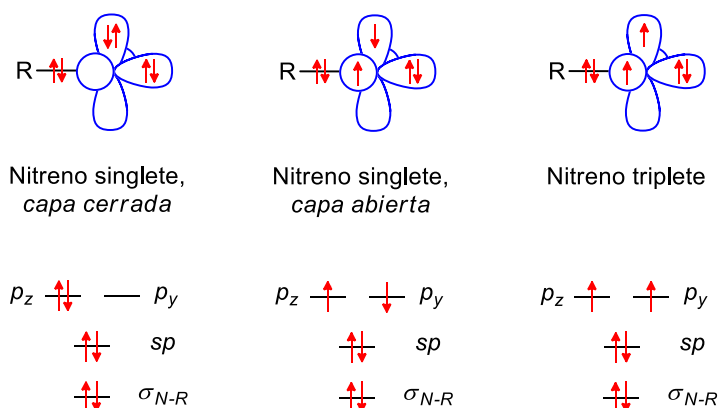


Figura 1. Estructura electrónica de nitrenos.

Generalmente el estado triplete es el más estable en términos energéticos, debido a que los electrones con espines paralelos tienden a ocupar regiones diferenciadas, provocando una disminución de la repulsión coulombica en este estado respecto al estado singlete.² La presencia de electrones no apareados confiere un carácter radicalario a los nitrenos, exceptuando a los de configuración de singletes de capa cerrada.

1.B — El grupo N-R como ligando en metales de transición.

Existe un gran número de complejos metálicos en los que el grupo *NR* se encuentra unido a un metal mediante un enlace simple o múltiple, actuando como un ligando del mismo. Se conocen ejemplos de complejos *M-NR* resultantes de tal interacción desde los grupos 4 al 11 de la tabla periódica.^{4,5} Dentro de estas especies *M-NR* existen algunas, altamente reactivas y generalmente de naturaleza electrofílica, denominadas metalonitrenos.⁶ Tales especies se suelen formar con metales de transición de los

4. Wigley, D. E.; Karlin, K. D. *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, 42, 239–482.

5. 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.

6. Sun, J.; Abbenseth, J.; Verplancke, H.; Diefenbach, M.; de Bruin, B.; Hunger, D.; Würtele, C.; van Slageren, J.; Holthausen, M. C.; Schneider, S. *Nature Chemistry* **2020**, 1–6.

grupos 7 al 11, y son propuestas frecuentemente como intermedios en reacciones de aziridinación de olefinas o inserción *C-H*.

A continuación se presenta una clasificación de los complejos metalonitrenos según el orden de enlace *M-N* y los cambios que ejerce el ligando *NR* en el estado de oxidación del metal. Hay que considerar que los modelos que se exponen son ejemplos puntuales de un conjunto de situaciones electrónicas que pueden coexistir para tales compuestos.

1.B.1 — Aductos de nitreno.

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

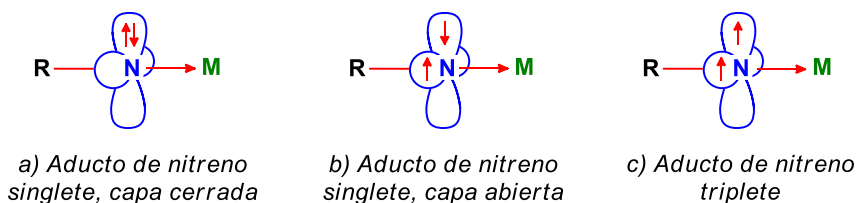


Figura 2. Estructura electrónica de aductos de nitreno en distintos estados electrónicos.

Debido a que el átomo de nitrógeno no completa su octeto en estos compuestos, es de esperar que los aductos de nitreno presenten naturaleza electrofílica. Betley ha

7. Carsch, K. M.; DiMucci, I. M.; Iovan, D. A.; Li, A.; Zheng, S.-L.; Titus, C. J.; Lee, S. J.; Irwin, K. D.; Nordlund, D.; Lancaster, K. M.; Betley, T. A. *Science* **2019**, 365, 1138–1143.

8. Kuijpers, P. F.; van der Vlugt, J. I.; Schneider, S.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 13819–13829.

demostrado que tales especies participan en reacciones de inserción C-H o aziridinación de olefinas.⁷

1.B.2 — Complejos de nitreno radical.

El ligando NR puede dar lugar a complejos de tipo $M-NR$ que contienen un átomo de nitrógeno con 7 electrones en su capa de valencia, generando una especie radicalaria. En este caso, el fragmento NR se comporta como un ligando tipo X (donador de $1 e^-$) para generar un enlace covalente con el metal (Figura 3). La generación de tales especies, mediante un complejo metálico y un precursor nitrénico, se produce debido a las propiedades redox del fragmento NR , y provoca que el metal aumente formalmente en +1 su estado de oxidación.^{7,9-11} De Bruin denomina a estos complejos como *complejos de nitreno radical*.^{8,12} Atendiendo únicamente al espín del fragmento imidilo, los complejos de nitreno radical se encuentran en estado doblete.

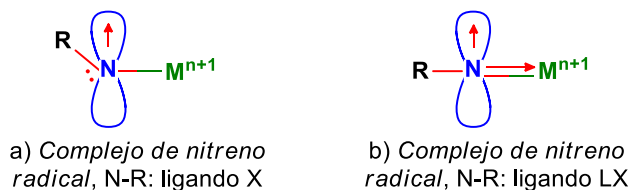


Figura 3. Estructura electrónica de complejos de nitreno radical.

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

9. Lyaskovskyy, V.; Suarez, A. I. O.; Lu, H.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12264–12273.
10. Iovan, D. A.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1983–1993.
11. Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troepfner, O.; Ivanović-Burmazović, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaf, F. F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5468–5479.
12. Suarez, A. I. O.; Jiang, H.; Zhang, X. P.; de Bruin, B. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697–5705.

llegar a ser relativamente débil,⁸ y se ha demostrado su implicación en reacciones de activación C-H y aziridinación de olefinas.^{11,13-15}

1.B.3 — Complejos imido.

Adicionalmente, el ligando nitreno puede dar lugar a complejos de tipo imido $M=NR$, que contienen un átomo de nitrógeno con 8 electrones en su capa de valencia. En estos complejos el metal aumenta su estado de oxidación en +2 (Figura 4).⁴ Considerando el espín del fragmento imido, los complejos imido se encuentran en estado singlete.

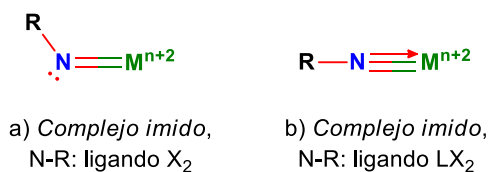


Figura 4. Estructura electrónica de complejos imido.

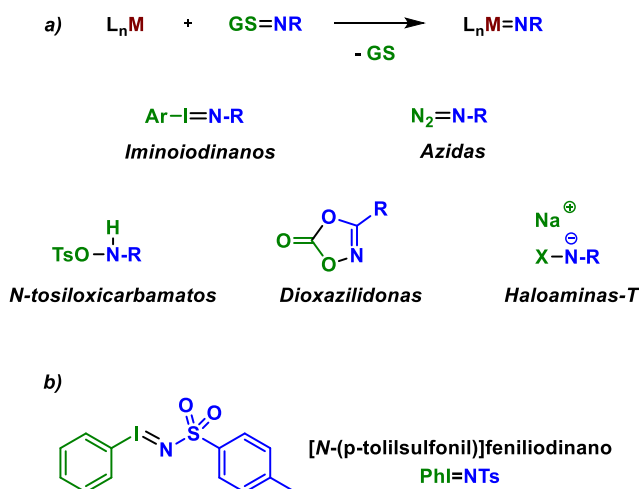
En este caso, la unión metal-nitreno puede entenderse como consecuencia del comportamiento de ligando tipo X_2 de un nitreno para generar dos enlaces covalentes con el metal. En estas especies, el átomo de nitrógeno puede donar un par de electrones adicional (ligando LX_2) dando lugar a compuestos $M\equiv NR$. A diferencia de los nitrenos soportados y los complejos de nitreno radical, en los complejos imido el átomo de nitrógeno presenta un octeto completo.⁸ Se conocen varios ejemplos aislados capaces de participar en reacciones de transferencia del grupo NR .¹⁶⁻¹⁸

13. Maestre, L.; Sameera, W. M. C.; Díaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338–1348.
14. King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917–4923.
15. Iluc, V. M.; Miller, A. J. M.; Anderson, J. S.; Monreal, M. J.; Mehn, M. P.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13055–13063.
16. Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120–9132.
17. Mindiola, D. J.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4623–4624.
18. Grünwald, A.; Orth, N.; Scheurer, A.; Heinemann, F. W.; Pöthig, A.; Munz, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16228–16232.

1.C — Formación de especies metalonitrénicas: fuentes del grupo nitreno.

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

Una de las fuentes de nitreno más empleadas son los iminoiodinanos, reactivos hipervalentes de yodo(III). En concreto, el $\text{PhI}=\text{NTs}$ se ha utilizado en un gran número de sistemas catalíticos desde su síntesis en 1975 y es la principal fuente de nitreno empleada en esta *Tesis Doctoral* (Esquema 1b).^{19,20}



Esquema 1. a) Fuentes de grupo nitreno frecuentemente empleadas en la literatura. b) [N-(p-tolilsulfonyl)]feniliodinano.

La principal ventaja de este reactivo es su alta reactividad a temperatura ambiente. Sin embargo, presenta como desventaja la generación de un equivalente de yodobenceno como subproducto por cada equivalente de especie metalonitrénica generada. La fuente de nitreno $\text{PhI}=\text{NTs}$ es altamente insoluble en casi todos los disolventes orgánicos debido

19. Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361–362.

20. Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Rec.* **2011**, 11, 331–357.

a la existencia de puentes I...N intermoleculares, que dan a este compuesto una estructura de red polimérica cuya ruptura es costosa en términos energéticos. Cabe destacar que los iminoiodinanos pueden ser generados *in situ* para su uso en catálisis mediante la mezcla de sulfonamidas y reactivos de yodo(III) tales como PhIO o PhI(OAc)₂, lo que en algunos casos elimina la necesidad de su síntesis y aislamiento.²¹

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

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

21. Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 2003, 1571–1586.

22. Aujla, P. S.; Baird, C. P.; Mauger, H.; Vallée, Y.; Taylor, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7453–7456.

23. Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309–312.

24. Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4715–4716.

25. Simkhovich, L.; Gross, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8089–8092.

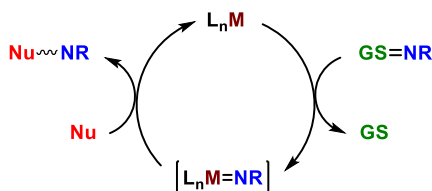
26. van Leest, N. P.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2020**.

27. Plietker, B.; Röske, A. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 4188–4197.

Por último, existen otras fuentes de nitreno alternativas tales como los *N*-tosiloxicarbamatos²⁸ o las dioxazilidonas,²⁹ cuya aplicación sintética se está explorando en mayor profundidad en los últimos años.

1.D — Transferencia del grupo nitreno mediada por metales de transición.

Las especies metalonitrénicas pueden transferir la unidad *N-R* a una amplia diversidad de sustratos orgánicos. De especial interés es la generación de tales especies de manera catalítica para su participación en reacciones de transferencia de nitrenos, estrategia que constituye una herramienta fundamental en la química moderna para la formación de enlaces C-N o N-X (X = N, P, S).³⁰⁻³² En el Esquema 2 se muestra un ciclo catalítico genérico para la reacción de funcionalización de un sustrato orgánico mediante su reacción con una especie metalonitrénica generada a partir de un complejo metálico y una fuente de nitreno.



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

El ciclo catalítico consiste en la reacción de tales especies metalonitrénicas con un nucleófilo adecuado para generar el producto de su correspondiente funcionalización,

28. Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.

29. van Vliet, K. M.; Polak, L. H.; Siegler, M. A.; van der Vlugt, J. I.; Guerra, C. F.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15240–15249.

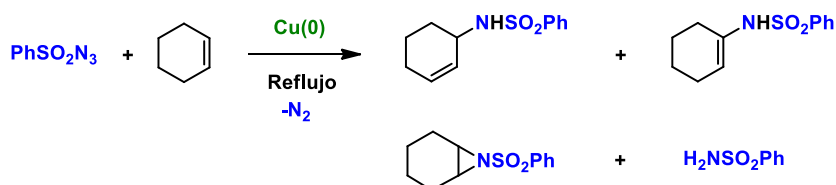
30. Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384–7395.

31. Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417–424.

32. Wentrup, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11508–11521.

regenerando el complejo metálico para que éste comience un nuevo ciclo. Este mecanismo de esfera externa implica que durante la reacción no hay interacción entre el centro metálico y el nucleófilo.

Históricamente, las dos reacciones de transferencia de grupo nitreno mediada por metales de transición más estudiadas han sido la aziridinación de olefinas y la aminación de enlaces C-H. Ambas reacciones fueron reportadas por primera vez por Kwart y Khan en 1967, cuando dieron a conocer la capacidad catalítica del cobre metálico en la reacción de descomposición de la fenilsulfonil azida en presencia de ciclohexeno para generar los productos de adición al doble enlace C=C e inserción en los enlaces C-H olefínicos y alílicos de tal sustrato (Esquema 3).^{33,34} En este trabajo seminal, se propuso por primera vez la existencia de especies metalonitrénicas, aunque la naturaleza de las mismas no pudo ser determinada.



Esquema 3. Trabajo seminal de Kwart y Khan: transferencia de grupo nitreno catalizada por cobre.

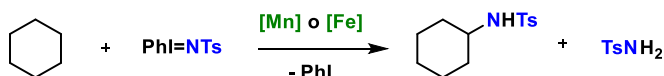
En 1982, Breslow y Sloan demostraron la capacidad de porfirinas de manganeso y el hierro para llevar a cabo la tosilamidación de ciclohexano, aunque en rendimientos bajos (Esquema 4). Este es el primer ejemplo en la literatura en el que se usó $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos para la transferencia de este grupo mediante el concurso de complejos metálicos.³⁵ En trabajos posteriores estos complejos también resultaron activos en reacciones de amidación intramolecular, demostrando además la alta capacidad catalítica del complejo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en este tipo de reacciones.³⁶

33. Kwart, H.; Kahn, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1950–1951.

34. Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1951–1953.

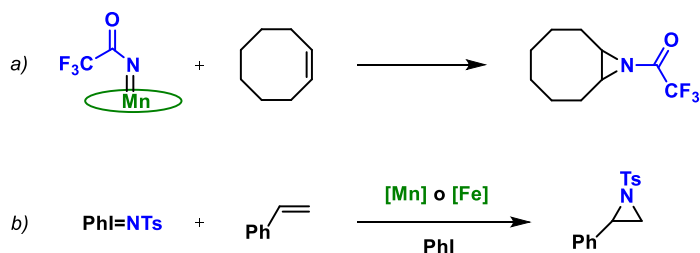
35. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401.

36. Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6728–6729.



Esquema 4. Tosilamidación de ciclohexano mediante transferencia de nitreno catalizada por porfirinas de Fe y Mn.

De manera paralela, estas porfirinas de Fe y Mn fueron empleadas por otros investigadores como catalizadores para la síntesis de aziridinas. Estos ejemplos fueron descritos de manera simultánea por Groves, mediante una transformación estequiométrica, y Mansuy, catalíticamente (Esquema 5).^{37,38} En estos sistemas se observó además la formación marginal de los productos de aminación alílica para olefinas alquílicas.



Esquema 5. Aziridinación de olefinas mediada por complejos metálicos.
a) De manera estequiométrica. b) De manera catalítica.

A partir de estos trabajos, tanto las reacciones de aziridinación de olefinas como las de aminación de enlaces C-H mediante transferencia de nitrenos catalizada por metales de transición han sido largamente exploradas y desarrolladas. Estos esfuerzos se han dirigido a ahondar en su alcance sintético, en el mecanismo de reacción que las rige y/o en el aislamiento o detección de las especies metalonitrénicas implicadas en tales reacciones, que se discutirán en mayor profundidad en la *Introducción del Capítulo III*. En la actualidad, se conocen ejemplos de sistemas catalíticos basados en metales de

37. Groves, J. T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073–2074.

38. Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163.

transición desde los grupos 6 al 11 de la tabla periódica, con excepción del tecnecio, renio, osmio y platino (Figura 5).^{20,39}

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

Figura 5. Metales descritos como catalizadores en reacciones de aziridinación de olefinas o inserción C-H.

1.E — Transferencia del grupo nitreno mediada por Cu(I) y Ag(I).

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

Tras el trabajo seminal de Kwart y Khan, no se produjo un avance destacable en los sistemas catalíticos basados en Cu hasta 1991, cuando Evans y sus colaboradores descubrieron la elevada actividad catalítica de las sales de Cu(I) frente a las porfirinas de Fe y Mn en una amplia variedad de sustratos, empleando PhI=NTs como precursor nitrénico (Esquema 6a).^{40,41} Además, este sistema mostró ser más selectivo que sus competidores, no observando el producto de aminación alílica en ningún caso. La introducción de ligandos quirales por Evans y Jacobsen, de manera paralela, permitió posteriormente llevar a cabo la versión asimétrica de esta reacción (Esquema 6b).^{42,43}

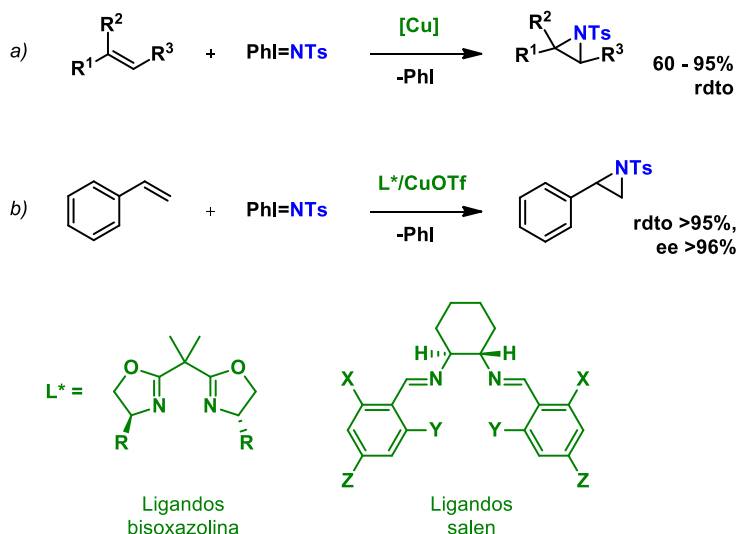
39. Dauban, P.; Rey-Rodriguez, R.; Nasrallah, A. *C-H Activation for Asymmetric Synthesis* **2019**, 51–76.

40. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744–6746.

41. Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742–2753.

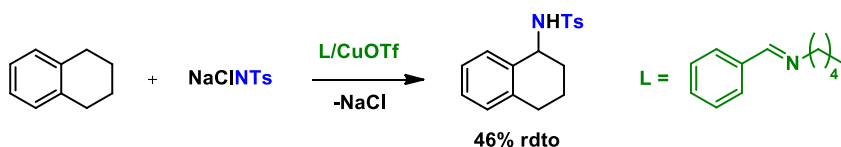
42. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328–5329.

43. Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327.



Esquema 6. a) Aziridinación de olefinas mediada por sales de Cu(I). b) Aziridinación asimétrica de olefinas.

La aminación selectiva de enlaces C-H empleando Cu(I) fue descrita por primera vez por Taylor y sus colaboradores en 1998, funcionalizando posiciones alílicas y bencílicas, empleando cloramina-T como fuente de nitreno y mezclas de ligandos nitrogenados y sales de Cu(I) (Esquema 7).⁴⁴



Esquema 7. Sulfonamidación de alcanos empleando Cu(I).

En cuanto a los sistemas catalíticos basados en Ag(I), su desarrollo comenzó con posterioridad al del cobre. El primer ejemplo fue descrito en 2003 por He,⁴⁵ empleando un complejo dinuclear de Ag con ligandos tridentados de piridina capaz de efectuar la

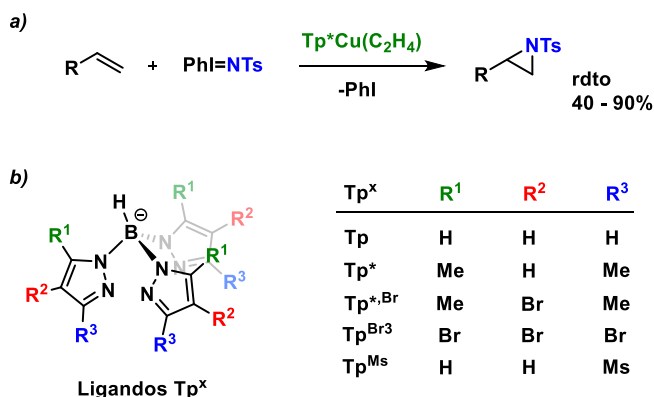
44. Albone, D. P.; Aujla, P. S.; Taylor, P. C.; Challenger, S.; Derrick, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9569–9571.

45. Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16202–16203.

aziridinación de olefinas empleando $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente de nitrenos, con rendimientos y selectividades comparables a aquellos obtenidos con sales de Cu(I) . Posteriormente, este mismo grupo dio a conocer la capacidad catalítica de mezclas de sales de Ag(I) y ligandos nitrogenados para llevar a cabo la reacción de inserción del grupo nitreno en enlaces C-H de alcanos alifáticos.⁴⁶

1.E.1 — Complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) en transferencia de nitrenos.

El empleo de complejos Tp^xCu para reacciones de transferencia de grupo nitreno comenzó en 1993, cuando Brookhart y sus colaboradores publicaron el uso de $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ en reacciones de aziridinación de olefinas (Esquema 8a).⁴⁷



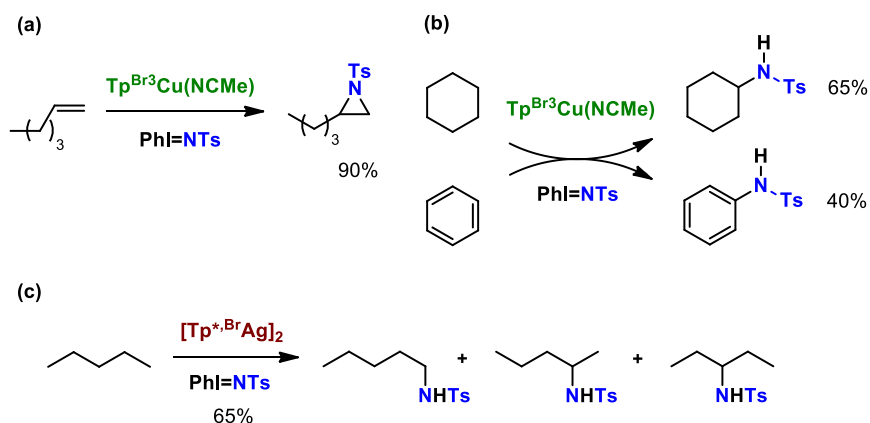
Esquema 8. a) Aziridinación de olefinas empleando el complejo Tp^*Cu .
b) Ligandos hidrotris(pirazolil)boratos (Tp^x).

Como puede observarse, los ligandos Tp^x disponen de tres posiciones distintas en los anillos de pirazol que permiten modificar las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico, y con ello modular su reactividad (Esquema 8b). Sobre esta idea, nuestro grupo de investigación se inició en el estudio de reacciones de transferencia de grupo nitreno catalizadas por complejos Tp^xCu a finales de la década de los 90, publicando

46. Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5184–5186.

47. Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, 12, 261–262.

sus primeros resultados en aziridinación de olefinas en 1997.⁴⁸ Posteriormente, en 2003 se estudiaron otros complejos Tp^xCu para esta reacción.⁴⁹ De todos los complejos de cobre empleados, cabe destacar la alta actividad catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ hacia la aziridinación de olefinas no activadas, proporcionando un rendimiento del 90 % para la aziridina derivada del 1-hexeno (Esquema 9a). Posteriormente, este complejo se empleó para la funcionalización C-H de ciclohexano y benceno, proporcionando las amidas derivadas en rendimientos moderados (Esquema 9b).^{50,51}

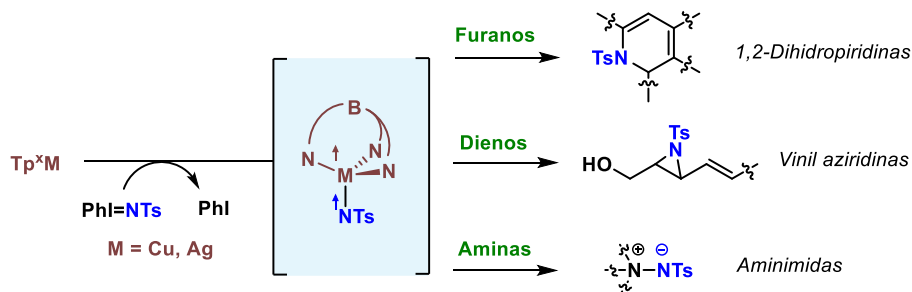


Esquema 9. a) Aziridinación de olefinas empleando el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. b) Inserción en enlaces C-H empleando el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. c) Inserción en enlaces C-H empleando el complejo $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$.

El empleo de complejos de tipo Tp^xAg se describió por nuestro grupo en 2008 para la activación de enlaces C-H de alcanos lineales (Esquema 9c), con una destacable

48. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1997**, *16*, 4399–4402.
49. Mairena, M. A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *23*, 253–256.
50. Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078–12079.
51. Frutos, M. R.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784–11791.

actividad catalítica del complejo $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$.⁵² Adicionalmente, estos complejos de Cu y Ag también se han empleado en reacciones menos exploradas como pueden ser la síntesis de dihidropiridinas,⁵³ la aziridinación quimio-, regio- y diastereoselectiva de dienoles^{54,55} o la aminimidación de aminas (Esquema 10).⁵⁶



Esquema 10. Reacciones de transferencia de grupo nitreno para la síntesis de diversos compuestos orgánicos catalizada por complejos Tp^xM ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

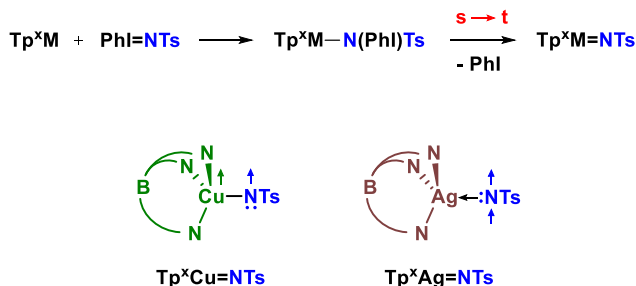
1.E.2 — Especies $\text{Tp}^x\text{M}=\text{NTs}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

En los trabajos de nuestro grupo anteriormente descritos participan especies metalonitrénicas de tipo $\text{Tp}^x\text{M}=\text{NR}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) donde R es un grupo tosilo derivado del uso de $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente del grupo nitreno. Esta propuesta procede de cálculos computacionales llevados a cabo por el grupo del Prof. Feliu Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química*,¹³ Tras la coordinación del átomo de nitrógeno del iminoiodinano $\text{PhI}=\text{NTs}$ al centro metálico, se forma un complejo $\text{Tp}^x\text{M}-\text{N}(\text{PhI})-\text{Ts}$ (M

52. Gómez-Emeterio, B. P.; Urbano, J.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2008**, 27, 4126–4130.
53. Fructos, M. R.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4600–4607.
54. Llaveria, J.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7092–7095.
55. Llaveria, J.; Beltrán, Á.; Sameera, W. M. C.; Locati, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Matheu, M. I.; Castellón, S.; Maseras, F.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5342–5350.
56. Maestre, L.; Dorel, R.; Pablo, Ó.; Escofet, I.; Sameera, W. M. C.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2216–2223.

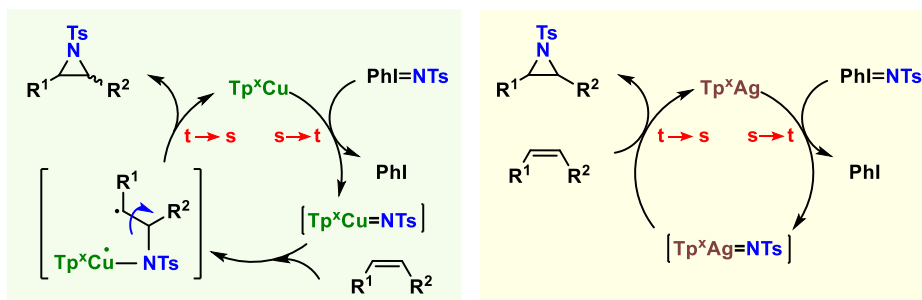
= Cu, Ag), en el que se produce la disociación de una molécula de yodobenceno mediante la ruptura del enlace I-N y la formación del metalonitreno (Esquema 11).

El estado fundamental de la especie $\text{Tp}^x\text{Cu}=\text{NTs}$ puede ser descrito como un nitreno diradical en la que el estado de oxidación del cobre es cercano a Cu(II). La oxidación del centro metálico por el ligando *N-R* genera una especie con dos electrones desapareados. Así, este nitreno radical se encuentra en un estado triplete, con una importante densidad de espín sobre el metal. Por otro lado, la especie $\text{Tp}^x\text{Ag}=\text{NTs}$ se asemeja a un aducto de nitreno en estado triplete, donde el centro de Ag se encuentra en un estado de oxidación cercano a Ag(I), y es el átomo de nitrógeno el que soporta principalmente el par de electrones desapareados.



Esquema 11. Arriba: formación de especies metalonitrénicas. Abajo: metalonitreno de Tp^xCu y metalonitreno de Tp^xAg .

Por lo tanto, aunque ambas especies son metalonitrenos en su estado triplete, difieren parcialmente en su naturaleza, lo cual se refleja en su reactividad. Por ejemplo, en reacciones de aziridinación de olefinas empleando tales complejos de cobre y plata, se observan diferencias significativas entre ambos catalizadores en cuanto a la retención estereoquímica de las olefinas de partida (Esquema 12).¹³ En base a cálculos computacionales, este hecho se atribuye a distintos perfiles energéticos de las reacciones de aziridinación para las rutas singlete de capa cerrada, singlete de capa abierta, y triplete para los sistemas de Cu y Ag, que dan lugar a distintos MECPs entre tales rutas.



Esquema 12. Mecanismo general de aziridinación de olefinas. Izquierda: reacción catalizada por complejos $Tp^x Cu$. Derecha: reacción catalizada por complejos $Tp^x Ag$.

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

En cualquier caso, aunque existen diferencias electrónicas entre ambos intermedios metalonitrénicos, ambas especies son capaces de adicionarse a enlaces múltiples C-C, proceso de especial relevancia en este trabajo.

CAPÍTULO

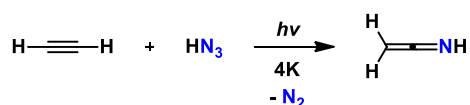
I

Transferencia de Nitrenos a Alquinos Catalizada por Cobre

Introducción

1.1 — Antecedentes en transferencia de nitrenos a alquinos.

La primera transferencia de un grupo nitreno a un alquino se remonta al año 1963, cuando Jacox y Milligan describieron la formación de cetenimina mediante la fotólisis de azida de hidrógeno en presencia de acetileno en una matriz de argón a 4 K (Esquema 1).⁵⁷

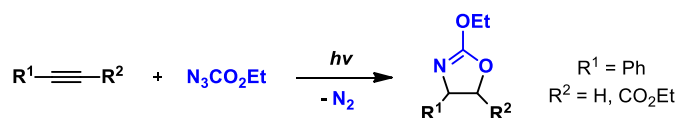


Esquema 1. Fotólisis de azida de hidrógeno en presencia de acetileno a baja temperatura.

Sólo un año más tarde Huisgen y Blaschke dieron a conocer la formación de oxazoles mediante la fotólisis del carbonazidato de etilo en presencia de fenilacetileno y otros alquinos (Esquema 2).⁵⁸ En este ejemplo, el nitreno generado se adiciona al triple enlace mediante una cicloadición [3+2], dando lugar al oxazol en rendimientos de aproximadamente un 30 %.

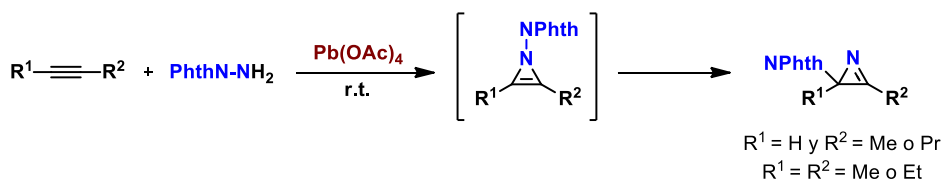
57. Jacox, E.; Milligan, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 278–282.

58. Huisgen, R.; Blaschke, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1409–1413.



Esquema 2. Generación de oxazoles mediante fotólisis del carbonazidato de etilo en presencia de fenilacetileno.

En 1973, Rees y colaboradores llevaron a cabo estudios sobre la transferencia de nitrenos a distintos alquinos alifáticos mediante la oxidación de *N*-aminoftalimida con $Pb(OAc)_4$, generando *2H*-azirinas por la migración del grupo ftalimida desde una presumible *1H*-azirina (Esquema 3).^{59,60}



Esquema 3. Adición de grupo nitreno a alquinos alifáticos para la generación de *2H*-azirinas.

En 2005, Toste describió un sistema catalítico basado en Au(I) para la transferencia intramolecular de nitrenos a alquinos, empleando azidas como fuente del grupo nitreno (Esquema 4).⁶¹ En este caso, la transformación transcurre a través del ataque nucleofílico de la fuente de nitreno a un alquino activado por el centro metálico. De esta manera, se generan especies de tipo α -imino metalocarbeno que pueden ciclar para generar pirroles en rendimientos de moderados a altos.

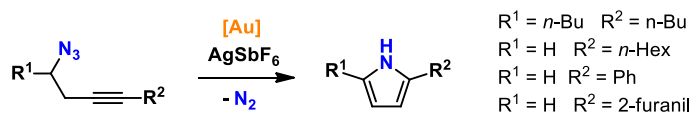
Esta estrategia de activación de alquinos por centros metálicos de oro y posterior ataque nucleofílico ha sido posteriormente desarrollada en su versión intermolecular por Zhang, empleando iluros de iminopiridinio como fuente del grupo nitreno y alquinos

59. Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3630–3637.

60. Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions I* **1973**, 550–555.

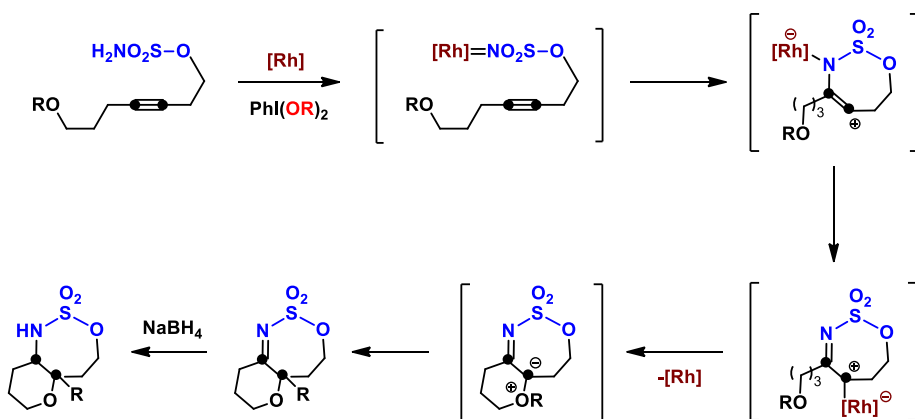
61. Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260–11261.

altamente activados.⁶²



Esquema 4. *Reacción entre alquinos y fuentes de nitreno catalizada por oro.*

En 2007 Blakey dio a conocer el primer ejemplo de transferencia de nitreno mediante una especie metalonitrénica a un alquino (Esquema 5).⁶³ En este caso, se produce una reacción intramolecular de un metalonitreno de rodio generado a partir de un fragmento sulfamato y un oxidante de yodo(III). Posteriormente, la adición del nitreno catalizada por el metal al fragmento alquino resulta en la generación de un vinil catión que puede reordenar a un α -imino metalocarbeno mediante la migración del metal.



Esquema 5. *Reacción en cascada mediante transferencia intramolecular de nitrenos a alquinos.*

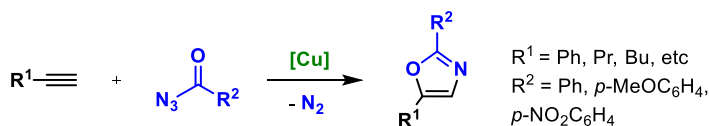
El ataque del carbeno al átomo de oxígeno genera un iluro de oxonio cuyo reordenamiento da lugar a una imina, y su posterior reducción genera el producto final.

62. Li, C.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738–1741.

63. Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5020–5021.

Globalmente, se trata de una transformación que produce una alta complejidad molecular en tan sólo un paso de reacción. Esta reacción ha sido estudiada en años posteriores por Blakey y otros autores, profundizando en la versatilidad del sistema para interceptar el carbeno generado con distintos nucleófilos para dar lugar a reordenamientos [2,3] sigmatrópicos,⁶⁴ ciclopropanaciones,⁶⁵ reacciones de Buchner,⁶⁶ o migraciones de grupo alcóxido.⁶⁷ El empleo de catalizadores quirales de rodio permite llevar a cabo la versión asimétrica de esta reacción con excesos enantioméricos superiores al 90 %.⁶⁸

En 2011, nuestro grupo de investigación diseñó complejos de tipo $[Tpm^x Cu]BF_4$ para catalizar la reacción de cicloadición entre alquinos terminales y acil azidas aromáticas, generando como producto principal un oxazol (Esquema 6).⁶⁹ Empleando esta metodología pudieron generarse múltiples oxazoles en rendimientos de moderados a altos. Estudios posteriores profundizaron en el mecanismo que opera en esta reacción, demostrando la participación de especies metalonitrénicas de cobre en la misma.⁷⁰ Cabe destacar que la regioselectividad observada en la formación del oxazol es la inversa a la reportada por Huisgen (Esquema 2).



Esquema 6. *Reacción de formación de oxazoles mediante reacción entre alquinos y acil azidas.*

En 2015, Tonks reportó la actividad catalítica de complejos imido de Ti(IV) como

64. Mace, N.; Thornton, A. R.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5836–5839.

65. Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434–2435.

66. Brawn, R. A.; Zhu, K.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 74–77.

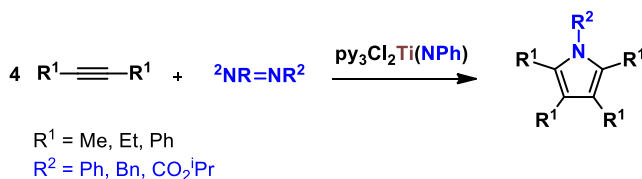
67. Pan, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3584–3587.

68. Hong, K.; Su, H.; Pei, C.; Lv, X.; Hu, W.; Qiu, L.; Xu, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3328–3331.

69. Cano, I.; Álvarez, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 191–193.

70. Haldón, E.; Besora, M.; Cano, I.; Cambeiro, X. C.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3463–3474.

catalizadores en reacciones [2+2+1] para el acoplamiento entre alquinos y diazenos, dando lugar a pirroles (Esquema 7).⁷¹ La reacción transcurre a través de la transferencia del grupo nitreno desde un centro de Ti(IV) a un alquino para generar un azatitanociclobuteno. Esta especie puede aceptar una segunda unidad del alquino y experimentar una eliminación reductora para dar lugar al pirrol correspondiente. La coordinación del diazeno al centro de Ti(II) y la posterior desproporción de esta especie cierra el ciclo catalítico.



Esquema 7. *Reacción de formación de pirroles mediante reacción [2+2+1] entre alquinos y diazenos catalizada por titanio.*

1.2 — Características y síntesis de sulfiniminas.

A continuación se proporciona información relevante que concierne a las familias de productos orgánicos obtenidos durante el desarrollo de este *Capítulo*, como son las sulfiniminas y los *iso*-tiazoles.

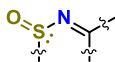


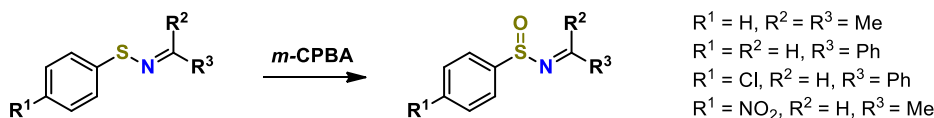
Figura 1. *Estructura general de la agrupación sulfinimina.*

Las sulfiniminas son compuestos que contienen un átomo de nitrógeno de tipo imina enlazado a un átomo de azufre tetravalente de tipo sulfóxido (S^{IV}) (Figura 1). En consecuencia, este átomo de azufre presenta geometría tetraédrica y conforma un centro estereogénico, haciendo que las sulfiniminas sean quirales. Esto les confiere la propiedad de ser excelentes precursores para la síntesis de derivados de aminas quirales en su

71. Gilbert, Z. W.; Hue, R. J.; Tonks, I. A. *Nature Chem.* **2016**, 8, 63–68.

forma enantioméricamente pura,⁷²⁻⁷⁴ así como en la síntesis de α y β -aminoácidos.^{75,76} Por lo tanto, la amplia mayoría de los procesos de síntesis de las sulfiniminas han sido dirigidos típicamente hacia la síntesis quiral de tales compuestos.

La primera sulfinimina fue sintetizada en 1974 por Davis mediante la oxidación de sulfeniminas con *m*-CPBA (Esquema 8).⁷⁷ Esta metodología permite la generación de sulfiniminas quirales empleando un agente oxidante quiral, proceso descrito por el mismo grupo en años posteriores empleando oxaziridinas quirales.⁷⁸



Esquema 8. Reacción de formación de sulfiniminas mediante oxidación de sulfeniminas.

Sin embargo, fue Cinquini quien describió por primera vez la síntesis asimétrica de sulfeniminas mediante la reacción de nitrilos con reactivos de Grignard, generando cetiminas metálicas capaces de reaccionar con el reactivo de Andersen (mentil *p*-toluensulfinato) para dar lugar a sulfeniminas enantioméricamente puras (Esquema 9).⁷⁹ Esta metodología fue ampliada por Davis, desarrollando la síntesis de sulfiniminas en un solo paso mediante la reacción entre aldehídos, LiHMDS y el reactivo de Andersen.⁷⁸

En 1997, Ellman y sus colaboradores describieron la que es a día de hoy la ruta de síntesis más empleada para generar sulfiniminas, que consiste en la reacción de

72. Davis, F. A.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13–18.

73. Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 37, 8003–8030.

74. Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, 38, 8869–8905.

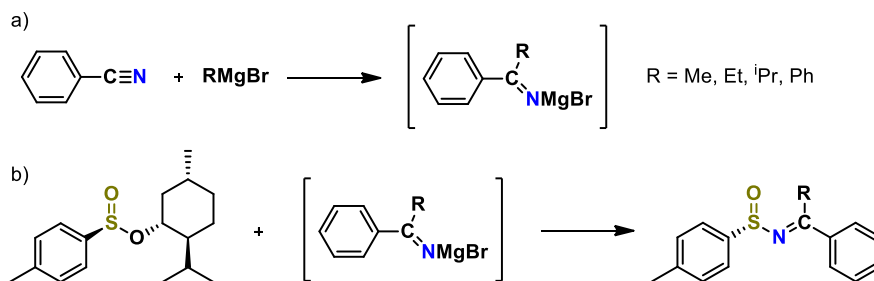
75. Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y.-h. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440–441.

76. Davis, F. A.; Srirajan, V.; Titus, D. D. *J. Organic Chem.* **1999**, 64, 6931–6934.

77. Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5000–5001.

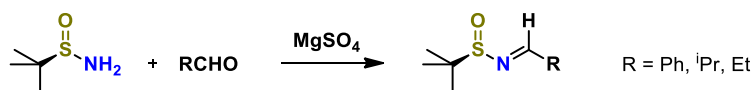
78. Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2555–2563.

79. Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 502b–503.



Esquema 9. Reacción de formación de sulfiniminas mediante reducción de nitrilos.

condensación de sulfinamidas y aldehídos o cetonas (Esquema 10).⁸⁰ Si la sulfinamida de partida es quiral, no hay racemización en las condiciones de reacción, lo cual permite acceder al sulfiniminas enantioméricamente puras.



Esquema 10. Reacción de formación de sulfiniminas mediante condensación de aldehídos y sulfinamidas.

1.3 — Características y síntesis de *iso*-tiazoles.

Los *iso*-tiazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros que contienen un átomo de nitrógeno y uno de azufre enlazados. Este heterociclo puede encontrarse en moléculas con actividad antiviral, antibiótica o anticancerígena, entre otras (Figura 2).⁸¹⁻⁸³

Según el estado de oxidación del átomo de azufre, así como el grado de saturación presente en el anillo aromático, puede generarse una variada familia estructural de

80. Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914.

81. Regiec, A.; Machoń, Z.; Miedzybrodzki, R.; Szymaniec, S. *Arc. Pharm.* **2006**, *339*, 401–413.

82. Ellert-Miklaszewska, A.; Dallavalle, S.; Musso, L.; Martinet, N.; Wojnicki, K.; Kaminska, B. *MedChemComm* **2016**, *7*, 2428–2434.

83. De Oliveira Silva, A.; McQuade, J.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3050–3067.

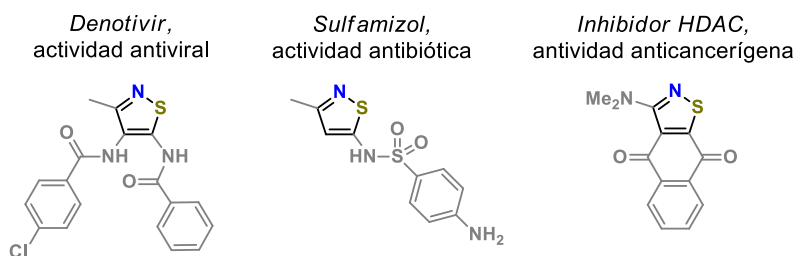


Figura 2. Actividad farmacológica de distintos compuestos que contienen un esqueleto de *iso*-tiazol en su estructura.

compuestos derivados del esqueleto de los *iso*-tiazoles.

Por su mayor relación con el desarrollo de esta Tesis Doctoral, sólo se detallarán los procesos de síntesis de aquellos *iso*-tiazoles que contienen un átomo de S^{VI} en forma de S,S-dióxido en lugar de S^{II} y que además se encuentran saturados en las posiciones 4,5 (Figura 3).

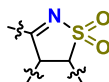


Figura 3. Estructura de los 4,5-dihidro-*iso*-tiazoles 1,1-dióxidos.

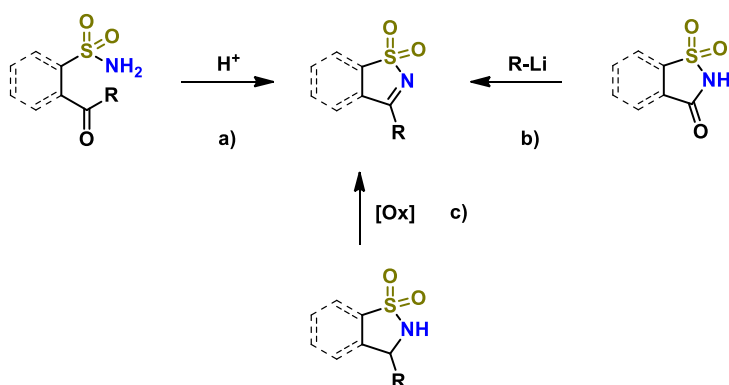
Ambas condiciones implican que la aromaticidad ya no sea una característica de estos compuestos y por tanto puedan considerarse sulfoniminas cíclicas.⁸⁴ Como tales, los métodos de síntesis más comunes de los 2,4-dihidro-*iso*-tiazoles 1,1-dióxidos incluyen aquellos métodos clásicos para la síntesis de sulfoniminas (Esquema 11).

Entre estos métodos se incluyen las ciclaciones intramoleculares entre sulfonamidas primarias y grupos carbonilo (Esquema 11a).^{85,86} La reacción de deshidratación se cataliza normalmente en medio ácido, que aumenta el carácter

84. Clerici, F.; Gelmi, M. L.; Pellegrino, S.; Pocar, D. In *Bioactive Heterocycles III*; Springer: 2007, pp 179–264.

85. Freitag, D.; Metz, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1799–1805.

86. Piątek, A.; Chapuis, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4247–4249.



Esquema 11. Rutas de síntesis de 4,5-dihidro-iso-tiazoles 1,1-dióxidos.

electrofílico del grupo carbonilo y por tanto lo hace más propenso al ataque del grupo amino. Otra vía consiste en la reacción de adición nucleofílica a esqueletos de sacarina. Esta ruta de síntesis es útil para la obtención de *iso*-tiazoles α -N funcionalizados, pudiendo emplear distintos nucleófilos tales como reactivos de Grignard, reactivos litiados o aminas, entre otros (Esquema 11b).⁸⁷⁻⁸⁹ Un tercer método se basa en la oxidación de sulfonamidas secundarias cíclicas empleando agentes oxidantes tales como reactivos de yodo(III) (Esquema 11c).⁹⁰ Esta vía es menos empleada ya que es necesario emplear materiales de partida a los que en ocasiones no es fácil acceder. En este caso la formación de *iso*-tiazoles suele producirse como consecuencia de la sobreoxidación de productos de aminación intramolecular mediante transferencia de grupo nitreno.

87. Davis, F. A.; Towson, J. C.; Vashi, D. B.; ThimmaReddy, R.; McCauley Jr, J. P.; Harakal, M. E.; Gosciniak, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1254–1261.

88. Zhang, S.; Bacheley, L.; Young, C. M.; Stark, D. G.; O’Riordan, T.; Slawin, A. M.; Smith, A. D. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1562–1566.

89. Elsayed, M. S. A.; El-Araby, M. E.; Serya, R. A. T.; El-Khatib, A. H.; Linscheid, M. W.; Abouzid, K. A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *61*, 122–131.

90. Zhong, D.; Wu, D.; Zhang, Y.; Lu, Z.; Usman, M.; Liu, W.; Lu, X.; Liu, W.-B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5808–5812.

Objetivo

El objetivo de este *Capítulo* se centra en el desarrollo de un sistema catalítico para la funcionalización de alquinos mediante la incorporación de grupo nitreno mediada por complejos del tipo Tp^xM (Tp^x = ligando del tipo trispirazoliborato, $\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$).

Resultados y Discusión

Como se ha mencionado en la *Introducción* de este capítulo, el primer ejemplo de transferencia catalítica de grupo nitreno a un alquino mediante una especie metalonitrénica fue descrito por Blakey y colaboradores en 2008, empleando un complejo de rodio para dar lugar a ciclaciones intramoleculares (Esquema 5).⁶³ En este ejemplo se propone la formación de un vinil catión de rodio tras el ataque inicial del nitreno al alquino. Sin embargo, esta especie sigue distintas rutas de reacción según la naturaleza y sustitución presentes en el alquino empleado. Debido a este carácter sustrato-dependiente de los productos formados, no es posible predecir una transformación química para alquinos más sencillos.

Sobre la base de la reactividad observada en trabajos previos de nuestro grupo de investigación con otros sustratos insaturados, se decidió evaluar la reactividad de catalizadores de Cu y Ag en una reacción de adición del fragmento nitrénico al enlace triple del alquino.^{49,53} Por analogía con la reacción de ciclopropanación de alquinos,⁹¹ esta adición generaría un heterociclo nitrogenado insaturado de tres miembros denominado 1-azirina. Las azirinas se pueden clasificar en dos tipos en función de la posición de su doble enlace (Figura 4).

91. Díaz-Requejo, M. M.; Mairena, M. A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1804–1805.

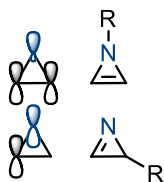


Figura 4. 1-Azirina (arriba) y 2-Azirina (abajo).

En las 1-azirinas existe un doble enlace C-C, y son compuestos antiaromáticos con 4 electrones que participan en un anillo de 3 miembros. Este hecho ha imposibilitado el aislamiento de tales de especies hasta la fecha. Por otro lado, las 2-azirinas contienen un doble enlace C-N y pueden considerarse iminas tensionadas, siendo más estables y conocidas.⁹²

3.1 — Transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se decidió abordar el estudio catalítico empleando el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ como catalizador, dada su elevada actividad catalítica en reacciones de transferencia de grupo nitreno a otros sustratos insaturados.^{49,53} Como alquino inicial se seleccionó el 1-fenil-1-propino, ya que su triple enlace presenta una alta densidad electrónica debido al carácter electrón donador tanto del grupo fenilo como del grupo metilo, lo que le confiere la propiedad de ser un buen nucleófilo.

La metodología empleada consistió en disolver el catalizador en DCM rigurosamente seco y adicionar a continuación el alquino. Posteriormente, se incorporó el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$ en una única porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó $\text{PhI}=\text{NTs}$ en suspensión. Entonces, la mezcla se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo se analizó por RMN de ^1H (Figura 5). En el espectro obtenido se observaron cuatro señales en forma de dobletes a

92. Ram, V. J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R., *The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles*; Elsevier: 2019.

desplazamientos químicos típicos de protones olefínicos (6.8 – 4.6 ppm). Estas señales no correspondían con ninguna de las esperadas para las posibles azirinas, si bien la formación de alguna de ellas no pudo ser descartada en un primer análisis. La existencia de múltiples singletes en la región alifática (2.7 – 1.8 ppm) indicó la formación de más de un producto. Además, se observó la existencia de un singlete ancho a 4.7 ppm, característico de la formación de TsNH_2 , el subproducto típico de este tipo de reacciones.^{13,33,54,56}

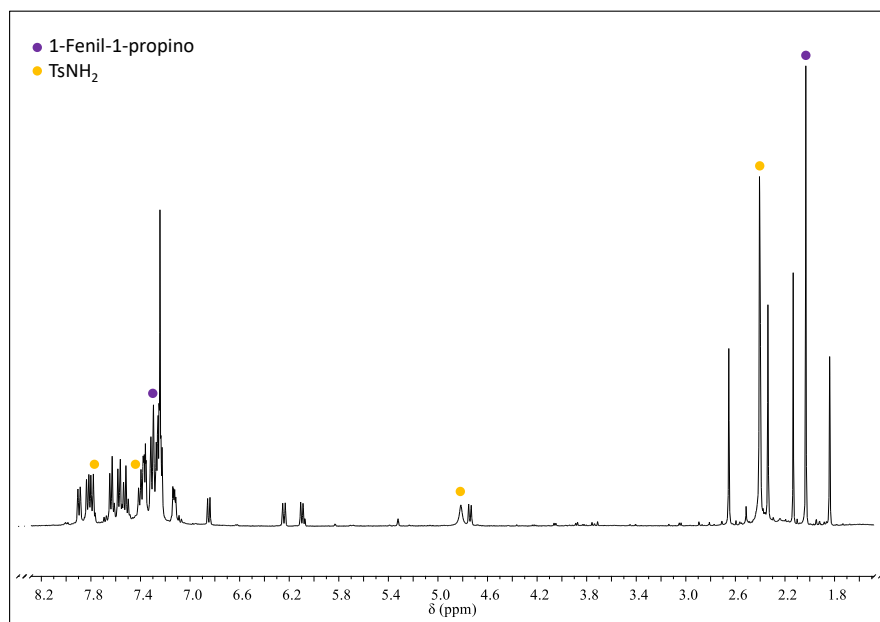


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción entre 1-fenil-1-propino y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

La mezcla de reacción fue separada mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y una fase móvil éter de petróleo/ EtOAc en una relación volumétrica 4:1. De este modo se obtuvieron dos fracciones bien diferenciadas. Un análisis inicial por RMN de ^1H reveló que dichas fracciones contenían los productos observados en el bruto reacción (Figura 5). Sin embargo, los datos espectroscópicos no permitieron proponer una estructura a estos dos compuestos.

Las dos fracciones se disolvieron, por separado, en la mínima cantidad de Et_2O y

posteriormente se añadió hexano, reduciendo el volumen bajo vacío hasta la aparición de una leve y momentánea turbidez. En este punto las disoluciones se enfriaron a -20°C y tras 12 h se formaron cristales únicos. A partir de ellos pudieron obtenerse las estructuras cristalinas mediante estudios de difracción de rayos-X, realizados en la Unidad de Difracción de Rayos X de la Universidad de Sevilla – CSIC. La Figura 6 y Figura 7 muestran las estructuras de los compuestos **1a** y **1b**, respectivamente.

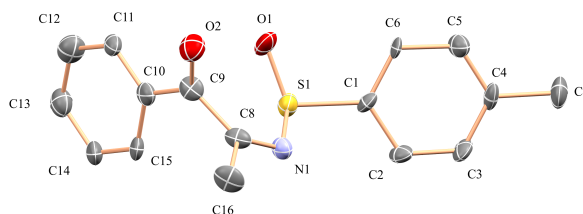


Figura 6. Diagrama ORTEP de **1a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Como puede observarse en su diagrama ORTEP, el compuesto **1a** ((*Z*)-4-metil-*N*-(1-oxo-1-fenilpropan-2-ilideno)bencenosulfinamida) es una imina acíclica en la que el grupo sulfonilo $\text{RR}'\text{S}^{\text{VI}}\text{O}_2$ del precursor nitrénico ha sido reducido a un grupo sulfóxido $\text{RR}'\text{S}^{\text{IV}}=\text{O}$, mientras que el carbono en posición α al anillo de fenilo del alquino ha sido oxidado a un grupo carbonilo. A este esqueleto orgánico se le asigna el nombre de sulfinimina. Esta transferencia de oxígeno ya ha sido observada con anterioridad en la descomposición catalítica de *N*-sulfonil-triazoles.⁹³⁻⁹⁵

El compuesto **1b** (3,6-dimetil-3a-fenil-3aH-ciclohepta[*d*]isotiazol 1,1-dióxido) también es una imina. Sin embargo, en este producto el grupo tolilo que proviene de la fuente de nitreno se ha expandido mediante la incorporación de uno de los átomos de carbono del alquino, dando lugar a un anillo de cicloheptatrieno fusionado a un anillo de *iso*-tiazol. La formación del anillo de cicloheptatrieno es característica de la adición

93. Selander, N.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2477–2480.

94. Miura, T.; Zhao, Q.; Funakoshi, Y.; Murakami, M. *Chemistry Lett.* **2015**, *44*, 967–969.

95. He, P.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 549–555.

de un grupo carbeno a un areno, dando lugar a un norcaradieno que puede abrirse posteriormente en lo que se conoce como reacción de Buchner.⁹⁶

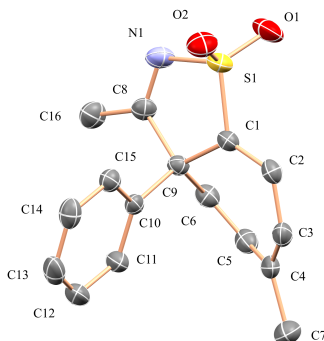
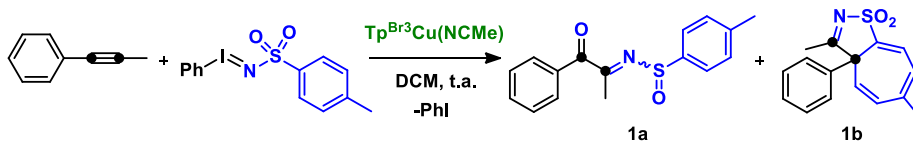


Figura 7. Diagrama ORTEP de **1b**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Las estructuras cristalinas encontradas permitieron completar la reacción catalítica (Esquema 12):



Esquema 12. Reacción entre 1-fenil-1-propino y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

Como puede observarse en el espectro de RMN de ^1H del producto **1a** (Figura 8), existe un doble juego de señales para este compuesto, evidenciado por la existencia de dos señales correspondientes a grupos metilo a 2.33 y 2.64 ppm, así como para todas las señales en desplazamientos característicos de protones aromáticos de este producto. Este hecho podría deberse a la existencia de dos isómeros geométricos respecto al doble enlace imínico.

Sin embargo, la relación 45:55 observada para los metilos alifáticos de 2.64 y 2.33

96. Buchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2377–2379.

ppm respectivamente fue constante en todos los casos y no se vio afectada por variables como la temperatura de reacción o el catalizador empleado.

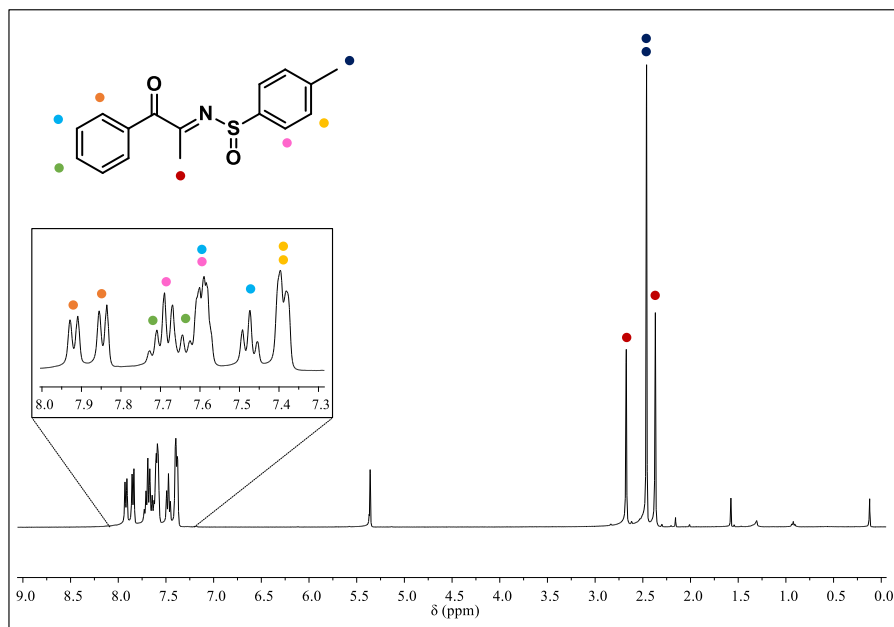


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **1a**.

Para obtener más información, se llevó a cabo un experimento NOEDIFF de la imina **1a** en el que se irradió selectivamente a la frecuencia del grupo metilo situado a 2.64 ppm. En el espectro obtenido se observó la existencia de dos picos negativos a 2.64 y 2.33 ppm, lo que indica que ambas especies se encuentran en intercambio químico.⁹⁷ Tal hecho apunta a una isomería de tipo rotacional que podría darse en el enlace $\text{C}_{\text{carbonilo}}-\text{C}_{\text{imina}}$, aunque no es posible descartar un mecanismo de isomerización *E-Z* en el enlace imínico debido a la naturaleza de los sustituyentes de la imina **1a**.⁹⁸ Este fenómeno se exploró mediante experimentos de RMN a temperatura variable, encontrando un $\Delta G^\ddagger = 68 \text{ kJ/mol}$ para el proceso. Ambos estudios pueden consultarse en la sección de *Métodos Experimentales*. Debido a la imposibilidad de conocer sin

97. Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5198–5202.

98. Hussaini, S. R.; Kuta, A.; Pal, A.; Wang, Z.; Eastman, M. A.; Duran, R. *ACS Omega* **2020**, 5, 24848–24853.

ambigüedad el proceso de rotación que opera, no se especificará la estereoquímica de las sulfoniminas obtenidas.

Por otro lado, en el espectro de RMN de ^1H del producto **1b** pueden apreciarse cuatro señales en forma de dobletes pertenecientes al anillo de cicloheptatrieno, cuya asignación se muestra en la Figura 9.

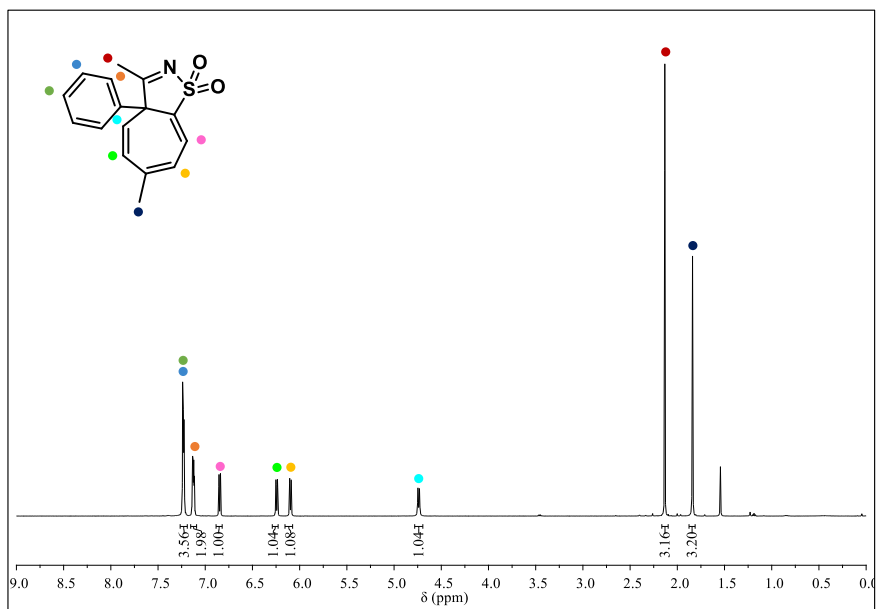


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) del producto **1b**.

Para la asignación completa de las señales de ^{13}C se realizaron experimentos de g-COSY, g-HSQC, g-HMBC y NOESY. La composición química de ambos productos se analizó bien mediante su análisis elemental (**1b**), bien por HRMS (**1a**).

3.2 — Optimización de la reacción catalítica.

3.2.1 — Actividad catalítica de distintas fuentes metálicas.

Tras conocer la naturaleza de los productos obtenidos en la reacción de transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino (Esquema 12), se decidió evaluar la actividad

catalítica de una serie de sales metálicas y complejos basados en Cu, Ag y Au en dicha reacción (Figura 10).

Dado el carácter ácido de Lewis que presenta el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, se seleccionaron sales metálicas con dicha propiedad, tales como el AlCl_3 o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, en cuyo caso no se observó la formación de ninguno de los dos productos.

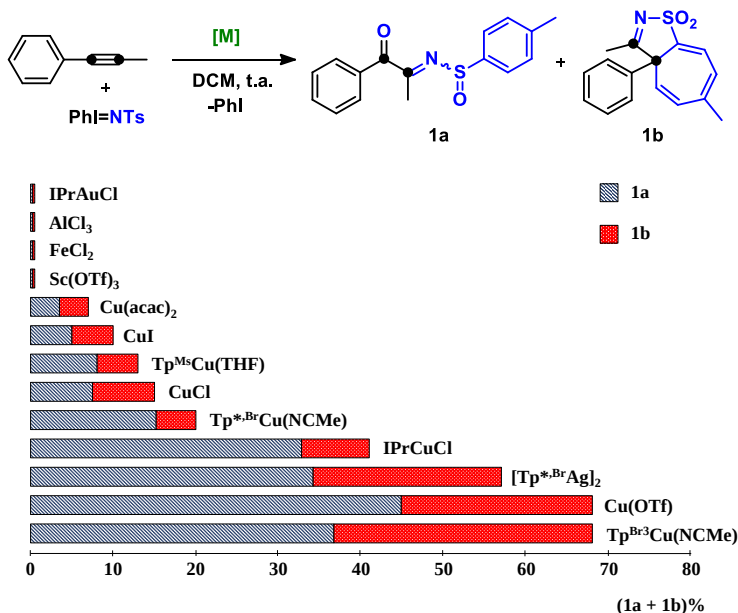


Figura 10. Resultados de la reacción de transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino catalizada por diferentes fuentes metálicas. a) Condiciones de reacción: 5 mol % de catalizador, 0.2 mmol de $\text{PhI}=\text{NTs}$ y 10 equivalentes de alquino, en 6 mL de DCM a temperatura ambiente durante 2 h. b) Conversión determinada por RMN de ^1H .

Como se muestra en la Figura 10, tanto las fuentes metálicas basadas en Ag como en Cu verificaron esta transformación. Las sales de Cu(I) tales como el CuCl o el CuBr resultaron más activas que los complejos de Cu(II), tal como el $\text{Cu}(\text{acac})_2$. Al evaluar la actividad catalítica de varios complejos de Cu, basados tanto en ligandos Tp^x como NHC se apreció que todos eran activos. Cabe destacar que el IPrAuCl no resultó efectivo en esta transformación. Dentro de los complejos de tipo Tp^xCu puede observarse que la presión estérica ejercida por el ligando Tp^{Ms} desfavorece esta transformación. Al pasar

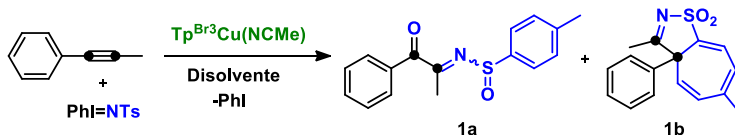
a ligandos que hacen al centro metálico más pobre en electrones como el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ la conversión obtenida aumentó hasta el 70 %. El CuOTf mostró una actividad catalítica similar, si bien la selectividad relativa observada favoreció la formación del producto **1a** sobre **1b**. Estos dos catalizadores fueron los más activos hacia la transformación estudiada, lo cual está en acuerdo con su alta actividad catalítica en aziridinación de olefinas.^{41,49}

A partir de los resultados anteriores, se decidió continuar el estudio catalítico con el complejo perbromado debido a su alta estabilidad al aire, a diferencia del triflato de $\text{Cu}(\text{I})$. En todos los casos la formación del producto **1a** se vio favorecida respecto a **1b**, aunque siempre se obtuvo una mezcla de ambos.

3.2.2 — Efecto de otras variables de reacción.

Posteriormente se estudiaron otras variables de reacción, con los resultados que se recogen en la Tabla 1. Puede observarse que la variación de la temperatura de reacción a 0 °C no condujo a mejores resultados, como tampoco lo hizo un calentamiento a 40 °C.

Tabla 1. Estudio de condiciones de reacción.



Ent.	Cat. mol (%)	Alquino (equiv)	T (°C)	Disolv.	1a:1b ^[b]	Conv. ^{[b][c]} (%)
1	5	10	t.a.	DCM	56:44	70
2	5	10	0	DCM	52:48	64
3	5	10	40	DCM	62:38	70
4	10	10	t.a.	DCM	51:49	78
5	5	1	t.a.	DCM	—	<5
6	5	10	t.a.	MeCN	53:47	73
7	5	10	t.a.	Acetona	52:48	72
8	—	10	t.a.	DCM	—	n.d. ^[d]

^[a]Condiciones de reacción: 0.2 mmol de $\text{PhI}=\text{NTs}$, 6 mL de disolvente, 4h. ^[b]Determinado por RMN de ^1H . ^[c]Basado en la cantidad inicial de $\text{PhI}=\text{NTs}$. El porcentaje de $\text{PhI}=\text{NTs}$ inicial no convertido en producto corresponde a TsNH_2 . ^[d]Formación de productos no detectada por RMN de ^1H .

Al seguir aumentando la temperatura se observó la descomposición parcial de los productos obtenidos hacia especies no identificadas. En la entrada 4 se recoge el resultado cuando se aumenta la carga de catalizador al 10 %, aunque las conversiones son levemente mejores, no justifican suficientemente un aumento al doble de la carga de catalizador. Por otro lado, el resultado mostrado en la entrada 5 confirma la necesidad del uso de un exceso del alquino para que la reacción tenga lugar.

Adicionalmente se estudiaron otros disolventes de reacción (entradas 5 – 7) obteniéndose resultados similares a los de DCM. Hay que señalar que el empleo de MeCN como disolvente no modificó la naturaleza de productos de reacción obtenidos, en contraste a los resultados reportados por Saito en su reacción no catalítica.⁹⁹ Además, los intentos por llevar a cabo la reacción empleando otros precursores nitrénicos como la cloramina-T o mezclas de TsNH₂ y oxidantes de yodo(III) no condujeron a la formación de los productos deseados. Tras estos resultados se decidió continuar el estudio catalítico con las condiciones mostradas en la entrada 1.

3.3 — Aplicación de la reacción a distintos alquinos internos.

Tras optimizar las condiciones de la reacción catálisis, se evaluó el alcance para otros alquinos internos (Tabla 2). Es conveniente puntualizar que la presencia de un grupo aromático directamente enlazado al triple enlace es necesaria para que la reacción tenga lugar, ya que no se observó reacción alguna al emplear hex-3-ino, 4-metilpent-2-ino o butin-2-ino como sustratos.

Puede observarse que aquellos alquinos que incorporan un grupo electrón-donador en su posición *para* verificaron esta transformación con un rendimiento más elevado respecto al 1-fenil-1-propino o a otros alquinos con grupos desactivantes (entradas 2 – 4).

99. Saito, A.; Kambara, Y.; Yagyu, T.; Noguchi, K.; Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 667–671.

Tabla 2. Estudio del empleo de alquinos internos.

Ent.	R ¹	R ²	Productos	Rdto ^[b] a:b ^[c]
1	Ph	Me	 1a 1b	70% 56:44
2	<i>p</i> -Tol	Me	 2a 2b	79% 62:38
3	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	Me	 3a 3b	71% 61:39
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	 4a 4b	85% ^[d] 85:15
5	<i>o</i> -Tol	Me	 5a 5b	62% ^[d] 80:20
6	Mesitil	Me	 6a 6b	42% ^[d] 95:5

^[a] Condiciones de reacción: 0.01 mmol de TpBr₃Cu(NCMe), 0.2 mmol de PhI=NTs, 2 mmol de alquino en 6 mL de DCM 4h. ^[b] Determinado por RMN de ¹H mediante la adición de TMB como patrón interno. El porcentaje de PhI=NTs inicial no convertido en producto corresponde a TsNH₂. ^[c] Determinado por RMN de ¹H. ^[d] La caracterización completa de la especie b no fue posible debido al bajo rendimiento.

Por otro lado, aquellos alquinos que contienen uno o varios grupos metilo en las posiciones *orto* provocaron un aumento de la selectividad de la reacción hacia las sulfiniminas, cayendo su rendimiento moderadamente (entradas 5 y 6). Además, se estudiaron otros grupos estéricamente más demandantes en la posición R² tales como Et o Ph. Sin embargo, estos sustituyentes no fueron compatibles con la reacción (rendimientos inferiores al 15 %).

Para comprender la necesidad de del uso de alquinos aromáticos, se decidió llevar a cabo una catálisis de competición para la reacción de transferencia de nitreno empleando 1-fenil-1-propino y hex-3-ino como nucleófilos en cantidades equimolares. Al analizar el bruto de reacción por RMN de ¹H se encontró una caída del rendimiento al 28 % para los productos **1a** y **1b**, sin la formación de ningún producto derivado del hex-3-ino, lo cual puede ser indicativo de la formación de intermediarios con el sustrato alifático demasiado estables, que secuestran la especie catalíticamente activa del medio de reacción. La formación de complejos de tipo Tp^xCu(alquino) ha sido descrita previamente en nuestro grupo de investigación.¹⁰⁰

3.4 — Aplicación de la reacción a fenilacetileno.

A continuación se decidió explorar la reactividad de alquinos terminales, comenzando por el fenilacetileno. La metodología empleada para la reacción fue similar a la llevada a cabo con alquinos internos.

En el espectro de RMN de ¹H del bruto de reacción se observó la formación de un producto mayoritario cuyas señales se asignaron a la correspondiente sulfinimina, que se purificó mediante la extracción del bruto de reacción con éter de petróleo y su posterior cristalización a -20 °C. En el espectro de RMN de ¹H puede observarse la existencia de una señal a 8.60 ppm característica de protones imínicos (Figura 11). Además, en su espectro de RMN de ¹³C pueden observarse las señales esperadas para sus carbonos imínico y carbonílico a 158.0 y 188.8 ppm respectivamente (Figura 12).

100. Martín, C.; Sierra, M.; Álvarez, E.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 5319–5325.

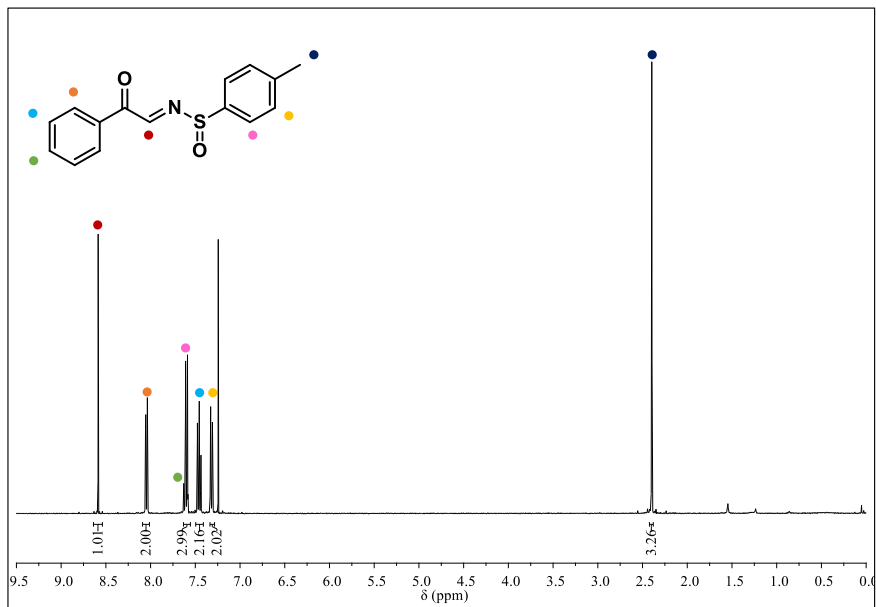


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto 7a.

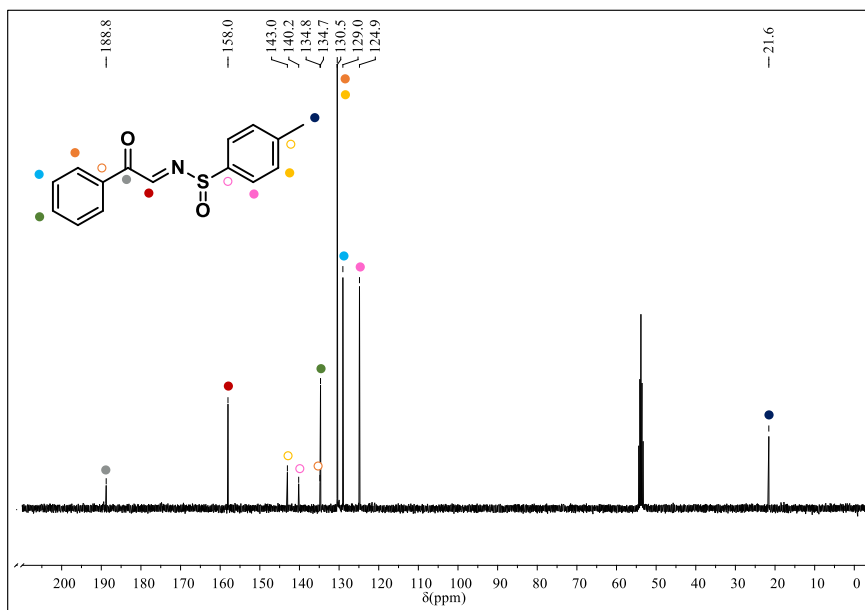
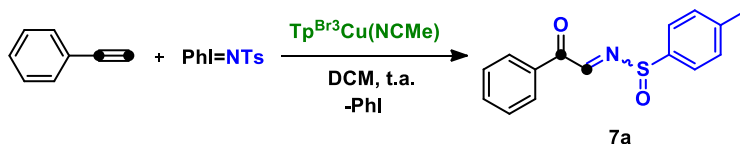


Figura 12. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto 7a.

Por lo tanto, puede concluirse que en este caso se ha producido la formación selectiva de la sulfinimina, sin observarse como producto de reacción el *iso*-tiazol correspondiente (Esquema 13).

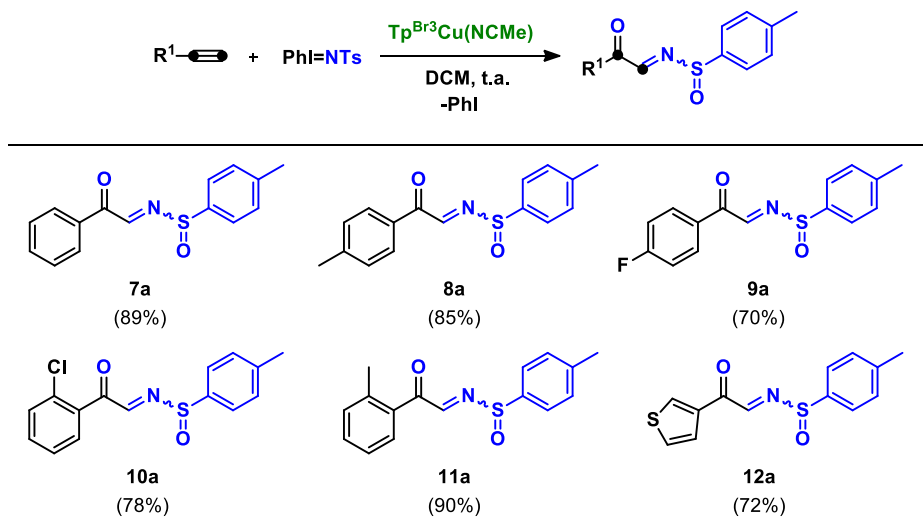


Esquema 13. Reacción entre fenilacetileno y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{TpBr}^3\text{Cu}(\text{NCMe})$.

3.5 — Aplicación de la reacción a distintos alquinos terminales.

Tras el estudio de fenilacetileno como alquino terminal modelo, la reacción se aplicó a una serie de alquinos terminales. Hay que enfatizar de nuevo que la presencia del grupo aromático vecino al triple enlace fue decisiva para que la reacción tuviera lugar. Alquinos como el hex-1-ino, 4-fenil-but-1-ino, o el alcohol propargílico no generaron los productos esperados.

Tabla 3. Estudio del empleo de alquinos terminales.



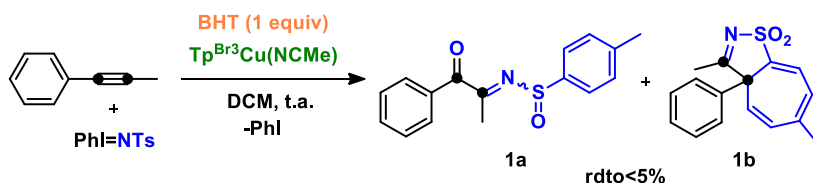
^[a]Condiciones de reacción: 0.01 mmol de $\text{TpBr}^3\text{Cu}(\text{NCMe})$, 0.2 mmol de $\text{PhI}=\text{NTs}$, 2 mmol de alquino en 6 mL de DCM durante 4h. ^[b]Determinado por RMN de ^1H . El porcentaje de $\text{PhI}=\text{NTs}$ inicial no convertido en producto corresponde a TsNH_2 .

Los resultados obtenidos empleando alquinos aromáticos terminales se recogen en la Tabla 3. En este caso el patrón de sustitución tolerado es muy similar, tanto con la incorporación de grupos activantes (productos **8a** y **11a**), como permitiendo la introducción de heteroátomos en el anillo (productos **9a** y **10a**). Además, es posible obtener el producto derivado del 3-etinil-tiofeno (producto **12a**), demostrando que la reacción es extensible para alquinos con agrupaciones aromáticas distintas al anillo de fenilo. En todos los casos se alcanzaron conversiones en el rango 70-90 %.

3.6 — Estudios mecanísticos.

3.6.1 — Adición de especies inhibidoras.

La formación de intermedios radicalarios en química de transferencia de nitrenos es bien conocida.¹³ Uno de los experimentos que pueden llevarse a cabo para inferir la participación de dichas especies en el mecanismo de reacción es la adición de un inhibidor radicalario. Al llevar a cabo la reacción de transferencia de nitreno a 1-fenil-1-propino en condiciones estándar añadiendo 1 equiv de BHT (BHT = 2,6-di-terc-butil-*p*-cresol) respecto al $\text{PhI}=\text{NTs}$ (Esquema 14) se obtuvo un rendimiento inferior al 5 %, lo cual indica una inhibición casi total de los productos de reacción (Esquema 14).

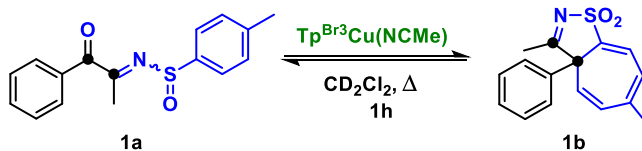


Esquema 14. Reacción entre 1-fenil-1-propino y $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu(NCMe)}$ en presencia de BHT.

3.6.2 — Estudios de interconversión entre sulfiniminas e *iso*-tiazoles.

A continuación se decidió estudiar si la interconversión entre los productos **1a** y **1b** era posible en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu(NCMe)}$. Para ello se calentaron los productos aislados en presencia del complejo metálico, desde temperatura ambiente hasta los 60°C (Esquema 15). En ninguno de los casos se observó la interconversión

entre ambos productos, indicando por tanto que **1a** y **1b** son independientes tras su formación.



Esquema 15. Estudio de interconversión entre **1a** y **1b** mediada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

De manera complementaria se estudió la reacción de transferencia de nitreno a fenilacetileno a baja temperatura. Al analizar dicha reacción por RMN de ^1H a -20°C pudo observarse la formación de un producto minoritario cuyo conjunto de señales coincide con las esperadas para la expansión derivada del alquino terminal **7b** (Figura 13).

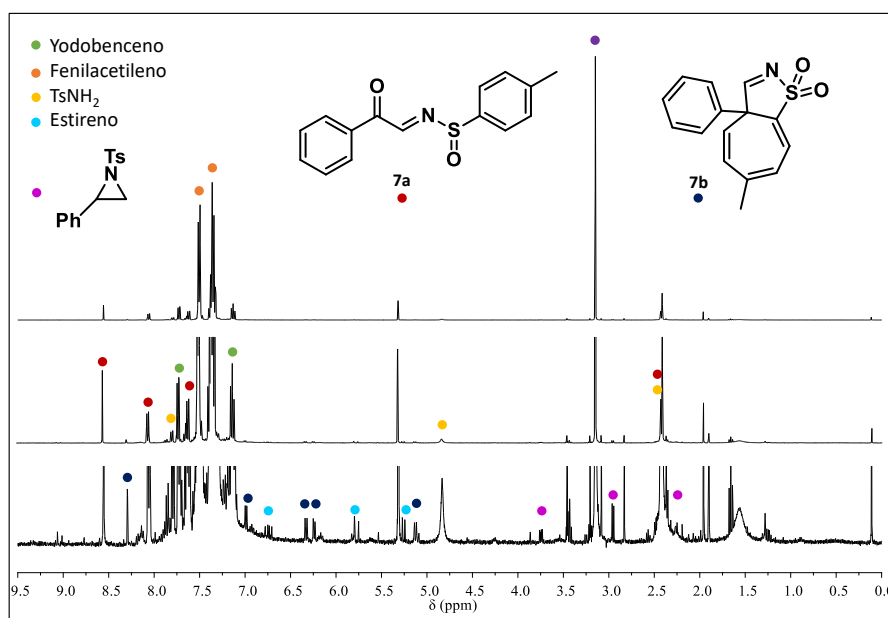


Figura 13. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) a baja temperatura de la reacción entre $\text{PhI}=\text{NTs}$ y fenilacetileno catalizada por $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. En la imagen se muestra el espectro sin ampliar (arriba) así como dos ampliaciones (espectros del centro e inferior) de los primeros minutos de reacción.

Este producto desapareció a medida que la reacción alcanzó temperatura ambiente, evolucionando al producto **7a** o a otras especies no identificadas. Adicionalmente se observaron señales de estireno y de su aziridina derivada debido a trazas de estireno presentes como contaminante en el fenilacetileno de partida.¹⁰¹

3.6.3 — Estudios computacionales de la reacción de transferencia de grupo nitreno a 1-fenil-1-propino y fenilacetileno.

Para proponer un mecanismo que explicara la transformación química y estuviera de acuerdo con todas las observaciones experimentales descritas, se han llevado a cabo una serie de cálculos de tipo DFT sobre las reacciones de 1-fenil-1-propino y fenilacetileno con PhI=NTs catalizadas por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (Figura 14). Estos estudios han sido realizados por el grupo del Prof. Maseras del *Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ)*.

Estudios anteriores han demostrado la formación de un nitreno de cobre en estado triplete.¹³ El mecanismo general de la reacción es complejo. Como puede apreciarse en la Figura 14 el origen de energía es un aducto débil entre el alquino y dicho nitreno de cobre (**³I0-ad**). El sustrato y el intermedio **³I0-ad** reaccionan con una barrera baja (4.3kcal/mol) para dar lugar al intermedio **³I1**, que también se encuentra en su estado triplete, soportando en su carbono bencílico dos electrones desapareados. En este punto el sistema presenta una bifurcación, y esta especie puede evolucionar al intermedio imínico **I5** a través del *Macropaso 1* o hacia el intermedio carbénico **I9** mediante el *Macropaso 2*. Estos *Macropasos* consisten en una serie de pasos elementales que se simplifican por comodidad, y que se describen más abajo. **I5** e **I9** se encuentran en su estado singlete. Como puede observarse, la diferencia energética entre ambos caminos de reacción es de sólo 0.7 kcal/mol, por lo cual ambas rutas tienen lugar en el sistema en lo que se ha denominado primera biburcación.

101. Tzeng, W.; Narayanan, K.; Lin, J. *Appl. Spectrosc.* **1999**, *53*, 731–734.

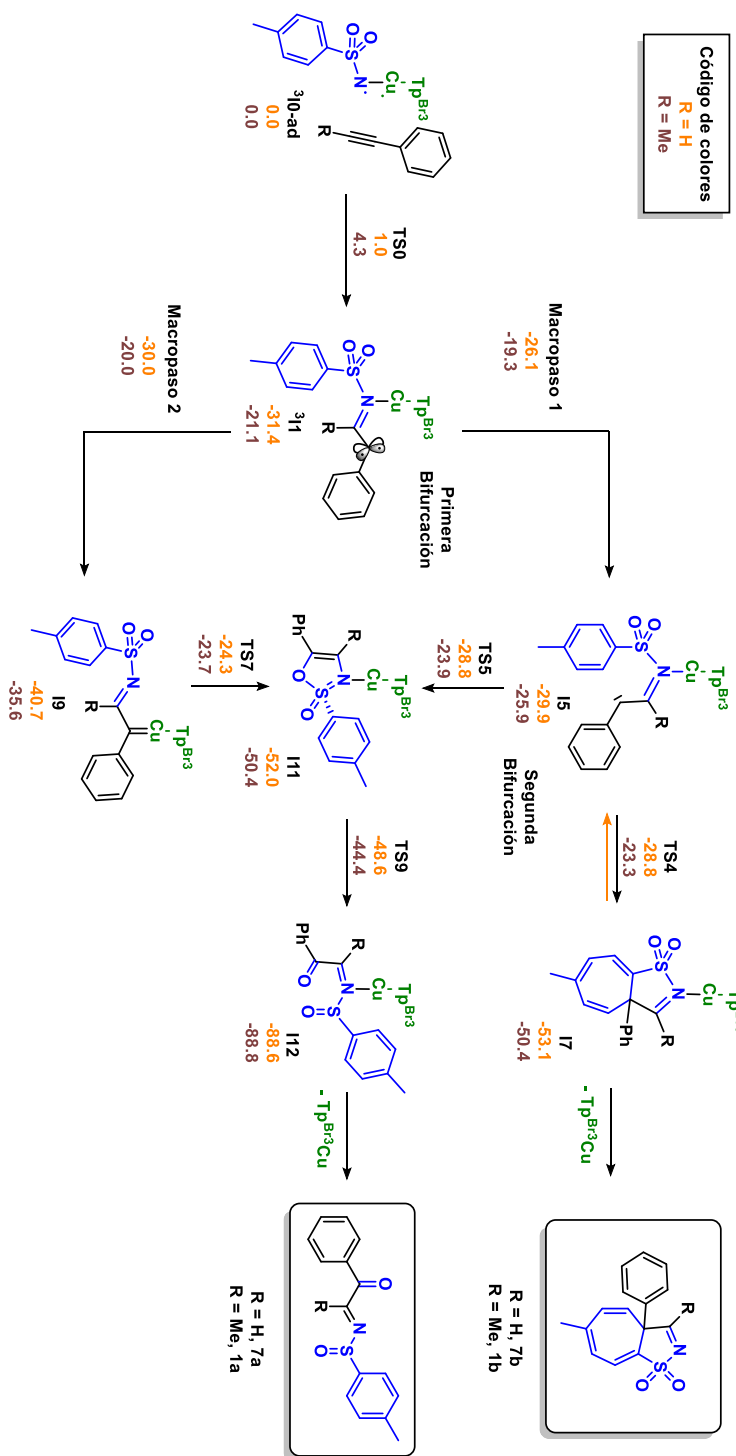


Figura 14. Estudios computacionales de las reacciones de transferencia de nitreno catalizada por $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ a 1-fenil-1-propino y fenilacetileno empleando $PhI=NTs$ (Energías en kcal/mol).

El *Macropaso 1* se muestra en la Figura 15. Globalmente, este conjunto de pasos implica una isomerización del intermedio imínico **I5** de su configuración *Z* a una configuración *E* y su punto de energía más elevado es de -19.3 kcal/mol. De forma más detallada, el intermedio **³I1** pasa por un MECP hacia su estado singlete (**I2**). Éste puede ciclar para generar intermedios de tipo 1-azirina (**I3** y **I3-2**), cuya inestabilidad ya ha sido discutida al comienzo de esta sección. Posteriormente, la azirina puede abrirse (**I4**) e isomerizar hacia **I5**.

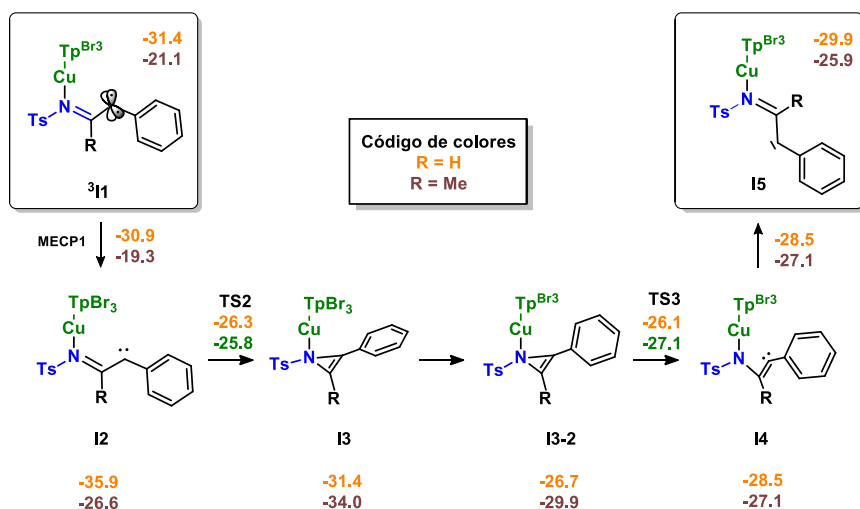


Figura 15. Intermedios propuestos en el Macropaso 1.

El intermedio **I5** presenta una bifurcación (*Segunda Bifurcación* en Figura 14) y puede seguir dos caminos de reacción distintos. El primero de ellos consiste en el ataque del carbeno a la nube π del anillo aromático que proviene de la fuente de nitreno, generando un norcaradieno (**I6**) que posteriormente se abre mediante la reacción de Buchner (Figura 16).⁹⁶ La descoordinación del centro metálico genera *iso*-tiazol observado experimentalmente.

El segundo lo conecta con el intermedio **I11** cuyo camino de reacción conduce a la sulfinimina y se discutirá posteriormente. Este estado de transición **TS5** no ha podido ser localizado, pero los cálculos computacionales sugieren que ambos intermedios están relacionados por una barrera energética inferior a 1 kcal/mol.

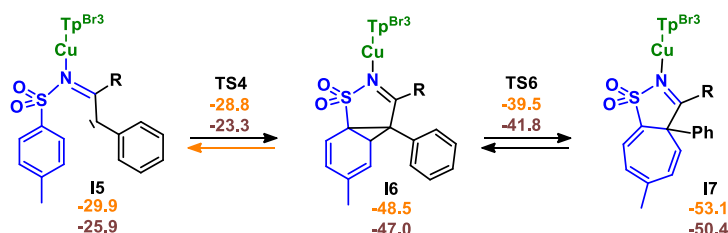


Figura 16. Reacción de Buchner propuesta en el mecanismo de reacción.

Por otro lado, el *Macropaso 2* consiste en la conversión de **3I1** en el metalocarbeno **19** y tiene como punto de energía más elevado -20 kcal/mol (Figura 17).

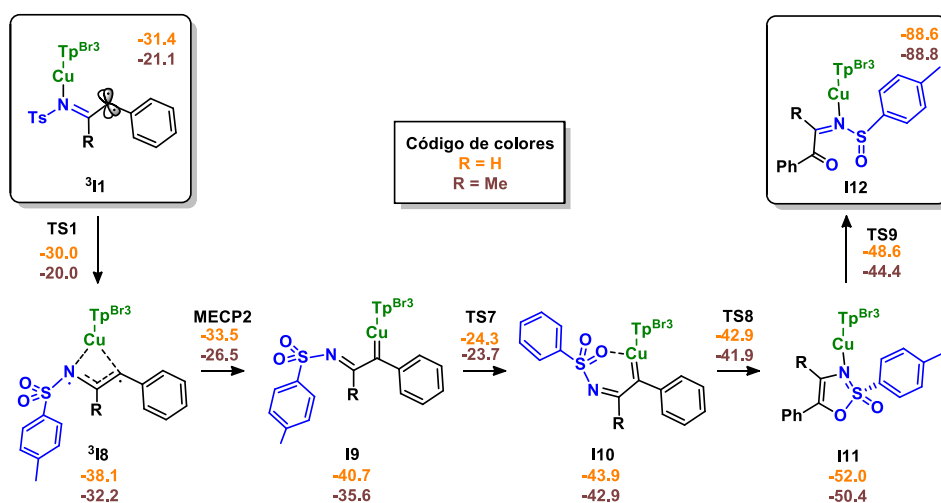


Figura 17. Intermedios propuestos en el Macropaso 2.

En este caso se produce un salto 1,2 del fragmento metálico a través del intermedio **3I8**, seguido de un MECP para generar el metalocarbeno **19**. El mecanismo continúa a través del intermedio **111** hasta **112**, que contiene al producto **1a** coordinado al centro metálico. Esta reducción de S^{VI} a S^{IV} por transferencia de oxígeno ha sido reportada por varios grupos con anterioridad.⁹³⁻⁹⁵

Como se ha comentado anteriormente, existe una bifurcación con puntos máximos de energía de -23.9 y -23.3 kcal/mol hacia **1a** o **1b**, respectivamente. Asumiendo una distribución de Boltzmann para la competición entre los dos pasos, se predice una

distribución de productos **1a:1b** de 89:11, lo cual está lejos del valor experimental de 54:46 pero predice correctamente la formación de dos productos, observados experimentalmente.

El mecanismo propuesto para el alquino terminal sigue cualitativamente un recorrido similar. A partir de los valores de energía obtenidos y las bifurcaciones propuestas debería observarse también una mezcla de productos para este sistema, en desacuerdo con las observaciones experimentales. Sin embargo, existe una diferencia clave entre el sistema para 1-fenil-1-propino y el de fenilacetileno, y es que en este último la formación del intermedio **I7** desde **I5** es reversible (Figura 16). La barrera para volver desde **I7** al estado de transición **TS4** es de 24.3 kcal/mol, y puede superarse a temperatura ambiente. Por lo tanto el producto **7b** también se forma, pero se convierte con el tiempo en **7a**, que es un pozo termodinámico, más de 30 kcal/mol por debajo de **7b**. Esta hipótesis mecanística se ve reforzada por los estudios de RMN a baja temperatura (Figura 13). En comparación, la barrera de energía desde **I7** al estado de transición **TS4** para el alquino interno es de 27.1 kcal/mol, demasiado alta para superarse a temperatura ambiente.

3.7 — Reordenamiento de *iso*-tiazoles.

Los estudios computacionales realizados sugieren que la barrera necesaria para revertir la formación del producto **1b** es demasiado alta para ser superada a temperatura ambiente, por lo que se decidió calentar este producto en presencia del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ hasta observar algún cambio significativo.

Tras una hora de reacción a 100 °C su análisis por TLC mostró el consumo total del material de partida y la formación de una nueva especie (**1c**), que fue purificada mediante su cristalización en acetona a -20°C. La obtención de cristales únicos permitió determinar su estructura cristalina por difracción de Rayos X en el CIQSO (Figura 18).

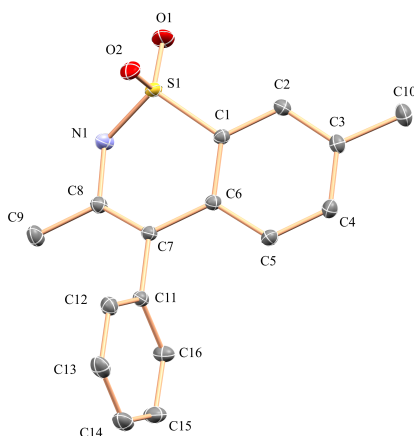
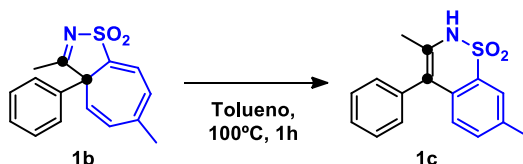


Figura 18. Diagrama ORTEP de **1c**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Como se muestra en el Esquema 16 se ha producido una reacción de reordenamiento del *iso*-tiazol. Experimentos posteriores confirmaron la naturaleza puramente térmica de esta transformación, que no necesita catalizador. Esta reacción tiene lugar con un 80 % de rdto.



Esquema 16. Reacción de reordenamiento del producto **1b** a **1c**.

En la Figura 19 puede observarse el espectro de RMN de ^1H del producto obtenido. Es llamativa la desaparición de las señales en forma de dobletes características de **1b** debido a la pérdida del carácter olefínico de sus protones. En su lugar estas señales se han desplazado al rango perteneciente a señales de protones aromáticos (7.8 – 6.7 ppm).

Cabe destacar que esta reacción no cuenta con precedentes bibliográficos, y su mecanismo presumiblemente se basa en una reacción pericíclica en la que el anillo de cicloheptatrieno se contrae en una retroadición de Buchner a un ciclo de seis miembros.

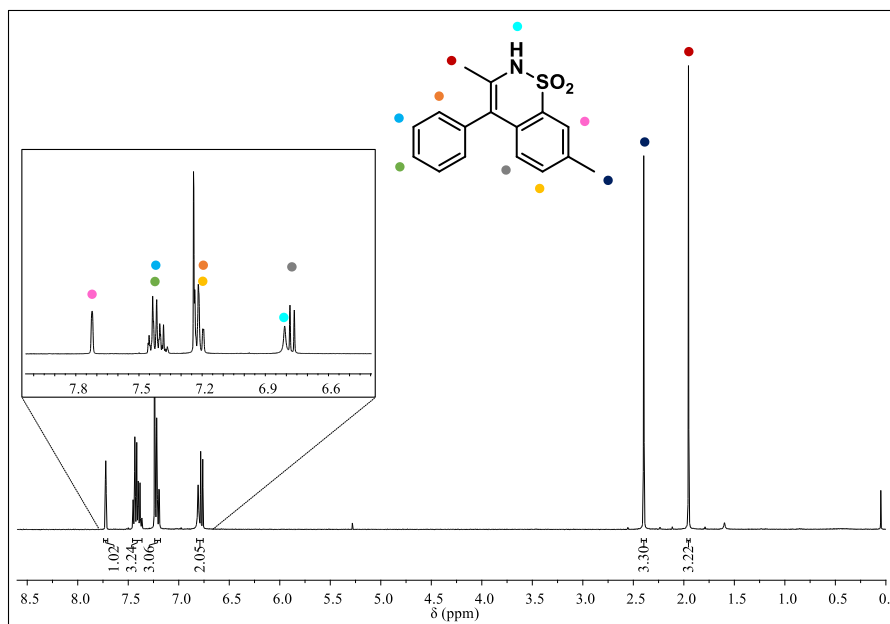
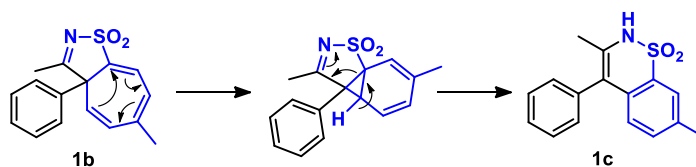


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **1c**.

Esta transformación precedería otro reordenamiento que conlleva globalmente una conversión de un bicyclo fusionado (7+5) a uno (6+6), más favorecido termodinámicamente (Esquema 17).



Esquema 17. Propuesta mecanística para la reacción de rearomatización del producto **1b** a **1c**.

El producto formado **1c** contiene en su esqueleto una benzotiacina, compuesto de gran interés en la industria farmacológica ya que forman parte del centro activo de algunos medicamentos como el *Meloxicam*[®], el *Piroxicam*[®] o el *Droxicam*[®], antiinflamatorios no esteroideos. Esta reacción constituye por tanto una nueva ruta para la síntesis de benzotiacinas que puede ser estudiada con más profundidad en un futuro.

Métodos Experimentales

4.1 — Materiales e instrumentación.

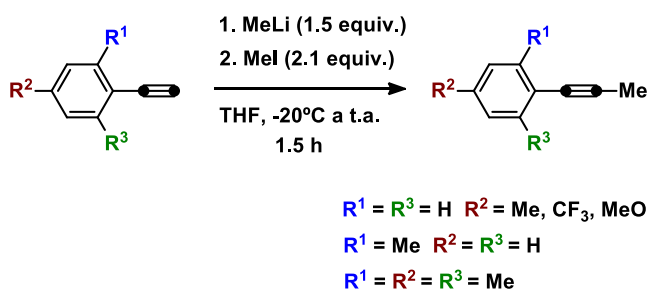
Para asegurar la estabilidad de los compuestos empleados como catalizadores y eliminar la presencia de agua en el medio de reacción, todas las preparaciones y operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, siguiendo las técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron con anterioridad a su empleo mediante destilación con el desecante apropiado bajo atmósfera de nitrógeno, y fueron desoxigenados inmediatamente antes de su uso. Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Aldrich o Alfa Aesar y utilizados sin ninguna purificación previa. Los complejos $\text{Tp}^x\text{M}(\text{NCMe})^{52,102}$ e $\text{IPrMCl}^{103,104}$ y el precursor del grupo nitreno $\text{PhI}=\text{NTs}^{19}$ se sintetizaron mediante procedimientos descritos en bibliografía. Los alquinos internos no comerciales se sintetizaron siguiendo los procedimientos que se detallan en esta sección. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron

-
102. Mairena, M. A.; Urbano, J.; Carbajo, J.; Maraver, J. J.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7428–7435.
103. Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483–10485.
104. Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284–5288.

en los espectrómetros Agilent 400MR y 500DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y ^{13}C están referenciados con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Las asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C se realizaron con ayuda de experimentos g-COSY, g-HSQC, g-HMBC y NOESY. Los análisis elementales se llevaron a cabo en el analizador elemental Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400. Los análisis de Espectrometría de Masas de alta resolución (HRMS) fueron realizados en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla. Los estudios mediante difracción de Rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja en Sevilla (**1a**, **1b**, **2b**, **6a**) o en el CIQSO (**1c**).

4.2 — Síntesis de alquinos internos.

Los alquinos internos se sintetizaron por metilación de sus análogos terminales (Esquema 18). En un matraz de fondo redondo de tres bocas se disolvieron 17.2 mmol del alquino terminal en 120 mL de THF. La disolución se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación, gota a gota, se añadieron 8.8 mL de una disolución de MeLi 3.0 M en DEM (26.4 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura, adicionándose entonces 2.25 mL de MeI (2.1 equiv, 36.2 mmol) para dejar que la reacción alcanzara temperatura ambiente.



Esquema 18. Reacción de metilación de alquinos terminales.

Después de 1 h de reacción se añadieron 50 mL de agua y el producto se extrajo con éter de petróleo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión

reducida. Los alquinos internos se obtuvieron como aceites en rendimientos superiores al 80 %, empleándose sin purificación adicional.

4.3 — Procedimiento general de transferencia de grupo nitreno a alquinos.

En un tubo de Schlenk bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mmol del complejo $\text{Tp}^x\text{Cu}(\text{NCMe})$ en 5 mL de DCM rigurosamente seco y desoxigenado. A continuación se añadió el alquino (2 mmol) y en último lugar el precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$ (74.4 mg, 0.2 mmol) agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 4h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el bruto resultante se analizó por RMN.

Debido a la descomposición parcial de los productos obtenidos en todas las fases estacionarias empleadas (SiO_2 , alúmina neutra y alúmina básica) su cuantificación se llevó a cabo por RMN de ^1H del bruto de reacción con TMB como patrón interno. La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna con mezclas de éter de petróleo/EtOAc en una relación volumétrica 4:1 para los productos derivados de alquinos internos y por extracción del bruto de reacción con mezclas de éter de petróleo/ Et_2O para los productos derivados de alquinos terminales.

4.4 — Seguimiento de la formación de 7a por RMN de ^1H .

En un tubo de RMN de llave Young bajo atmósfera inerte se introdujo el complejo $\text{Tp}^x\text{M}(\text{NCMe})$ (0.002 mmol, 2.5 mg) junto al precursor nitrénico $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.05 mmol, 18.6 mg) y sobre ambos sólidos se adicionó una disolución de fenilacetileno (0.5 mmol, 56 μL) en CD_2Cl_2 previamente enfriada a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla fue agitada manualmente y tras 15 min de reacción se analizó por RMN de ^1H .

4.5 — Procedimiento para la reacción de reordenamiento de **1b** a **1c**.

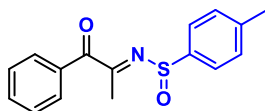
En una ampolla se introdujo el *iso*-tiazol **1b** (40 mg, 0.14 mmol) y se añadieron 6 mL de tolueno. La disolución se calentó a 100 °C durante 1 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se cristalizó en acetona obteniendo la benzotiacina **1c** como cristales incoloros en un 80 % de rdto.

4.6 — Caracterización de productos.

4.6.1 — Caracterización de sulfinamidas **1a-6a**.

Producto **1a**

4-metil-*N*-(1-oxo-1-fenilpropan-2-ilideno) bencenosulfinamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.89 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.82 (*d*, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 – 7.52 (*m*, 8H), 7.44 (*t*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (*m*, 4H), 2.64 (*s*, 3H), 2.42 (*sa*, 6H), 2.33 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 197.7, 191.2, 174.0, 172.8, 142.9, 142.7, 142.4, 141.7, 134.6, 134.3, 133.9, 133.6, 130.9, 130.3, 130.2, 129.5, 129.0, 128.8, 125.3, 125.2, 25.8, 21.6, 21.6, 19.3. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{NaS}$: 308.0716. Determinado: 308.0712.

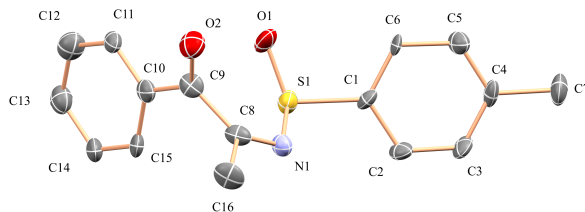
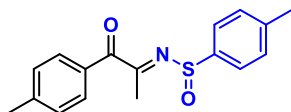


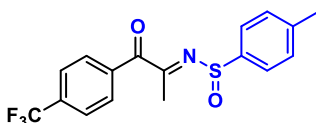
Figura 20. Diagrama ORTEP de **1a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Producto **2a**
4-metil-N-(1-oxo-1-(*p*-tolil)propan-2-ilideno)
bencenosulfinamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.79 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 – 7.38 (*m*, 6H), 7.24 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 2.62 (*s*, 3H), 2.46 (*s*, 3H), 2.42 (*sa*, 6H), 2.41 (*s*, 3H), 2.33 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 197.1, 190.9, 174.5, 173.3, 146.2, 145.8, 142.9, 142.6, 142.6, 141.9, 131.3, 131.2, 131.0, 130.3, 130.2, 130.2, 129.6, 129.1, 125.3, 125.2, 25.8, 22.0, 21.9, 21.6, 21.6, 19.4. **HRMS (ESI)** [$\text{M}+\text{Na}^+$] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{NaS}$: 322.0872. Determinado: 322.0868.

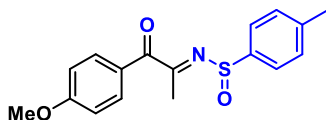
Producto **3a**
4-metil-N-(1-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilideno)
bencenosulfinamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.00 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (*d*, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (*d*, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (*d*, J = 7.8 Hz, 4H), 2.66 (*s*, 3H), 2.43 (*sa*, 6H), 2.33 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 197.4, 190.1, 172.5, 171.5, 143.1, 142.8, 142.2, 141.3, 137.9, 137.3, 136.7, 135.9, 135.0, 134.6, 131.4, 130.4, 130.3, 130.2, 129.9, 129.2, 127.9, 125.4, 125.2, 124.9, 122.7, 122.7, 120.0, 119.9, 113.1, 25.6, 21.6, 21.6, 18.7. **RMN de ^{19}F** (375 MHz, CD_2Cl_2): δ -63.5 (*s*, 3F), -63.6 (*s*, 3F). **HRMS (ESI)** [$\text{M}+\text{Na}^+$] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3\text{NaS}$: 376.0590. Determinado: 376.0590.

Producto **4a**

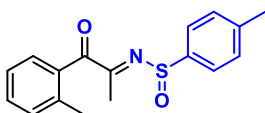
***N*-(1-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-ilideno)-4-metilbencenosulfinamida**



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.90 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.78 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (*m*, 4H), 7.03 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.90 (*s*, 3H), 3.85 (*s*, 3H), 2.60 (*s*, 3H), 2.42 (*sa*, 6H), 2.32 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 195.7, 189.8, 175.0, 173.6, 165.0, 164.8, 142.9, 142.6, 142.6, 142.0, 133.3, 131.4, 130.3, 130.2, 126.5, 126.5, 125.3, 125.1, 114.8, 114.2, 56.1, 56.0, 25.9, 21.6, 21.6, 19.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{NaS}$: 338.0821. Determinado: 338.0817.

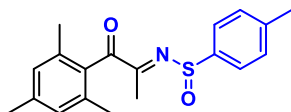
Producto **5a**

4-metil-*N*-(1-oxo-1-(*o*-tolil)propan-2-ilideno)bencenosulfinamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.60 – 7.15 (*m*, 16H), 2.67 (*s*, 3H), 2.62 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 6H), 2.35 (*s*, 3H), 2.33 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 198.9, 194.5, 175.0, 173.0, 142.8, 142.6, 142.2, 141.9, 141.1, 139.5, 134.8, 133.6, 133.1, 132.4, 132.2, 131.8, 131.3, 130.3, 130.2, 126.4, 125.5, 125.4, 125.2, 25.9, 21.9, 21.6, 21.6, 21.1, 18.4. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$: 300.1353. Determinado: 300.1054.

Producto **6a**
(*N*-(1-mesitil-1-oxopropan-2-ilideno)-4-metil
bencenosulfonamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.45 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.85 (*s*, 2H), 2.59 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H), 2.32 (*s*, 3H), 1.97 (*s*, 6H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 198.7, 170.9, 142.7, 142.0, 139.8, 135.7, 135.4, 130.2, 128.5, 125.6, 21.5, 21.3, 19.6, 16.5. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{NaS}$: 350.1185. Determinado: 350.1181.

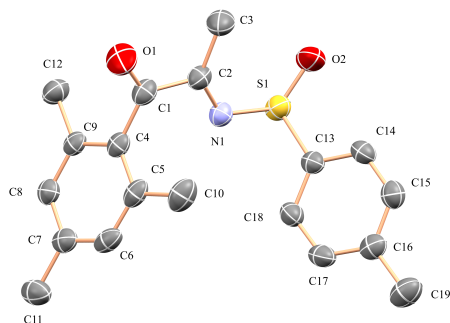
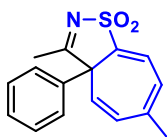


Figura 21. Diagrama ORTEP de **6a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

4.6.2 — Caracterización de *iso*-tiazoles 1b-6b.

Producto 1b

3,6-dimetil-3a-fenil-3aH-ciclohepta[d]isotiazol 1,1-dióxido



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.27 – 7.23 (*m*, 3H), 7.16 – 7.13 (*m*, 2H), 6.87 (*d*, J = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (*d*, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (*d*, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (*d*, J = 8.1 Hz, 1H), 2.15 (*s*, 3H), 1.86 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (125 MHz, CDCl_3): δ 184.1, 142.2, 132.7, 129.2, 128.7, 128.6, 127.3, 126.7, 120.9, 101.8, 93.6, 52.9, 23.4, 19.2. **Análisis elemental** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67.34; H, 5.30; N, 4.91. Determinado: C, 67.08; H, 5.30; N, 4.80.

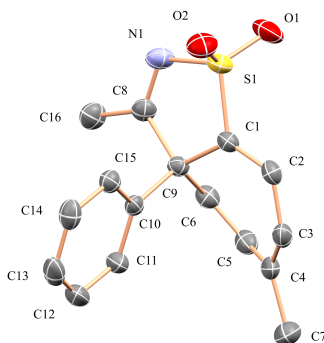
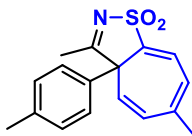


Figura 22. Diagrama ORTEP de **1b**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Producto **2b**
3,6-dimetil-3a-(*p*-tolil)-3aH-ciclohepta[d]isotiazol
1,1-dióxido



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.06 (*d*, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (*d*, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (*d*, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (*d*, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (*d*, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (*d*, J = 8.3 Hz, 1H), 2.28 (*s*, 3H), 2.13 (*s*, 3H), 1.87 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 184.8, 142.9, 138.9, 130.0, 129.5, 129.1, 127.3, 127.1, 121.1, 101.4, 95.9, 53.5, 23.5, 21.2, 19.2. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{NaS}$: 322.0872. Determinado: 322.0872.

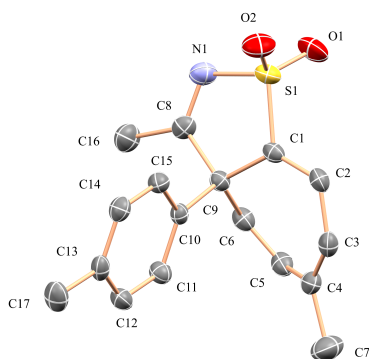
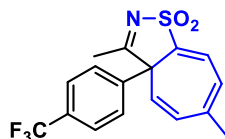


Figura 23. Diagrama ORTEP de **6a**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Producto **3b**

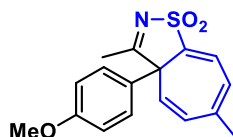
**3,6-dimetil-3a-((4-trifluorometil)fenil)-3aH-ciclohepta[d]isotiazol
1,1-dióxido**



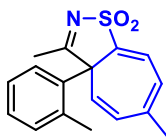
RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.54 (*d*, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (*d*, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (*d*, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (*d*, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (*d*, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (*d*, J = 8.4 Hz, 1H), 2.16 (*s*, 3H), 1.88 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 183.2, 143.4, 137.7, 130.8 (*q*, J = 32.3 Hz), 129.9, 127.9, 127.5, 125.6 (*q*, J = 3.7 Hz), 124.3 (*q*, J = 272.7 Hz), 121.7, 105.2, 97.2, 53.9, 23.5, 19.2. **RMN de ^{19}F** (375 MHz, CD_2Cl_2): δ -63.14 (*s*, 3F). **HRMS (ESI)** [$\text{M}+\text{Na}^+$] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3\text{NaS}$: 376.0509. Determinado: 376.0509.

Producto **4b**

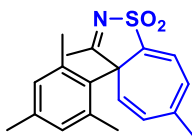
**3a-(4metoxifenil)-3,6-dimetil-3aH-ciclohepta[d]isotiazol
1,1-dióxido**



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.08 – 6.76 (*m*, 4H), 6.82 – 6.79 (*m*, 1H), 6.27 (*d*, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (*d*, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (*d*, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (*s*, 3H), 2.14 (*s*, 3H), 1.87 (*s*, 3H).

Producto **5b****3,6-dimetil-3a-(*o*-tolil)-3aH-ciclohepta[*d*]isotiazol
1,1-dióxido**

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.53 – 7.04 (m, 4H), 6.54 (*d*, J = 9.7 Hz, 1H), 6.02 (*d*, J = 5.1 Hz, 1H), 5.91 (*d*, J = 9.7 Hz, 1H), 3.22 (*d*, J = 5.1 Hz, 1H), 2.14 (*s*, 3H), 2.07 (*s*, 3H), 1.68 (*s*, 3H).

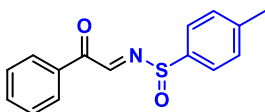
Producto **6b****3a-mesitil-3,6-dimetil-3aH-ciclohepta[*d*]isotiazol
1,1-dióxido**

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 6.86 (*s*, 1H), 6.76 (*s*, 1H), 6.56 (*d*, J = 9.8 Hz, 1H), 6.00 – 5.90 (m, 2H), 3.29 (*d*, J = 5.0 Hz, 1H), 2.38 (*s*, 3H), 2.20 (*s*, 3H), 2.14 (*s*, 3H), 2.12 (*s*, 3H), 1.66 (*s*, 3H).

4.6.3 — Caracterización de sulfinamidas 7a-12a.

Producto 7a

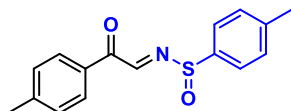
4-metil-*N*-(2-oxo-2-feniletilideno) bencenosulfinamida



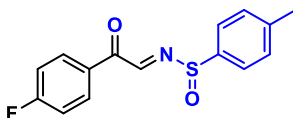
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.60 (*s*, 1H), 8.06 (*dd*, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.65 – 7.60 (*m*, 1H), 7.62 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (*dd*, $J = 8.4, 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.41 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 188.8, 158.0, 143.0, 140.2, 134.8, 134.7, 130.5, 130.5, 129.0, 124.9, 21.6. **Análisis elemental** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 66.40; H, 4.83; N, 5.16. Determinado: C, 65.65; H, 4.83; N, 5.01.

Producto 8a

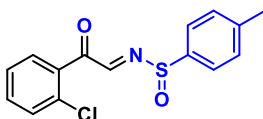
4-metil-*N*-(2-oxo-2-(*p*-tolil)etilideno) bencenosulfinamida



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.52 (*s*, 1H), 7.94 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 188.3, 158.2, 146.2, 143.0, 140.1, 132.3, 130.5, 130.4, 129.8, 124.8, 22.0, 21.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 286.0896. Determinado: 286.0892.

Producto **9a*****N*-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno)-4-metil
bencenosulfinamida**

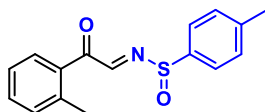
RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.48 (*s*, 1H), 8.13 (*dd*, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 7.60 (*d*, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (*d*, $J = 8.3$, 2H), 7.16 (*t*, $J = 8.5$, 2H), 2.41 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 187.1, 166.8 (*d*, $J = 255.3$ Hz), 157.9, 143.1, 140.1, 133.4 (*d*, $J = 9.6$ Hz), 131.3, 130.5, 124.8, 116.3 (*d*, $J = 22.0$ Hz), 21.6. **RMN de ^{19}F** (375 MHz, CD_2Cl_2): δ -103.36 (*tt*, $J = 8.5$ Hz, 5.4 Hz). **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{FS}$: 290.0646. Determinado: 290.06402.

Producto **10a*****N*-(2-(2-clorofenil)-2-oxoetilideno)-4-metil
bencenosulfinamida**

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (*s*, 1H), 7.57 – 7.30 (*m*, 8H), 2.40 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 190.7, 157.9, 143.0, 139.6, 135.8, 133.7, 132.9, 131.2, 130.7, 130.4, 127.3, 124.9, 21.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{ClS}$: 306.0350. Determinado: 306.0347.

Producto **11a**

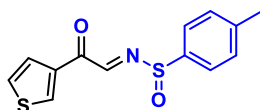
***N*-(2-(2-clorofenil)-2-oxoetilideno)-4-metil
bencenosulfinamida**



RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 191.8, 159.1, 143.0, 140.2, 140.1, 134.6, 133.1, 132.3, 131.7, 130.4, 125.8, 124.9, 21.6, 21.3.

Producto **12a**

**4-metil-*N*-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etilideno)
bencenosulfinamida**

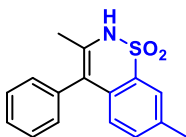


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (dd, $J = 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 3H), 2.42 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 181.2, 158.2, 142.7, 140.2, 138.8, 137.0, 130.3, 128.1, 126.5, 124.7, 21.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{NaS}_2$: 300.0123. Determinado: 300.0119.

4.6.4 — Caracterización de la benzotiacina 1c.

Producto **1c**

**3,7-dimetil-4-fenil-(2*H*)-benzo[*e*][1,2]tiacina
1,1-dióxido**



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (*sa*, 1H), 7.24 – 7.22 (*m*, 3H), 6.81 – 6.76 (*m*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 1.95 (*s*, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 137.3, 136.5, 133.0, 132.6, 132.5, 131.1, 128.9, 127.9, 126.7, 121.2, 118.5, 21.3, 19.8.

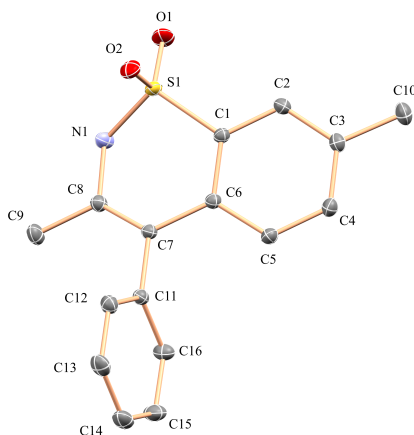


Figura 24. Diagrama ORTEP de **1c**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

4.6.5 — Isomería rotacional de los compuestos 1a-5a.

Para confirmar la existencia de isomería rotacional en estos compuestos se realizó un experimento NOEDIFF de la sulfinimina **1a** (Figura 25).

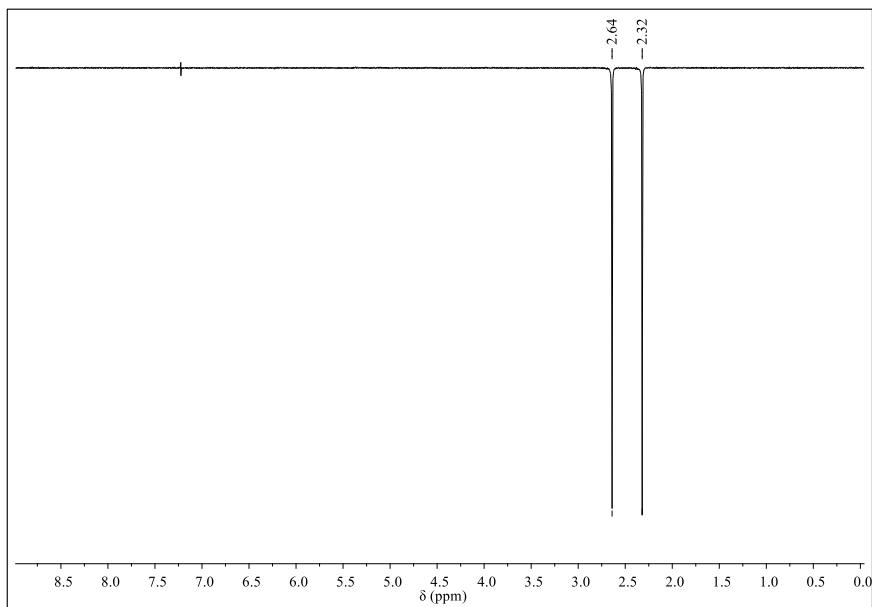


Figura 25. Espectro de RMN NOEDIFF (500 MHz, $CDCl_3$) del producto **1a**.

En el espectro obtenido se observó la existencia de dos picos negativos a 2.64 y 2.33 ppm, lo que indica que ambas especies se encuentran en intercambio químico.^{97,98}

Adicionalmente, se realizaron experimentos de RMN de 1H a temperatura variable a la sulfinimina **3a**. Al incrementar la temperatura se observó la coalescencia de las señales correspondientes a los metilos imínicos a los 70°C (Figura 26).

La temperatura de coalescencia está relacionada con la energía libre de activación del proceso ($\Delta G^\ddagger$) mediante la ecuación 1.¹⁰⁵

105. Günther, H., *NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry*; John Wiley & Sons: 2013.

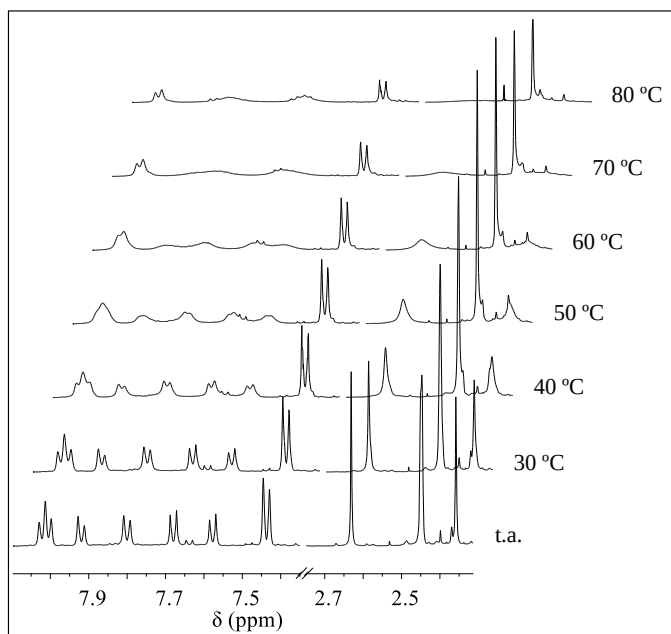


Figura 26. Estudio a temperatura variable de la sulfinimina **3a** (500 MHz, CD_3CN).

$$\Delta G^\ddagger = -RT_{coal} \cdot \left[\ln \left(\frac{k_{coal}}{T_{coal}} \right) + \ln \left(\frac{h}{k_B} \right) \right] \quad (1)$$

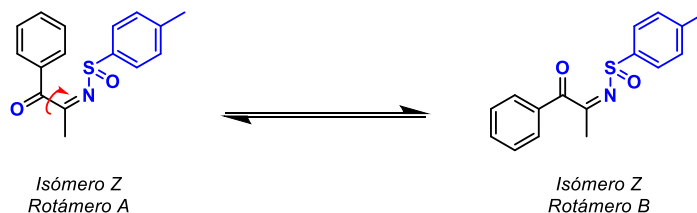
Donde h es la constante de Planck, k_B es la constante de Boltzmann, T_{coal} es la temperatura de coalescencia y k_{coal} es la constante de velocidad del proceso en la temperatura de coalescencia, que puede calcularse mediante la ecuación 2:

$$k_{coal} = \pi \cdot \frac{\nu_A - \nu_B}{\sqrt{2}} \quad (2)$$

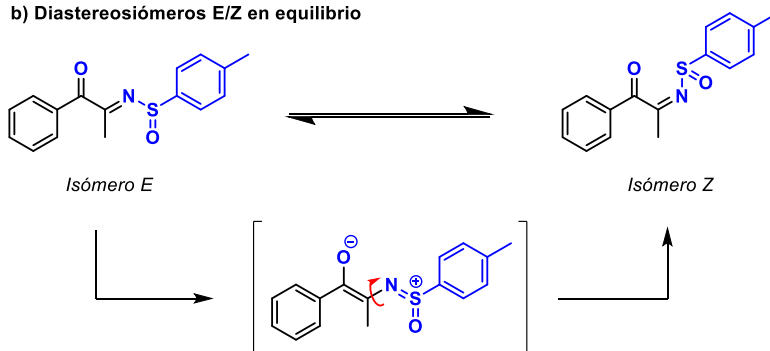
Donde ν_A y ν_B son las frecuencias en Hz de las señales en el límite de intercambio lento (t.a.). Para un equipo de RMN de 500 MHz k_{coal} toma el valor 344 s^{-1} . Seleccionando los valores de desplazamiento químico de los metilos imínicos a 2.64 y 2.36 ppm, puede obtenerse un valor de $\Delta G^\ddagger$ de 68 kJ/mol.

Este valor podría estar de acuerdo con la existencia de rotámeros debido a una rotación lenta $C_{\text{imina}}-C_{\text{carbonilo}}$ (Esquema 19a), o bien con la presencia de dos isómeros *E/Z* que se encuentran en equilibrio (Esquema 19b).^{97,98}

a) Rotámeros



b) Diastereoisómeros *E/Z* en equilibrio

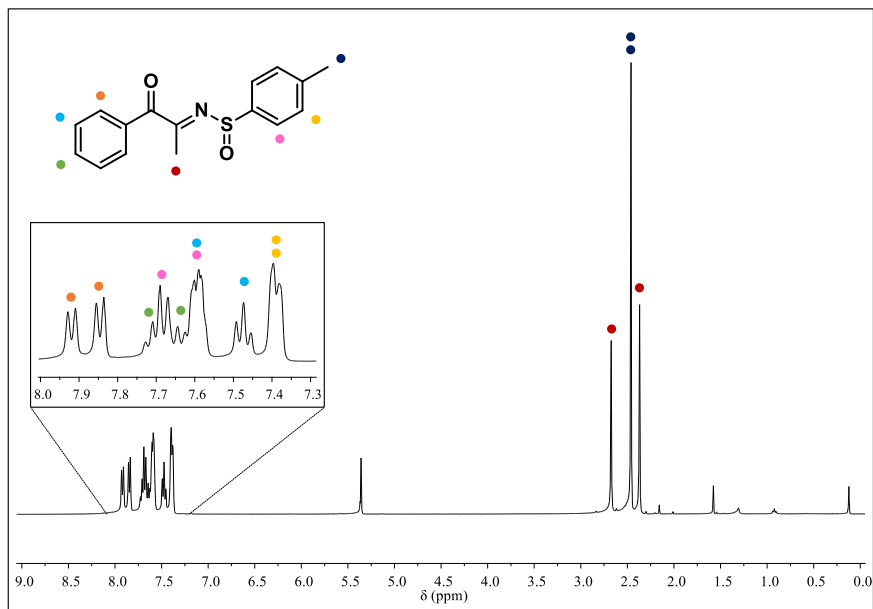


Esquema 19. Posibles configuraciones de la imina **1a**.

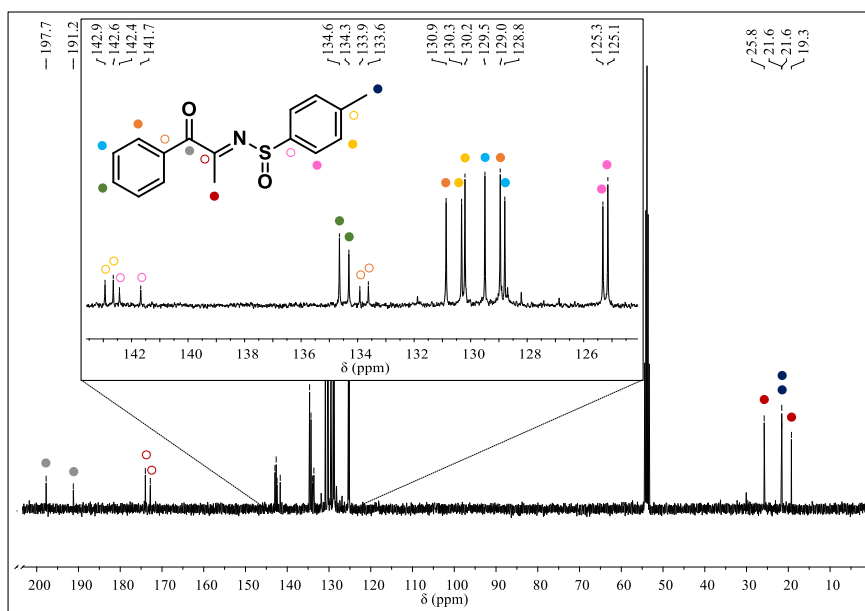
Debido a la imposibilidad de discernir entre ambos procesos, no es posible conocer con certeza la estereoquímica de las sulfiniminas obtenidas.

4.6.6 — Espectros de RMN.

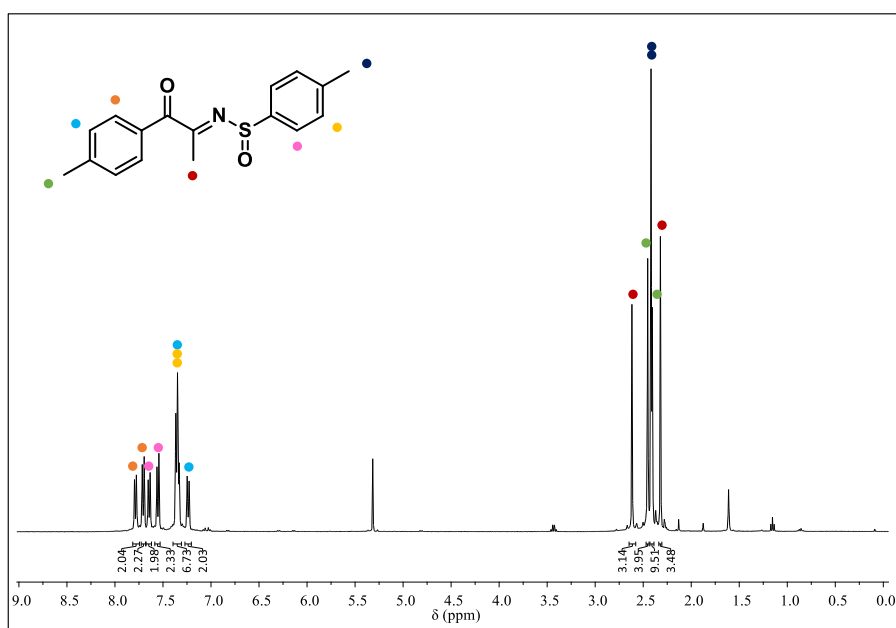
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **1a**.



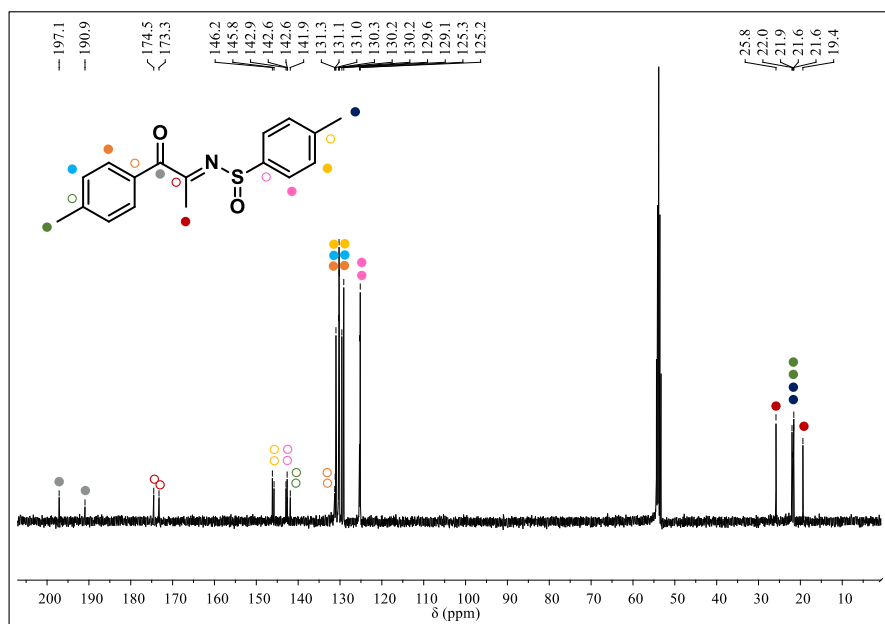
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **1a**.

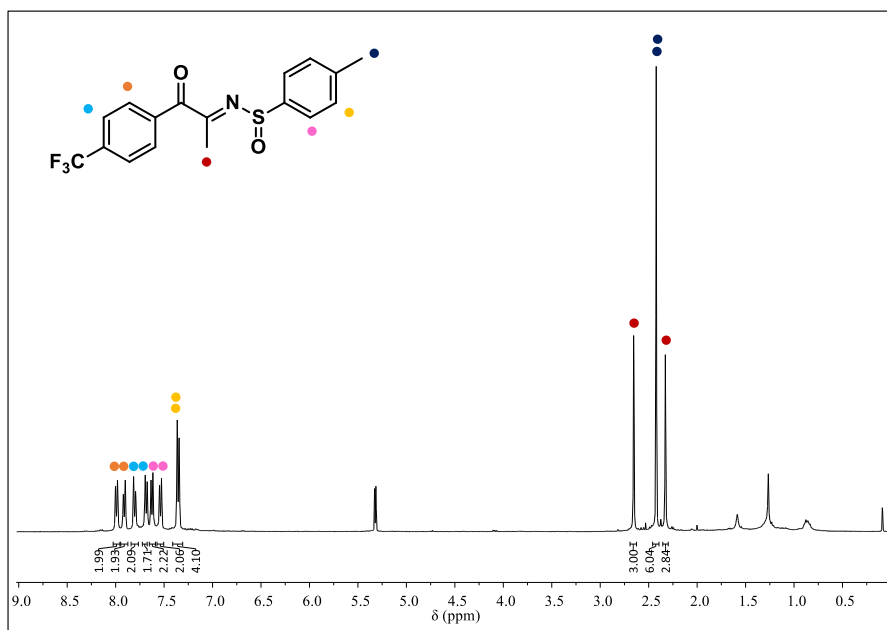
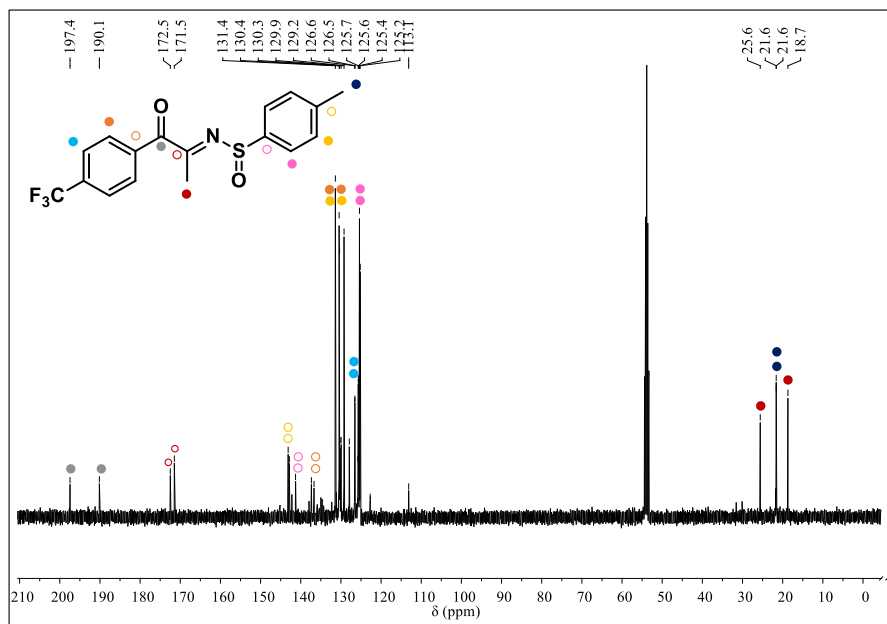


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **2a**.

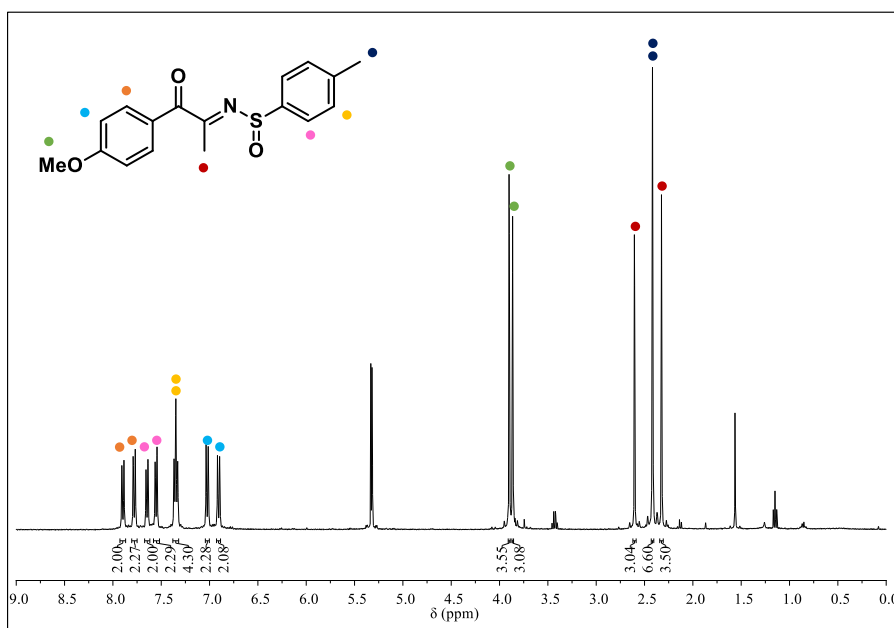


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **2a**.

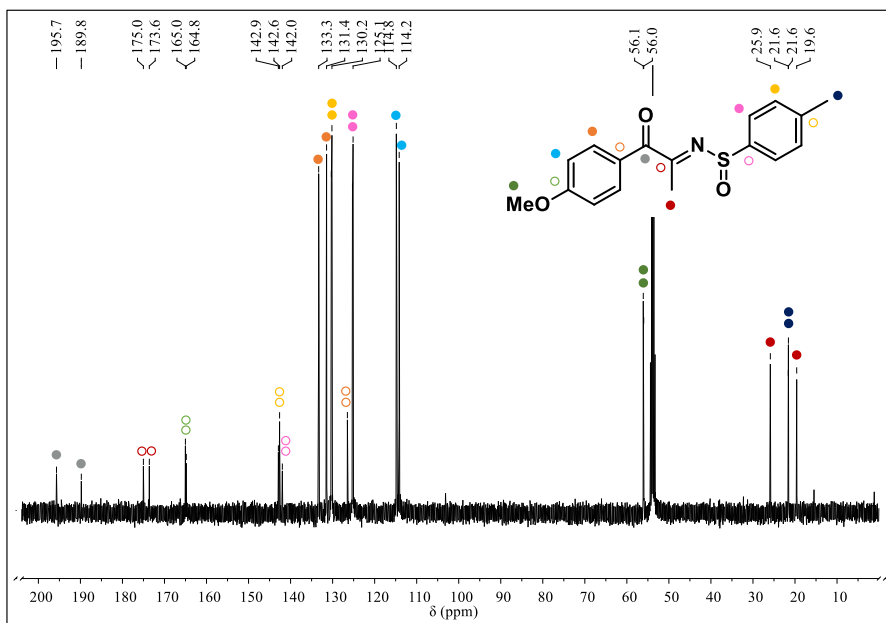


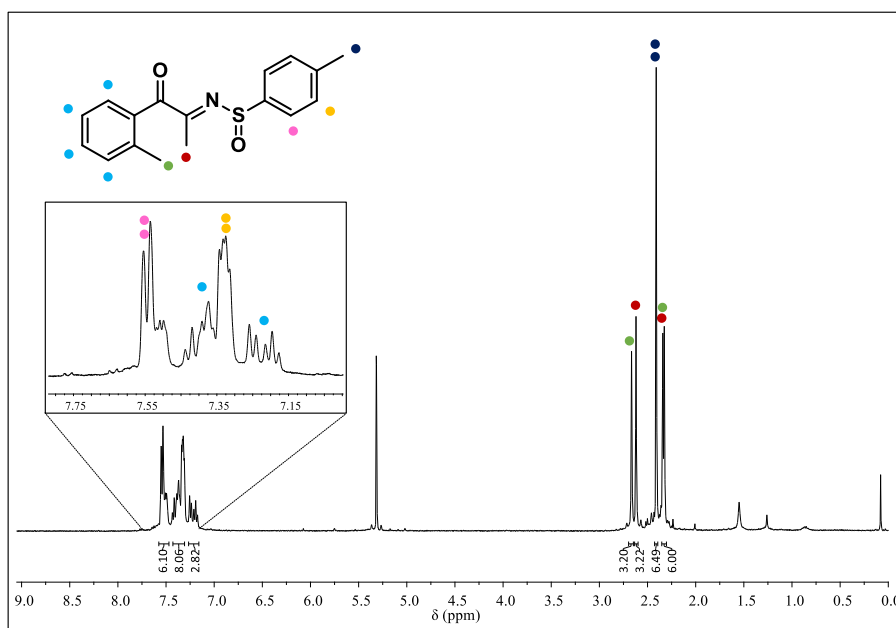
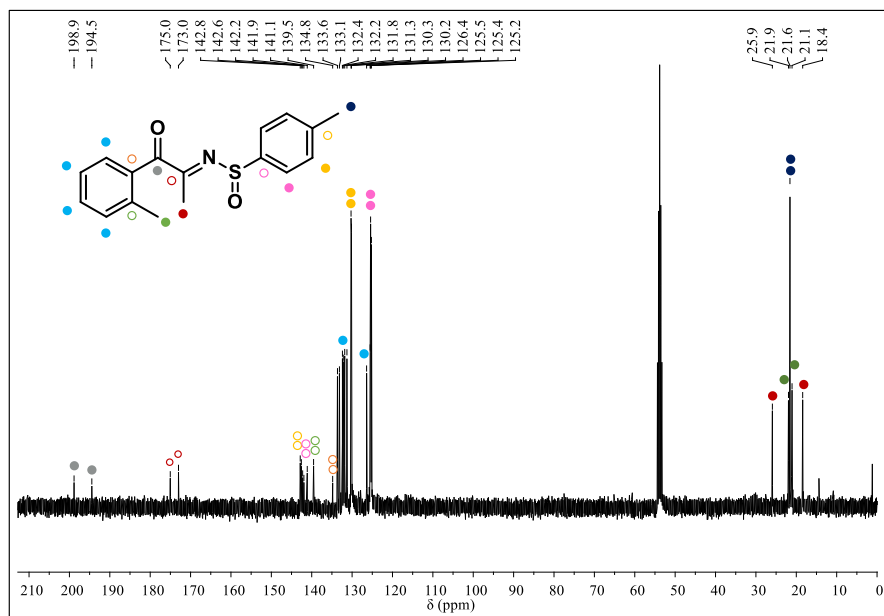
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **3a**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **3a**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **4a**.

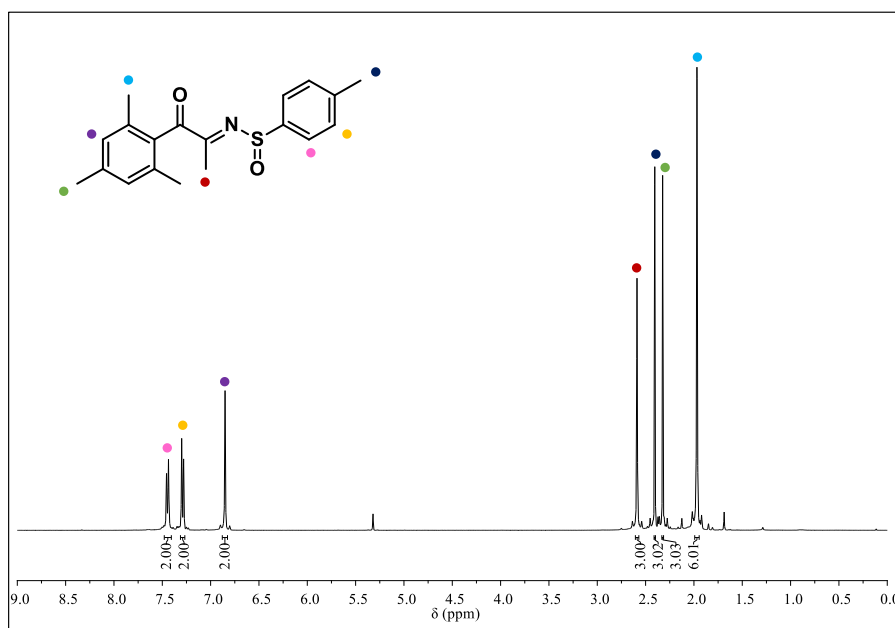


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **4a**.

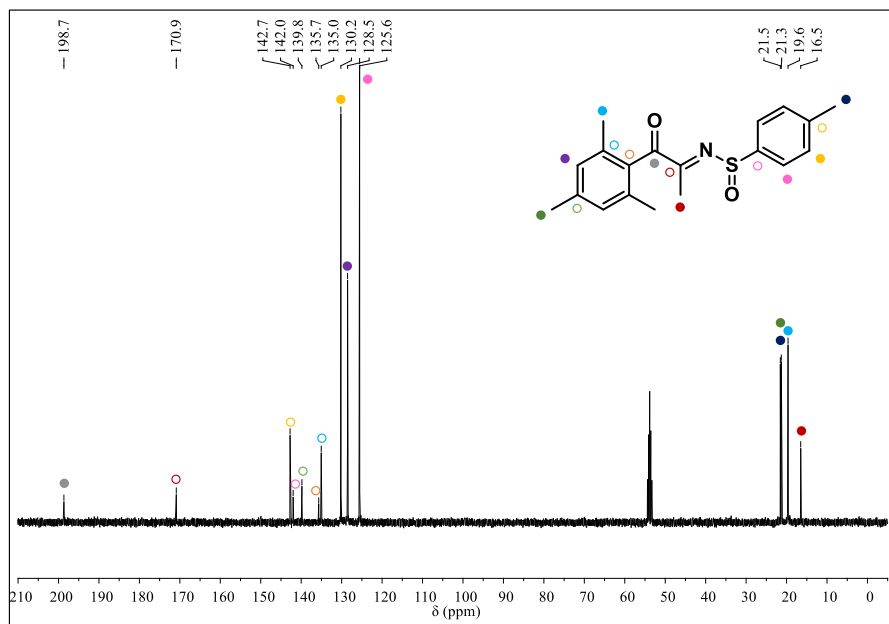


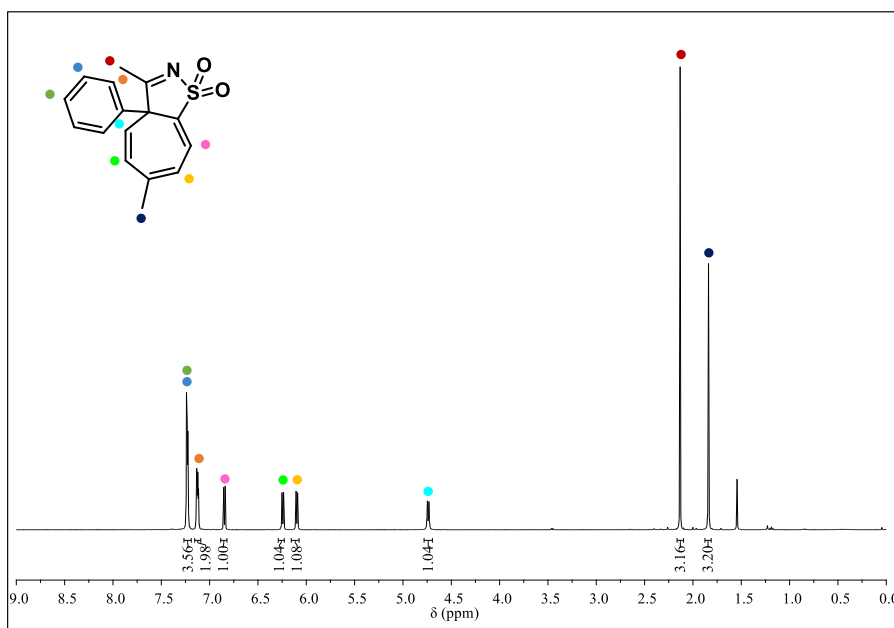
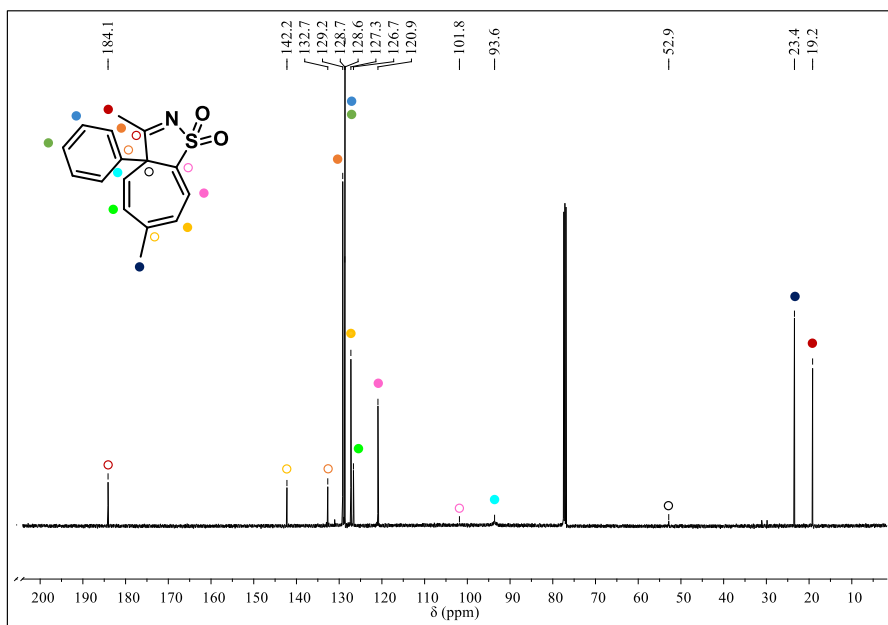
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **5a**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **5a**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **6a**.

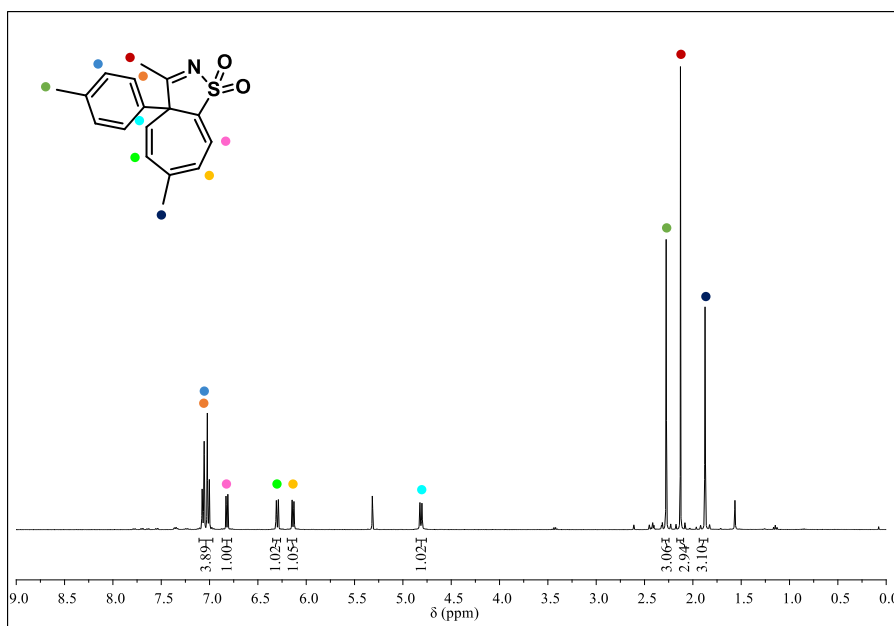


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **6a**.

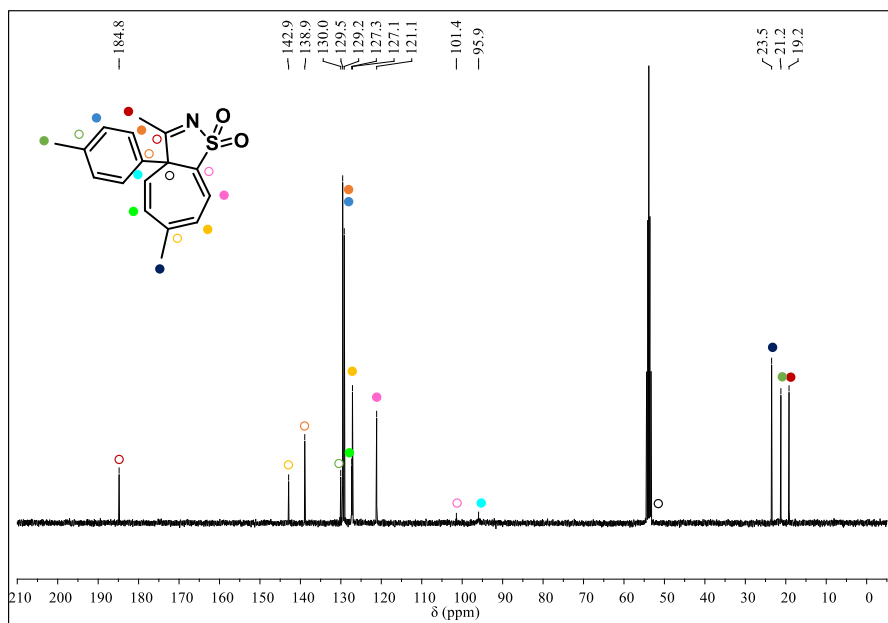


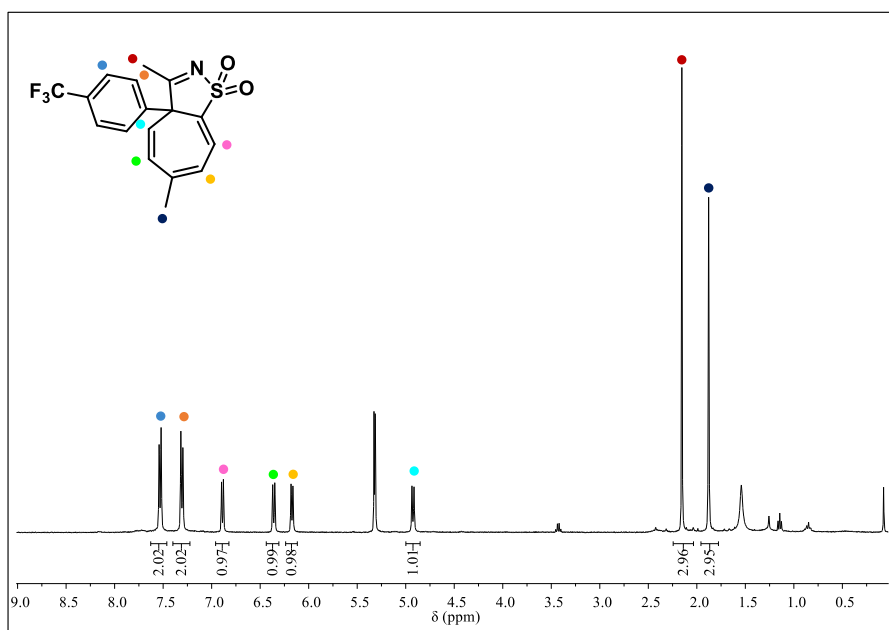
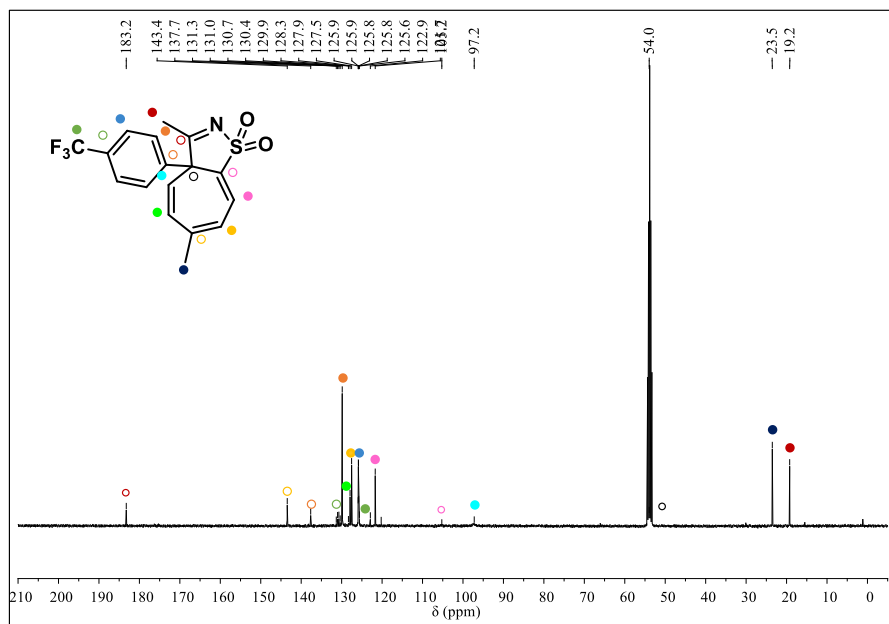
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) del producto **1b**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) del producto **1b**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **2b**.

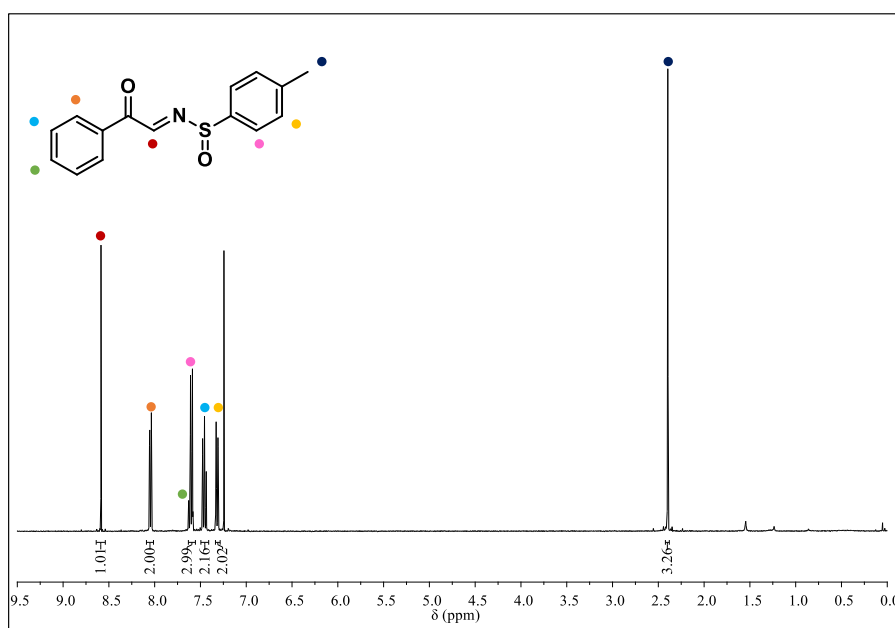


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **2b**.

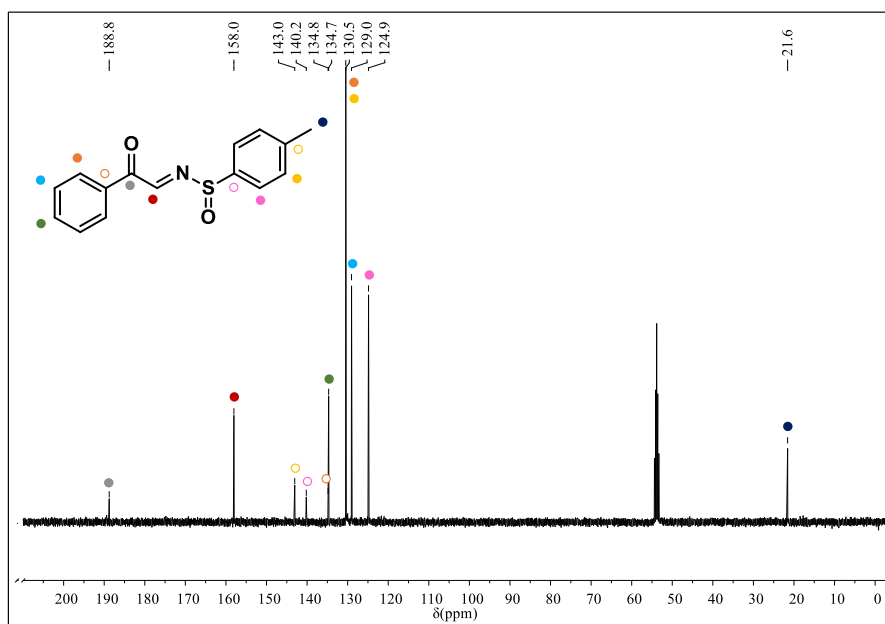


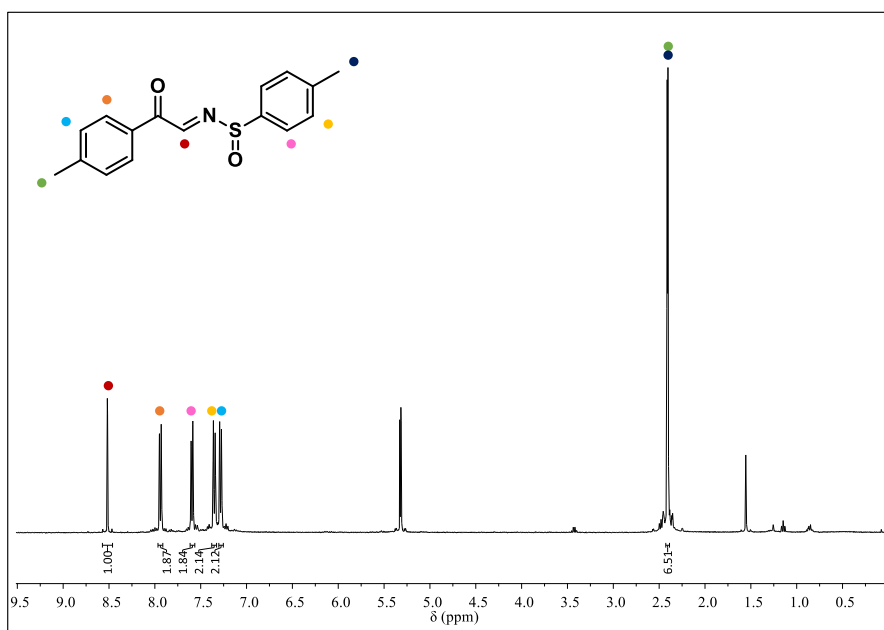
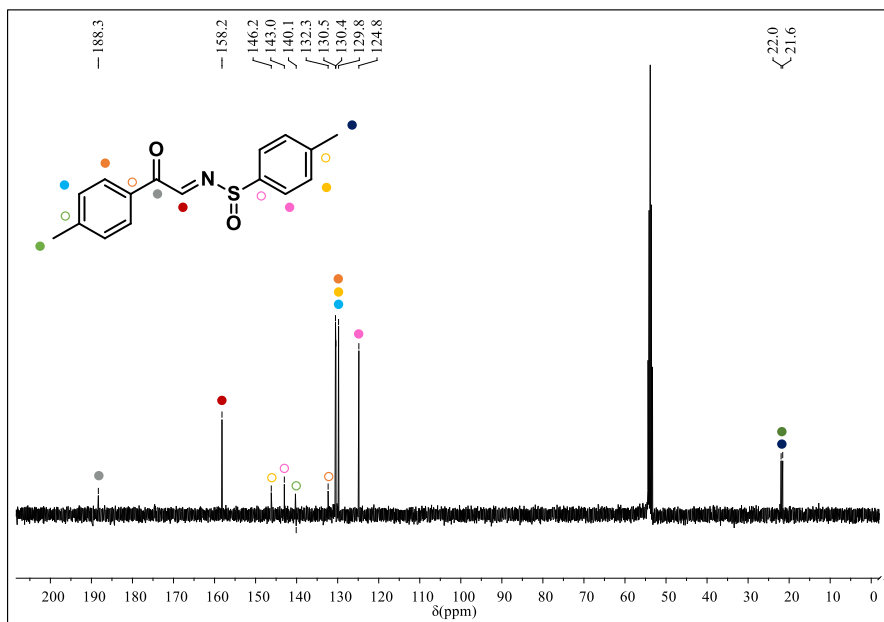
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **3b**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **3b**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **7a**.

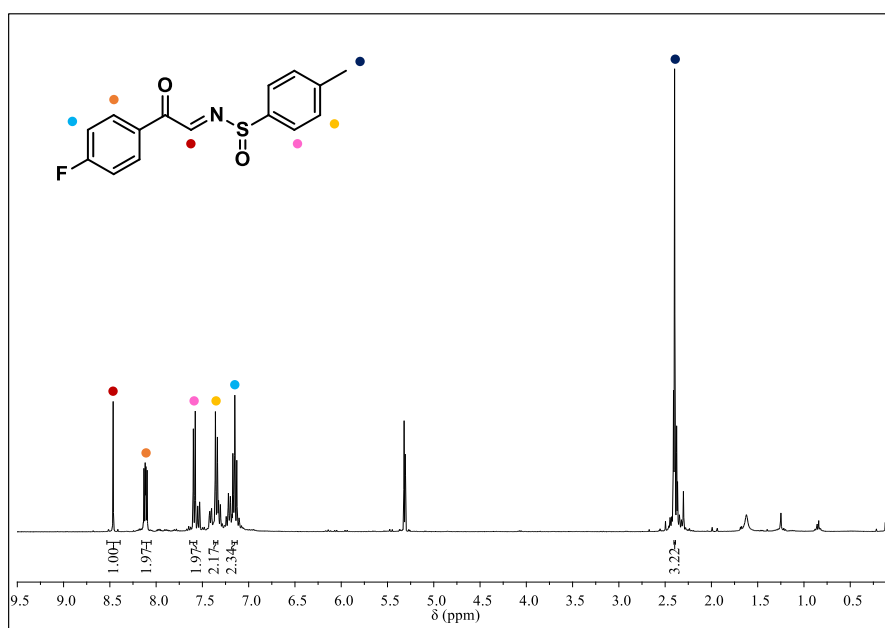


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **7a**.

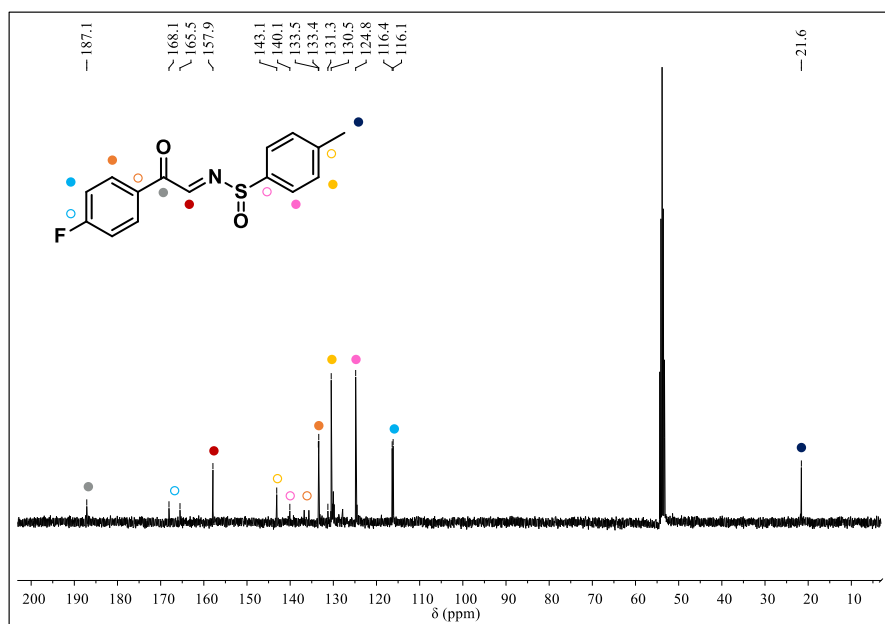


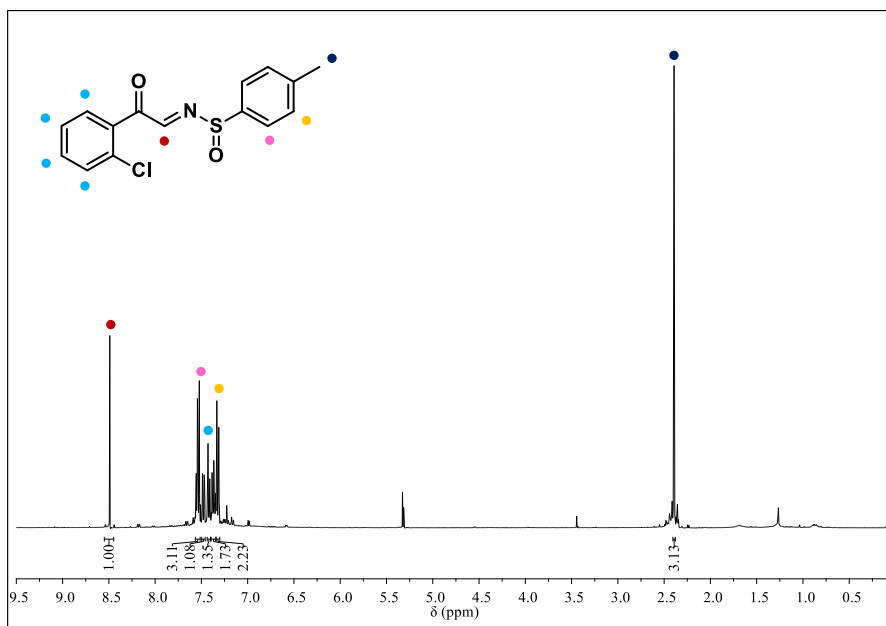
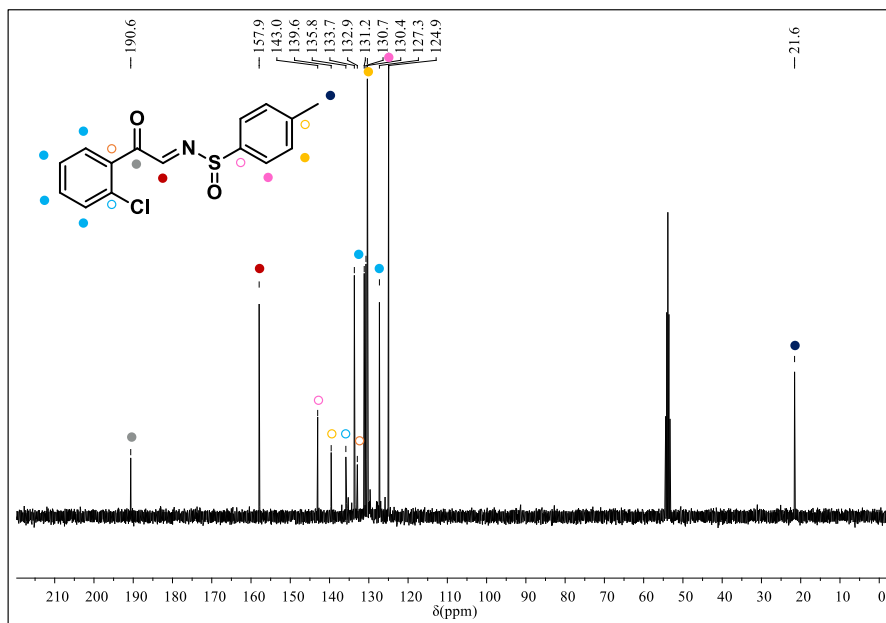
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **8a**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **8a**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **9a**.

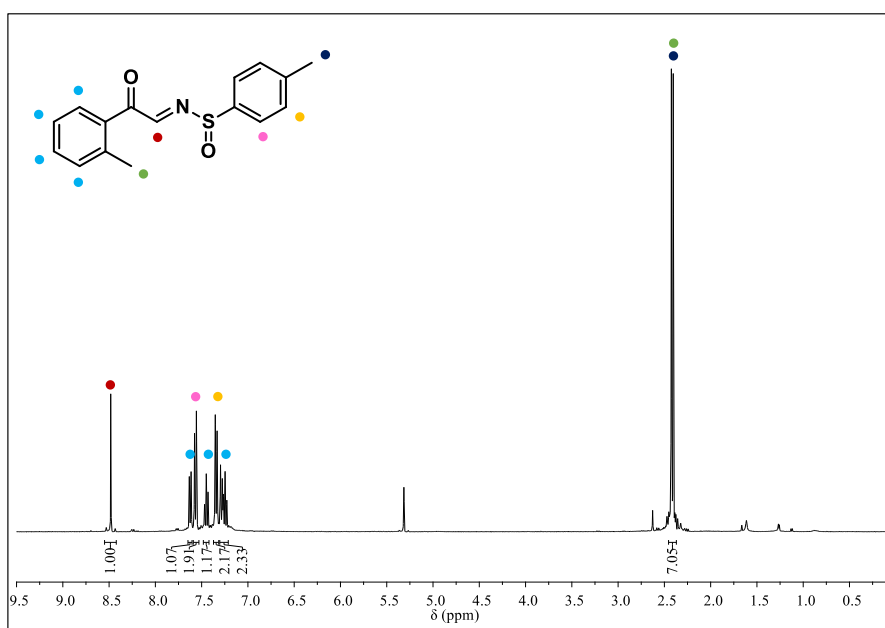


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **9a**.

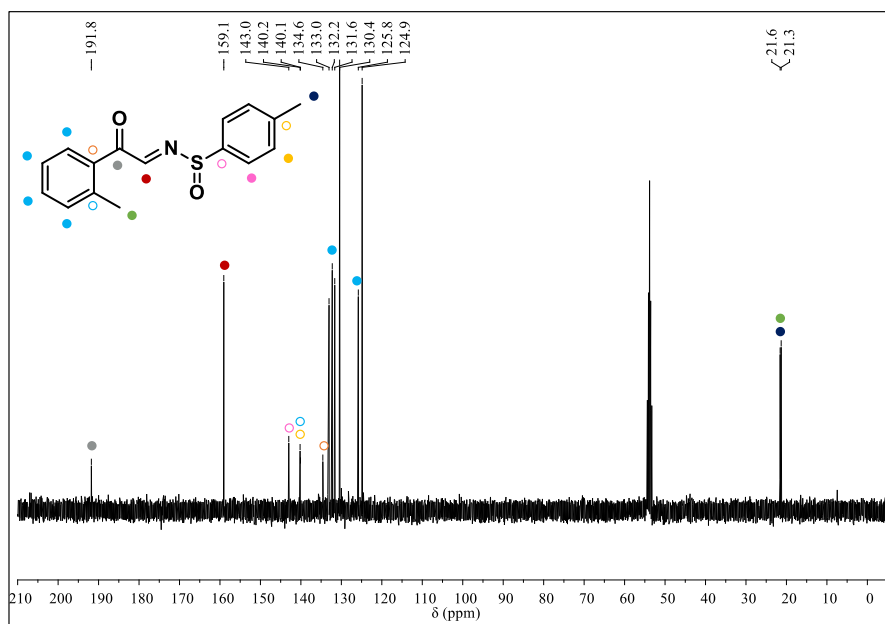


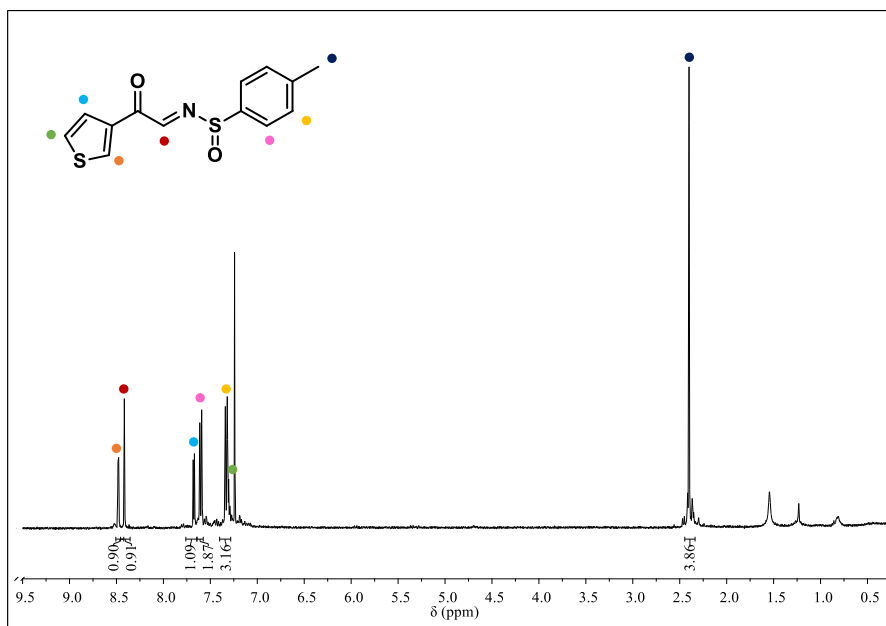
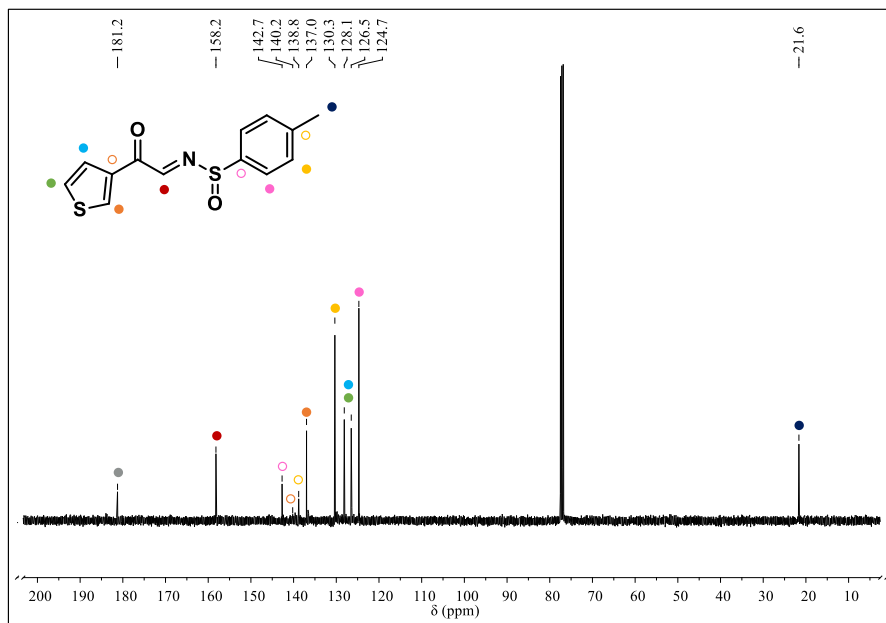
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **10a**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **10a**.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) del producto **11a**.

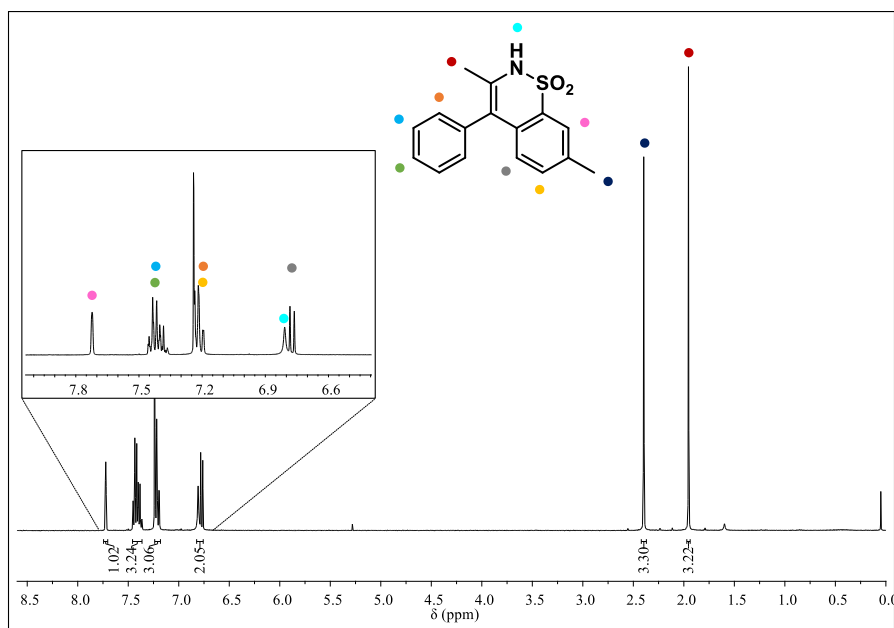


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) del producto **11a**.

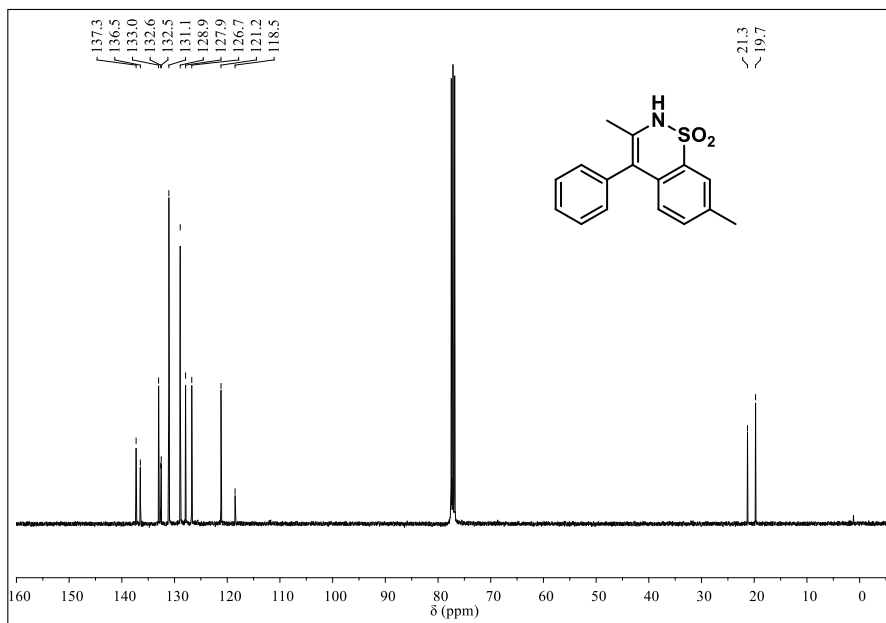


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto **12a**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) del producto **12a**.

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



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) del producto **1c**.



CHAPTER

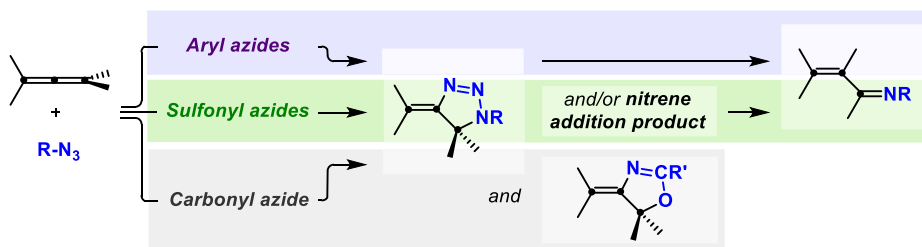
II

Nitrene Transfer to Allenes Catalyzed by Silver

Introduction

1.1 — Precedents in intermolecular nitrene transfer to allenes.

The first example of the modification of an allene unit by a nitrene unit transfer was reported in 1968 by Bleiholder and Shechter.¹⁰⁶ Their studies consisted of the reaction of several organic azides with tetramethylallene. They observed that the nature of the reaction products depended on the organic azide employed (Scheme 1).



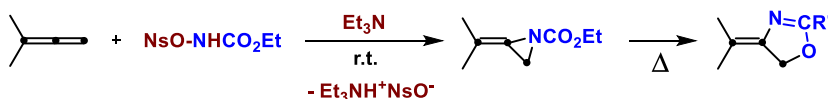
Scheme 1. Reaction of organic azides with tetramethylallene.

On one hand, aromatic azides led to the formation of methylene 1,2,3-triazoles by a 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Heating of the triazoles resulted on N₂ extrusion to give α,β -unsaturated iminic compounds. The behavior of sulfonyl azides was similar,

106. Bleiholder, R. F.; Schechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2131–2137.

but in this case only the iminic products were observed. On the other hand, ethylazido formate yielded the triazole and one additional reaction product, an oxazolidine. Thermal conversion of the triazole into the oxazolidine was proved not possible. However, the process was photolytically observed.

In 1975, Gilbert and co-workers employed a different strategy to generate the putative nitrene proposed by Bleiholder and Shechter in their reaction.¹⁰⁷ In this case, they carried out a base-catalyzed decomposition of *N*-(*p*-nitrobenzenesulfonyl)urethane in the presence of 1,1-dimethylallene (Scheme 2).⁵⁹ With this process taking place at room temperature, they were able to isolate methylene aziridines as the reaction product in low quantities, which confirmed the involvement of a nitrene that underwent an addition reaction to the allene double bond. Furthermore, thermolysis of the methylene aziridines resulted on the formation of oxazolidines, as previously hypothesised by Bleiholder and Shechter.



Scheme 2. Reaction of *N*-(*p*-nitrobenzenesulfonyl)urethane with 1,1-dimethylallene.
Ns = *p*-nitrobenzenesulfonyl group.

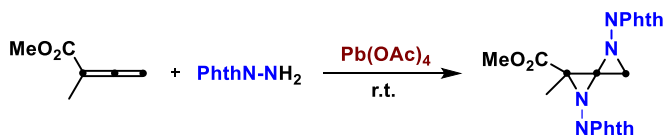
In the same year, Atkinson and Malpass reported the formation of 1,4-diazaspiro[2.2]pentanes by the addition of two phthalimido nitrene units to an allene fragment (Scheme 3). In this case, the nitrene was generated by *N*-aminophthalimide oxidation employing Pb(OAc)₄ as the oxidant.¹⁰⁸ Presumably, the *spiro* species are formed by a double aziridination process of the allene fragment. A similar reaction was further studied by Schomaker's group in the aziridination of methylene aziridines formed by a metal-catalyzed nitrene transfer reaction.¹⁰⁹ After

107. Bingham, E. M.; Gilbert, J. C. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 224–228.

108. Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Horwell, D. C.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C: Organic* **1970**, 576–582.

109. Rigoli, J. W.; Boralsky, L. A.; Hershberger, J. C.; Marston, D.; Meis, A. R.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2446–2455.

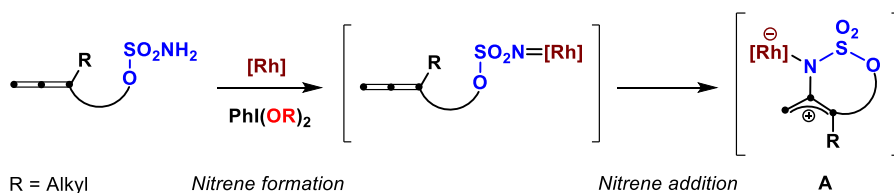
these precedents in the literature, no more examples of intermolecular nitrene transfer to allenes have been reported until the results obtained during this doctoral thesis.



Scheme 3. Reaction of *N*-aminophthalimide via *N*-phthalimido nitrene generation with 2-methylbuta-2,3-dienone.

1.2 — Precedents in intramolecular nitrene transfer to allenes.

Seminal works in intramolecular nitrene transfer to allenes were reported independently by Blakey and Robertson in 2010, both of them being rhodium-catalyzed reactions which involved the oxidation of allenyl sulfamates by hypervalent iodine reagents to generate the corresponding nitrene intermediates.^{110–112} Both authors proposed that the nitrene is added to the central carbon atom of the allene to form an amidoallyl cation **A** (Scheme 4).



Scheme 4. Proposed first steps in the rhodium-catalyzed intramolecular nitrene transfer reaction to allenes.

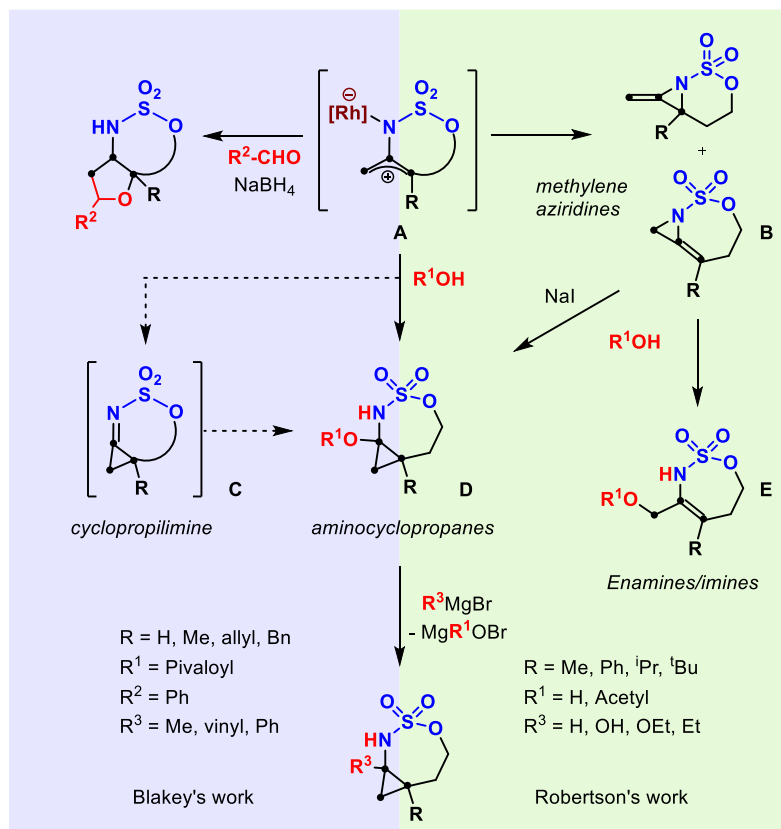
The amidoallyl cation (**A**) is expected to react forming the experimentally observed species, which are indicated in Scheme 5. On one hand, Blakey found that this amidoallyl cation could undergo an oxidative rearrangement to form a cyclopropylimine (**C**) for

110. Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2108–2109.

111. Stoll, A. H.; Blakey, S. B. *Chem. Sci.* **2010**, *2*, 112–116.

112. Feast, G. C.; Page, L. W.; Robertson, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2835–2837.

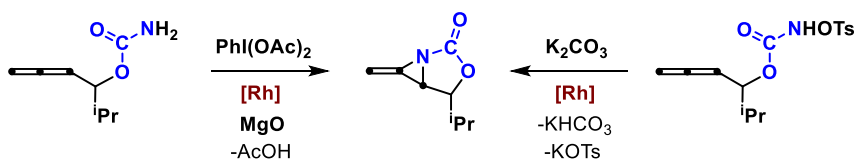
methyl, allyl or benzyl-substituted allenes, which would then react with carboxylic acids present in the reaction medium affording the corresponding aminocyclopropanes (**D**) derived from imine trapping.



Scheme 5. Main findings in Blakey's (left) and Robertson's (right) works.

On the other hand, Robertson found similar results, but he could also confirm the formation of methylene aziridines (**B**) corresponding to the formal addition of the nitrene to the double bonds of the *tert*-butyl-substituted allene derivative, along with other enamines and their tautomeric iminic products (**E**) that presumably result from ring-opening reactions of the methylene aziridines induced by acetate anion (Scheme 5). Furthermore, Robertson observed that the rearrangement of the methylene aziridines into the aminocyclopropanes was possible in the presence of NaI, proposing the participation of cyclopropylimines in this reaction.

In 2010, Robertson investigated the nitrene transfer to an allenyl carbamate instead of previously employed sulfamates (Scheme 6, left),¹¹³ and he described the formation of the corresponding methylene aziridine. Interestingly, the carbamoyl methylene aziridine obtained was stable enough to be isolated, without the presence of bulky groups in the allene fragment being needed. In this same work, attention was also directed towards *N*-tosyloxy allenyl carbamates as the nitrene precursor to avoid the formation of acetic acid in the reaction medium (Scheme 6, right).²⁸ In this case, employing a rhodium catalyst and a base to generate the metal-nitrene, bicyclic methylene aziridines were formed from several allenes, although in low yields.



Scheme 6. Intramolecular nitrene transfer to allenes employing carbamates (left) and *N*-tosyloxycarbamates (right) as nitrene precursors reported by Robertson.

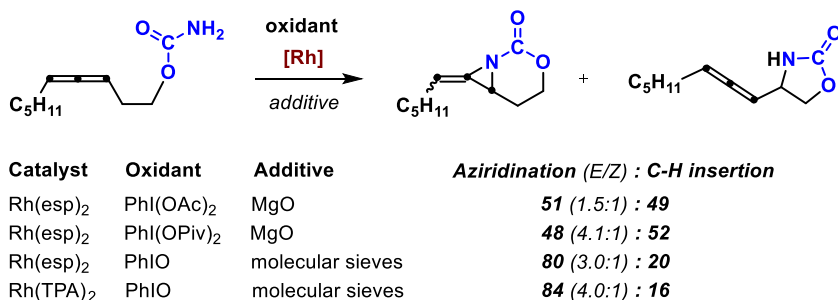
Only one year later, Schomaker disclosed the use of *N*-tosyloxycarbamates, carbamates and sulfamates in the intermolecular nitrene transfer to allenes.^{114,115} Similar low yields were found with the use of *N*-tosyloxycarbamates. However, several methylene aziridines were obtained from the corresponding carbamates employing $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, demonstrating that the carbamoyl methylene aziridines were stable enough in the presence of acetic acid, not experiencing ring opening reactions. In this case, both *Z* and *E* methylene aziridine isomers were formed, together with the allenic C-H insertion product, with selectivities being dependent on the oxidant reagent, rhodium catalyst and the substrate employed (Scheme 7). Later, aziridination of the methylene aziridines obtained by this methodology was carried out employing

113. Robertson, J.; Feast, G. C.; White, L. V.; Steadman, V. A.; Claridge, T. D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3060–3063.

114. Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1924–1927.

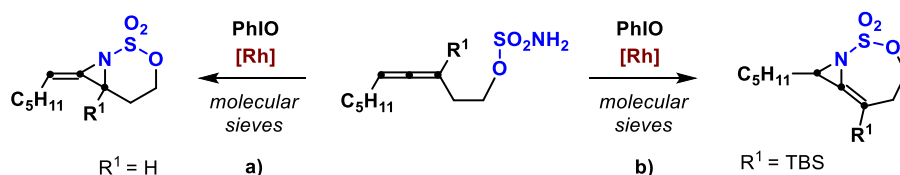
115. Grigg, R. D.; Schomaker, J. M.; Timokhin, V. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4318–4326.

N-aminophthalimide and PhIO as the oxidant, obtaining diazaspino[2.2]pentanes in analogy to Atkinson and Malpass work (Scheme 3).¹¹⁶



Scheme 7. Aziridination of allenyl carbamates with rhodium catalysts.

In 2012, Schomaker reported that isolation of methylene aziridines from allenyl sulfamates was possible for other substrates apart from the highly hindered *tert*-butyl-derivative if acetic acid was not present in the reaction medium, changing the oxidant from PhI(OAc)₂ to PhIO and removing the water that was formed with the addition of molecular sieves (Scheme 8a).¹¹⁷ Furthermore, improvements in the regioselectivity were made to generate only one of the two possible methylene aziridines, the exocyclic one, with complete diastereoselectivity towards the *E* methylene aziridine being observed.



Scheme 8. Chemo- regio and diastereoselective intramolecular nitrene transfer to allenyl sulfamates reported by Schomaker. a) towards exocyclic methylene aziridine b) towards endocyclic methylene aziridine. TBS = *tert*-butyldimethylsilyl ether group.

116. Weatherly, C. D.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1704–1707.

117. Adams, C. S.; Boralsky, L. A.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10807–10810.

Years later, Schomaker showed that it was possible to change the regioselectivity of this reaction towards the endocyclic methylene aziridine placing a bulky silyl ether group in the R¹ position (Scheme 8b).¹¹⁸

However, the selectivities observed for allenyl carbamates were still poor using rhodium (Scheme 7), which led Schomaker's group to look for other alternative metals. The problem was finally solved by the use of silver-based catalysts, which proved to be more active and selective towards the addition of the nitrene to the allene C-C double bond of allenyl carbamates to generate the exocyclic methylene aziridines.^{119,120} The selective generation of exocyclic carbamoyl methylene aziridines enabled coupling this methodology with carbene transfer reactions to obtain methylene azetidines by [3+1] ring expansions.¹²¹

1.3 — Synthesis of 2-methylene aziridines.

2-Methylene aziridines are unsaturated three-membered rings containing nitrogen and a methyldiene group in α position. In a more general definition, they can be referred to any aziridine with an α carbon forming an exocyclic C=C double bond, and thus they can be also named as alkylidene aziridines. Methylene aziridines are important building blocks in organic synthesis, since they can be transformed into a vast number of compounds such as hydantoins,¹²² stereotriads,¹¹⁷ azetidines,¹²¹ or pyridinylpyrroles,¹²³ among others.

The first methylene aziridine was prepared by Pollard and Parcell in 1951 by the reaction of *N*-(2-bromoallyl)ethylamine with sodium amide in liquid ammonia

118. Burke, E. G.; Schomaker, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12097–12101.

119. Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Vo, B. T.; Neale, S.; Meis, A. R.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 290–293.

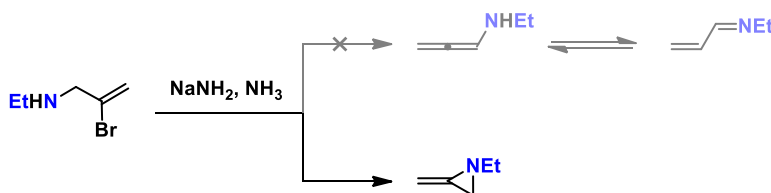
120. Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238–17241.

121. Schmid, S. C.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12229–12233.

122. Montagne, C.; Shiers, J. J.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9207–9209.

123. Siriwardana, A. I.; Kathriarachchi, K. K. A. D. S.; Nakamura, I.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13898–13899.

(Scheme 9).¹²⁴ However, the interpretation of the IR spectrum of the isolated product led to the wrong conclusion that *N*-ethyl alkenylideneamine was formed. In 1956, the correct structure of this reaction product, 1-ethyl-2-methylene aziridine, was proposed by Ettlinger and Kennedy,¹²⁵ with Bottini and Roberts confirming these findings by NMR spectroscopy later the same year.¹²⁶



Scheme 9. Synthesis of the first methylene aziridine. Top: initial report by Pollard and Parcell. Bottom: correct assignment by Ettlinger and Kennedy.

In 1962, tritium-labeled experiments carried out by Bottini and Olsen led to the conclusion that the reaction mechanism involved aziridinyl anions *via* enallenes.¹²⁷ This proposal was accepted until 2006, when Shipman and co-workers reported its inconsistency with the stereo-specificity observed when *E* or *Z* starting materials were employed. This led to the proposal of a new mechanism for the ring closure consisting on a nucleophilic substitution at the vinylic carbon.¹²⁸

Despite the original synthesis being found 70 years ago, base-catalyzed ring closure of *N*-(2-bromoallyl)alkylamines still constitutes a practical route for the synthesis of methylene aziridines (Scheme 10a).¹²⁹ However, it is worth mentioning that one major drawback for the synthesis of methylene aziridines by this methodology is the reaction incompatibility with electron-withdrawing groups located at the nitrogen atom. This is due to E₂ elimination of HBr from the starting material under reaction conditions.¹³⁰

124. Pollard, C. B.; Parcell, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2925–2927.

125. Ettlinger, M. G.; Kennedy, F. *Chemistry & Industry* **1956**, 166–167.

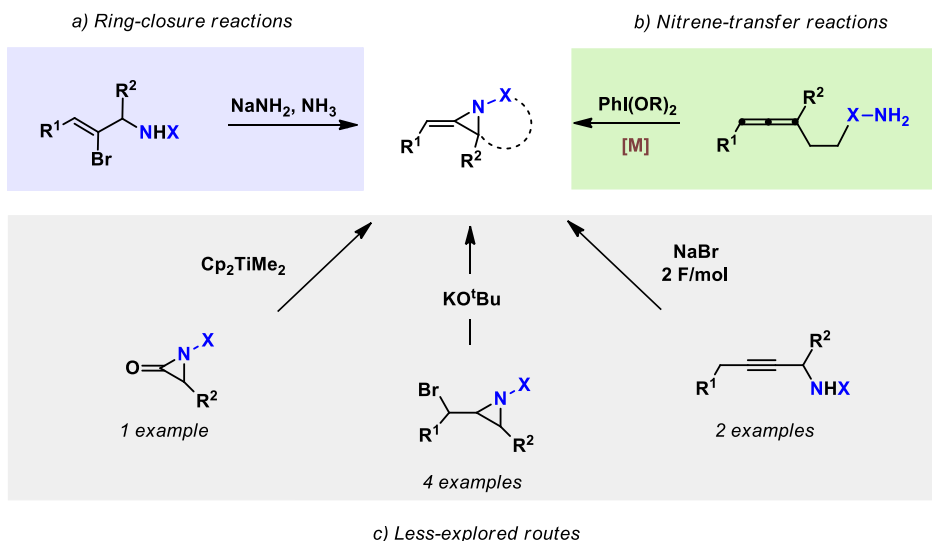
126. Bottini, A. T.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1462–1464.

127. Bottini, A. T.; Olsen, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 195–199.

128. Shiers, J. J.; Shipman, M.; Hayes, J. F.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6868–6869.

129. Tehrani, K. A.; De Kimpe, N. *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 854–877.

130. Shipman, M. *Synlett* **2006**, 2006, 3205–3217.



Scheme 10. Synthesis of methylene aziridines.

In 1975, the first example of methylene aziridine synthesis by nitrene transfer to an allene was reported by Gilbert and co-workers (Scheme 2),¹⁰⁷ as previously discussed in *Section 1.1*. Later contributions from Robertson and Schomaker's group have propelled this methodology towards the synthesis of methylene aziridines (Scheme 10b),^{112–121,131} and today nitrene transfer constitutes a good alternative to traditional base-catalyzed ring closure reactions. Since electron withdrawing groups are generally located at nitrogen for nitrene-formation purposes, to date this methodology is the most suitable for the generation of methylene aziridines bearing electron withdrawing groups at nitrogen.

Despite the previously described methodologies constituting the most employed routes towards methylene aziridines, other less-general procedures have also been described (Scheme 10c).^{132–134}

131. Corbin, J. R.; Ketelboeter, D. R.; Fernández, I.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5568–5573.

132. Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Tsuji, M.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5023–5027.

133. De Kimpe, N.; De Smaele, D.; Sakonyi, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2448–2452.

134. Tehrani, K. A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1975–1978.

1.4 — Synthesis of azetidimines.

Azetidimines are nitrogen-containing four-membered rings which present a group -N-C=N- in their skeleton (Figure 1). They can be seen as the totally nitrogenated analogs of β -lactams (or azetidinones), which are biologically relevant due to their presence in a vast number of antibiotics. These are known as β -lactam antibiotics and constitute one the most commonly prescribed drugs worldwide, which contains penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams.¹³⁵ Surprisingly, only one (and recent) example regarding the antibiotic activity of azetidinimides can be found in the literature, despite antimicrobial resistance towards traditional antibiotics being a worrisome situation.¹³⁶

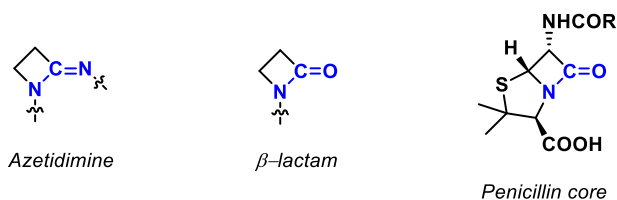


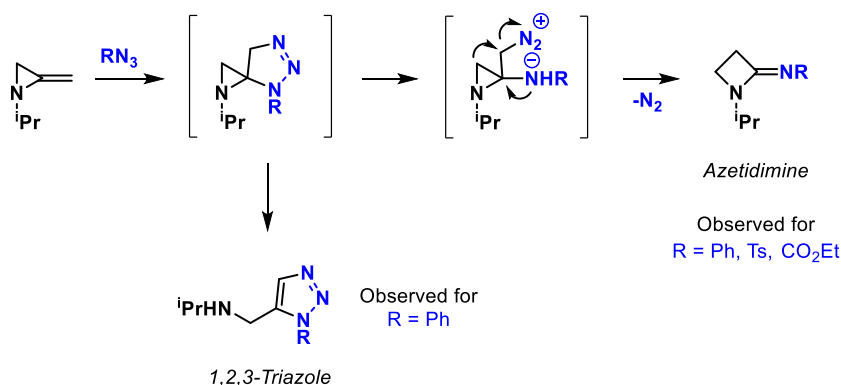
Figure 1. Structural similarities between azetidimines and β -lactams.

The first azetidimine was reported in 1975 by Crandall, as the result of the reaction of *N*-isopropylallenimine and several organic azides (Scheme 11).¹³⁷ The azetidimine is hypothesized to be generated after the formation of a triazoline by a cycloaddition reaction. This triazoline would then rearrange with N₂ extrusion, providing the observed azetidimine. Despite the formation of a 1,2,3-triazole also being detected for phenylazide, the reaction could be directed towards the formation of the azetidimine employing electron-poor azides. Years later, the same reactivity was observed by De Kimpe for a larger number of methylene aziridines.¹³³

135. Kong, K.-F.; Schneper, L.; Mathee, K. *Apmis* **2010**, *118*, 1–36.

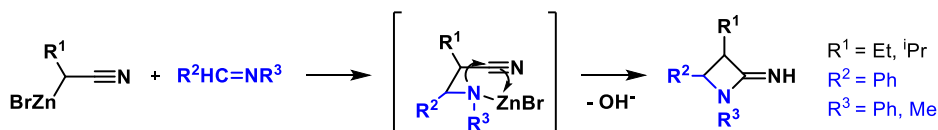
136. Romero, E.; Oueslati, S.; Benchekroun, M.; D'Hollander, A.; Ventre, S.; Vijayakumar, K.; Minard, C.; Exilie, C.; Tlili, L.; Retaillieu, P.; Zavala, A.; Elisée, E.; Selwa, E.; Nguyen, L.; Pruvost, A.; Naas, T.; Iorga, B.; Dodd, R.; Cariou, K. **2020**.

137. Crandall, J. K.; Crawley, L. C.; Komin, J. B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2045–2047.



Scheme 11. Synthesis of the first azetidimine reported by Crandall.

En 1977, Gaudemar *et al.* proved that organozinc reagents of α -bromonitriles could react with Schiff bases to afford the corresponding azetidimines (Scheme 12).¹³⁸ In this case, the reaction is expected to involve an addition of the organozinc reagent to the C=N double bond, followed by a cyclization. Hydrolysis in basic media provided the desired azetidimine. Years later, Viteva reported the intramolecular stereo-controlled cyclization of anti- β -aminonitriles, which can be seen as the protonated intermediates proposed by Gaudemar, to yield *trans*-azetidin-2-imines.¹³⁹



Scheme 12. Synthesis of azetidimines reported by Gaudemar.

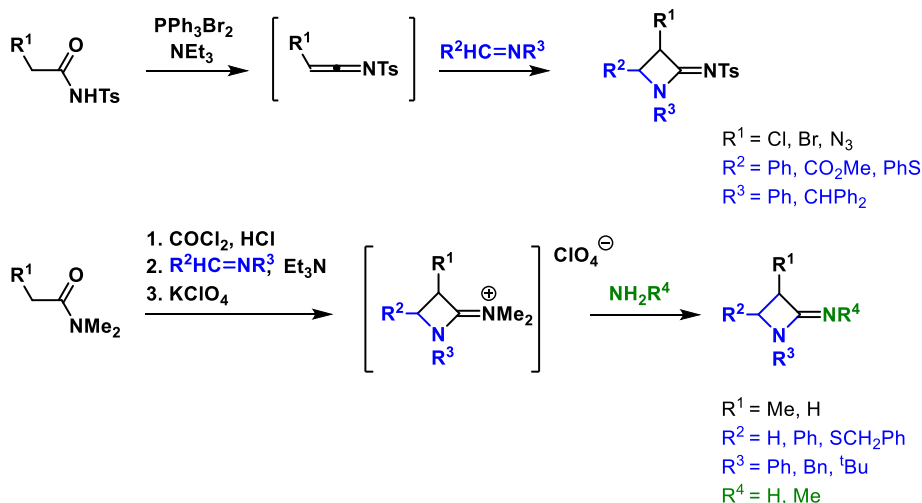
In 1980, Ghosez reported a new method for the synthesis of *N*-tosyl substituted azetidimines based on the formation of a ketenimine from the corresponding acylsulfonamide, followed by a [2+2] cycloaddition reaction (Scheme 13, top).¹⁴⁰ Later, the same group reported that azetinidin-2-iminium salts, readily available from tertiary

138. Goasdoue, N.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, 9–21.

139. Gospodova, T.; Rashkova, J. R.; Viteva, L. Z. *Bulg. Chem. Commun.* **2008**, 40, 568–571.

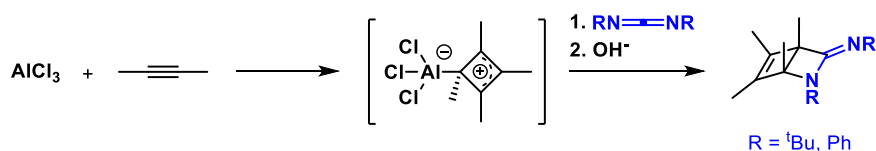
140. Van Camp, A.; Goossens, D.; Moya-Portuguez, M.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3081–3084.

amides, could be converted into their azetidimine derivatives upon reaction with a primary amine (Scheme 13, bottom).¹⁴¹



Scheme 13. Synthesis of azetidimines reported by Ghosez.

In 1982, Hogeveen described the synthesis of several strained heterobicycles (Scheme 14).¹⁴² He proved that aluminum halides σ complexes of cyclobutadienes, generated from the aluminum salt and the corresponding alkyne, could react with carbodiimides to yield the azetidimines.



Scheme 14. Synthesis of azetidimines reported by Hogeveen.

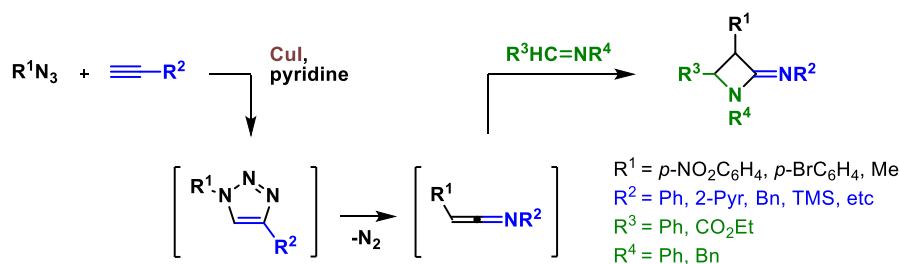
No new syntheses were developed for more than two decades, until in 2005 Veith and co-workers proved that azetidimines could be accessed by a 1,4-addition reaction

141. Marchand-Brynaert, J.; Moya-Portuguez, M.; Huber, I.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 818–819.

142. Hogeveen, H.; Kingma, R. F.; Kok, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1909–1915.

of chelated enolates and nitroalkenes.¹⁴³

Only one year later, the first catalytic system for the synthesis of azetidimines was reported by Fokin (Scheme 15).¹⁴⁴ The reaction is supposed to start with a copper-catalyzed cycloaddition between the alkyne and the azide providing a triazole which, upon N₂ extrusion, rearranges into a ketenimine. Then, the ketenimine can add to a Schiff base to generate the azetidimine.



Scheme 15. Synthesis of azetidimines by a copper-catalyzed three components reaction reported by Fokin.

This methodology has been additionally employed by other groups to generate borylated azetidimines, allow the introduction of the azetidimine skeleton into ferrocene units or carry out cross-coupling reactions.^{145–147} Latest examples employing copper include the diastereo- and enantioselective version of this catalytic system.¹⁴⁸

Regarding organic syntheses, a recent example of azetidimine formation was reported in 2017 by Dodd and Cariou, who have found that ketenimines can be generated employing ynamides as starting materials.¹⁴⁹ In 2019 a similar strategy has

143. Mendler, B.; Kasmaier, U.; Huch, V.; Veith, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2643–2646.

144. Whiting, M.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3157–3161.

145. Kaldas, S. J.; O’Keefe, K. T. V.; Mendoza-Sanchez, R.; Yudin, A. K. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 9711–9715.

146. Gouthaman, S.; Shanmugam, P.; Mandal, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3007–3010.

147. Xing, Y.; Zhao, H.; Shang, Q.; Wang, J.; Lu, P.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2668–2671.

148. Guo, S.; Dong, P.; Chen, Y.; Feng, X.; Liu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 16852–16856.

149. Romero, E.; Minard, C.; Benckroun, M.; Ventre, S.; Retailleau, P.; Dodd, R. H.; Cariou, K. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12991–12994.

been followed by Wang, employing difluoroketenimine for the synthesis of α,α -difluoro-azetidinimines.¹⁵⁰

150. Zhang, R.; Zhang, Z.; Zhou, Q.; Yu, L.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 5744–5748.

Goals

This *Chapter* focuses on the development of a methodology for the functionalization of allenes by an intermolecular metal-catalyzed nitrene transfer process, which remains unreported to date.

Results and Discussion

3.1 — Nitrene transfer to phenylallene.

We started the studies concerning nitrene transfer to allenes employing phenylallene as a model substrate, since the presence of the phenyl ring vicinal to the double bonds of the allene fragment should increase the nucleophilic character of this molecule. Regarding the catalyst, we selected two of the most active complexes in our group towards nitrene transfer to unsaturated substrates, the $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ and $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ complexes.^{49,53,54}

The experimental methodology consisted of dissolving the catalyst in rigorously dry DCM and adding the allene. Then, the nitrene precursor $\text{PhI}=\text{NTs}$ was added in one portion. The mixture was stirred at room temperature until no solid $\text{PhI}=\text{NTs}$ in suspension was observed, and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was analyzed by ^1H NMR showing the formation, for both the copper- and silver-based systems, of at least one product. The ^1H NMR spectrum of the reaction crude, when the latter is employed, is shown in Figure 2.

The most noteworthy feature is the existence of an ABX system (5.31, 3.73 and 3.30 ppm) that indicates a remarkable modification in the 3H pattern of the starting material. It is important to note that the multiplicity and chemical shifts of this spin

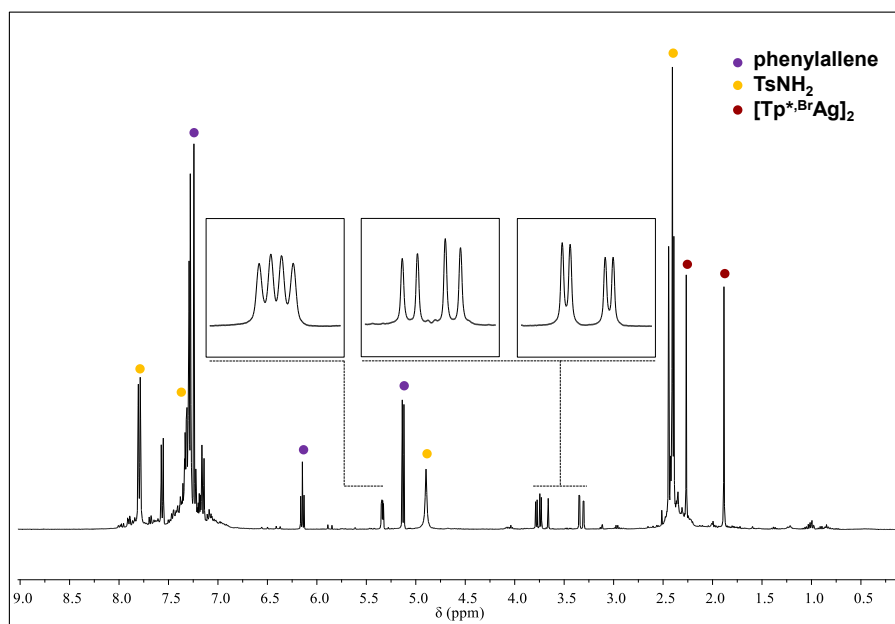


Figure 2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the reaction between phenylallene and $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$.

system are not the ones expected for a methylene aziridine.¹⁵¹ Only the aziridination product of the external allene double bond could present similar chemical shifts, but a quick comparison with the ^1H NMR spectrum of the *N*-tosyl aziridine derived from styrene shows that the geminal protons of the CH_2 group in the heterocycle are not coupled.¹³ This behavior seems general for related aziridines, which discourages the hypothesis of a methylene aziridine as a product. On the other hand, the formation of a cyclopropane is not possible since $\text{PhI}=\text{NTs}$ does not generate nucleophilic subproducts able to add to the proposed cyclopropylimine intermediate, in difference with hypervalent iodine reagents of the general formula $\text{PhI}(\text{OR})_2$ used as oxidizing reagents in related intramolecular studies.^{110–112} These facts rule out both possibilities described in the literature as products of metal-catalyzed intramolecular nitrene transfer to allenes.

151. Montagne, C.; Prévost, N.; Shiers, J. J.; Prié, G.; Rahman, S.; Hayes, J. F.; Shipman, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8447–8457.

Furthermore, two nonequivalent signals at characteristic chemical shifts of the tosyl group are present, which can be clearly distinguished in the aliphatic region (around 2.4 ppm).

It is also worth mentioning the existence of a singlet at 3.66 ppm which is observed with reproducibility in the reaction outcome. This peak is not present in control experiments, however, its identification has not been possible due to the absence of any other signal which can be correlated with.

The product was purified by column chromatography employing a mixture of ethyl acetate and petroleum ether in a 1:1 volumetric ratio. The NMR spectra of the pure compound was consistent with that observed for the reaction crude. However, its structural elucidation remained elusive until single crystals were grown from Et₂O solutions by slow evaporation at room temperature. X-ray experiments confirmed the formation of the compound (*E*)-4-methyl-*N*-(4-phenyl-1-tosylazetidin-2-ylidene) benzenesulfonamide (**1**, Figure 3).

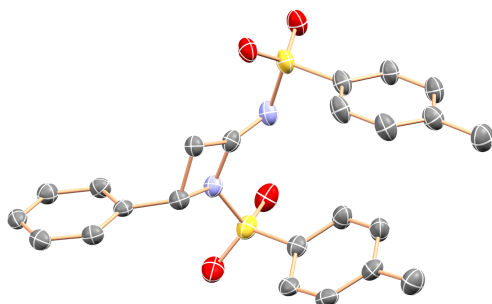
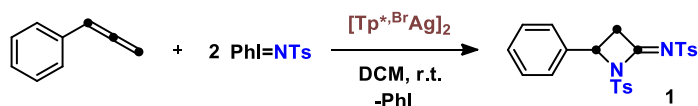


Figure 3. ORTEP diagram of the molecular structure of **1**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

We can conclude that the nitrene transfer reaction to phenylallene has afforded a nitrogen-containing four membered ring, known as an azetidine. However, taking into account the imine functionality next to the amino group, the product can also be seen as a nitrogenated analog of a β -lactam (Scheme 16), also known as an azetidimine. This transformation takes places in a 45% yield using the silver catalyst and 35% when the copper catalyst is employed, under reaction conditions specified in Section 3.2.1.



Scheme 16. Reaction between phenylallene and $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

To conclude the characterization of azetidimine **1**, a set of mono- and bi-dimensional NMR experiments were carried out. The existence of the ABX system in the ^1H NMR spectrum (Figure 4) is explained due to the presence of a stereogenic CH center next to a CH_2 group. In addition, two sets of signals for tosyl groups can be observed both in the aliphatic (≈ 2.4 ppm) and aromatic regions. The $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **1** is consistent with the proposed product, presenting a resonance at 165.1 ppm, a chemical shift typical of iminic carbons. Complete characterization, which includes all the spectroscopic data of **1** and its elemental analysis, can be consulted in Section 4.4.1.

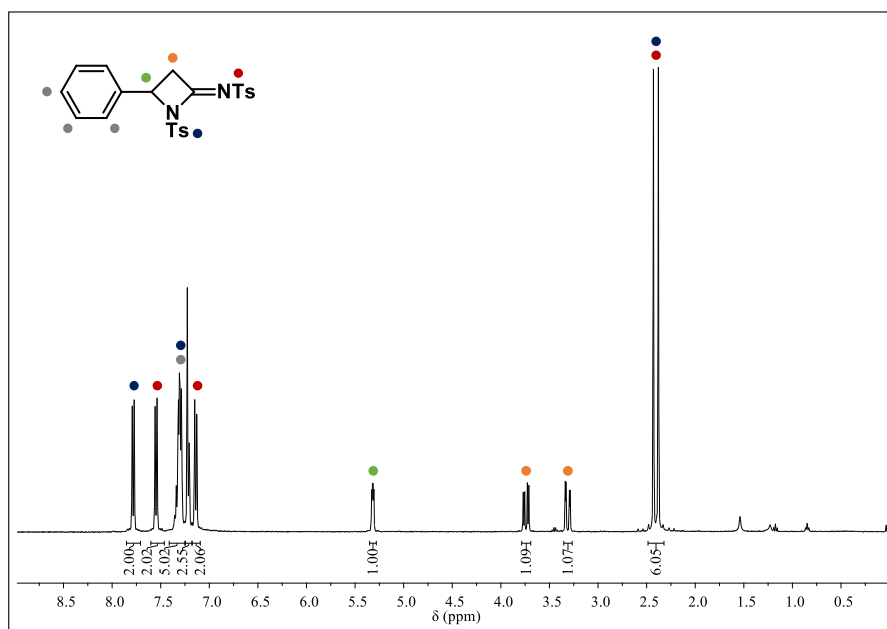


Figure 4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of **1**.

3.2 — Optimization of the catalytic reaction.

3.2.1 — Scope of metallic sources.

After this new finding, we studied the catalytic behaviour of other metallic sources containing Cu-, Ag-, and Au-complexes with NHC and Tp^x ligands. We also selected $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ because of its reported high catalytic activity in the intramolecular nitrene transfer reaction to allenes.^{110,112,114–121,152} The results are shown in Figure 5.

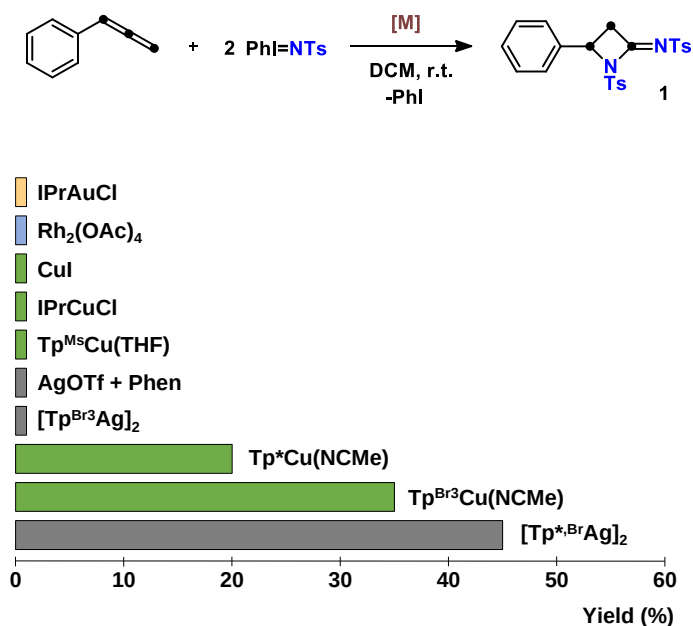


Figure 5. Results obtained in the nitrene transfer reaction to phenylallene from $\text{PhI}=\text{NTs}$ mediated by different metallic sources. Reactions carried out at room temperature with 0.01 mmol of the corresponding catalyst, 20 equiv of $\text{PhI}=\text{NTs}$ and 200 equiv of phenylallene in 6 mL of DCM. Reaction time: 2 h. b) Yields determined by NMR using TMB as internal standard. TsNH_2 was detected as the subproduct of $\text{PhI}=\text{NTs}$ not converted in azetidimine **1**.

Among copper-based catalysts, CuI and IPrCuCl did not show any catalytic activity,

152. Eshon, J.; Nicastrì, K. A.; Schmid, S. C.; Raskopf, W. T.; Guzei, I. A.; Fernández, I.; Schomaker, J. M. *Nature Commun.* **2020**, *11*, 1–8.

with the product being not observed or within the detection limit of NMR spectroscopy. Similar results were obtained for IPrAuCl or $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, with the latter bringing to light the more challenging character of the intermolecular version of this reaction. The same conclusion can be drawn after using a 1:1 mixture of 1,10-phenanthroline and AgOTf , which is reported to stand out as a specially active *in situ* generated catalyst for amination of allenes carried out by Schomaker and co-workers.¹¹⁹

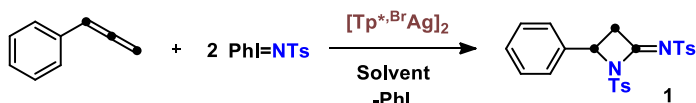
When Tp^xM complexes were tested as catalysts, a trend was observed for their catalytic activity according to the steric hindrance and electronic properties provided by the ligand: no product was detected for the complex $\text{Tp}^{\text{Ms}}\text{Cu}(\text{THF})$, which displays a noticeable steric pressure. When a less sterically demanding ligand was employed, the $\text{Tp}^*\text{Cu}(\text{NCMe})$ complex provided the product in 20% yield. Then, increasing the electrophilicity of the metallic center employing the isosteric complex $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ led to the azetidimine **1** in 35% yield. Moving from copper to silver increased the yield up to a 45% with the complex $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$. However, further increase in electrophilicity using the complex $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}]_2$ proved to be not useful, which agrees with the catalytic activity of a series of Tp^xAg complexes observed in previous studies of amidation of unactivated C-H bonds.⁵²

3.2.2 — Reaction optimization.

Later, a catalytic study was carried out employing the complex $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ to optimize reaction conditions. The results are shown in Table 1. From these experiments we can conclude that increasing or decreasing the reaction temperature provided no improvement in the yield of **1** (Table 1, entries 2 and 3). Catalyst loading was not a critical parameter, with little difference between a 2.5 and a 10% in the reaction outcome (Table 1, entry 4). After that, the ratio phenyallene: $\text{PhI}=\text{NTs}$ was studied. As expected by previous works in intermolecular nitrene transfer in our group, there was a need for an excess of the nucleophile (Table 1, entries 5 and 6).⁵⁶ Other solvents such as MeCN or $i\text{PrOAc}$ were also tested, with MeCN being not compatible with the formation of **1**, probably because of coordination of the nitrile to the silver center which blocks it toward further reaction with $\text{PhI}=\text{NTs}$ (Table 1, entry 7). Because of the noteworthy formation

of TsNH₂, which is usually explained by the existence of adventitious water, the use of molecular sieves in the reaction was evaluated, with no success in decreasing the formation of this subproduct (Table 1, entry 9). Alternatively, TsNH₂ formation can also be attributed to the reaction of the nitrene species with C-H bonds of the solvent.¹⁵³ In view of these results, conditions of entry 1 were selected to expand the catalytic studies.

Table 1. Reaction conditions for the formation of **1**.



Ent.	Cat. mol(%)	Allene (equiv)	T (°C)	Solvent	Yield ^[b] (%)
1	2.5	10	r.t.	DCM	45
2	2.5	10	0	DCM	33
3	2.5	10	60	DCM	32
4	10	10	r.t.	DCM	54
5	2.5	1	r.t.	DCM	23
6	2.5	2.5	r.t.	DCM	32
7	2.5	10	r.t.	MeCN	n.d. ^[c]
8	2.5	10	r.t.	ⁱ PrOAc	18
9 ^[d]	2.5	10	r.t.	DCM	36
10 ^[e]	2.5	10	r.t.	DCM	39
11	–	10	r.t.	DCM	n.d. ^[c]

^[a]Reaction conditions: 0.2 mmol of PhI=NTs, 6 mL of solvent, 2 h. ^[b]Determined by ¹H NMR using TMB as internal standard. TsNH₂ was detected as the subproduct of PhI=NTs not converted in azetidimine **1**. ^[c]Product formation not detected by ¹H NMR. ^[d]Molecular sieves added. ^[e]PhI=NTs added portion wise.

3.3 — Scope of aromatic allenes.

Under the optimized conditions, the reaction was extended to other aromatic allenes (Table 2). Firstly, mono-substitution of arylallenes was explored. The introduction of a methyl group in the aryl ring led to azetidimines **2–4** (Table 2, entries 2–4).

153. Vedernikov, A. N.; Caulton, K. G. *Chem. Commun.* **2004**, 162–163.

Table 2. Azetidimines obtained by nitrene transfer to aromatic allenes.

Ent.	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield ^b
1	Ph	H	H		45% ^c
2	<i>p</i> -Tol	H	H		55%
3	<i>m</i> -Tol	H	H		40%
4	<i>o</i> -Tol	H	H		30%
5	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	H	H		36% ^c
6	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	H	H		20%
7	<i>p</i> -Anisyl	H	H		16% ^d
8	Ph	H	Me		5% ^d
9	Ph	Me	H		6% ^d

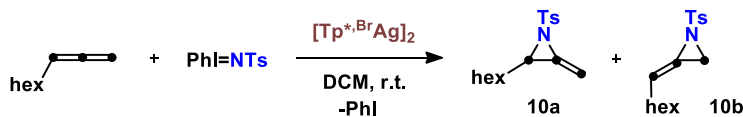
^[a]Reactions carried out at room temperature with 0.005 mmol of [Tp^{*},BrAg]₂, 0.2 mmol of PhI=NTs, 2 mmol of the allene in 6 mL of DCM, 2 h. ^[b]Determined by ¹H NMR using TMB as internal standard. TsNH₂ was detected as the subproduct of PhI=NTs not converted in azetidimine. ^[c]Structure confirmed by X-ray diffraction studies. ^[d]Low yields precluded its characterization.

An increase in the yield up to a 55% was observed for **2**, bearing an electron donating group in the *para* position. However, this effect is partially cancelled due to the increasing steric hindrance exerted by this substituent as it gets closer to the allene fragment, with the azetidimines **3** and **4** being formed in 40% and 30% yield,

respectively. When electron withdrawing groups such as Cl or F were introduced in *para* and *ortho* positions of the aryl ring (Table 2, entries 5 and 6), azetidimines **5** and **6** were formed in 36% and 20%. On the other hand, when a strong donor group such as OMe was introduced in the *para* position (Table 2, entry 7), the azetidimine **7** was obtained in a low 16% yield, which can be attributed to the high reactivity of this allene, which gave rise to a mixture of **7** and other unidentified products. Later, di-substitution R^1/R^2 or R^1/R^3 was also studied (Table 2, entries 8 and 9). However, the corresponding azetidimines were formed in very low yields, proving that multiple substitution of the allene fragment was critically detrimental for the azetidimine formation.

3.4 — Nitrene transfer to nona-1,2-diene.

After investigating the reactivity of aromatic substrates, a second group of allenes bearing an aliphatic chain was explored. In this case, the nona-1,2-diene was selected to start the catalytic study. Under the same reaction conditions employed for the aromatic allenes, the formation of methylene aziridines instead of azetidimines was observed (Scheme 17).



Scheme 17. Reaction between nona-1,2-diene and $PhI=NTs$ catalyzed by $[Tp^{*},BrAg]_2$.

In the 1H NMR spectrum of the crude (Figure 6) two sets of resonances can be discerned, apart from the ones typical of $TsNH_2$ formation. In the first set, belonging to the major product **10a**, two resonances at 5.05 and 5.00 ppm are observed, which can be assigned to the two olefinic protons of the internal double bond aziridination product, accompanied by a third resonance at 3.12 ppm due to the proton of the aziridine ring. On the other hand, the second set of signals, originated from the aziridination of the external double bond of the allene (**10b**) is composed of a triplet at 5.52 ppm from its olefinic proton and a resonance at 2.8 ppm for the homotopic aziridine protons. The aziridines **10a** and **10b** are formed in a 80:20 ratio, respectively, with a 40% yield employing the $[Tp^{*},BrAg]_2$ catalyst. The internal methylene aziridine was isolated as

a colorless oil and fully characterized by NMR spectroscopy and HRMS experiments. However, the external one could not be separated from the major product. The ^1H NMR spectrum for a sample containing a mixture of both compounds can be found in *Section 4.4.5*.

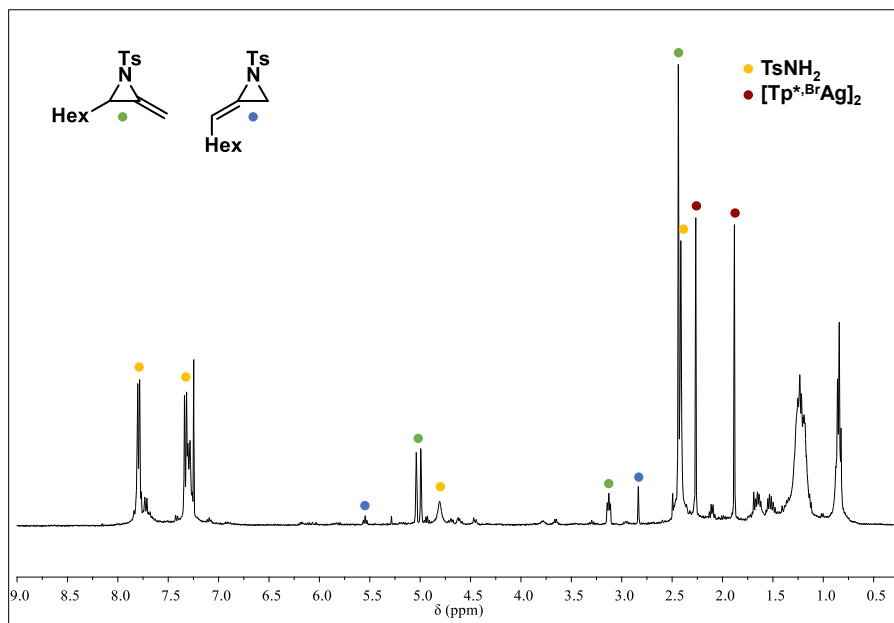


Figure 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spectrum of the reaction between nona-1,2-diene and $\text{PhI}=\text{NTs}$ catalyzed by $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$.

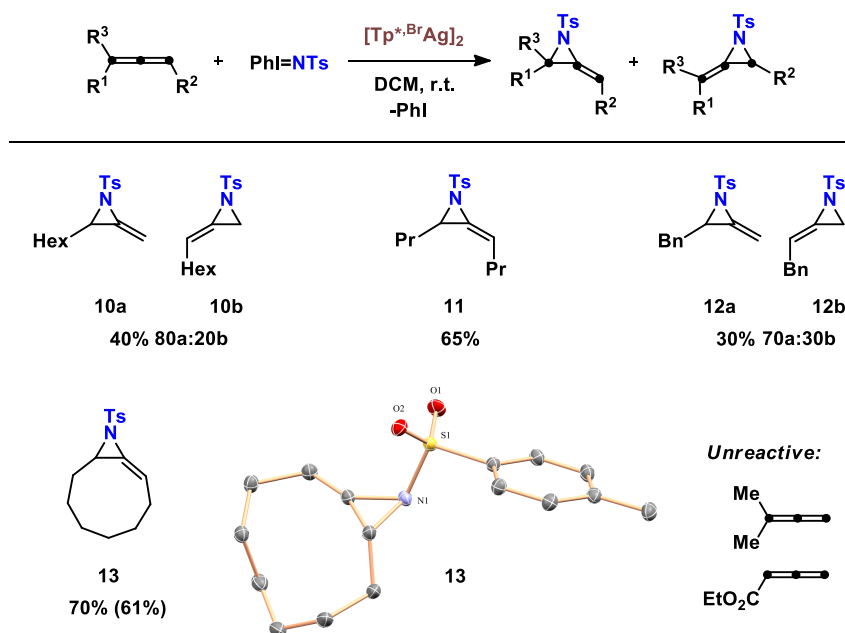
In this case, the silver complex was clearly superior to the copper-based $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$, which was not active towards this transformation. These results reassert the role of silver as a particularly active metal in nitrene transfer to allenes, which is also supported by previous work from the group of Schomaker.¹¹⁹ It must be noted that this work described herein constitutes the first example of a metal-catalyzed allene aziridination in an intermolecular fashion.

3.5 — Nitrene transfer to other aliphatic allenes.

The use of other aliphatic substrates was explored (Table 3) obtaining moderate to good yields. Surprisingly, in this case R^1/R^2 di-substitution was tolerated, with an

internal symmetric allene providing **11** in a 65% yield. Mono-substitution with a benzyl group was also tested, with the methylene aziridines **12a** and **12b** being formed in a 30% yield with a regioselectivity 70:30, respectively. This result confirms that the aromatic group needs to be connected to the allene fragment for the azetidimine formation. Later, a cyclic allene was employed, which gave the corresponding methylene aziridine **13** in a 70% yield. Single crystals were grown for this compound, allowing the determination of its solid-state structure by X-ray studies. However, allene di-substitution R^1/R^3 or mono-substitution with electron withdrawing groups such as carboxylates inhibited this transformation, with the subsequent formation of TsNH_2 .

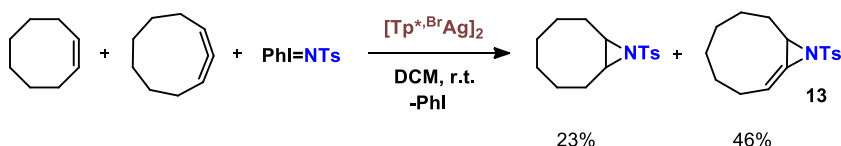
Table 3. Azetidimines obtained by nitrene transfer to aromatic allenes.



^[a] Reactions carried out at room temperature with 0.005 mmol of $[\text{Tp}^*, \text{BrAg}]_2$, 0.2 mmol of $\text{PhI}=\text{NTs}$, 2 mmol of the allene in 6 mL of DCM, 2 - 4 h. Yields determined by ^1H NMR using TMB as internal standard. TsNH_2 was detected as the subproduct of $\text{PhI}=\text{NTs}$ not converted in methylene aziridines. Isolated yields in brackets.

Taking advantage of the formation of methylene aziridines, a competition experiment between *cis*-cyclooctene and cyclonona-1,2-diene was carried out, which allowed a comparison of nucleophilicity of C-C double bonds of alkenes and allenes

(Scheme 18). The crude was analyzed by ^1H NMR spectroscopy, revealing both aziridine and methylene aziridine formation in a 1:2 ratio, respectively. This result indicates that the nucleophilicity of the double bonds of both aliphatic substrates is the same, and it is in agreement with the $[\text{Tp}^*\text{BrAg}]_2$ complex being the most active catalyst for nitrene transfer to aliphatic substrates, as proven by previous studies in our group.⁵²



Scheme 18. Nitrene transfer competition experiment between cyclonona-1,2-diene and cis-cyclooctene.

3.6 — Mechanistic considerations and proposal.

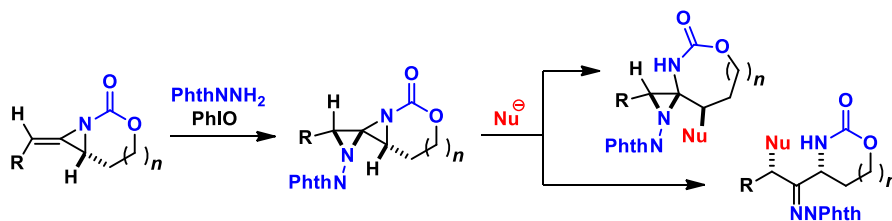
There seems to be a clear difference between the chemical behaviour of aryl- and alkylallenes towards nitrene transfer reactions. The mechanism is expected to start with the interaction between the nitrene source (PhI=NTs) and the catalytically active monomer specie of the metallic complex $[\text{Tp}^x\text{Ag}]_2$ to form the silver metallonitrene $\text{Tp}^x\text{Ag=NTs}$, for which preceding works indicate that the triplet state is energetically favored.^{13,154} Then, the metallonitrene would react with the allene, adding to both internal and external double bonds to give rise to the observed methylene aziridines, in a similar process that the one described for the olefin aziridination with this family of catalysts.^{13,49,54,55} This hypothesis is supported by the extensive related work from the group of Schomaker.^{114–121,152,155} The behaviour of aliphatic allenes, both internal and terminal, can be rationalized this way (Table 3). However, this explanation draws an incomplete picture which is not enough to justify the formation of the azetidines

154. Urbano, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Álvarez, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2009**, 28, 5968–5981.

155. Adams, C. S.; Weatherly, C. D.; Burke, E. G.; Schomaker, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3136–3163.

experimentally observed for aromatic allenes (Scheme 16).

Although azetidimine formation could be explained by a sequential two double bond aziridinations followed by a ring opening of the corresponding spirane, this proposal seems rather unlikely since the same output could be expected for aliphatic substrates. Furthermore, the formation of 1,4-diazaspiro[2.2]pentanes by aziridination of methylene aziridines employing Phth-NH₂ and an oxidizing reagent has been studied by Schomaker, but reorganization into azetidimines was not observed in any case (Scheme 19).¹¹⁶



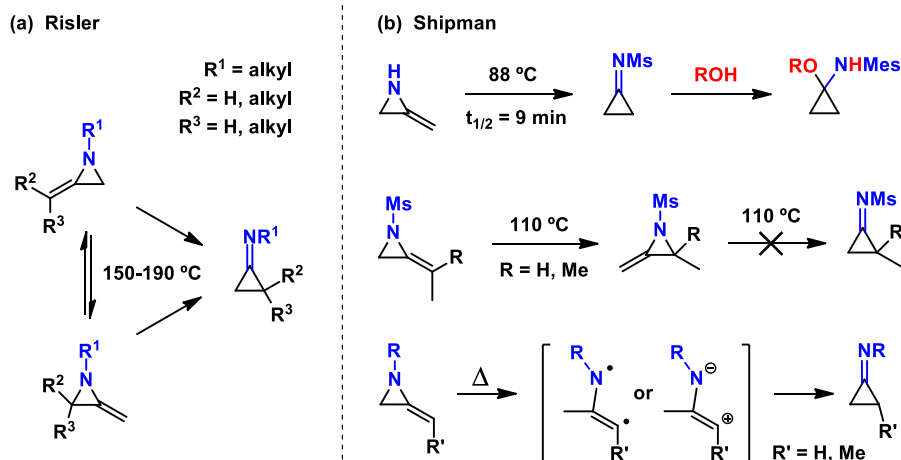
Scheme 19. Formation of 1,4-diazaspiro[2.2]pentanes by aziridination of methylene aziridines and their ring opening reactions.

At this point, thermal stability of methylene aziridines has to be taken into account. In 1973, Risler demonstrated that *N*-alkyl methylene aziridines isomerize at high temperatures (>120 °C) to form cyclopropylimines (Scheme 20a).¹⁵⁶ More recently, Shipman has proved that *N*-aryl methylene aziridines undergo such conversion at lower temperatures, with a *t*_{1/2} = 9 min at 88 °C (Scheme 20b).^{157,158} Furthermore, trapping the products by formal nucleophilic attack of ethanol to the cyclopropylimine was possible, leading to aminocyclopropane products. However, isomerization of methylene aziridines into cyclopropylimines was not observed when an alkyl group was attached to the alkenyl fragment. The effects that *N*- and *C*-substituents exert on the methylene aziridines stability can be explained by their role in the stabilization of the diradical or zwitterionic intermediates proposed in their conversion into cyclopropylimines.

156. Quast, H.; Risler, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 414–415.

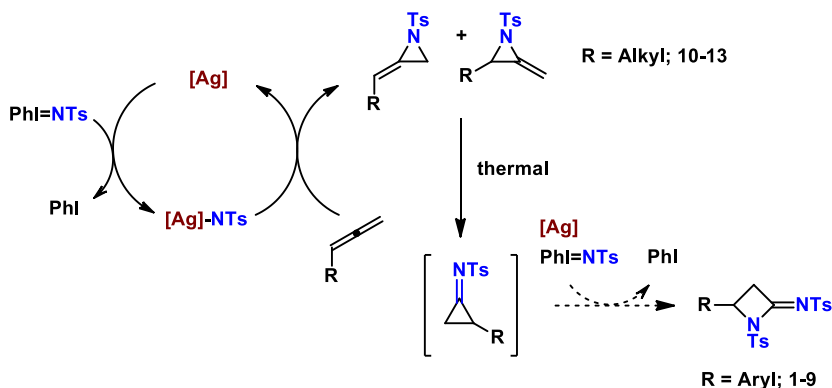
157. Bayliffe, F. H.; Steven, A.; Ando, K.; Shipman, M. *Synlett* **2015**, *26*, 1371–1374.

158. Bayliffe, F. *Synthesis and Chemistry of Methyleneaziridines Bearing Aryl Groups*, Ph.D. Thesis, University of Warwick, 2013.



Scheme 20. Previous studies in isomerization of methylene aziridines to cyclopropylimines.

Assembling these pieces of information allowed us to make an initial mechanistic proposal (Scheme 21). It seems that the presence of aromatic substituents in the methylene aziridine decreases the energy barrier for their isomerization into cyclopropylimines, whereas the presence of alkyl substituents likely stabilizes them, explaining their formation.



Scheme 21. Mechanistic proposal for the formation of azetidimines and methylene aziridines.

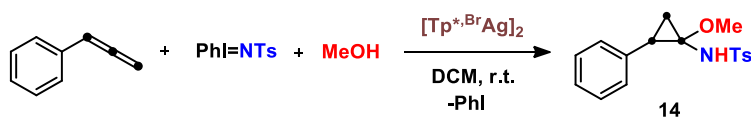
Furthermore, double aziridination followed by ring opening is probably not the preferred reaction pathway for the formation of azetidimines. Instead, it can be proposed the putative formation of a cyclopropylimine for aromatic allenes, which could evolve

towards the azetidimines observed experimentally by reaction with a second unit of NTs. The formation of cyclopropylimines in the context of nitrene transfer chemistry has been previously proposed by Blakey in intramolecular studies, although the involvement of methylene aziridines in this case is not clear.¹¹⁰

3.7 — Cyclopropylimine trapping with nucleophiles.

In the study carried out by Blakey in intramolecular rhodium-catalyzed nitrene transfer to allenes, the proposed cyclopropylimines could be trapped employing organic acids such as ${}^t\text{BuCO}_2\text{H}$, generating aminocyclopropanes in a diastereoselective manner.¹¹⁰ At the same time, independent studies by Robertson using the same metal also showed the formation of these species.¹¹² In both cases, the presence of the cyclopropylimines is explained by an oxidative rearrangement of the proposed rhodium 2-amidoallyl cation, which is speculated to be the first intermediate of the reaction mechanism. Later, Shipman demonstrated that cyclopropylimines generated from isomerization of methylene aziridines could be intercepted with alcohols, providing aminocyclopropanes.^{157,158}

To test the involvement of cyclopropylimines in the reaction mechanism of aromatic allenes, a catalytic experiment was carried out for the nitrene transfer to phenylallene employing the complex $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as catalyst under standard conditions. However, in this case MeOH was added to the reaction medium in equimolar quantities referred to the allene (Scheme 22).



Scheme 22. Reaction between phenylallene, methanol and PhI=NTs catalyzed by $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$.

Following the same methodology as previously described in *Section 3.1* the reaction crude was analyzed by ${}^1\text{H}$ NMR (Figure 7), the spectrum of the reaction crude no longer showed any typical signal for the azetidimine **1**. Instead, a set of resonances formed by a doublet at 1.61 and a triplet at 2.29 ppm with an integral ratio 2:1 was observed,

which was consistent with the expected chemical shifts for the aliphatic protons in a cyclopropane ring. In addition, the incorporation of MeOH to the formed product could be deduced by the existence of a singlet at 3.09 ppm. The multiplicities observed for the cyclopropane ring may not seem totally consistent with the formation of **14**, since the stereogenic *CH* carbon of the ring would make both protons in the *CH*₂ group diastereotopic, and they are expected to present different chemical shifts.

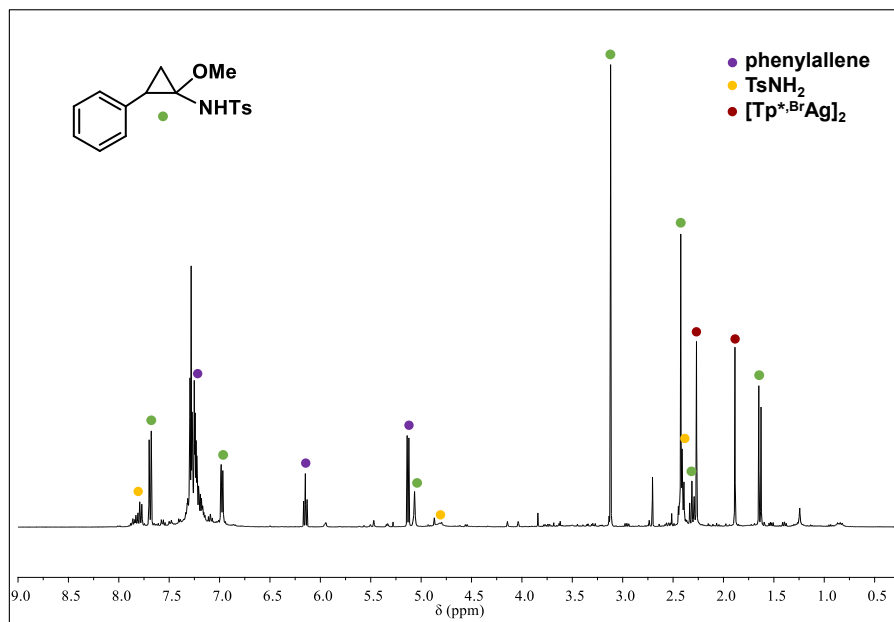


Figure 7. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) spectrum of the crude reaction between phenylallene, methanol and *PhI=NTs* catalyzed by [Tp*^{Br}Ag]₂.

Pleasantly, any ambiguity regarding the structure of the formed product was resolved when single crystals were grown after purification of the product by column chromatography. X-ray studies confirmed the proposed structure (Figure 8). They also provided information about the relative position of the substituents in the cyclopropane ring. As can be observed, the Ph and Ts groups occupy mutually *cis* positions. Due to the exclusive formation of this isomer, it can be concluded that the formation of **14** is diastereoselective. The aminocyclopropane **14** was formed in a 50% yield (Scheme 22), with the rest of the initial *PhI=NTs* transformed into TsNH₂ and other minor species which could not be identified (Figure 7).

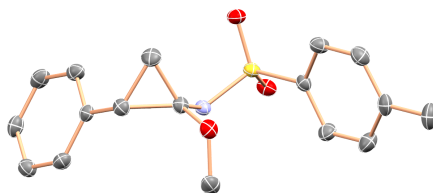


Figure 8. ORTEP diagram of the molecular structure of **14**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

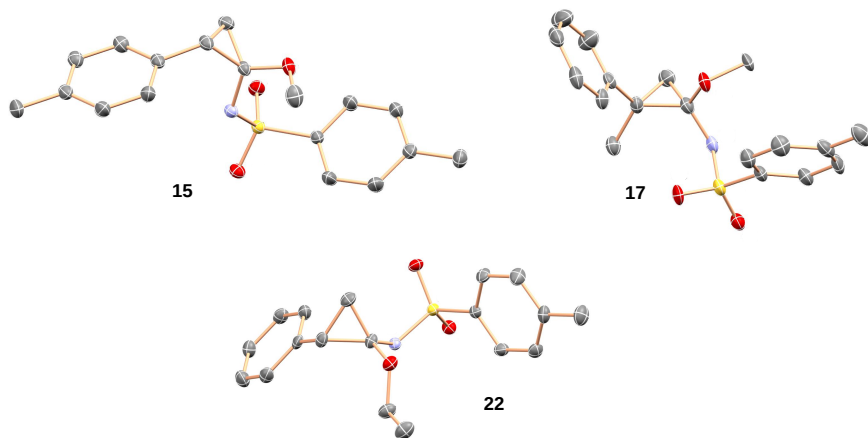
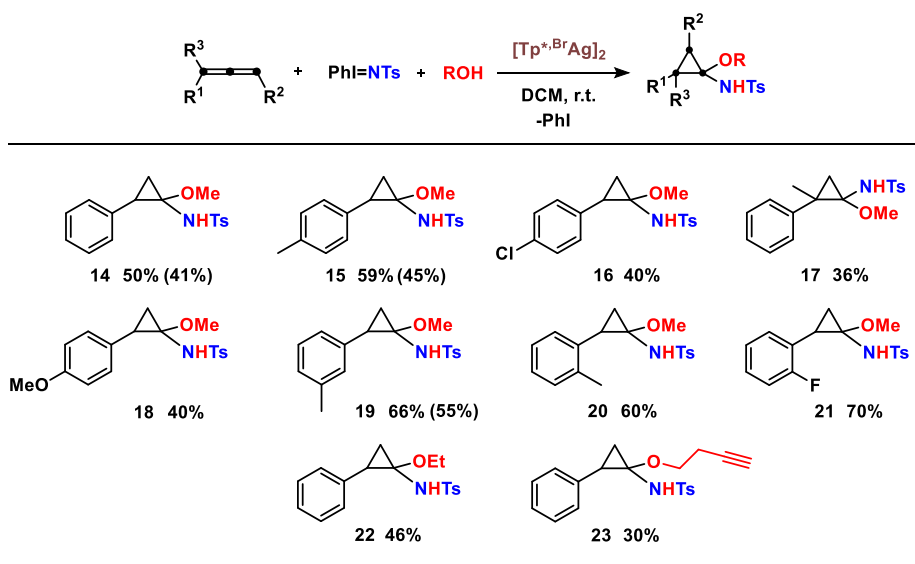
From a mechanistic point of view, these results support the hypothesis of cyclopropylimines being involved in the reaction mechanism of aromatic allenes as proposed in Scheme 21. Aminocyclopropanes are also considered important building blocks in organic synthesis, and this methodology provides a straightforward route to them in a diastereoselective manner, which is worth of note.^{110,159,160} Additional catalytic studies confirmed that the complex $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ is again the most active towards this transformation.

3.8 — Aminocyclopropane formation from aromatic allenes in the presence of alcohols.

The above aminocyclopropane formation methodology was extended to other allenes and alcohols (Table 4). The introduction of a Me substituent in the arene ring improved the conversion into cyclopropanes, providing the compounds **15**, **19** and **20** in moderate to good yields. Moreover, the *p*-MeO derivative could be employed successfully in this transformation, with **18** being formed in 40% yield. Introduction of heteroatoms in the aryl ring such as Cl or F was also tolerated, affording products **16** and **21**. Later, di-substitution R^1/R^3 was studied and, in this case, the reaction proceeded in modest yields, with **17** being formed in 36% yield. Additionally, the use of other alcohols was also studied, and the reaction was carried out with ethanol and but-3-yn-1-ol to generate the products **22** and **23**.

159. Valenta, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14179–14190.

160. De Nanteuil, F.; Serrano, E.; Perrotta, D.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6239–6242.

Table 4. Aminocyclopropanes obtained by nitrene transfer to aromatic allenes.


^[a] Reactions carried out at room temperature with 0.005 mmol of [Tp*,BrAg]₂, 0.2 mmol of PhI=NTs, 2 mmol of the allene and 2 mmol of the alcohol in 6 mL of DCM, 2 h. Yields determined by ¹H NMR using TMB as internal standard. TsNH₂ was detected as the subproduct of PhI=NTs not converted in aminocyclopropanes. Isolated yields in brackets. ORTEP plots (50% thermal ellipsoids) of the X-ray crystal structures of **15**, **17** and **22** are shown.

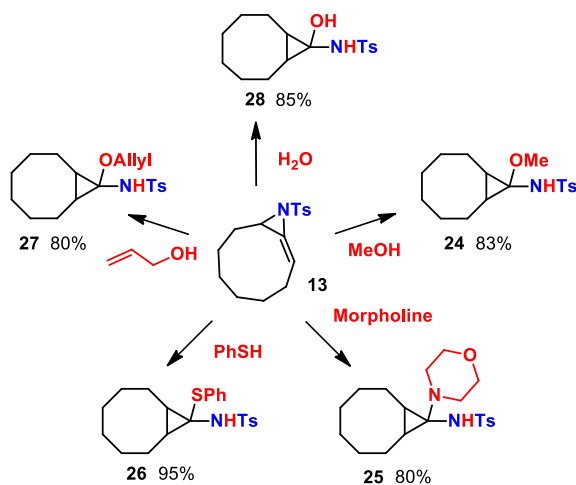
Other alcohols such as phenol, 3-bromoethanol o trifluoroethanol did not provide the corresponding aminocyclopropanes, which can be correlated to their lower

nucleophilicity due to electronic effects. X-ray structures show that for mono-substituted allenes the aminocyclopropanes formed contain the aromatic ring and the Ts group in mutually *cis* positions in all cases (compounds **14**, **15** and **22**). However, this pattern seems to change when di-substitution is introduced, and in this case the relative position for both substituents is *trans* (compound **17**).

3.9 — Nitrene transfer to nona-1,2-diene and cyclonona-1,2-diene in the presence of alcohols. Derivatization of methylene aziridine **13**.

A second set of experiments for nitrene transfer to aliphatic allenes was carried out, employing nona-1,2-diene and cyclonona-1,2-diene as substrates. However, in this case methanol was also added. At variance with the aminocyclopropanes formed for aromatic allenes under the same reaction conditions, methylene aziridines were observed in this case, without the alcohol altering the products obtained in the catalysis.

Table 5. Formation of cyclopropanes from methylene aziridine **13**.



Reactions carried out at 75 °C with 0.2 mmol of **13** and 10 equiv of nucleophile (except morpholine, 1.5 equiv) in 2 mL of MeCN. Reaction time: 2 h. Isolated yields.

These results highlight a clear difference between the aromatic and the aliphatic allenes towards nitrene transfer, since no involvement of cyclopropylimines was detected for alkylallenes. This could indicate that the proposed isomerization from methylene aziridines to cyclopropylimines is favoured for the aryl system, but not for the alkyl one.

Taking advantage of the availability of methylene aziridine **13** as an isolable compound, thermal isomerization at 75 °C to the corresponding cyclopropylimine was carried out in the presence of MeOH. Under these reaction conditions, aminocyclopropane **24** was obtained. Additionally, several nucleophiles such as alcohols, water, sulfides and amines could be incorporated leading to the aminocyclopropanes **24-28** in very good yields (80-95%), which expands the scope of nucleophiles that undergo addition to the *in situ* generated cyclopropylimines (Table 5).¹⁵⁷

The generation of aminocyclopropanes **14-28** can be interpreted as an evidence of the formation of cyclopropylimines from the methylene aziridine precursors. Data collected at this stage supports the proposal in Scheme 21 that the methylene aziridines from arylallenes are not stable at room temperature and convert into cyclopropylimines whereas when using alkylallenes the methylene aziridines are stable at room temperature and require heating to induce cyclopropylimine formation.

3.10 — Computational studies

DFT studies were carried out by Prof. Maseras and co-workers at the *Institute of Chemical Research of Catalonia* to understand the chemical selectivities observed for the reaction between aryl- or alkylallenes and PhI=NTs catalyzed by the $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ complex. Previous experimental and computational studies show that the reaction between PhI=NTs and the metallic complex starts with the formation of a metallonitrene in its triplet state.¹³ Once formed, the metallonitrene can attack the phenylallene molecule in three different positions (Figure 9) which are: (a) terminal carbon ($=\text{CH}_2$) in green color, (b) central carbon ($=\text{C=}$) in black color or (c) phenyl-substituted carbon (Ph-CH=) in blue color.

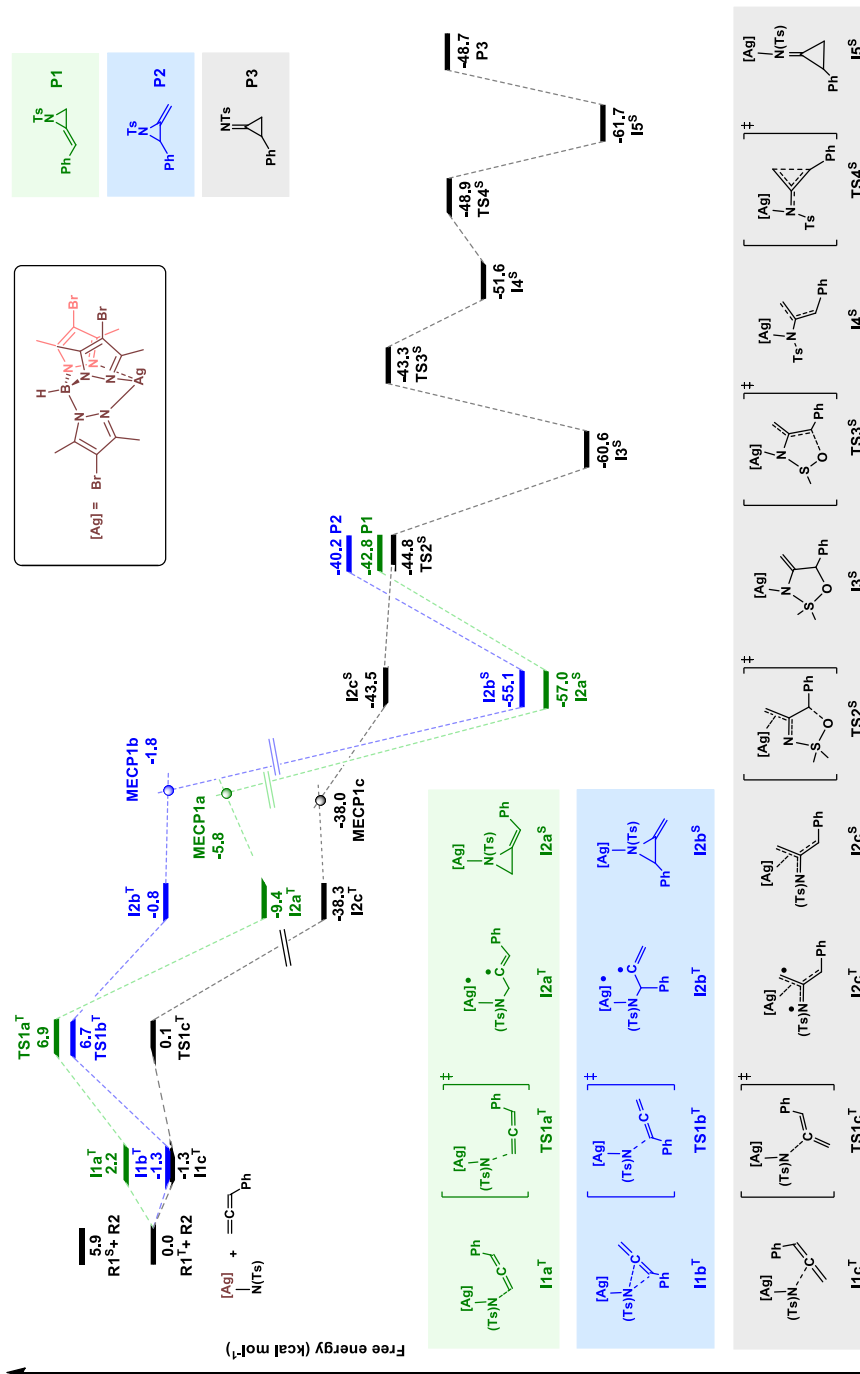


Figure 9. Postulated computational early steps for the reaction of phenyllallene and PhI=NTs catalyzed by the [Tp*BrAg]₂ complex. Energies values reported in kcal/mol.

Energy barriers values between the metallonitrene-allene adducts **I1a^T**, **I1b^T** and **I1c^T** and the transition states corresponding to metallonitrene attacks on the allene (**TS1a^T**, **TS1b^T** and **TS1c^T**) show that the most favorable process correspond to the attack on the central carbon atom, with an energy barrier of only 1.4 kcal per mol, which indicates that only black route is favored.

Green and blue routes would be followed by the formation of alkenyl radicals **I2a^T** and **I2b^T**, respectively. Both reaction pathways would present minimum energy crossing points to the singlet state (**MECP1a** and **MECP1b**) that lead to the formation of intermediates **I2a^S** and **I2b^S**, which contain the methylene aziridines **P1** and **P2** coordinated to the silver center. In agreement with computational calculations, none of these two products are experimentally observed.

After the formation of **TS1c^T**, black reaction pathway is followed by the formation of radical specie **I2c^T**, which later presents a MECP to the singlet state to generate **I2c^S**. Then, several steps are proposed to take place, which involve the formation of five-membered ring species (**TS2^S**, **I3^S**, **TS3^S**) to generate **I4^S**, where the silver center is coordinated to the nitrogen atom. A new C-C bond is formed through **TS4^S** to form **I5^S**, where the silver center is coordinated to the cyclopropylimine **P3**. It is important to note that, at variance with the mechanistic proposal shown in Scheme 21, cyclopropylimines are not present in the reaction mechanism of aromatic allenes as a consequence of the thermal rearrangement of methylene aziridines, but as independent intermediates which can be accessed by silver. Despite **P3** not being observed as a reaction product of PhI=NTs and phenylallene, calculations show that azetidimine **1** can be formed from **P3** upon reaction with a second metallonitrene unit (Figure 10).

In a first step **I6^T** is generated. Then **TS6^T** can be reached with a barrier of only 11.3 kcal per mol, giving **I7^T**, where a new C-N bond has been formed and a C-C bond of the cyclopropane ring has been broken. Then, the system crosses to the singlet surface through a MECP (**MECP2**) to **I7^S**, which is 25 kcal per mol more stable. After the nitrogen attack on the benzylic carbocation (**TS7^S**) the azetidimine ring is formed, which is coordinated to the silver center (**I8^S**). Following decoordination of the metallic center by ulterior coordination of other species to the silver center, azetidimine **1** is

delivered.

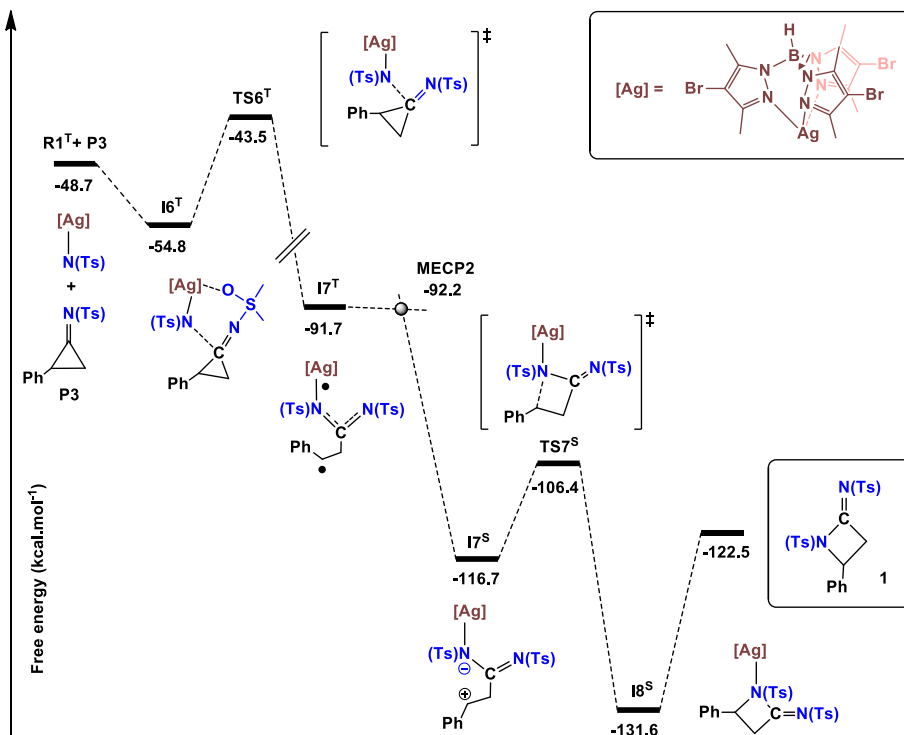


Figure 10. Postulated computational mechanism for the formation of compound **1** from cyclopropylimine **P3**

Next, computational calculations efforts were directed towards explaining the different reaction outcome observed for aliphatic allenes, i.e. methylene aziridines. In a first approximation, a similar mechanism to that shown in Figure 9 was studied employing ethylallene as a model substrate to reduce the conformational complexity of the long carbon chain of nona-1,2-diene. However, when this energy profile was calculated, the results yielded the same selectivity towards the formation of the corresponding cyclopropylimine. Additional calculations on the evolution of the azetidimine products were also unsuccessful to provide a satisfying explanation for the different behavior of alkyl and arylallenes.

This problem could be solved by the characterization of an alternative mechanism in which a transition from the triplet to the singlet spin state through a MECP before the formation of the first new C-N bond takes place. This alternative mechanism has been labeled as *early spin-crossing*, to differentiate it from the one shown in Figure 9, which takes place after the first C-N bond has been formed and therefore the selectivity has been decided. Both mechanisms were simulated for ethylallene and the selectivity-determining steps are shown in Figure 11.

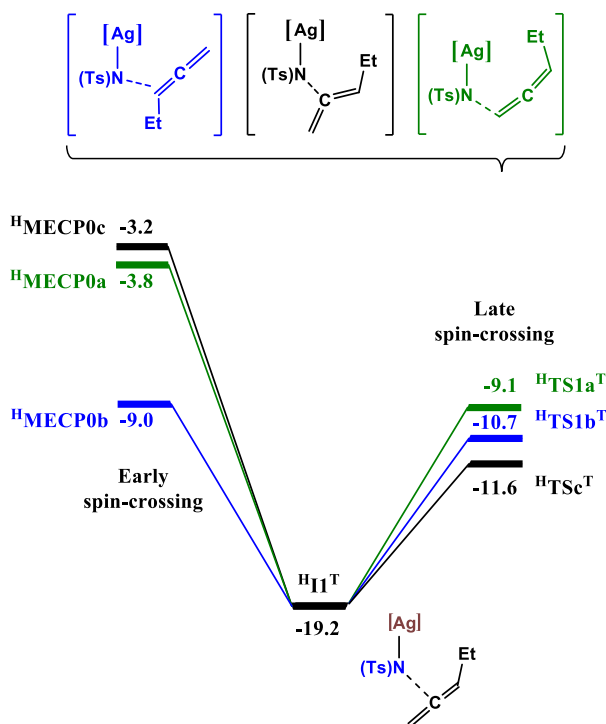


Figure 11. The selectivity-determining step for the two computed mechanisms for alkylallenes.

In this new mechanism, the metallonitrene in its triplet state reacts with the allene to form a weak adduct ${}^H\text{I1}^T$. Then, a MECP to the singlet energy surface takes place before transition states TS1a^T , TS1b^T or TS1c^T can be reached. The MECPs (${}^H\text{MECP0a}$, ${}^H\text{MECP0b}$ and ${}^H\text{MECP0c}$) connect the triplet intermediate ${}^H\text{I1}^T$ directly with the products, without formation of alkenyl radical intermediates. This mechanism explains

the observed selectivity since the blue pathway, leading to the major product (the methylene aziridines), is the most thermodynamically favorable, and is similar to the mechanism proposed for olefin aziridination reactions catalyzed by Tp^xAg complexes.¹³ Additionally, this path favors the attack on the terminal-substituted carbon, since it gives more weight to inductive effects than to the delocalization effects that favor the central carbon in the *late spin-crossing* system. On the other hand, the *early spin-crossing* is absent in the phenylallene system, presumably due to the larger gap associated with the stabilization of the triplet state due to the spin delocalization on the aryl ring.

3.11 — Global mechanism.

Based on the experimental and computational data available, a global mechanistic proposal can be made (Figure 12). A silver-nitrene intermediate is formed from the silver core and $\text{PhI}=\text{NTs}$, which transfer the nitrene group to the allene fragment. On one hand, if the metallonitrene encounters with an aromatic allene, it attacks the allene on the central carbon atom, generating intermediates which evolve to a cyclopropylimine.

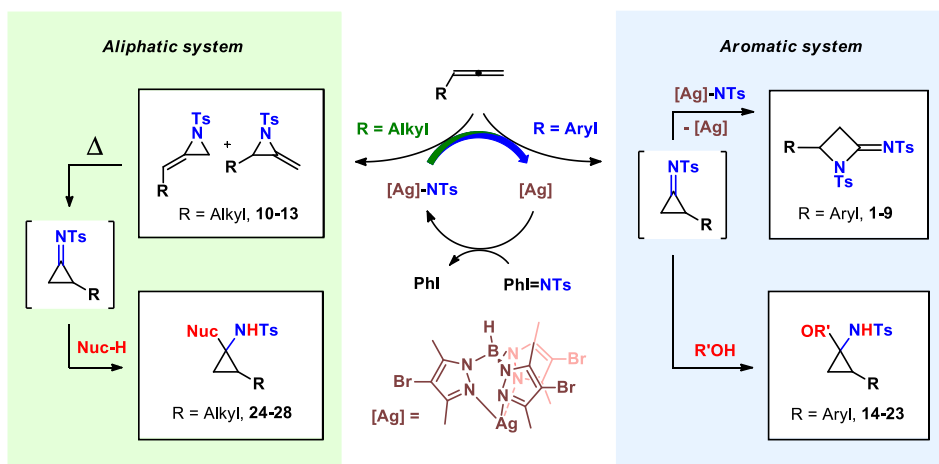


Figure 12. Mechanistic proposal for the different behavior of aryl- and alkylallenes

The imine can react with a second unit of metallonitrene to provide the experimentally observed azetidimines, or be trapped with a nucleophile to afford aminocyclopropanes. On the other hand, the metallonitrene reacts with aliphatic

allenes by attacking terminal carbons in the allene fragment to provide methylene aziridines. Furthermore, methylene aziridines can be converted to their cyclopropylimines by heating, and consequently be trapped with several oxygen, nitrogen or sulfur-containing nucleophiles.

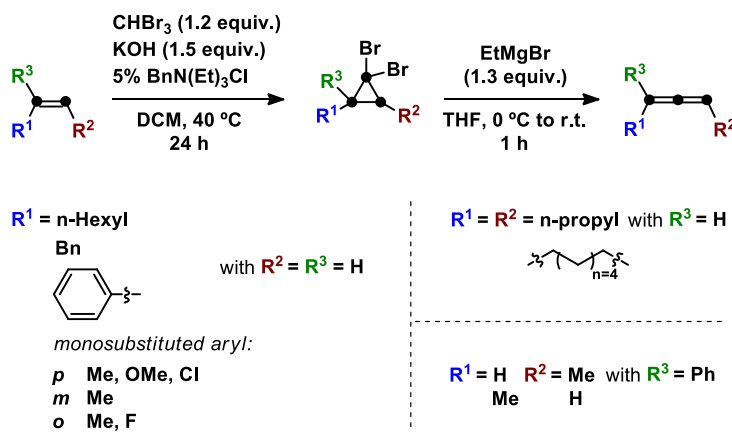
Experimental Section

4.1 — General methods

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out with standard Schlenk techniques under nitrogen atmosphere or in a glovebox (MBRAUN UNILAB). Solvents were purchased from commercial sources, dried by distillation under nitrogen atmosphere using the suitable drying agent and deoxygenated immediately before their use or using a SPS-MBRAUN System. Reagents were acquired from Aldrich and used without any further purification. Allenes were synthesized following the detailed procedures in this section and employed right after their purification by trap to trap distillation or column chromatography. The metallic complexes $\text{Tp}^x\text{M}(\text{NCMe})^{52,102}$ and $\text{IPrMCl}^{103,104}$ and the nitrene precursor PhI=NTs^{19} were synthesized according to literature procedures. NMR spectra were recorded on Agilent 400MR and Agilent 500DD2 spectrometers as solutions at 298 K and referenced to residual solvent peaks: CDCl_3 (7.26 ppm ^1H , 77.2 ppm ^{13}C) and CD_2Cl_2 (5.32 ppm ^1H , 53.8 ppm ^{13}C). Elemental analyses were performed in Perkin Elmer 2400. High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS) experiments were carried out at the Center of Research, Technology and Innovation of the University of Seville (CITIUS). X-Ray diffraction studies were performed with a BRUKER D8 FIXED-CHI diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem low temperature device at the Center for Research in Sustainable Chemistry (CIQSO) at the University of Huelva.

4.2 — Allene synthesis

Allenes were prepared following a two-step synthesis reported by Clavier and coworkers¹⁶¹ with a modification introduced by Cui (Scheme 23).¹⁶²



Scheme 23. Two-step synthesis of allenenes from the corresponding olefins.

In a first step, a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with powdered KOH (2.5 g, 45 mmol) and benzyltriethylammonium chloride (342 mg, 1.5 mmol) followed by the addition of DCM (15 mL) and the corresponding olefin (30 mmol). Then, CHBr_3 was added dropwise for 1 h at room temperature. When the addition was completed, the mixture was heated at 40 °C for 24 h.

After this time, water (50 mL) was added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with petroleum ether (3 x 25 mL). The organic phases were mixed, dried with anhydrous MgSO_4 and filtered. Volatiles were removed under reduced pressure. The obtained brown-colored oil was purified by trap to trap distillation under reduced pressure to obtain the cyclopropanes as colorless oils in yields from 60 to 90%.

161. Clavier, H.; Jeune, K. L.; Riggi, I. d.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 308–311.

162. Lin, F.; Liu, Z.; Wang, T.; Cui, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 14653–14657.

In a second step, the cyclopropane (20 mmol) was introduced in a Schlenk flask equipped with a magnetic stirrer. THF (40 mL) was added and the solution was cooled to 0 °C using an ice bath. A solution of ethylmagnesium bromide 2.0 M in THF (13 mL, 26 mmol) was added dropwise. After the complete addition, the mixture was let to reach room temperature and stirred for 1 h extra.

The flask with the reaction mixture was introduced in an ice bath and water was added dropwise. When no bubbling was observed, HCl 1 M (15 mL) and petroleum ether (20 mL) were sequentially added. The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with more petroleum ether (3 x 25 mL). The organic phases were mixed, dried with anhydrous MgSO₄ and filtered. The slightly yellow oils obtained were purified by trap to trap distillation employing a cold trap to obtain the corresponding allenes in yields higher than 80%. Fast allene oxidation under air was observed. Furthermore, decomposition to other species was detected as allene aged, even under inert atmosphere. Because of this, allenes must be used in the following catalysis right after their purification.

NMR spectra for the employed allenes (Scheme 23) can be consulted in the literature.^{162–168} NMR characterization for unreported compounds can be found below.

1-(2,2-dibromocyclopropyl)-2-fluorobenzene. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.27 (*m*, 1H), 7.15 – 7.03 (*m*, 3H), 3.02 – 2.96 (*m*, 1H), 2.20 – 2.14 (*m*, 1H), 2.06 – 2.00 (*m*, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (*d*, *J* = 245.0 Hz), 129.5 (*d*, *J* = 3.5 Hz), 129.5, 123.9 (*d*, *J* = 14.9 Hz), 123.9 (*d*, *J* = 3.6 Hz), 115.4 (*d*, *J* = 21.1 Hz), 30.7 (*d*, *J* = 3.0 Hz), 27.3 (*d*, *J* = 1.5 Hz), 26.7. ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ -115.45 – -115.35 (*m*).

163. Zhao, Z.; Racicot, L.; Murphy, G. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11620–11623.

164. Radkowski, K.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 950–952.

165. Perego, L. A.; Blicek, R.; Groué, A.; Monnier, F.; Taillefer, M.; Ciofini, I.; Grimaud, L. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4253–4264.

166. Moran, J.; Pfeiffer, J. Y.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1895–1898.

167. Brinker, U. H.; Miebach, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8000–8003.

168. Kidonakis, M.; Stratakis, M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1227–1230.

4.3 — General procedure for catalytic experiments.

4.3.1 — Synthesis of azetidimines and methylene aziridines.

The $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$ complex (0.005 mmol, 6.4 mg) was introduced in a Schlenk tube equipped with a magnetic stirrer. Inert atmosphere was ensured by three cycles of vacuum/ N_2 and DCM (6 mL) was added, followed by the corresponding allene (2 mmol). To avoid silver photo-decomposition, the mixture was covered with aluminium foil. Then, $\text{PhI}=\text{NTs}$ (0.2 mmol, 74.4 mg) was added in one portion.

After 2-4 h no solid was observed in suspension and volatiles were removed by reduced pressure. The crude was analyzed by ^1H NMR and quantified employing TMB as internal standard. For determination of isolated yields, the reaction was scaled up to 0.5 mmol of $\text{PhI}=\text{NTs}$. Purification was carried out by column chromatography using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate in a volumetric ratio of 1:1 for azetidimines and 1:4 for methylene aziridines.[†]

4.3.2 — Synthesis of aminocyclopropanes.

The protocol for aminocyclopropane synthesis was similar to the one previously described for azetidimines and methylene aziridines, the only difference being the addition of 2 mmol of the corresponding alcohol before the addition of $\text{PhI}=\text{NTs}$.[†]

4.3.3 — Methylene aziridines derivatization.

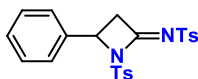
Compound **13** (58.2 mg, 0.2 mmol) was dissolved in MeCN (2 mL) and the nucleophile was added (0.3 mmol for compound **25** and 2 mmol for compounds **24** and **26-28**). The reaction mixture was heated at 75 °C for 2 h. The cyclopropanes were purified by column chromatography using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate in a volumetric ratio of 4:1.

[†]In some cases, partial decomposition of the reaction products was observed during chromatographic purification employing SiO_2 as stationary phase.

4.4 — Compound characterization.

4.4.1 — Characterization of azetidimines 1-6.

Compound **1**
(*E*)-4-methyl-*N*-(4-phenyl-1-tosylazetid-2-ylidene)
benzenesulfonamide



Compound **1** was obtained as a pale yellow solid. It can be crystallized from Et₂O solutions by slow evaporation at room temperature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (*m*, 5H), 7.21 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.31 (*dd*, *J* = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (*dd*, *J* = 6.0, 17.0 Hz, 1H), 3.30 (*dd*, *J* = 3.1, 17.0 Hz, 1H), 2.43 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.1, 145.8, 143.9, 138.0, 135.4, 134.6, 129.8, 129.7, 129.6, 129.1, 128.1, 127.0, 126.9, 64.2, 41.9, 21.9, 21.8. **Elemental analysis** calcd for C₂₃H₂₂N₂O₄S₂: C, 60.77; H, 4.88; N, 6.16. Found: C, 60.12; H, 4.71; N, 5.74.

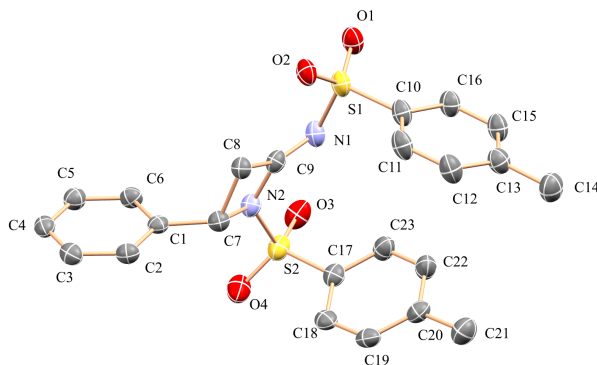
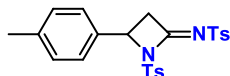


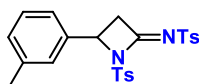
Figure 13. ORTEP diagram of the molecular structure of **1**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Compound 2

**(*E*)-4-methyl-*N*-(*p*-tolyl-1-tosylazetidin-2-ylidene)
benzenesulfonamide**

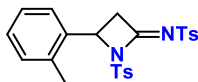
Compound **2** was obtained as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (*s*, 4H), 5.31 (*dd*, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (*dd*, J = 6.0, 17.0 Hz, 1H), 3.30 (*dd*, J = 3.1, 17.0 Hz, 1H), 2.46 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H), 2.37 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.1, 145.7, 143.9, 139.6, 138.1, 134.6, 132.4, 129.8, 129.7, 129.6, 128.1, 127.0, 126.9, 64.2, 41.9, 21.9, 21.8, 21.4. **HRMS (ESI)** [$\text{M}+\text{Na}^+$] calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{NaS}_2$: 491.1070. Found: 491.1063.

Compound 3

**(*E*)-4-methyl-*N*-(*m*-tolyl-1-tosylazetidin-2-ylidene)
benzenesulfonamide**

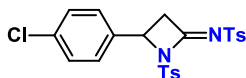
Compound **3** was obtained as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 – 7.12 (*m*, 3H), 7.02 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (*s*, 1H), 5.30 (*dd*, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (*dd*, J = 6.0, 17.0 Hz, 1H), 3.29 (*dd*, J = 3.1, 17.0 Hz, 1H), 2.44 (*s*, 3H), 2.39 (*s*, 3H), 2.24 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 145.5, 143.7, 138.7, 137.9, 135.0, 134.5, 130.2, 129.6, 129.5, 128.8, 128.0, 127.0, 126.9, 124.2, 64.1, 41.8, 21.7, 21.6, 21.2. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 61.52; H, 5.16; N, 5.98. Found: C, 61.57; H, 4.82; N, 5.91.

Compound 4

**(*E*)-4-methyl-*N*-(*o*-tolyl-1-tosylazetidin-2-ylidene)
benzenesulfonamide**

Compound **4** was obtained as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.10 (*m*, 6H), 5.60 (*dd*, J = 3.2, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (*dd*, J = 6.1, 16.9 Hz, 1H), 3.23 (*dd*, J = 3.2, 16.9 Hz, 1H), 2.46 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H), 2.35 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.3, 145.9, 143.9, 138.0, 135.6, 134.3, 134.0, 130.9, 129.9, 129.7, 129.0, 128.3, 127.1, 126.7, 125.4, 61.1, 41.7, 21.9, 21.8, 19.2. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+1]$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$: 469.1250. Found: 469.1242.

Compound 5

**(*E*)-*N*-(4-(4-chlorophenyl)-1-tosylazetidin-2-ylidene)
-4-methylbenzenesulfonamide**

Compound **5** was obtained as a yellowish solid. It can be crystallized from Et_2O solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.25 (*m*, 4H), 7.18 (*d*, J = 8.2 Hz, 4H), 5.30 (*dd*, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (*dd*, J = 6.0, 17.0 Hz, 1H), 3.28 (*dd*, J = 3.1, 17.0 Hz, 1H), 2.45 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.7, 146.0, 143.8, 137.9, 135.5, 134.3, 133.9, 129.8, 129.5, 129.2, 128.1, 128.0, 126.9, 63.1, 41.7, 21.7, 21.6. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 56.49; H, 4.33; N, 5.43. Found: C, 55.29; H, 4.06; N, 5.46.

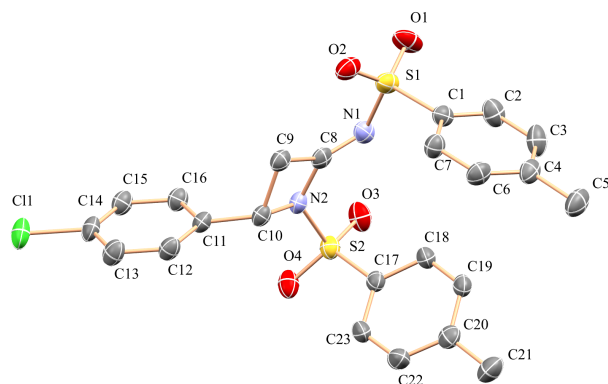
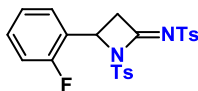


Figure 14. ORTEP diagram of the molecular structure of **5**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Compound **6**

(E)-N-(4-(2-fluorophenyl)-1-tosylazetidin-2-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide



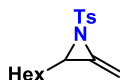
Compound **6** was obtained as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (*m*, 4H), 7.20 – 7.10 (*m*, 3H), 7.05 – 6.95 (*m*, 1H), 5.53 (*dd*, J = 3.2, 6.2 Hz, 1H), 3.78 (*dd*, J = 6.2, 16.9 Hz, 1H), 3.42 (*dd*, J = 16.9, 3.2 Hz, 1H), 2.46 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 160.7 (*d*, J = 247.7 Hz), 145.9, 143.9, 138.0, 134.1, 131.2 (*d*, J = 8.4 Hz), 129.9, 129.7, 128.8 (*d*, J = 3.2 Hz), 128.2, 127.1, 124.8 (*d*, J = 3.5 Hz), 122.9 (*d*, J = 11.8 Hz), 116.0 (*d*, J = 20.8 Hz), 58.8, 41.2, 21.9, 21.8. ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): δ -117.95 – -117.85 (*m*). **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 58.46; H, 4.48; N, 5.93. Found: C, 58.32; H, 4.23; N, 5.89.

Compounds **7**, **8** and **9** could not be isolated due to the low yield. Their formation could be inferred by signals at typical chemical shifts for azetidimine compounds (3.8 – 3.5 ppm).

4.4.2 — Characterization of methylene aziridines 10-13.

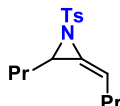
Compound 10a

2-hexyl-3-methylene-1-tosylaziridine

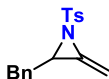


Compound **10a** was obtained as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 5.05 (*s*, 1H), 5.00 (*s*, 1H), 3.15 – 3.12 (*m*, 1H), 2.45 (*s*, 3H), 2.13 – 2.05 (*m*, 2H), 1.35 – 1.15 (*m*, 8H), 0.85 (*t*, 3H, J = 8.0 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.8, 133.5, 131.9, 129.5, 128.4, 89.9, 46.6, 31.5, 30.5, 28.5, 26.3, 22.4, 21.6, 14.0. HRMS (ESI) $[\text{M}+1]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}$: 294.1522. Found: 294.1528. Minor isomer **10b** could not be characterized due to the low yield. A ^1H NMR spectrum corresponding to a mixture of **10a** and **10b** can be found in Section 4.4.5.

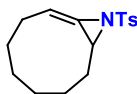
Compound 11

(E)-2-butyldiene-3-propyl-1-tosylaziridine

Compound **11** was obtained as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 5.48 – 5.44 (*m*, 1H), 3.17 – 3.11 (*m*, 1H), 2.44 (*s*, 3H), 2.07 (*q*, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.30 (*m*, 6H), 0.95 – 0.85 (*m*, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.7, 133.8, 129.6, 128.6, 125.1, 107.1, 46.6, 33.0, 30.9, 22.5, 21.8, 20.1, 13.7, 13.7. HRMS (ESI) $[\text{M}+1]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}$: 294.1522. Found: 294.1527.

Compound **12****2-benzyl-3-methylene-1-tosylaziridine**

Compound **12a** was obtained as a yellowish oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (*m*, 5H), 7.09 – 7.05 (*m*, 2H), 5.15 – 5.13 (*m*, 1H), 5.08 – 5.06 (*m*, 1H), 3.45 – 3.28 (*m*, 1H), 2.95 – 2.80 (*m*, 2H), 2.41 (*s*, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.8, 136.6, 133.7, 131.2, 129.7, 128.9, 128.7, 128.5, 126.9, 90.8, 47.0, 37.4, 21.8. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+1]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NS}$: 300.1053. Found: 300.1057. Minor isomer **12b** could not be characterized due to the low yield.

Compound **13****(E)-10-tosyl-10-azabicyclo[7.1.0]dec-1-ene**

Compound **13** was obtained as a white solid. It can be crystallized from DCM/hexane solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 5.50 – 5.45 (*m*, 1H), 3.23 – 3.17 (*m*, 1H), 2.45 (*s*, 3H), 2.45 – 2.35 (*m*, 1H), 2.26 – 2.16 (*m*, 1H), 2.05 – 1.94 (*m*, 1H), 1.80 – 1.70 (*m*, 1H), 1.65 – 1.15 (*m*, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 144.7, 134.4, 129.7, 128.3, 125.3, 105.3, 47.0, 28.6, 27.1, 25.3, 23.9, 21.8, 20.9, 20.0. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.95; H, 7.26; N, 4.81. Found: C, 65.34; H, 6.93; N, 4.68.

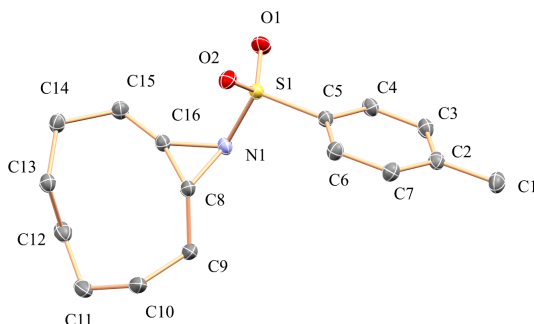
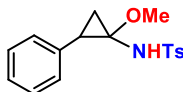


Figure 15. ORTEP diagram of the molecular structure of **13**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

4.4.3 — Characterization of aminocyclopropanes 14-23.

Compound **14**

N-(1-methoxy-2-phenylcyclopropyl) -4-methylbenzenesulfonamide



Compound **14** was obtained as a white solid. It can be crystallized from DCM/hexane solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (*d*, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 – 7.16 (*m*, 5H), 6.95 (*d*, J = 7.9 Hz, 2H), 4.99 (*bs*, 1H), 3.09 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 2.29 (*t*, J = 8.8 Hz, 1H), 1.61 (*d*, J = 8.8 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 138.2, 134.8, 129.4, 128.6, 127.9, 127.3, 126.9, 72.8, 53.1, 29.3, 21.6, 19.7. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 64.33; H, 6.03; N, 4.41. Found: C, 64.08; H, 5.96; N, 4.29.

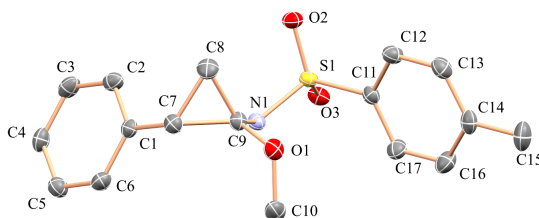
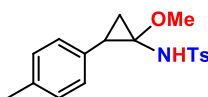


Figure 16. ORTEP diagram of the molecular structure of **14**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Compound **15**

N-(1-methoxy-2-(*p*-tolyl)cyclopropyl)-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **15** was obtained as a white solid. It can be crystallized from DCM/hexane solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (*bs*, 1H), 3.13 (*s*, 3H), 2.44 (*s*, 3H), 2.33 (*s*, 3H), 2.29 (*m*, 1H), 1.61 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 138.4, 136.8, 131.8, 129.5, 129.5, 128.0, 127.5, 72.9, 53.3, 29.1, 21.8, 21.2, 19.8. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Found: C, 65.09; H, 6.45; N, 4.20.

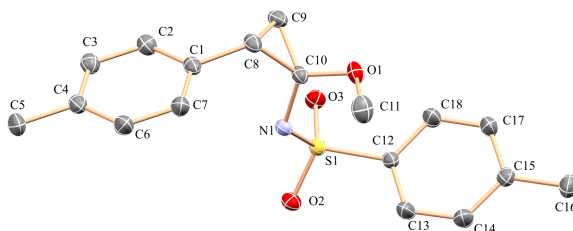
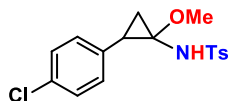


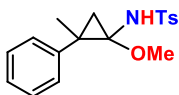
Figure 17. ORTEP diagram of the molecular structure of **15**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Compound **16**
N-(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxycyclopropyl)
 -4-methylbenzenesulfonamide



Compound **16** was obtained as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 5.09 (*bs*, 1H), 3.09 (*s*, 3H), 2.44 (*s*, 3H), 2.30 (*t*, J = 8 Hz, 1H), 1.67 (*d*, J = 8 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.8, 138.4, 133.7, 132.9, 129.6, 129.4, 128.8, 127.4, 73.1, 53.3, 29.2, 21.8, 20.1. HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{NNaS}$: 374.0588. Found: 374.0584.

Compound **17**
N-(1-methoxy-2-methyl-2-phenylcyclopropyl)
 -4-methylbenzenesulfonamide



Compound **17** was obtained as an off-white solid. It can be crystallized from DCM/hexane solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.18 (*m*, 7H), 5.67 (*bs*, 1H), 3.09 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H), 1.54 (*s*, 3H), 1.44 (*d*, J = 6 Hz, 1H), 1.04 (*d*, J = 6 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 141.2, 138.8, 129.4, 128.5, 128.0, 127.4, 126.3, 75.8, 52.8, 35.2, 24.5, 23.4, 21.5. Elemental analysis calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Found: C, 64.33; H, 6.31; N, 4.20.

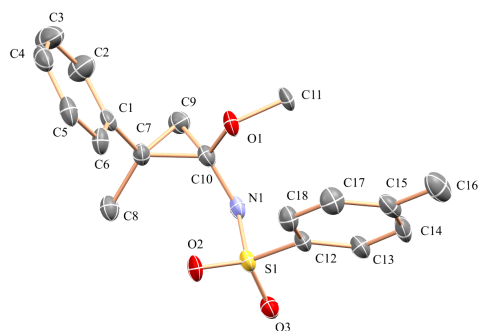
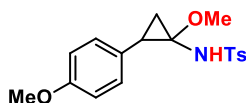


Figure 18. ORTEP diagram of the molecular structure of **17**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

Compound 18

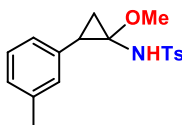
N-(1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **18** was obtained as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 4.98 (*bs*, 1H, 3.77 (*s*, 3H), 3.10 (*s*, 3H), 2.41 (*s*, 3H), 2.27 – 2.22 (*m*, 1H), 1.65 – 1.55 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 143.6, 138.5, 129.5, 129.2, 127.5, 126.9, 114.3, 72.8, 55.5, 53.3, 28.7, 21.7, 19.7. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03. Found: C, 61.98; H, 5.89; N, 4.00.

Compound 19

N-(1-methoxy-2-(*m*-tolyl)cyclopropyl)-4-methylbenzenesulfonamide

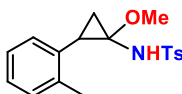


Compound **19** was obtained as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68

(*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (*m*, 1H), 7.03 – 7.01 (*m*, 1H), 6.76 – 6.74 (*m*, 2H), 4.95 (*bs*, 1H), 3.15 (*s*, 3H), 2.42 (*s*, 3H), 2.30 – 2.25 (*m*, 4H), 1.63 – 1.53 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 138.4, 138.4, 134.8, 129.5, 128.8, 128.7, 127.9, 127.4, 125.2, 72.8, 53.3, 29.4, 21.7, 21.5, 19.6. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Found: C, 65.52; H, 6.02; N, 4.29.

Compound 20

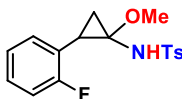
N-(1-methoxy-2-(*o*-tolyl)cyclopropyl)
-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **20** was obtained as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 – 7.10 (*m*, 2H), 7.03 – 6.95 (*m*, 1H), 6.56 – 6.54 (*m*, 1H), 5.02 (*bs*, 1H), 3.26 (*s*, 3H), 2.44 (*s*, 3H), 2.30 – 2.25 (*m*, 4H), 1.60 – 1.57 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 138.2, 137.7, 132.9, 130.3, 129.5, 127.3, 127.2, 126.9, 126.3, 73.1, 53.6, 27.9, 21.7, 20.2, 18.4. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Found: C, 65.34; H, 6.18; N, 4.21.

Compound 21

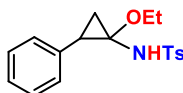
N-(2-(2-fluorophenyl)-1-methoxycyclopropyl)
-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **21** was obtained as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (*m*, 3H), 7.02 – 6.95 (*m*, 2H), 6.83 – 6.78 (*m*, 1H), 5.36 (*bs*, 1H), 3.16 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 2.38 – 2.32 (*m*, 1H), 1.71 – 1.62 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.2 (*d*, *J* = 243.4 Hz), 143.6, 138.4, 129.5, 129.4 (*d*, *J* = 3.5 Hz), 128.7 (*d*, *J* = 8.1 Hz), 127.3, 124.4 (*d*, *J* = 3.5 Hz), 122.7 (*d*, *J* = 14.5 Hz), 115.1 (*d*, *J* = 21.5 Hz), 72.6, 53.0, 23.4 (*d*, *J* = 4.5 Hz), 21.7, 19.3. ^{19}F NMR (375

MHz, CDCl_3): δ -117.87 – -117.97 (*m*). **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 60.88; H, 5.41; N, 4.18. Found: C, 60.82; H, 5.28; N, 4.16.

Compound **22**
***N*-(1-ethoxy-2-phenylcyclopropyl)**
-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **22** was obtained as a white solid. It can be crystallized from DCM/hexane solutions by slow evaporation at room temperature. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.20 (*m*, 5H), 7.00 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 5.03 (*bs*, 1H), 3.36 (*q*, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (*s*, 3H), 2.35 – 2.29 (*m*, 1H), 1.71 – 1.65 (*m*, 2H), 0.90 (*t*, J = 7.0 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 138.4, 135.0, 129.3, 128.6, 128.0, 127.3, 126.9, 71.8, 61.3, 29.5, 21.5, 19.7, 14.6. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Found: C, 64.30; H, 6.16; N, 3.98.

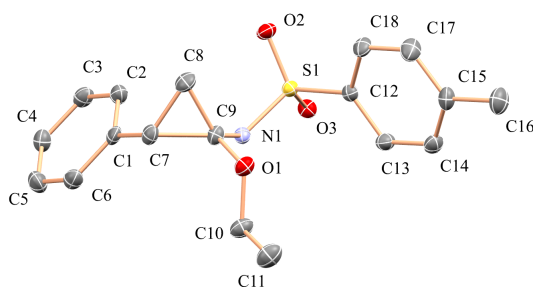


Figure 19. ORTEP diagram of the molecular structure of **22**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

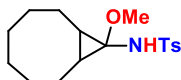
Compound **23**
N-(1-ethoxy-2-phenylcyclopropyl)
 -4-methylbenzenesulfonamide



Compound **23** was obtained as a yellowish solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (*m*, 5H), 7.00 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 5.05 (*bs*, 1H), 3.53 – 3.44 (*m*, 2H), 2.48 – 2.39 (*m*, 4H), 2.26 – 2.06 (*m*, 2H), 1.97 – 1.94 (*m*, 1H), 1.73 – 1.67 (*m*, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.8, 138.4, 134.8, 129.6, 128.8, 128.1, 127.5, 127.2, 81.0, 72.2, 69.6, 64.7, 29.9, 21.7, 19.7, 19.5. **Elemental analysis** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 67.58; H, 5.95; N, 3.94. Found: C, 67.65; H, 5.83; N, 3.72.

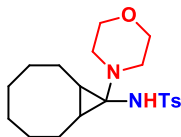
4.4.4 — Characterization of derivatizations 24-28.

Compound **24**
N-(9-methoxybicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)
 -4-methylbenzenesulfonamide



Compound **24** was obtained as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (*d*, J = 8.1 Hz, 2H), 5.32 (*bs*, 1H), 2.67 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 1.99 – 1.93 (*m*, 2H), 1.65 – 1.10 (*m*, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 139.5, 129.4, 127.6, 75.2, 52.2, 28.7, 28.5, 26.5, 22.7, 21.7. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNaS}$: 346.1415. Found: 346.1417.

Compound **25**
4-methyl-N-(9-morpholinobicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)
benzenesulfonamide



Compound **25** was obtained as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 5.06 (*bs*, 1H), 3.34 – 3.32 (*m*, 4H), 2.50 – 2.48 (*m*, 4H), 2.40 (*s*, 3H), 1.95 – 1.85 (*m*, 2H), 1.65 – 1.10 (*m*, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.9, 140.5, 129.5, 126.7, 66.9, 62.6, 48.4, 28.8, 28.2, 26.5, 23.0, 21.7. HRMS (ESI) $[\text{M}+1]$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: 379.2026. Found: 379.2023.

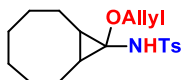
Compound **26**
4-methyl-N-(9-(phenylthio)bicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)
benzenesulfonamide



Compound **26** was obtained as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 – 7.03 (*m*, 5H), 6.76 – 6.72 (*m*, 2H), 5.15 (*bs*, 1H), 2.35 (*s*, 3H), 2.15 – 2.07 (*m*, 2H), 1.75 – 1.25 (*m*, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.0, 139.0, 134.8, 129.0, 128.8, 128.3, 127.6, 126.1, 45.3, 32.5, 28.6, 26.5, 22.9, 21.6. HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NNaS}_2$: 424.1375. Found: 424.1369.

Compound 27

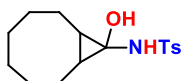
N-(9-(allyloxy)bicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)
-4-methylbenzenesulfonamide



Compound **27** was obtained as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.56 (*bs*, 1H), 5.40 – 5.25 (*m*, 1H), 4.90 – 4.80 (*m*, 2H), 3.43 – 3.39 (*m*, 2H), 2.39 (*s*, 3H), 2.02 – 1.93 (*m*, 2H), 1.65 – 1.10 (*m*, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 139.5, 134.0, 129.5, 127.6, 116.8, 74.4, 66.7, 28.7, 28.7, 26.5, 22.7, 21.6. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNaS}$: 372.1604. Found: 372.1598.

Compound 28

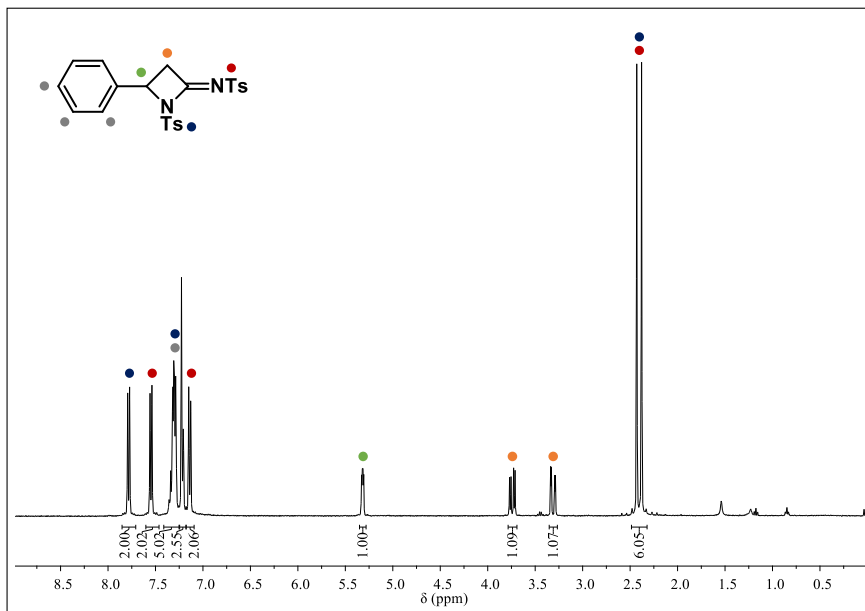
N-(9-hydroxybicyclo[6.1.0]nonan-9-yl)
-4-methylbenzenesulfonamide



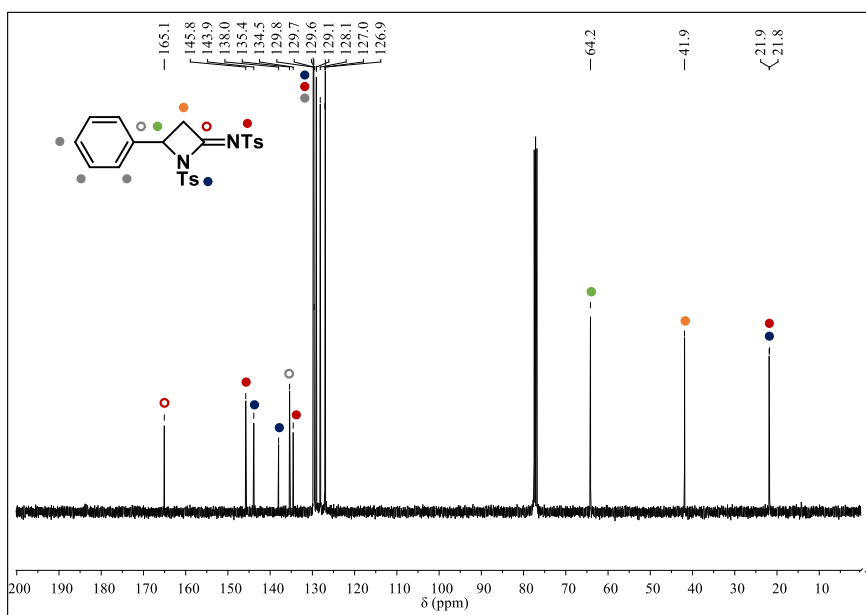
Compound **28** was obtained as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (*d*, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.35 (*bs*, 1H), 3.52 (*s*, 1H), 2.41 (*s*, 3H), 1.80 – 1.75 (*m*, 2H), 1.65 – 1.10 (*m*, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 139.2, 129.7, 127.1, 69.4, 29.9, 28.6, 26.4, 22.3, 21.7. **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNaS}$: 332.1291. Found: 332.1287.

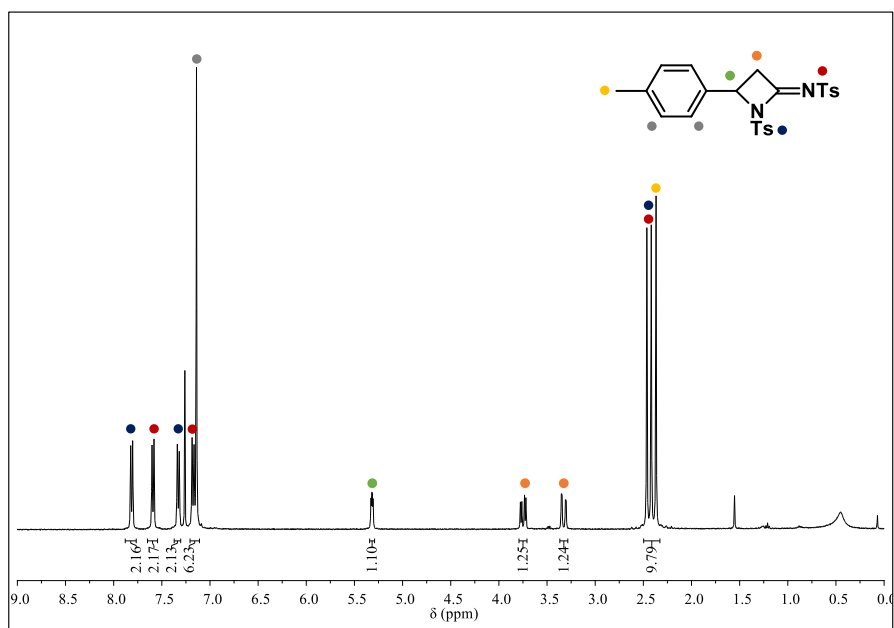
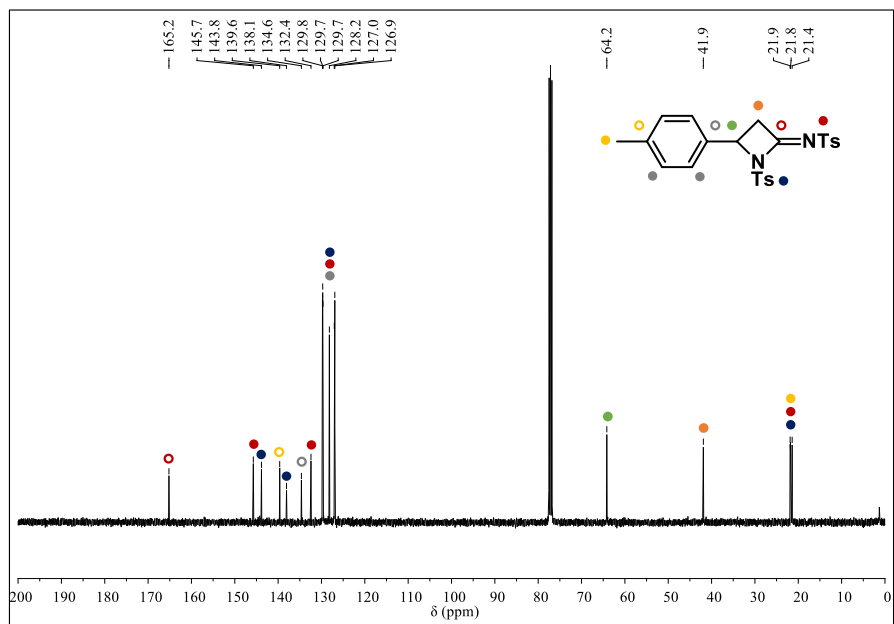
4.4.5 — NMR spectra

^1H NMR spectrum of compound **1** (400 MHz, CDCl_3).

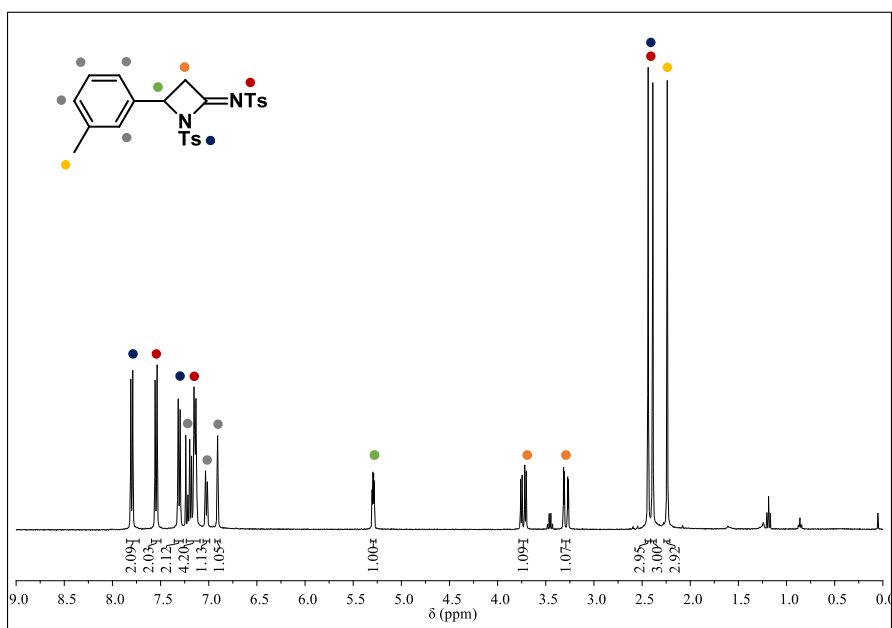


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **1** (100 MHz, CDCl_3).

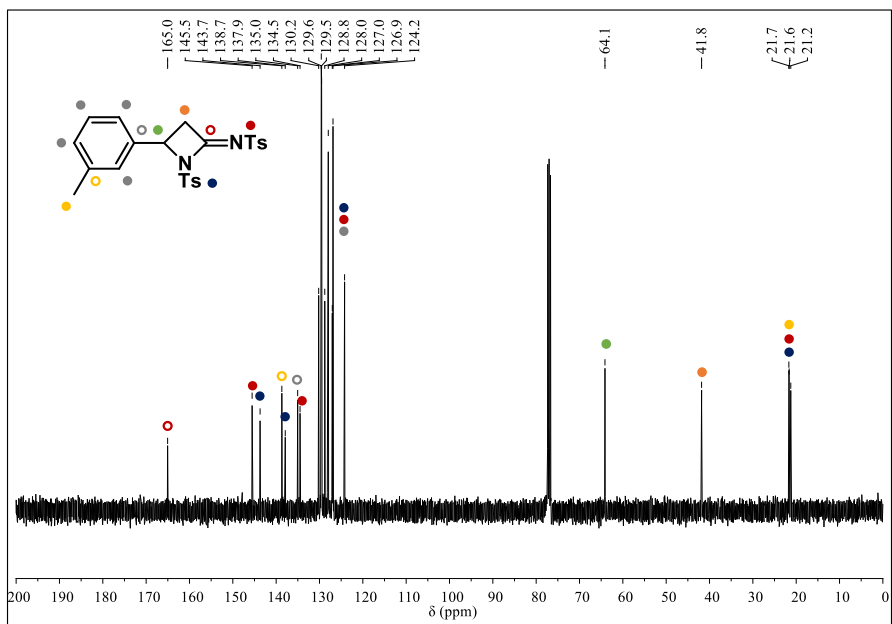


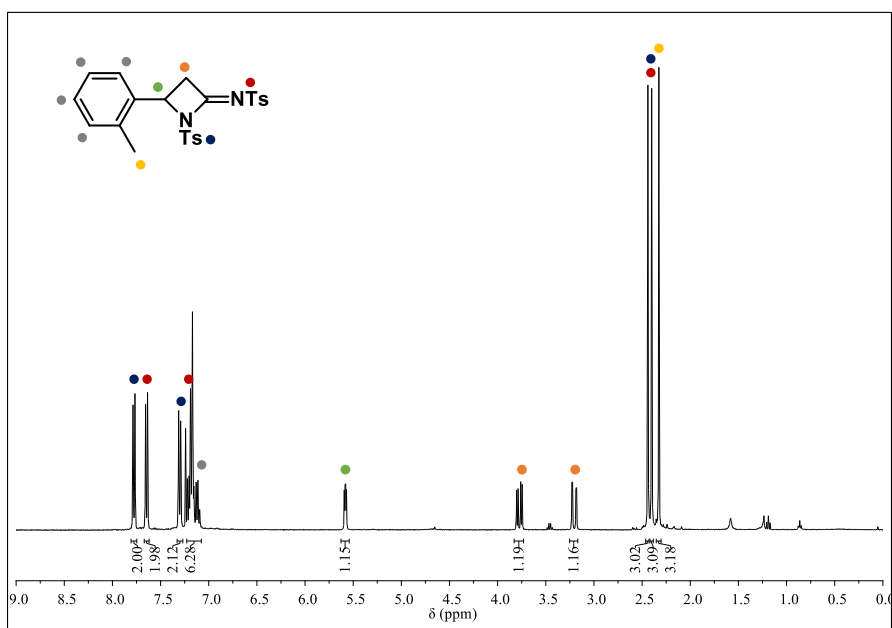
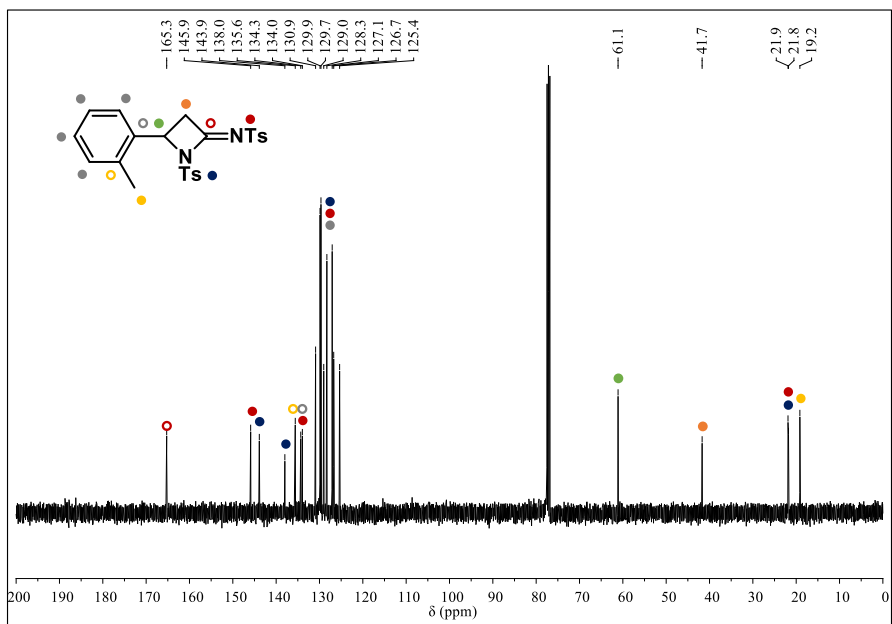
^1H NMR spectrum of compound **2** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **2** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **3** (400 MHz, CDCl_3).

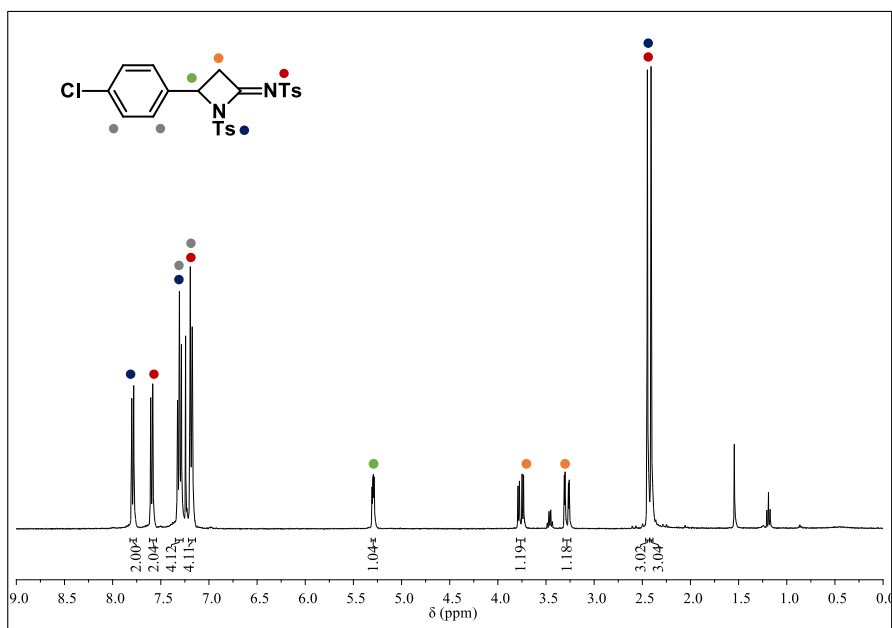


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **3** (100 MHz, CDCl_3).

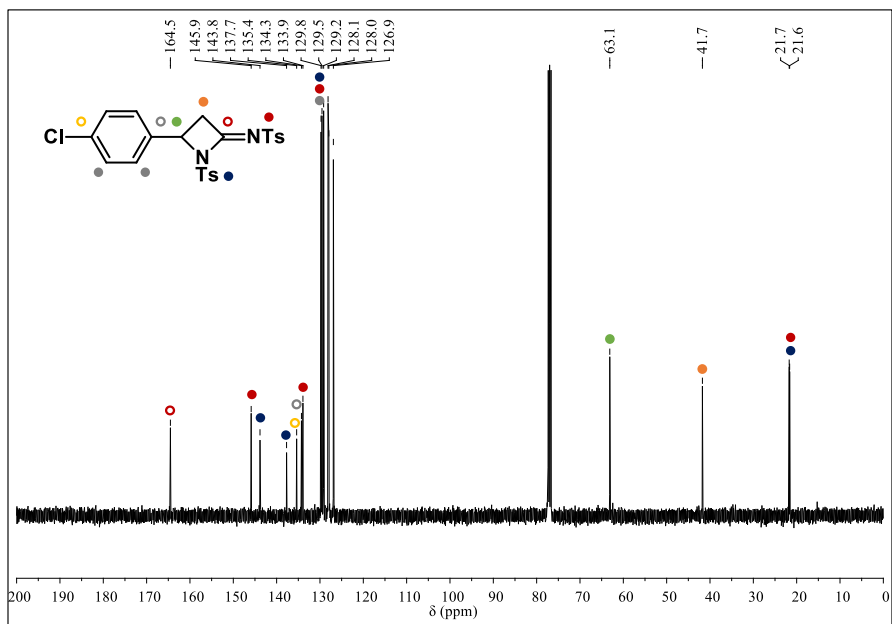


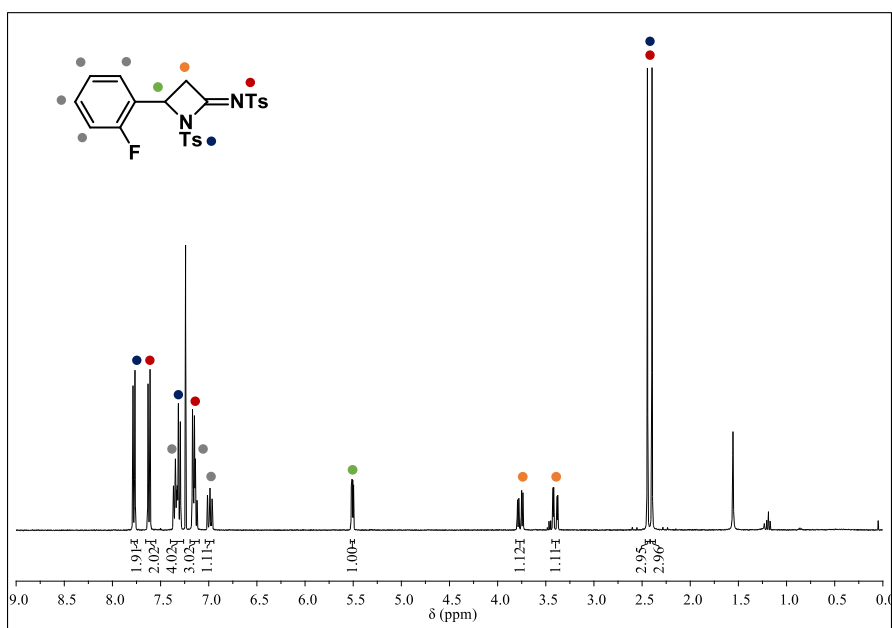
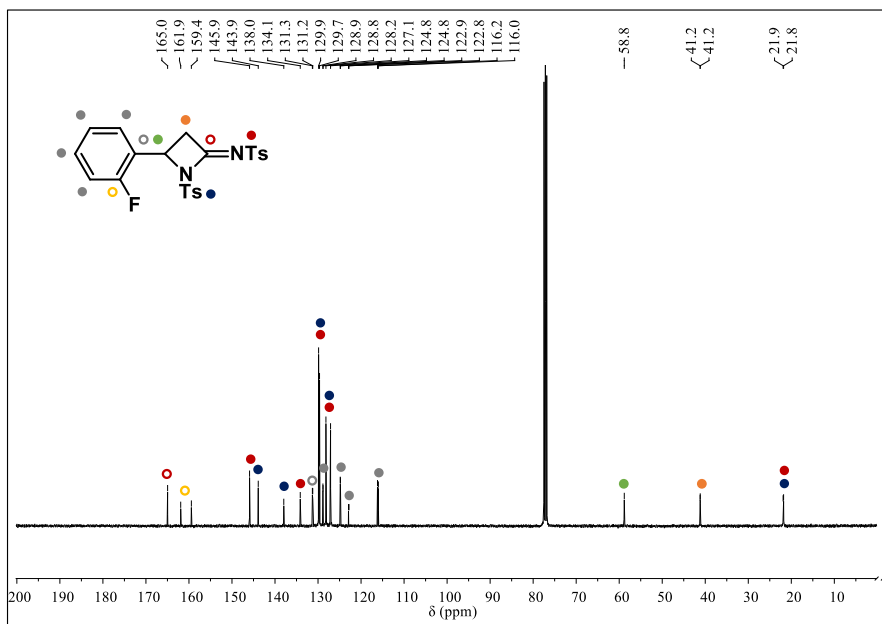
^1H NMR spectrum of compound **4** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **4** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **5** (400 MHz, CDCl_3).

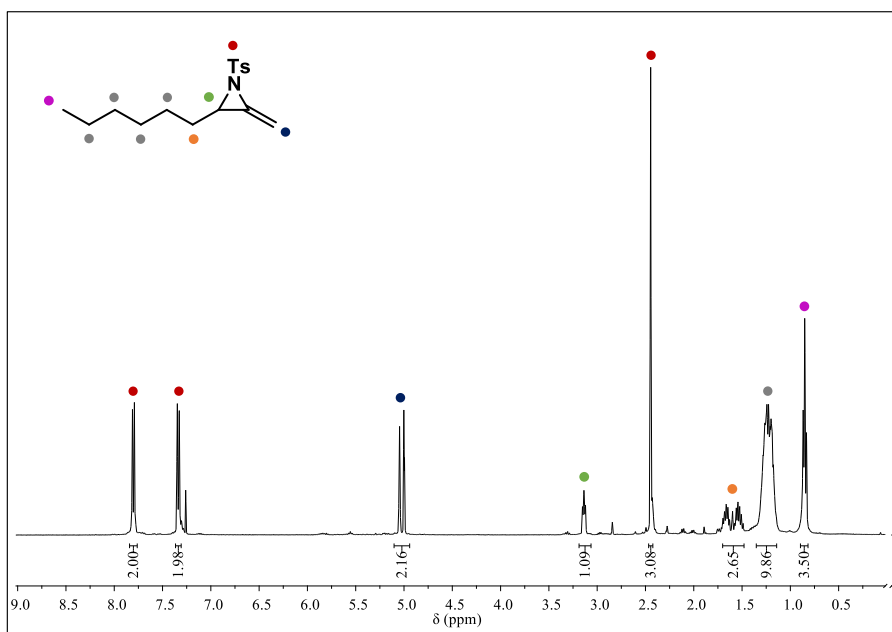


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **5** (100 MHz, CDCl_3).

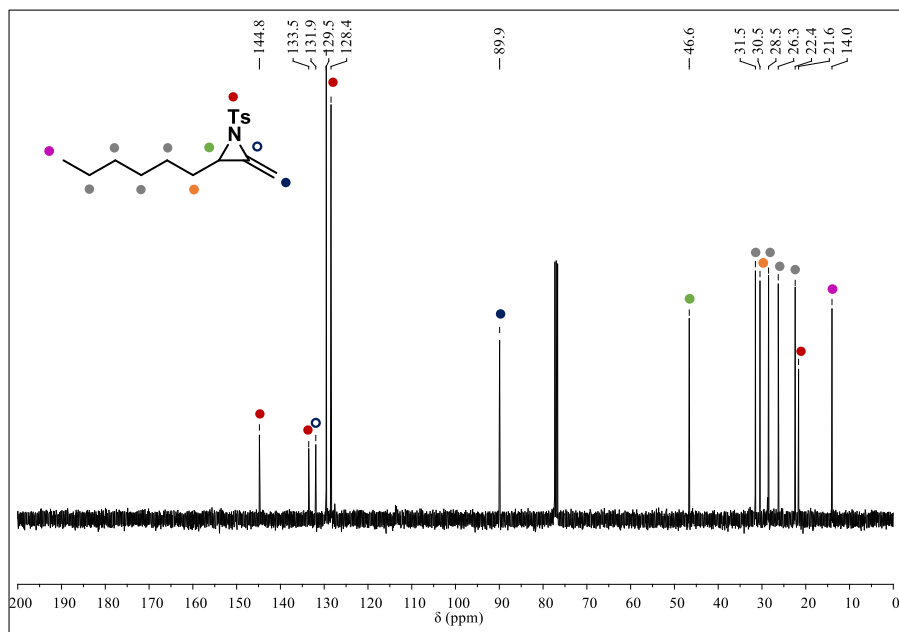


^1H NMR spectrum of compound **6** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **6** (100 MHz, CDCl_3).

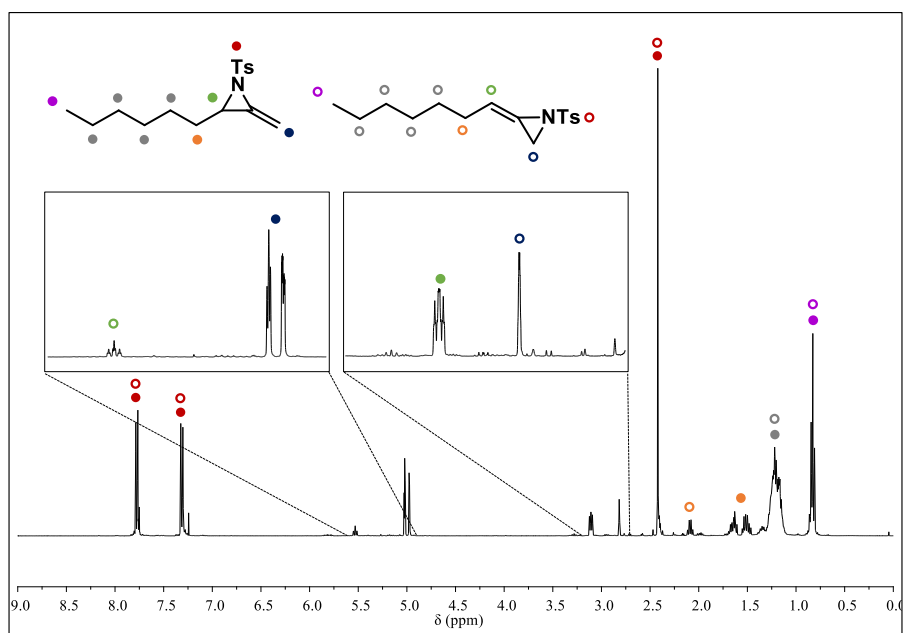
^1H NMR spectrum of compound **10a** (400 MHz, CDCl_3).

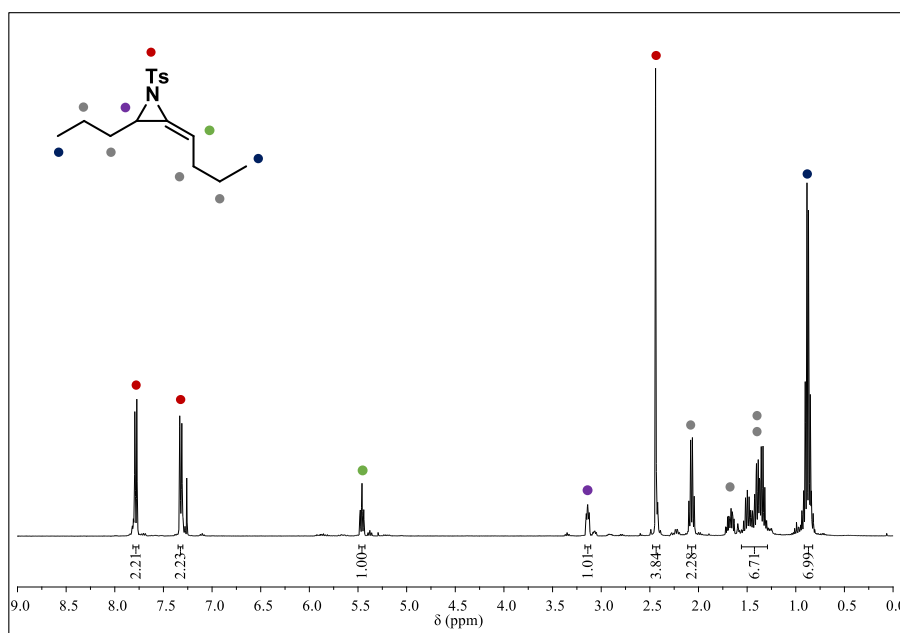
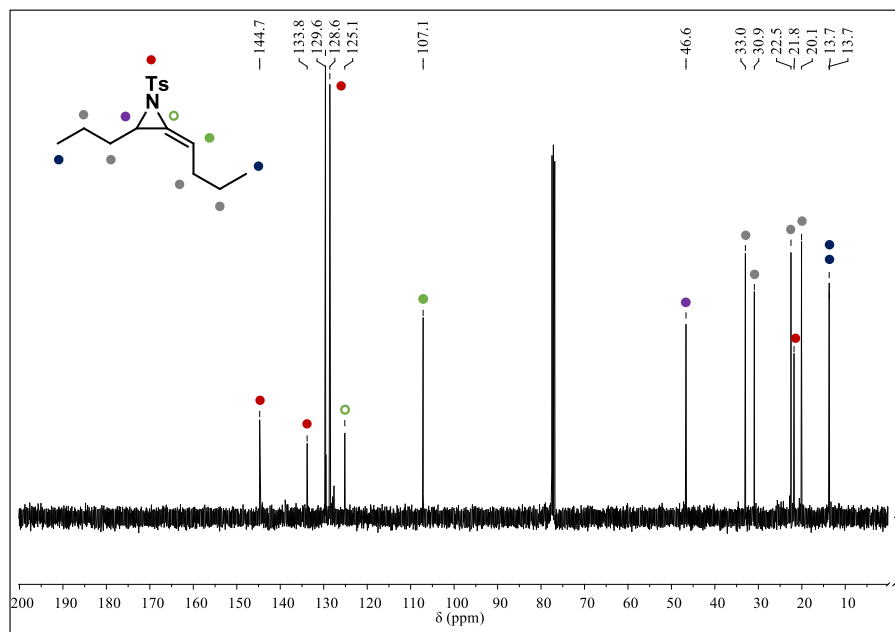


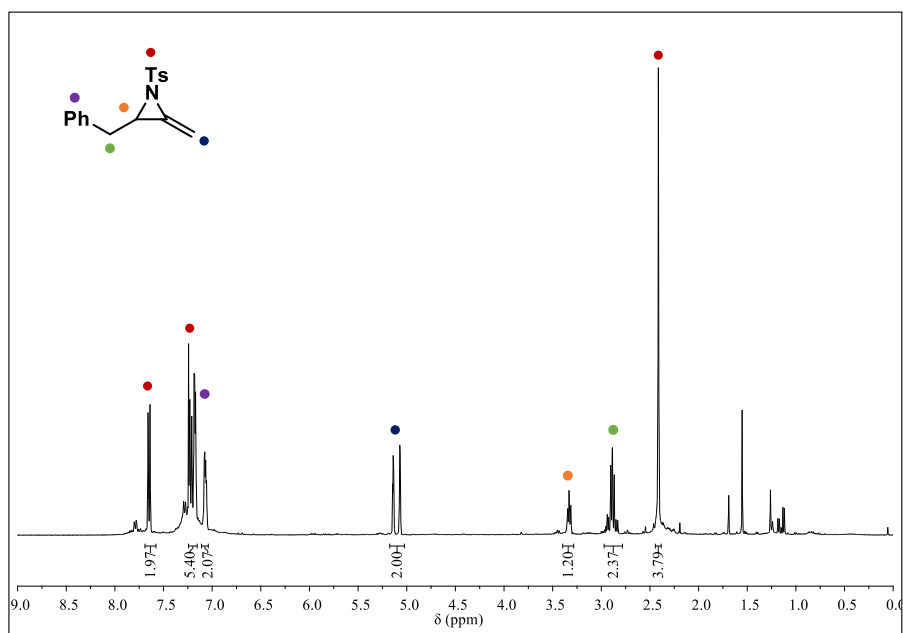
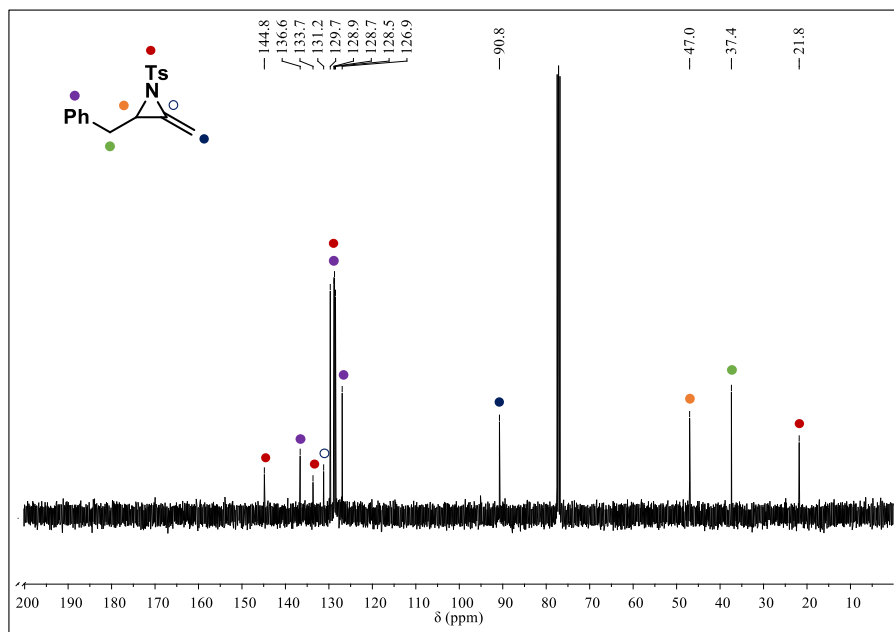
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **10a** (100 MHz, CDCl_3).



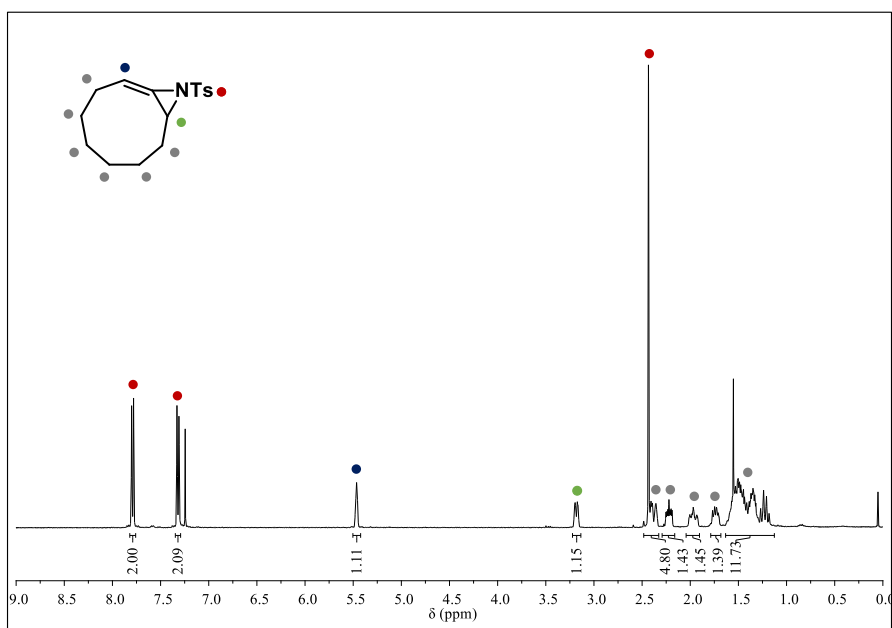
^1H NMR spectrum of compound **10a** + **10b** (400 MHz, CDCl_3).



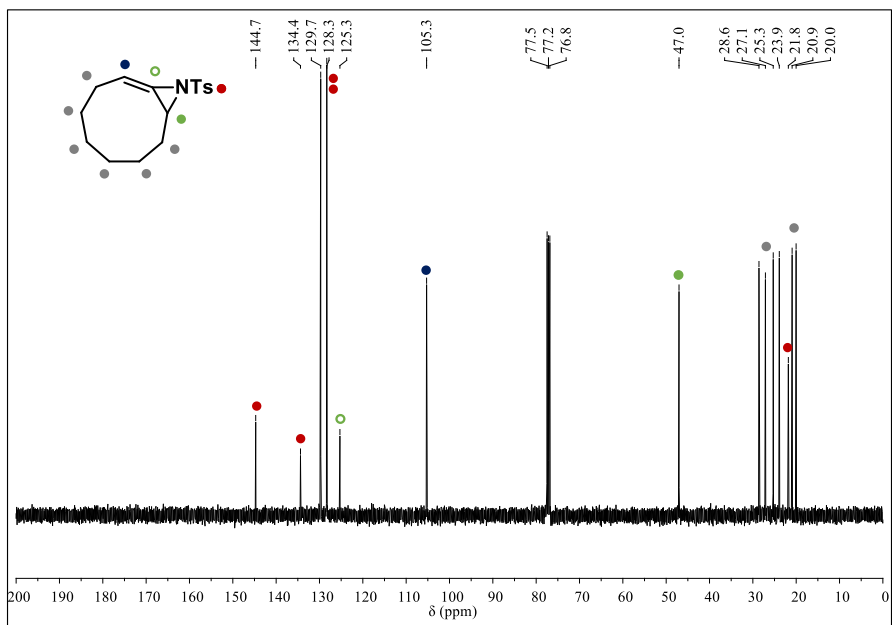
^1H NMR spectrum of compound **11** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **11** (100 MHz, CDCl_3).

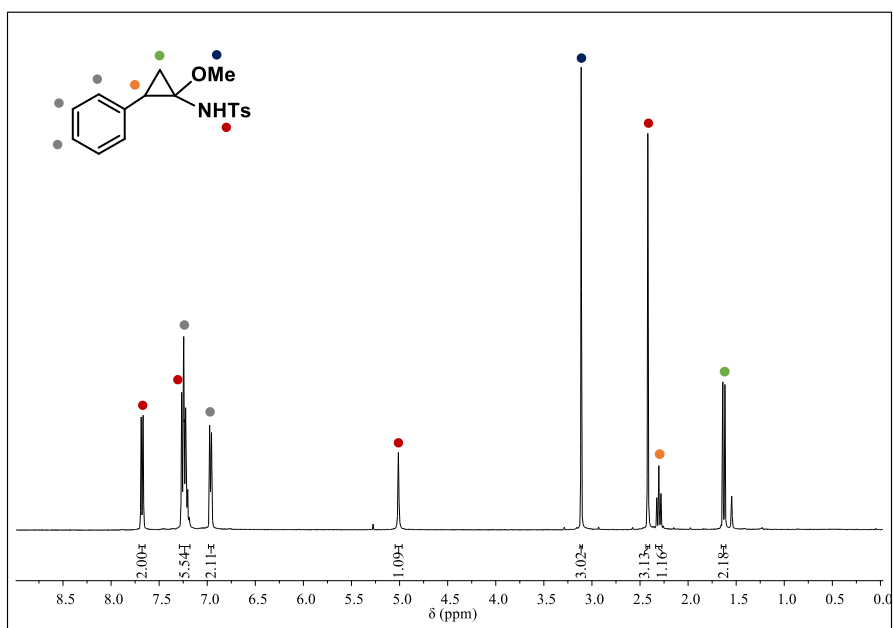
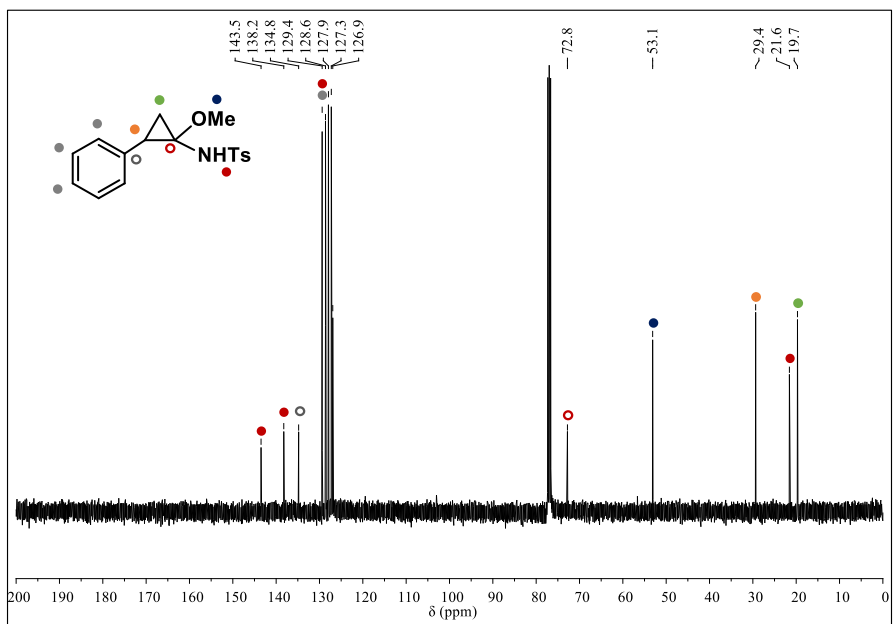
^1H NMR spectrum of compound **12a** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **12a** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **13** (400 MHz, CDCl_3).

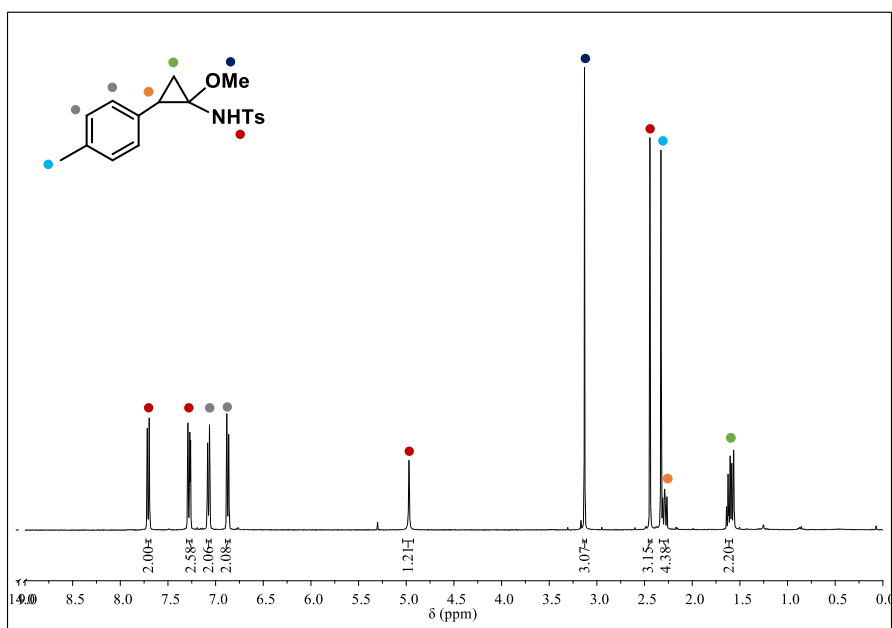


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **13** (100 MHz, CDCl_3).

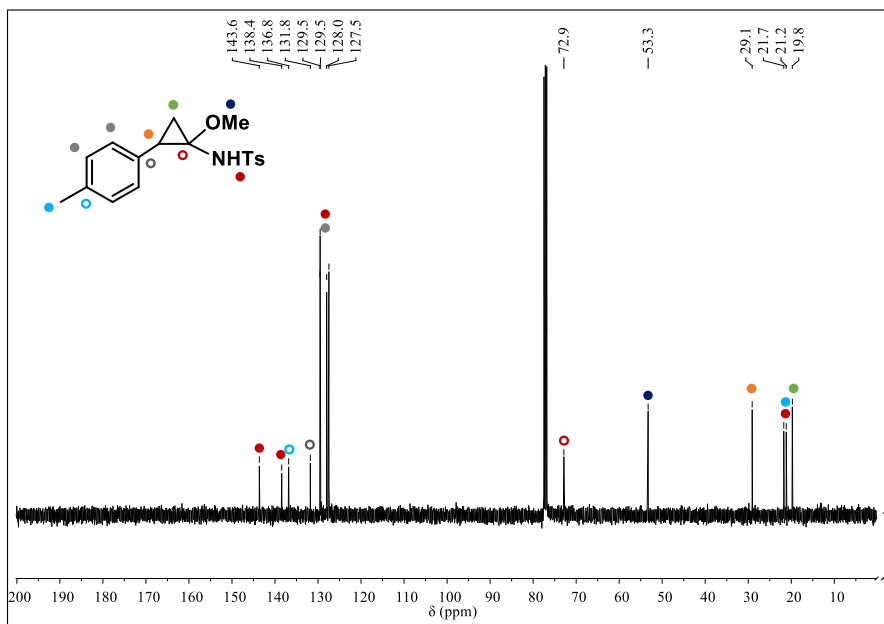


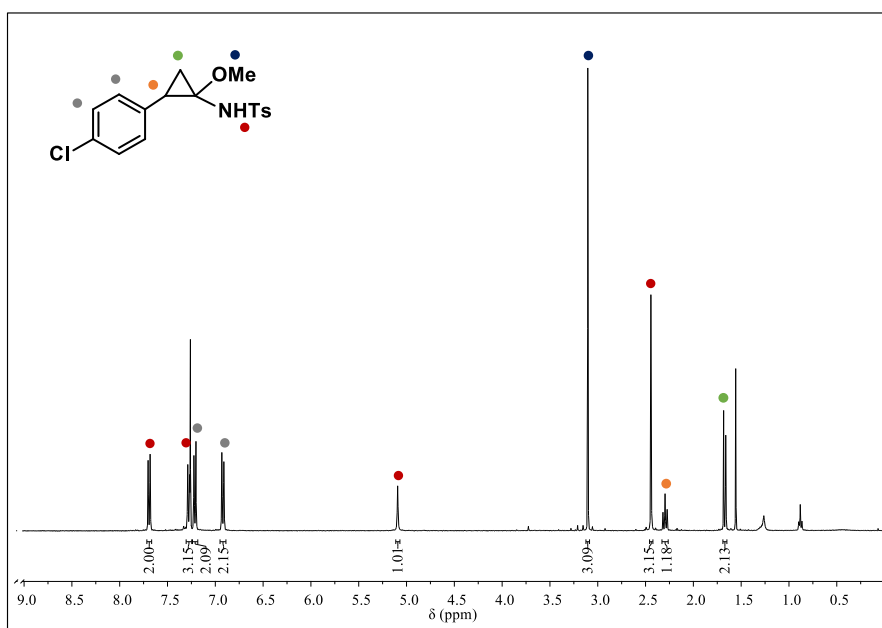
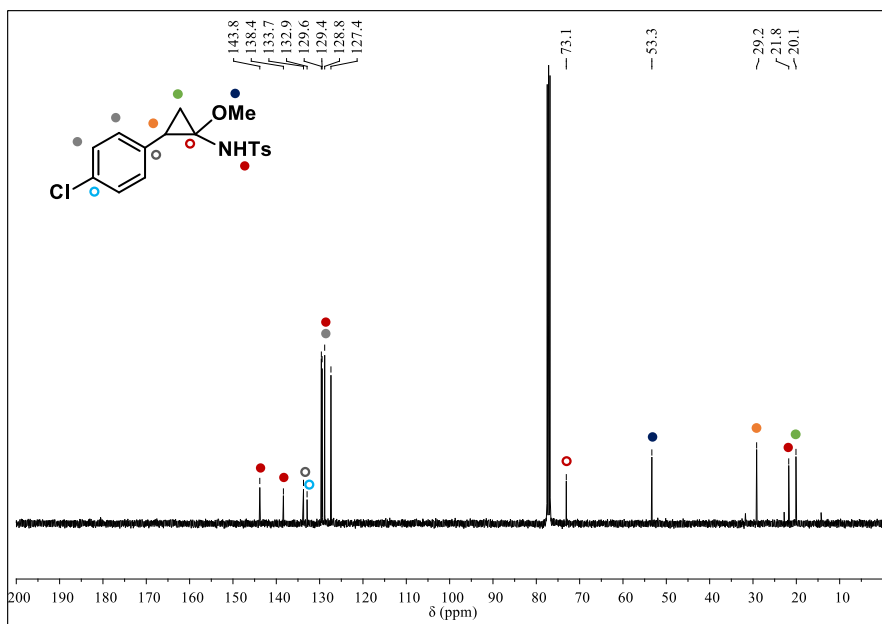
^1H NMR spectrum of compound **14** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **14** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **15** (400 MHz, CDCl_3).

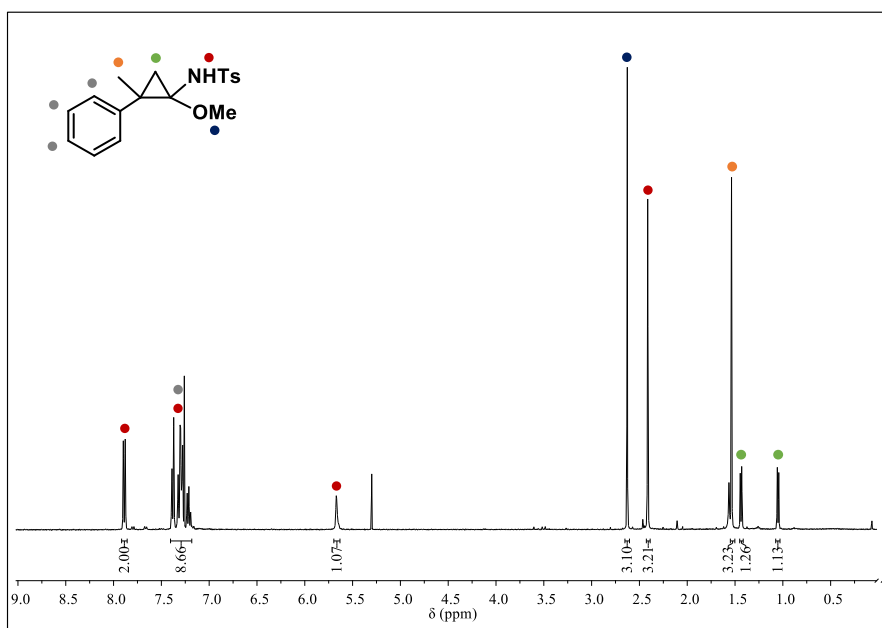


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **15** (100 MHz, CDCl_3).

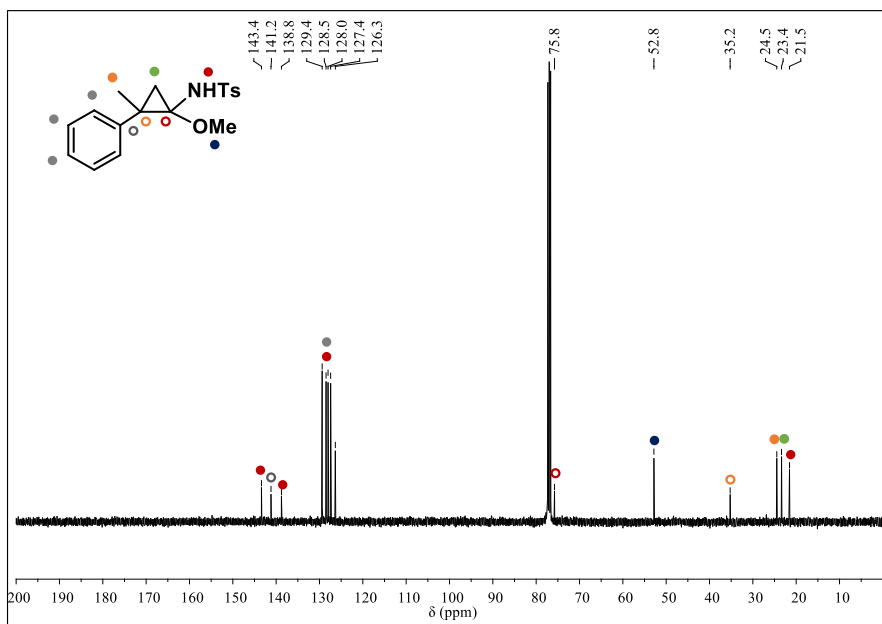


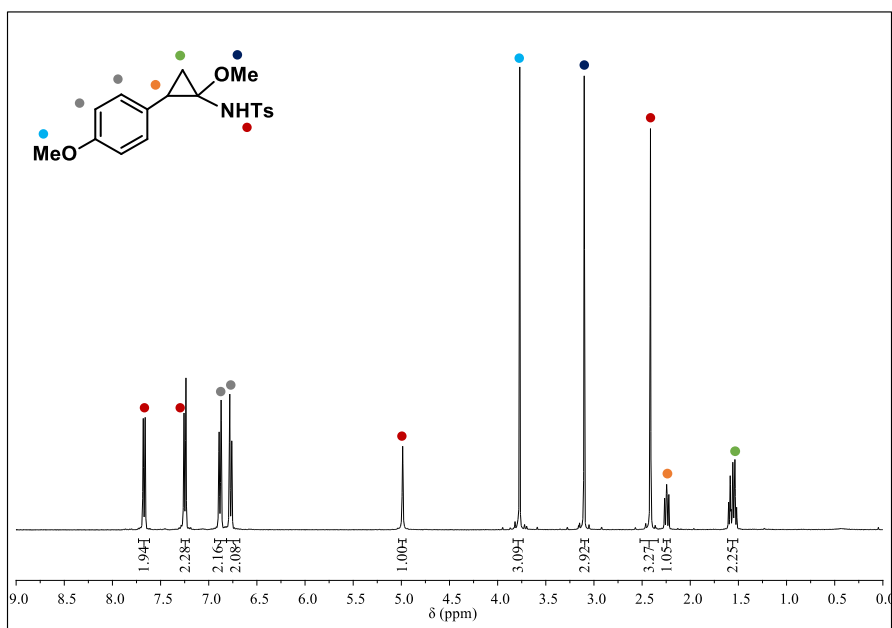
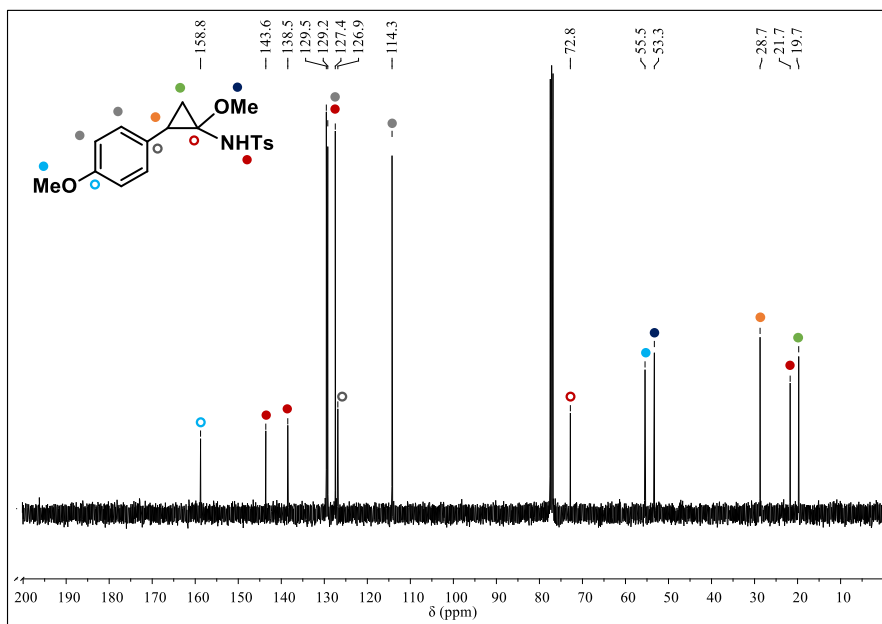
^1H NMR spectrum of compound **16** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **16** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **17** (400 MHz, CDCl_3).

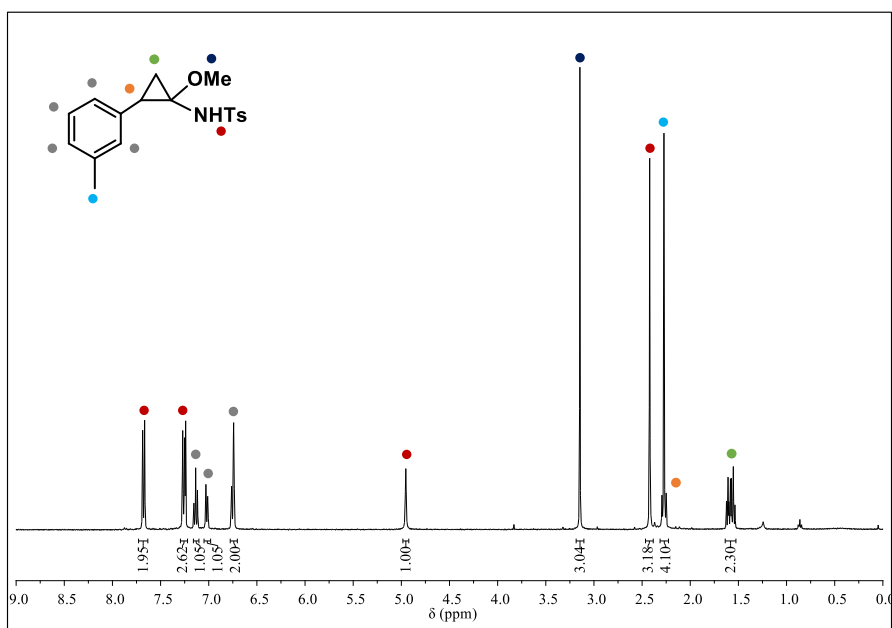


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **17** (100 MHz, CDCl_3).

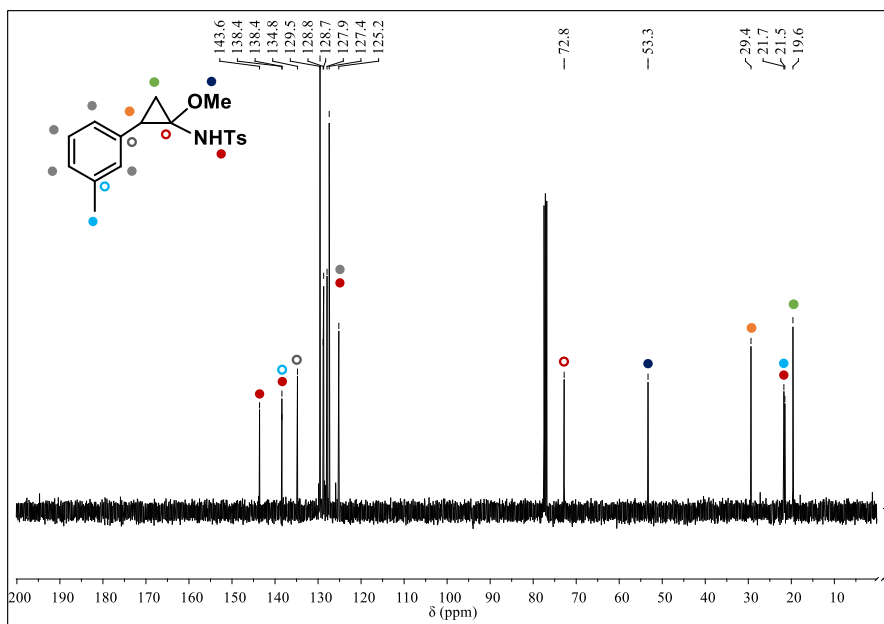


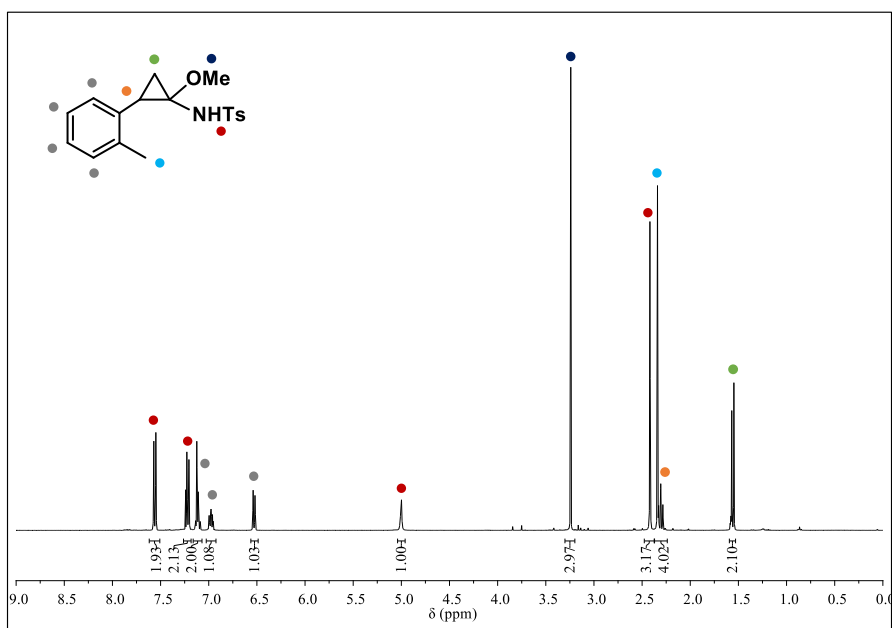
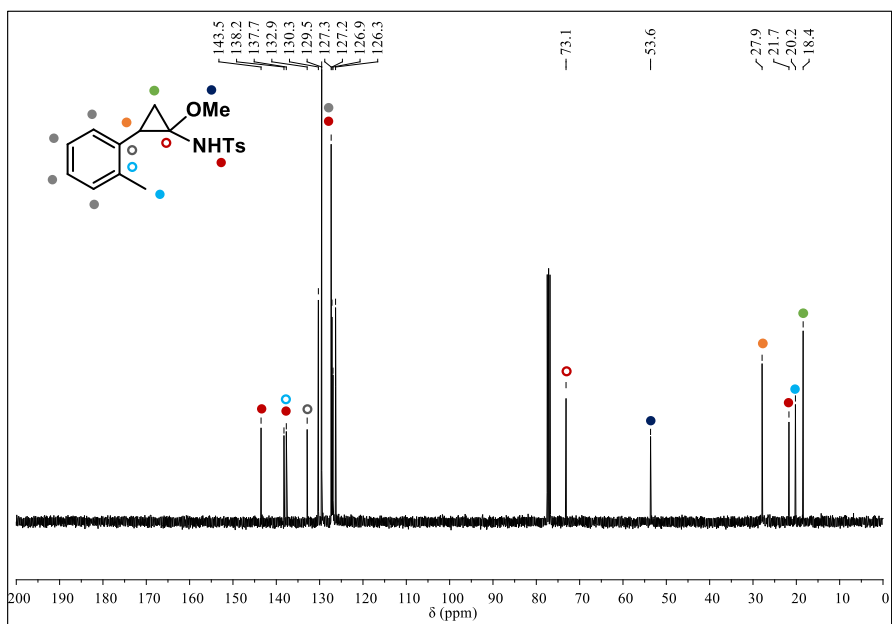
^1H NMR spectrum of compound **18** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **18** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **19** (400 MHz, CDCl_3).

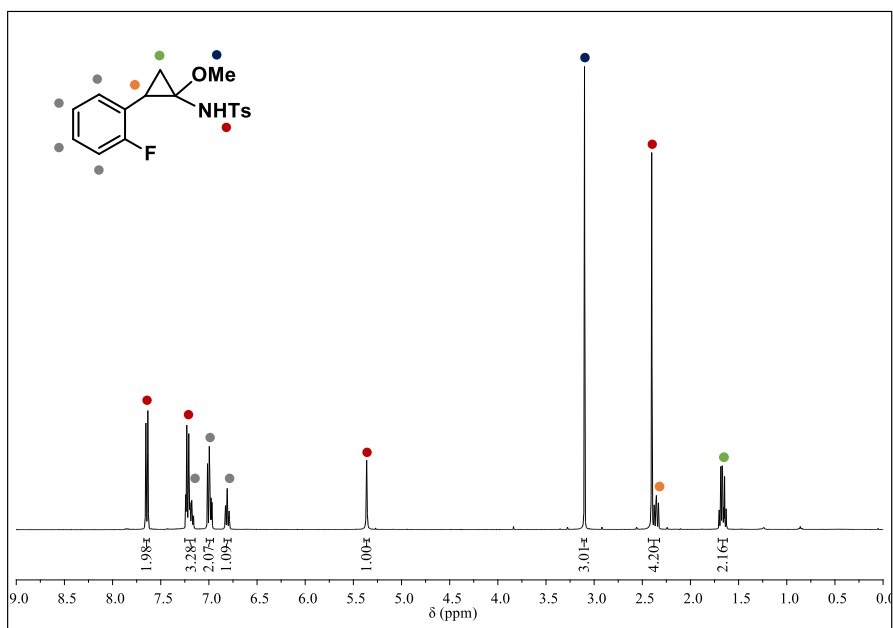


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **19** (100 MHz, CDCl_3).

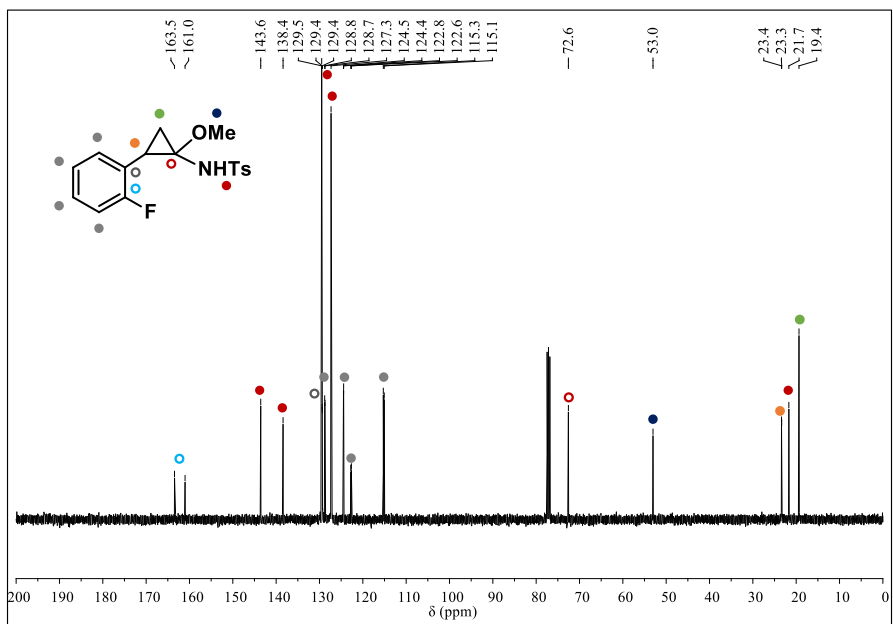


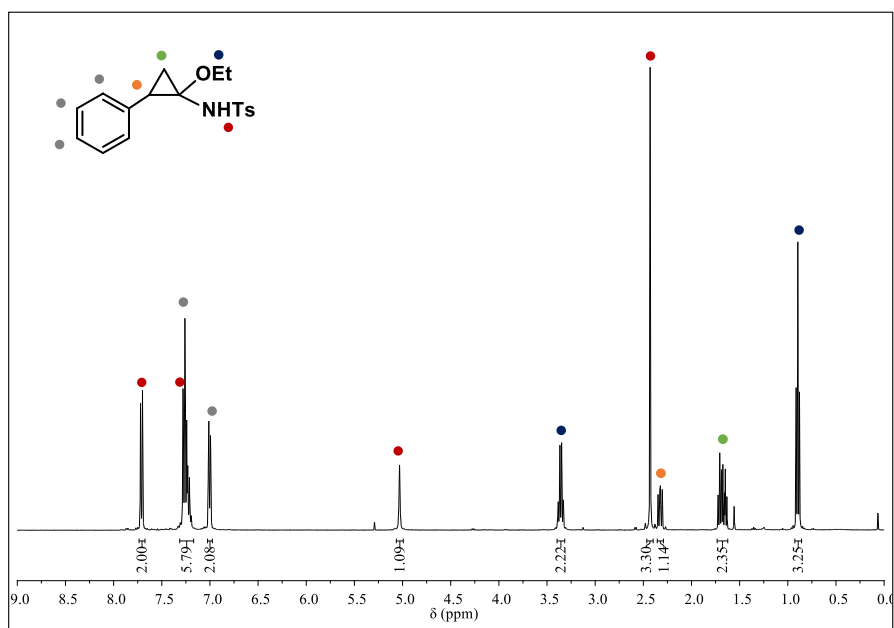
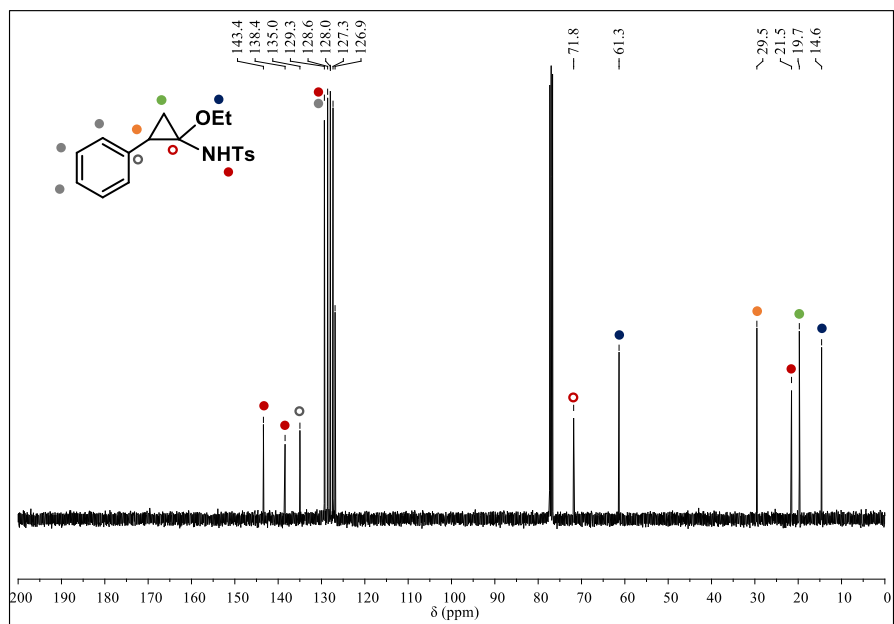
^1H NMR spectrum of compound **20** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **20** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **21** (400 MHz, CDCl_3).

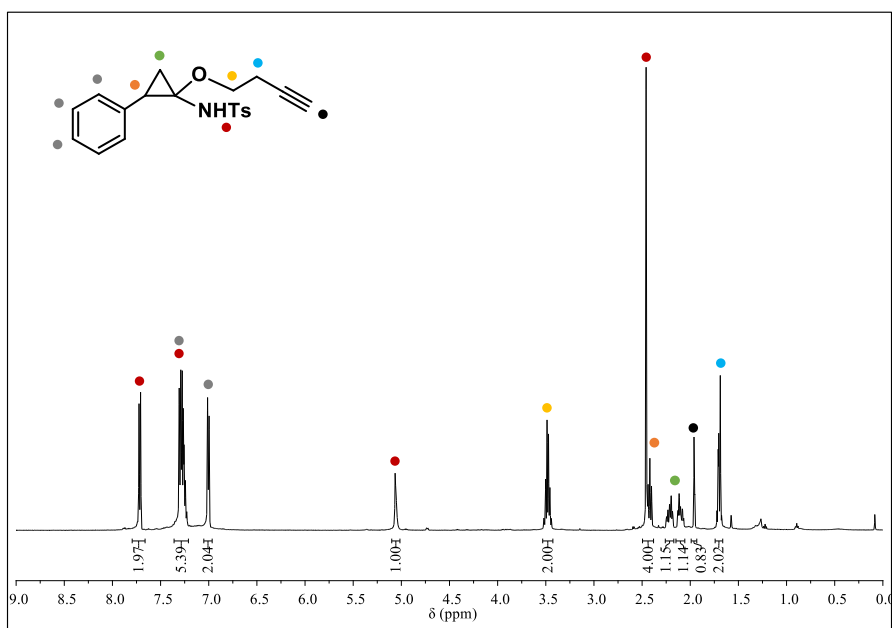


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **21** (100 MHz, CDCl_3).

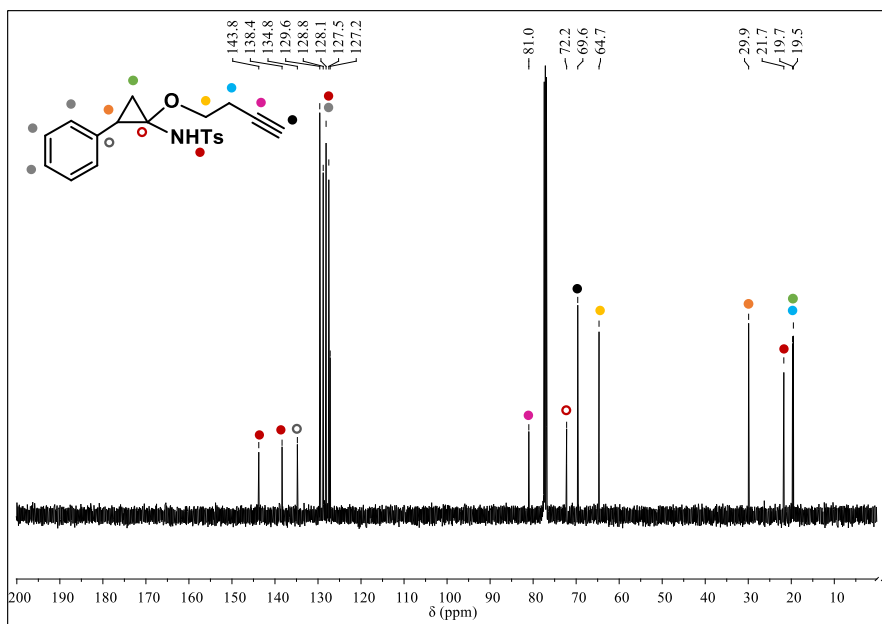


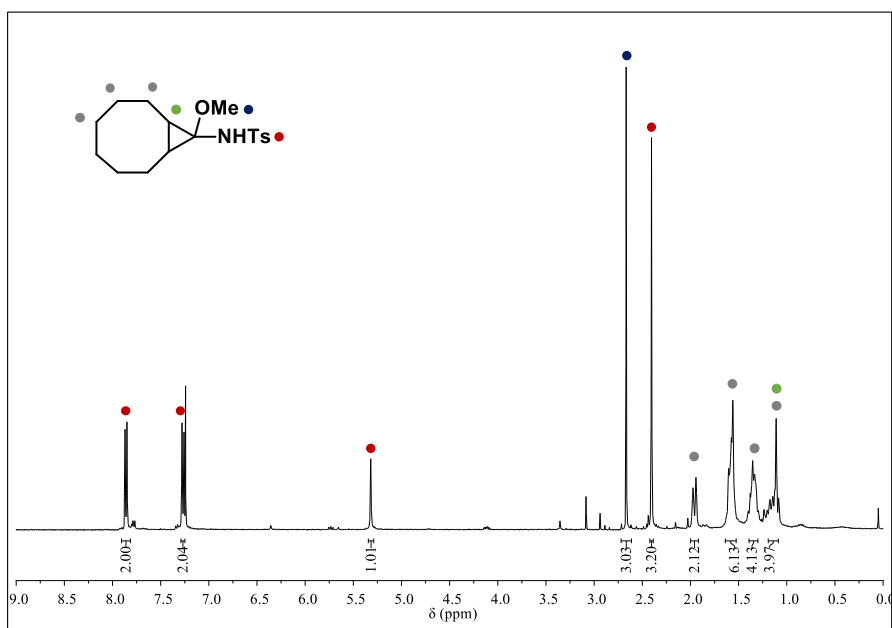
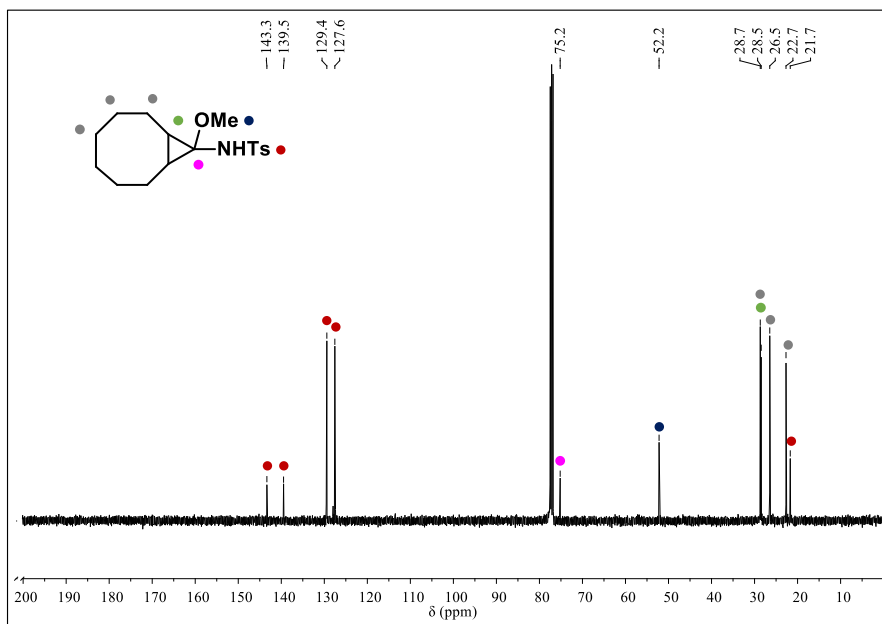
^1H NMR spectrum of compound **22** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **22** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **23** (400 MHz, CDCl_3).

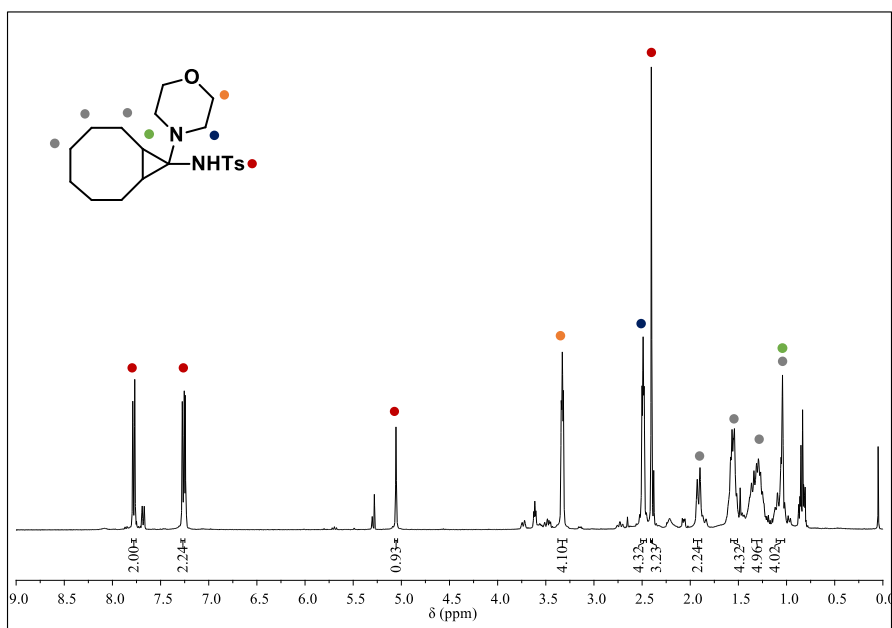


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **23** (100 MHz, CDCl_3).

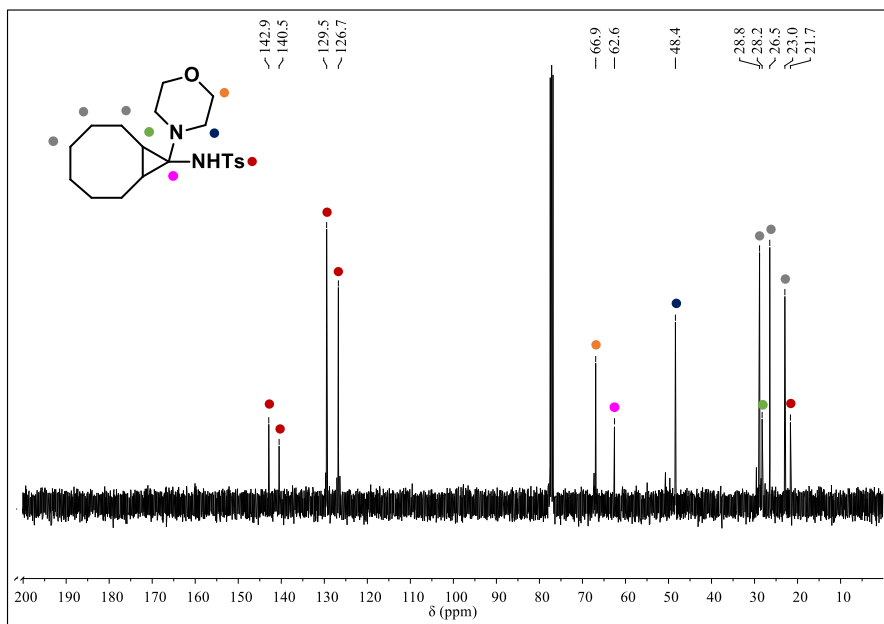


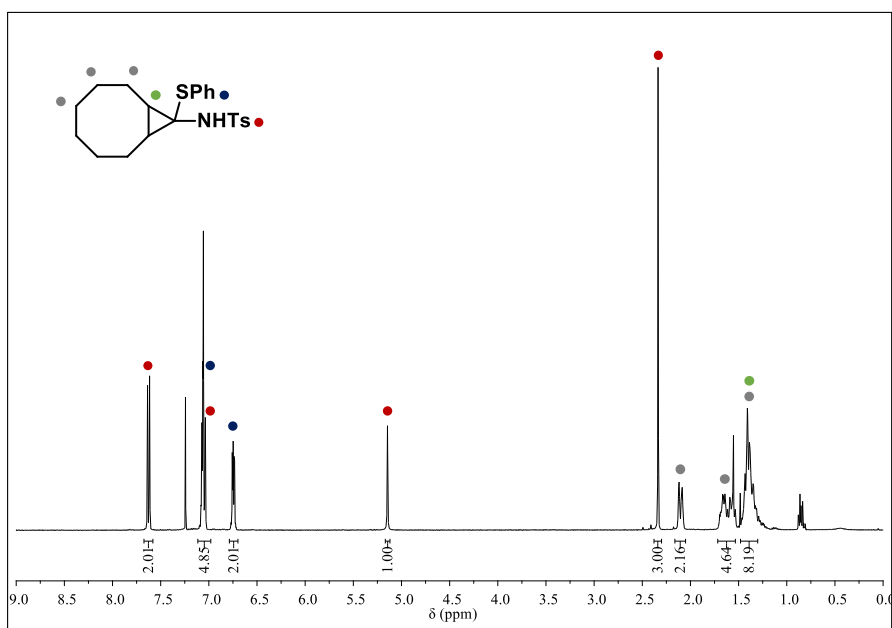
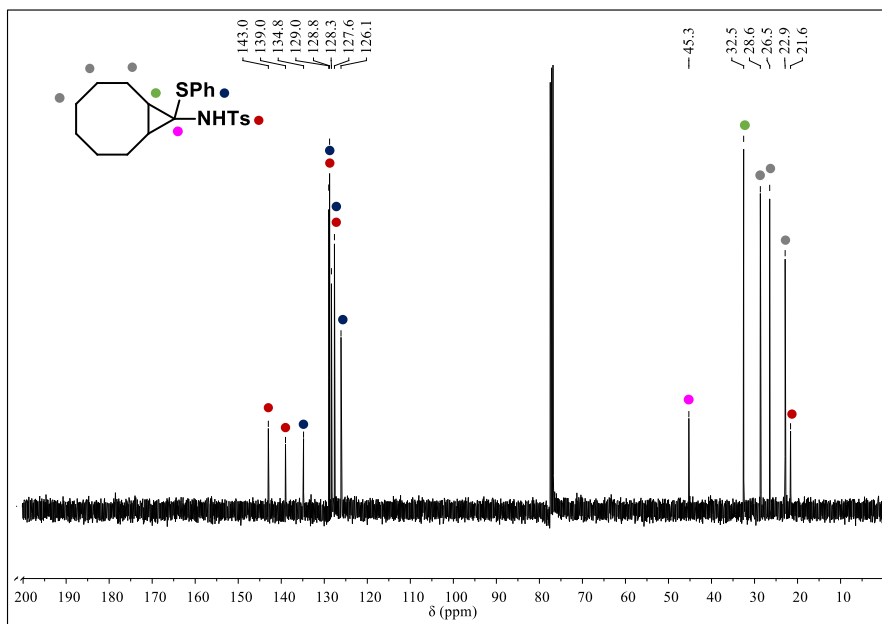
^1H NMR spectrum of compound **24** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **24** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **25** (400 MHz, CDCl_3).

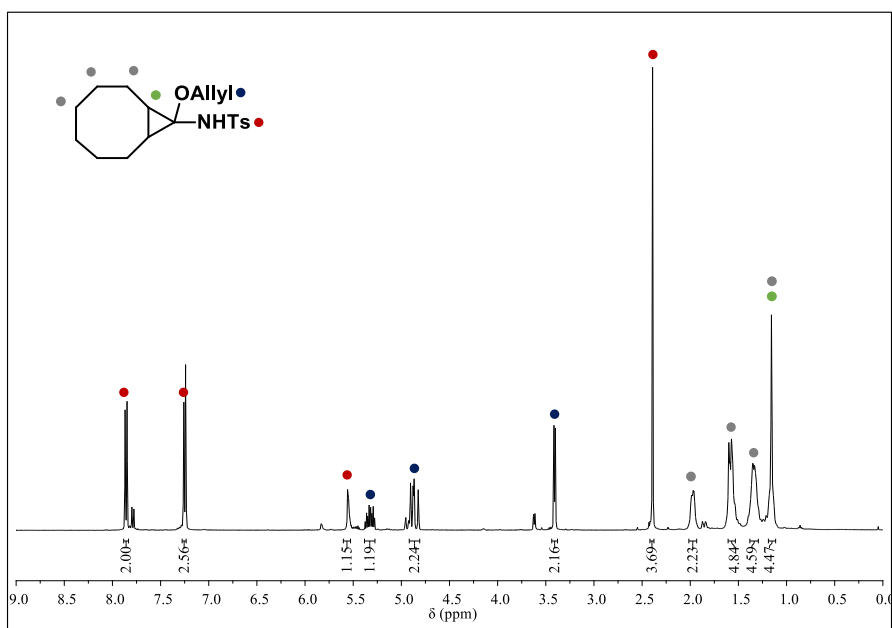


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **25** (100 MHz, CDCl_3).

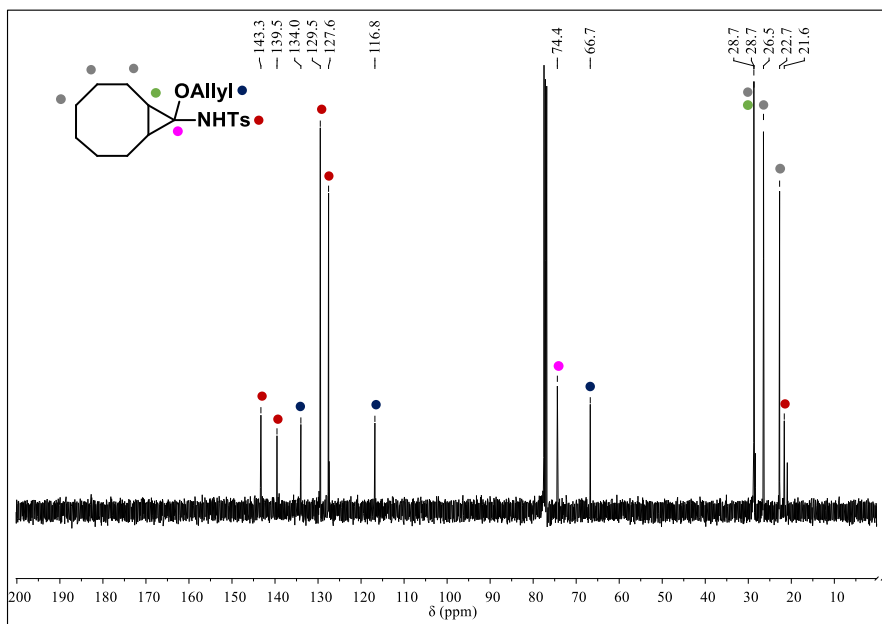


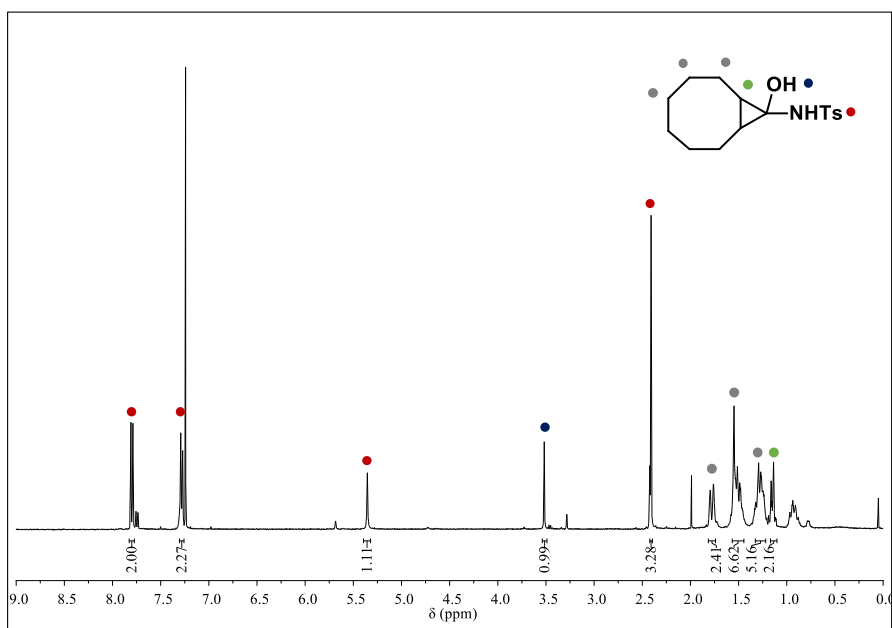
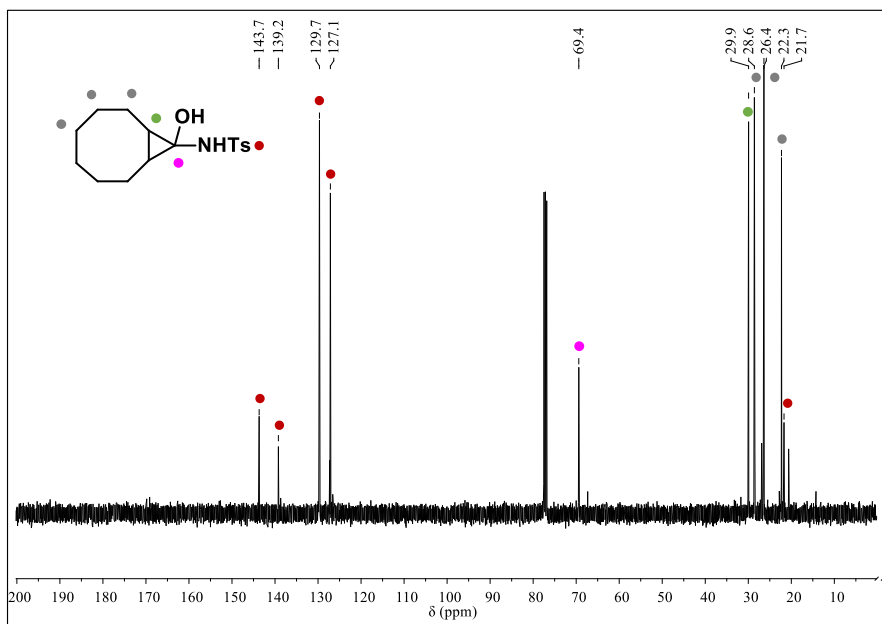
^1H NMR spectrum of compound **26** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **26** (100 MHz, CDCl_3).

^1H NMR spectrum of compound **27** (400 MHz, CDCl_3).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **27** (100 MHz, CDCl_3).



^1H NMR spectrum of compound **28** (400 MHz, CDCl_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of compound **28** (100 MHz, CDCl_3).

CAPÍTULO



Estudio de especies metalonitrénicas de Cu y Ag

Introducción

1.1 — Especies metalonitrénicas aisladas relevantes en transferencia de nitrenos.

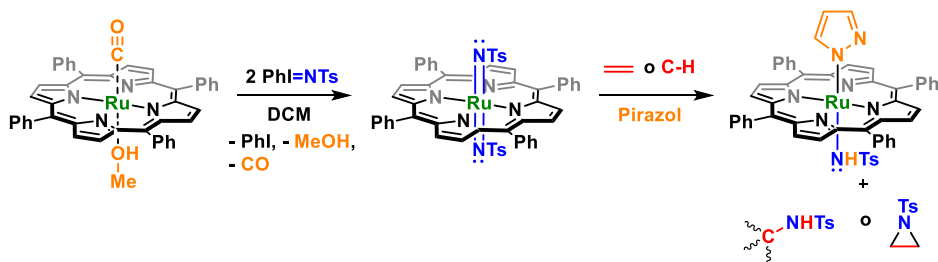
Como se ha comentado en la *Introducción General*, existen especies metalonitrénicas aisladas o detectadas para metales de transición de los grupos 7 al 11 de la tabla periódica.⁴ Sin embargo, muchas de estas especies no son capaces de transferir su unidad nitrénica en reacciones tales como activación de enlaces *C-H* o la aziridinación de olefinas. Por lo tanto, esta *Introducción* está dedicada a las especies metalonitrénicas de naturaleza electrofílica para las que se ha demostrado su papel como posibles intermedios en reacciones de transferencia del grupo *N-R* a nucleófilos tales como enlaces *C=C* o *C-H*. También existen ejemplos adicionales en los que el fragmento nitreno ha podido transferirse a sustratos con mayor carácter nucleofílico tales como PR_3 o CO . En la Figura 1 se muestran aquellos metales para los que existen ejemplos aislados o detectados de estas especies.

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

Metalonitrenos aislados:
 Aziridinación $\text{C}=\text{C}$
 Inserción C-H
 Adición a otros nucleófilos
 Metalonitrenos detectados

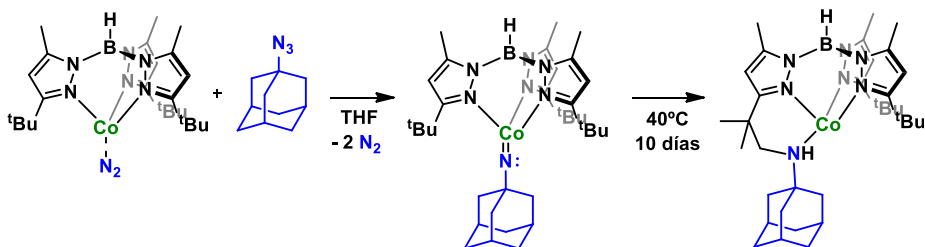
Figura 1. Metalonitrenos aislados y detectados.

El primer ejemplo de un metalonitréno aislado capaz de transferir su unidad nitrénica a enlaces C=C y C-H fue descrito por Che en 1999 (Esquema 1).¹⁶ En este caso se trata de un complejo imido de Ru(VI) que contiene un ligando de tipo porfirina, sintetizado mediante reacción del complejo de porfirina de Ru(II) con dos equivalentes de PhI=NTs, y caracterizado principalmente RMN de ¹H.



Esquema 1. Imido complejo de rutenio descrito por el grupo de Che.

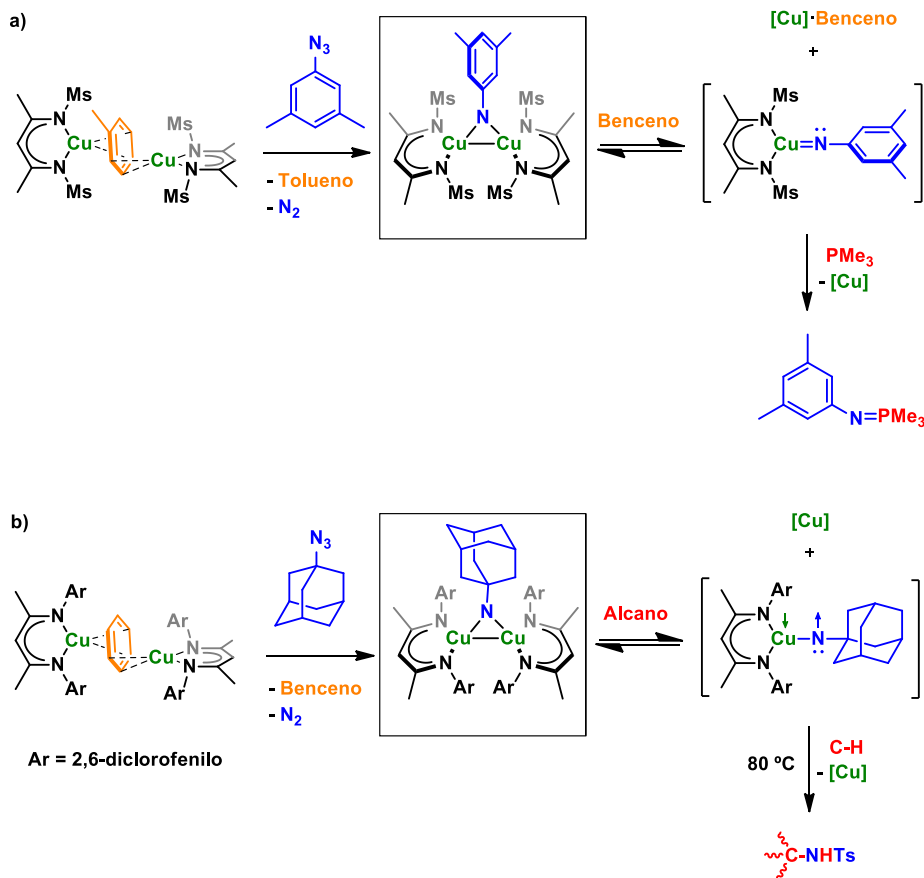
En 2005, Theopold publicó la formación de un imido complejo de Co(III) mediante la reacción del aducto de dinitrógeno de la especie de Co(I) con adamantil azida, logrando caracterizar esta especie mediante técnicas de RMN de ¹H y difracción de rayos-X (Esquema 2).¹⁶⁹ Tras varios días de reacción a 40 °C se observó la formación del producto de funcionalización intramolecular de uno de los grupos *terc*-butilo de los anillos de pirazol, demostrando la capacidad de este complejo imido para funcionalizar enlaces C-H.



Esquema 2. Imido complejo de cobalto descrito por el grupo de Theopold.

169. Shay, D. T.; Yap, G. P. A.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1508–1510.

En 2006, el grupo de Warren aisló y caracterizó mediante difracción de rayos-X un metalonitreno de tipo puente enlazado a dos centros de Cu, empleando una azida aromática como fuente del grupo nitreno. La disociación de esta especie dinuclear generó especies capaces de reaccionar con nucleófilos tales como fosfinas terciarias o isonitrilos, pero no con olefinas u otros nucleófilos más débiles (Esquema 3a).¹⁷⁰



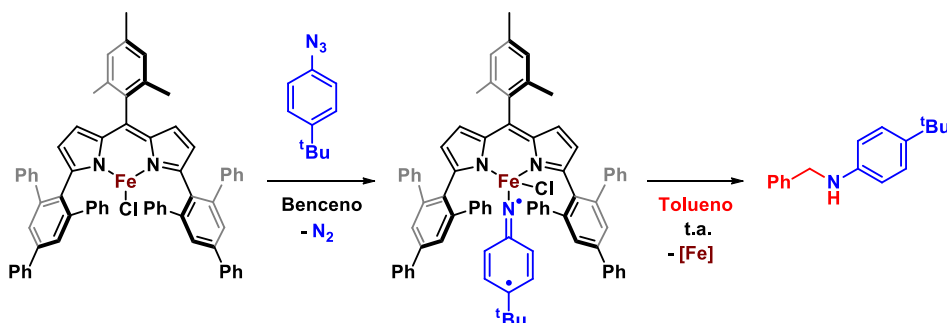
Esquema 3. Especies metalonitrénicas aisladas por el grupo de Warren. a) Empleando una azida aromática. b) Empleando adamantil azida.

Posteriormente, el empleo de adamantil azida permitió aislar las especies

170. Badiei, Y. M.; Krishnaswamy, A.; Melzer, M. M.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15056–15057.

dinucleares de los metalonitrenos análogos, activas en reacciones de inserción $C_{sp^3}\text{-H}$ en tolueno y ciclohexano. (Esquema 3b).⁵ Los cálculos computacionales llevados a cabo para la especie mononuclear apuntan a que se asemeja a un nitreno biradical en estado singlete.

En 2011, Betley describió la formación de especies metalonitrénicas de Fe(III) con carácter radicalario, generadas mediante la reacción de un complejo de Fe(II) con azidas aromáticas (Esquema 4).¹⁴ Esta especie fue caracterizada mediante difracción de rayos-X y resultó reactiva hacia la inserción del fragmento nitreno en enlaces $C_{sp^3}\text{-H}$ del tolueno.



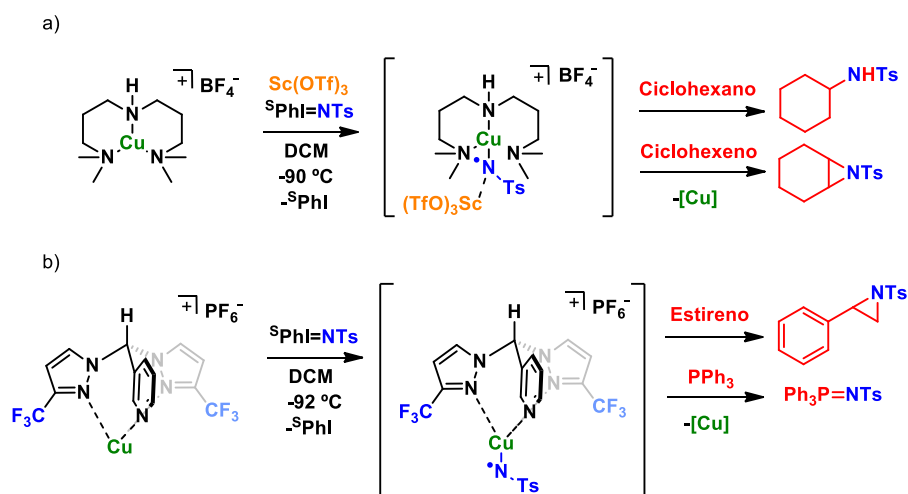
Esquema 4. Metalonitreno aislado por el grupo de Betley e inserción del fragmento nitreno en el enlace $C\text{-H}$ bencílico del tolueno.

1.2 — Especies metalonitrénicas de Cu.

Por su mayor relación con el desarrollo de este *Capítulo*, a continuación se detallarán los ejemplos más relevantes de especies metalonitrénicas de Cu que han sido aisladas o detectadas con posterioridad a las anteriormente descritas. Por su parte, las especies metalonitrénicas de Ag permanecen, hasta la fecha, sin aislar.

En 2012, el grupo de Ray describió la detección de una especie nitrénica de Cu(II) mediante el atrapamiento de la misma a baja temperatura con un ácido de Lewis, en este caso $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, empleando un derivado iminoiodinano soluble, $^s\text{PhI}=\text{NTs}$ (^sPhI = 1-(*tert*-butilsulfonil)-2-yodobenceno) (Esquema 5a). Debido a la alta reactividad de estas especies, su caracterización se llevó a cabo por técnicas de espectroscopía de UV-Vis,

Raman y XAS. Este ejemplo es de especial interés ya que concierne a un sulfonil nitreno, ampliamente empleado en catálisis.¹⁷¹ Este intermedio puede transferir su unidad *NR* a varios nucleófilos, entre ellos ciclohexano y ciclohexeno, para generar, respectivamente, la amida y aziridina derivada. Herres-Pawlis y sus colaboradores también han llevado a cabo estudios adicionales de sulfonil nitrenos de Cu (Esquema 5b). En este caso, los nitrenos se encuentran estabilizados por la presencia de ligandos heteroescorpionatos de la familia de los bis(pirazolil)metano en el centro metálico, pudiendo caracterizar a baja temperatura varios ejemplos sin necesidad de añadir un ácido de Lewis.¹⁷²



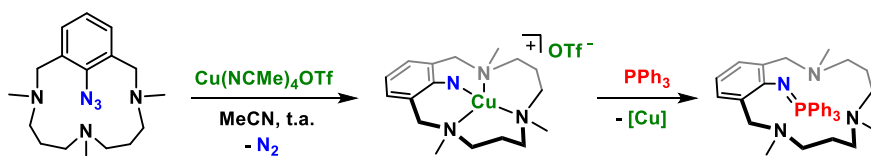
Esquema 5. a) Metalonitreno atrapado por Ray y su actividad en amidación de ciclohexano y aziridinación de ciclohexeno. b) Metalonitreno descrito por Herres-Pawlis y su actividad en aziridinación de estireno y adición a PPh_3

En 2016, Ribas, Ray y Company demostraron que la obtención de especies nitrénicas terminales de Cu era posible, estabilizando un nitreno generado a partir de un ligando

171. Kundu, S.; Miceli, E.; Farquhar, E.; Pfaff, F. F.; Kuhlmann, U.; Hildebrandt, P.; Braun, B.; Greco, C.; Ray, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14710–14713.

172. Moegling, J.; Hoffmann, A.; Thomas, F.; Orth, N.; Liebhäuser, P.; Herber, U.; Rampmaier, R.; Stanek, J.; Fink, G.; Ivanović-Burmazović, I.; Herres-Pawlis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9154–9159.

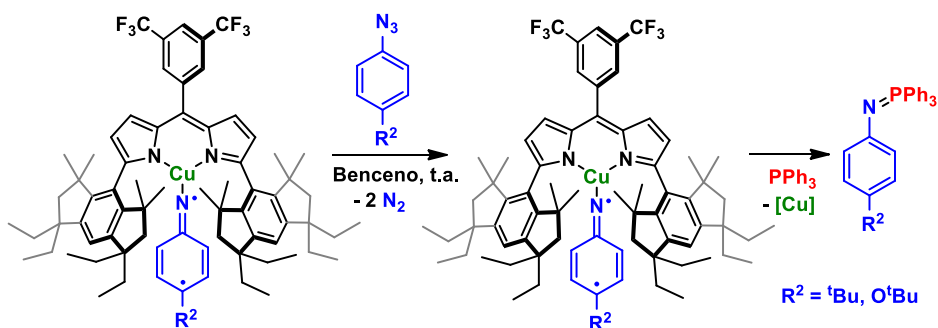
macrocíclico enlazado al centro metálico (Esquema 6).



Esquema 6. Especie metalonitrénica caracterizada por Company y colaboradores.

Esta especie demostró ser estable a temperatura ambiente, y pudo ser caracterizada mediante espectroscopía UV-Vis, XAS, y espectrometría de masas. Además, también se llevó a cabo la transferencia del fragmento *NR* a fosfinas terciarias.¹⁷³

Recientemente Betley ha descrito la caracterización completa de una especie metalonitrénica empleando un complejo voluminoso de Cu(I) y azidas *p*-sustituidas como fuente del grupo nitreno (Esquema 7).⁷



Esquema 7. Aductos de nitreno aislados por Betley.

La estructura electrónica de su estado fundamental puede ser descrita como un aducto de nitreno, similar a un radical iminil en estado triplete que ha deslocalizado uno de sus electrones en el anillo de aromático, y que se encuentra unido mediante un enlace dativo a un centro de Cu(I). La deslocalización electrónica es característica de los aril nitrenos, adoptando el fragmento *Ar-N* un estado que se asemeja a un radical

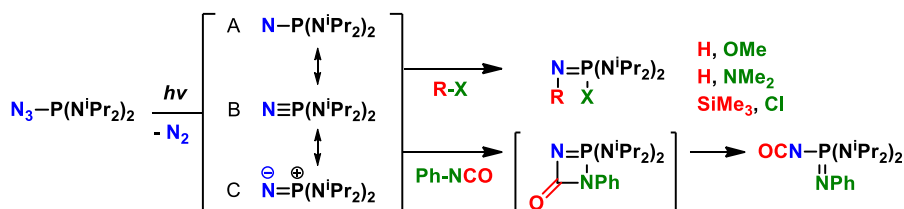
173. Corona, T.; Ribas, L.; Rovira, M.; Farquhar, E. R.; Ribas, X.; Ray, K.; Company, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14005–14008.

iminilo unido a un radical ciclohexadienilo.¹⁷⁴ En menor medida, hay una contribución de nitreno radical y Cu(II) al estado fundamental. La reactividad de este metalonitreno es la esperada para un electrofilo, dando lugar a fosfinimidas por reacción con fosfinas terciarias. El empleo de azidas más deficientes en electrones condujo a la formación de aziridinas y productos de amidación al emplear los sustratos adecuados como estireno, ciclohexano o tolueno.

1.3 — λ^3 -fosfinonitrenos(III).

Como se ha discutido en la sección anterior, el fragmento *R* al que se enlaza el átomo de nitrógeno en un nitreno modifica sus propiedades electrónicas, y por tanto su reactividad. Un caso particular son aquellos nitrenos que se encuentran enlazados a un átomo de P(III).

Los primeros trabajos dedicados a la generación de λ^3 -fosfinonitrenos fueron publicados a principios de los 80s por Bertrand y Majoral, irradiando una fosfinoazida en presencia de distintas especies y atrapando los productos derivados de la reacción resultante (Esquema 8).¹⁷⁵



Esquema 8. Reactividad del fosfinonitreno propuesto por Bertrand y Majoral: Adición al enlace $P\equiv N$ (arriba) y cicloadición de un isocianato y posterior ruptura C-N (abajo).

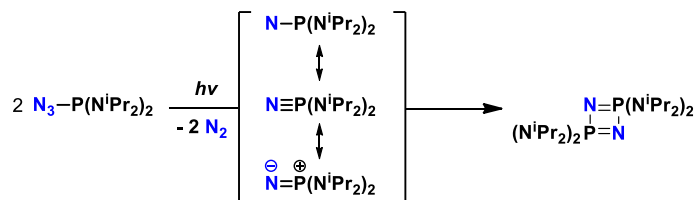
La reactividad observada para el fosfinonitreno pudo explicarse como la esperada de la forma resonante B, un nitrilo- λ^5 -fosfano(V). En consecuencia, los productos

174. Borden, W. T.; Gritsan, N. P.; Hadad, C. M.; Karney, W. L.; Kemnitz, C. R.; Platz, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 765–771.

175. Sicard, G.; Baceiredo, A.; Bertrand, G.; Majoral, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 459–460.

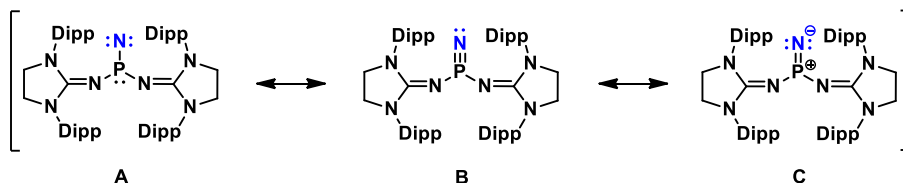
obtenidos son los derivados de la adición de las especies $R-X$ al triple enlace $P\equiv N$. De acuerdo con tales observaciones, el intermedio nitrénico también participa en reacciones de cicloadición $[2+2]$ con fenil isocianato.

En el mismo año, ambos investigadores dieron a conocer que, en ausencia de algún reactivo adicional, la generación de esta especie bajo condiciones similares resulta en la formación de un λ^5 -ciclodifosfaceno(V) (Esquema 9).¹⁷⁶



Esquema 9. Síntesis del primer λ^5 -ciclodifosfaceno(V).

En 2012, Bertrand logró aislar la especie monomérica del nitreno propuesto en los estudios anteriores mediante la fotólisis de la azida correspondiente, empleando ligandos con un alto impedimento estérico para evitar la dimerización de estas especies hacia el λ^5 -ciclodifosfaceno(V) (Esquema 10).¹⁷⁷



Esquema 10. λ^3 -fosfinonitreno(III) aislado por Bertrand.

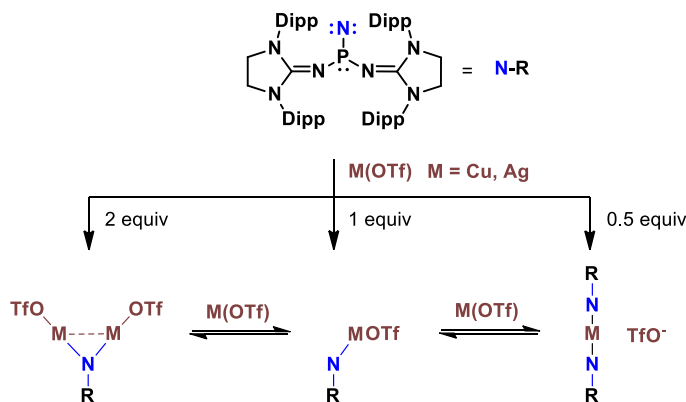
Las formas resonantes A (nitreno en estado singlete), B y C contribuyen al híbrido de resonancia, aunque la distancia de enlace P-N terminal obtenida mediante experimentos de difracción de rayos-X sugiere la existencia de enlaces múltiples y que la geometría

176. Baceiredo, A.; Bertrand, G.; Majoral, J. P.; Sicard, G.; Jaud, J.; Galy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6088–6089.

177. Dielmann, F.; Back, O.; Henry-Ellinger, M.; Jerabek, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. *Science* **2012**, *337*, 1526–1528.

alrededor del átomo de fósforo es plana trigonal, lo que apunta a una baja aportación de la forma resonante A. En concreto, la forma resonante B es la que contribuye en mayor medida, lo que indica este nitreno posee predominantemente carácter nucleofílico sobre el átomo de nitrógeno, perteneciendo (junto a los aminonitrenos) a la familia de nitrenos nucleofílicos.¹⁷⁸ Aunque pobre, debido a la efectiva donación π del átomo de fósforo contiguo, la contribución de A se evidencia por la capacidad de esta especie de actuar como electrófilo al adicionarse a isonitrilos para generar carbodiimidas.

En 2014, Bertrand reportó la formación de especies $M-NR$ mediante la reacción de este fosfinonitreno y triflatos de Cu y Ag (Esquema 11).¹⁷⁹ La coordinación del nitreno al centro metálico puede dar lugar a especies en distintas relaciones estequiométricas cuya interconversión es posible, pudiéndose aislar en forma cristalina las especies dinucleares de tipo puente de Cu y Ag.



Esquema 11. Especies $M-NR$ caracterizadas por Bertrand.

La coordinación del nitreno a los centros metálicos provoca un alargamiento del enlace $P-N$ terminal, (1.457 Å en el nitreno libre, 1.510 Å en el complejo de Cu, 1.528 Å en el complejo de Ag), lo cual está de acuerdo con una disminución del orden de enlace $P-N$. Además, las especies terminales con dos unidades nitrénicas coordinadas a un sólo centro metálico también pudieron caracterizarse mediante esta misma técnica, a

178. Dielmann, F.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 191–198.

179. Dielmann, F.; Andrada, D. M.; Frenking, G.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3800–3802.

diferencia de las especies terminales mononitrénicas, para las que ello no fue posible. Conviene señalar que, hasta el momento, la reactividad de estos complejos no ha sido explorada. Cabe destacar, asimismo, que este ejemplo es el único existente en la bibliografía que concierne a un centro metálico de Ag.

Objetivos

El objetivo de este *Capítulo* consiste en el estudio de la reactividad de complejos de Cu y Ag que contienen ligandos del tipo Tp^x (Tp^x = hidrotris(pirazolil)boratos) y una azida voluminosa, en aras de la detección y/o aislamiento de las especies que contengan una unidad metalonitrénica.

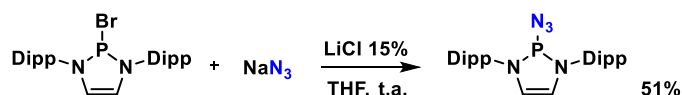
Resultados y Discusión

Sobre la base de los antecedentes bibliográficos, se decidió abordar el la detección y/o aislamiento de especies metalonitrénicas usando unidades $\text{Tp}^x\text{M}(\text{Tp}^x = \text{hidrotris(pirazolil)boratos, } \text{M} = \text{Cu, Ag})$ y empleando como precursor nitrénico una azida con un grupo π donador enlazado directamente al átomo de nitrógeno, en este caso un átomo de P(III). Estudios computacionales proponen que este tipo de sustituyentes estabilizan el estado singlete del nitreno resultante, lo cual facilitaría su aislamiento.¹⁸⁰ Como se ha comentado en la introducción de este *Capítulo*, Bertrand ha demostrado que es posible estabilizar especies nitrénicas de este tipo, logrando aislar un nitreno de carácter orgánico, así como su posterior coordinación a centros metálicos de Cu y Ag.^{177,179} La coordinación de esta especie a un centro metálico con un ligando adecuado podría aportar una mayor protección estérica y así facilitar el aislamiento de las especies terminales y evitar procesos de dimerización.

3.1 — Síntesis y caracterización del precursor nitrénico 1.

Se decidió emplear una azida derivada de un esqueleto de fosfenio por su accesibilidad sintética. El 2-azido diazafosfol (**1**) se sintetizó mediante la reacción del 2-bromo diazafosfol, azida de sodio y cantidades catalíticas de LiCl (Esquema 12).

180. Schoeller, W.; Rozhenko, A. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 845–850.



Esquema 12. Síntesis de 2-azido-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) 2,3-dihidro-1H-1,3,2-diazafosfol (**1**).

La síntesis de esta azida se encuentra descrita en la bibliografía partiendo del 2-cloro diazafosfol,¹⁸¹ cuya obtención, a diferencia de su análogo bromado, requiere varios pasos de reacción.^{182,183} Su espectro de RMN de ¹H se muestra en la Figura 2.

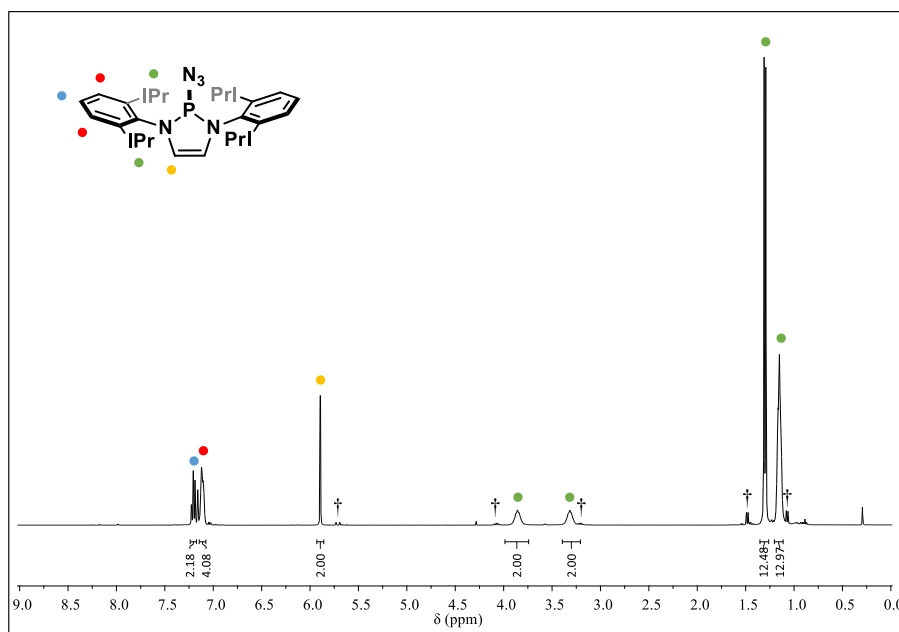


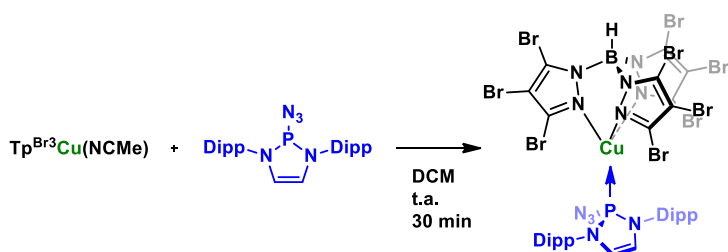
Figura 2. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, C₆D₆) de la azida **1** († producto de hidrólisis, aproximadamente 3 %).

181. Gediga, M.; Burck, S.; Bender, J.; Förster, D.; Nieger, M.; Gudat, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 1818–1825.
182. Burck, S.; Gudat, D.; Nieger, M.; Du Mont, W.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3946–3955.
183. Herrmannsdörfer, D.; Kaaz, M.; Puntigam, O.; Bender, J.; Nieger, M.; Gudat, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2015, 4819–4828.

Los protones del esqueleto posterior de la azida aparecen como un doblete, con una $^3J_{\text{H-P}} = 1.5$ Hz. La molécula presenta simetría C_s debido a la existencia de un único plano de simetría. La presencia de señales anchas a 3.31 y 3.82 ppm sugieren un proceso dinámico que resulta en dos grupos de dos señales observables para los grupos $C-H$ y Me de los fragmentos isopropilos, respectivamente. La presencia de cantidades mínimas de agua provoca la hidrólisis de este compuesto, generando el derivado $(RR'N)_2PH=O$, cuyos datos espectroscópicos están ya descritos en la bibliografía.¹⁸⁴

3.2 — Síntesis y caracterización de los complejos 2 y 3.

La azida **1** se hizo reaccionar con el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en DCM. Tras 30 min de reacción, la adición de hexano seguida de la reducción del volumen de disolvente a presión reducida condujo a la formación de cristales incoloros tras el reposo de esta disolución a temperatura ambiente durante 2 h. Estos cristales se separaron de la disolución madre mediante filtración, generando el complejo **2** en un 80 % de rendimiento (Esquema 13). El complejo cocrystaliza junto a una molécula de hexano y otra de DCM.



Esquema 13. Síntesis del complejo **2**.

En la Figura 3 se muestra la estructura cristalina de este complejo. La coordinación de la azida se produce mediante el par solitario del átomo de fósforo, que adopta una geometría tetraédrica.

184. Chang, Y.-C.; Lee, Y.-C.; Chang, M.-F.; Hong, F.-E. *J. Org. Chem.* **2016**, *808*, 23–33.

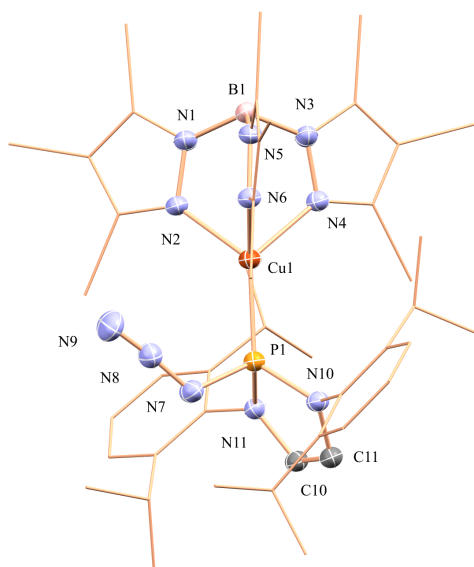


Figura 3. Diagrama ORTEP del complejo **2**. Los átomos de hidrógeno se han omitido, y parte del complejo se muestra simplificado para mayor claridad.

Las principales distancias de enlace del complejo **2** se muestran en la Tabla 1. En relación a la azida libre, la distancia de enlace *P-N* en el complejo **2** se acorta, siendo 1.834 Å para la azida libre,¹⁸¹ y 1.759(4) Å tras la coordinación al centro de Cu. Por otro lado, la distancia *Cu-P* se encuentra dentro de los valores esperados para complejos de Cu con ligandos de tipo diamidofosfito u otras fosfinas. Es el caso, por ejemplo, del complejo ADAP)CuCl con un grupo -OEt como residuo alcóxido (ADAP = ligando alcóxidiaminofosfina), que muestra una distancia de enlace *Cu-P* de 2.1601(10) Å.¹⁸⁵

Tabla 1. Principales distancias de enlace del complejo **2** (Å).

Cu(1)-P(1)	2.1569(11)	P(1)-N(10)	1.702(3)
Cu(1)-N(2)	2.066(3)	P(1)-N(11)	1.689(4)
Cu(1)-N(4)	2.146(4)	N(7)-N(8)	1.234(5)
Cu(1)-N(6)	2.085(4)	N(8)-N(9)	1.130(6)
P(1)-N(7)	1.759(4)		

185. Pizarro, J. D.; Molina, F.; Frutos, M. R.; Pérez, P. J. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 10330–10335.

En la Figura 4 se muestra el espectro de RMN de ^1H del complejo **2**. La coordinación de la azida al centro de Cu provoca un desdoblamiento de la señal perteneciente a los dos protones del anillo de diaminofosfano de la misma, con una $^3J_{\text{H-P}} = 12.2\text{ Hz}$.

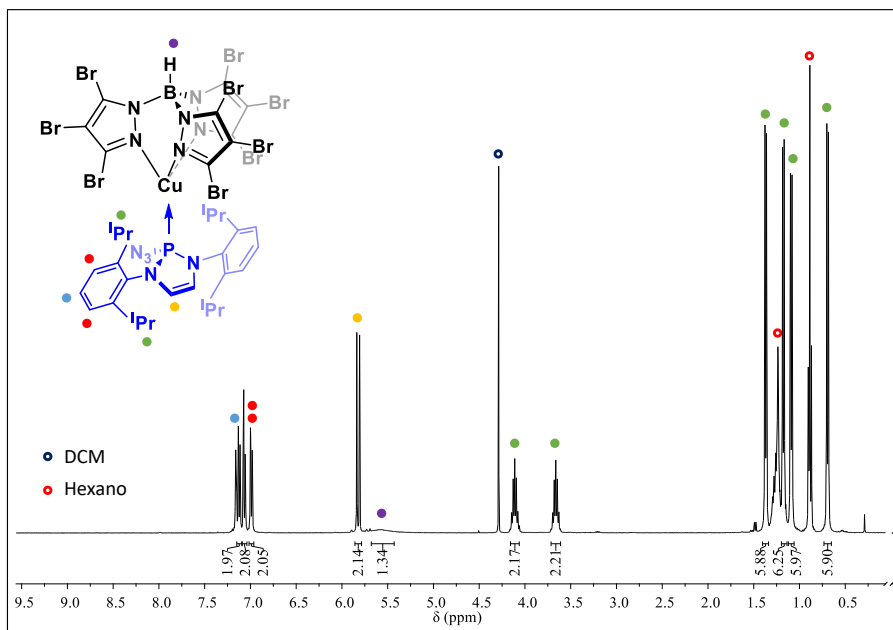
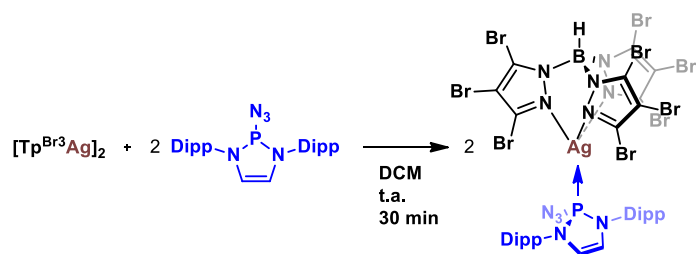


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) del complejo **2**.

Además, la simetría C_s resultante de la existencia de un único plano de simetría en el complejo explica la observación de dos heptetes y cuatro dobletes para los grupos C-H y Me de los fragmentos *iso*-propilos, respectivamente. El complejo **2** origina una señal en forma de singlete ancho a 108 ppm en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Del mismo modo, su espectro de RMN de ^{11}B consiste en un singlete ancho a -5.7 ppm. Ambos espectros, junto con el de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, pueden consultarse en la sección de *Métodos Experimentales*. Por último, el análisis elemental está de acuerdo con la composición propuesta.

Siguiendo una metodología análoga a la mostrada en el Esquema 13, empleando el complejo $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ se obtuvo el azido complejo **3** en un 75 % rdt en forma de cristales incoloros (Esquema 14). En este caso el complejo cocrystaliza junto a una molécula de DCM.



Esquema 14. Síntesis del complejo **3**.

Estos cristales se analizaron mediante difracción de rayos-X de monocristal, cuya estructura se muestra en la Figura 5.

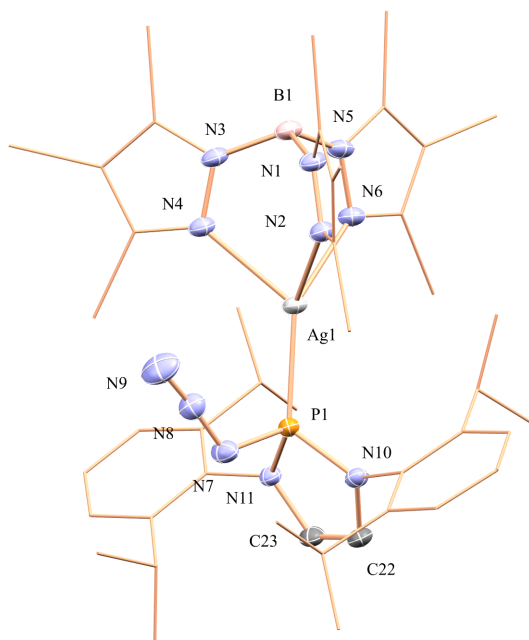


Figura 5. Diagrama ORTEP del complejo **3**. Los átomos de hidrógeno se han omitido, y parte del complejo se muestra simplificado para mayor claridad.

La estructura es muy similar a la encontrada para el complejo de Cu, aunque mientras para **2** el vector $B-P$ interseca con el átomo de Cu, para **3** el átomo de Ag parece encontrarse ligeramente desplazado respecto al mismo. Además, al igual que ocurre en **2**, también se observa el acortamiento del enlace $P-N$ respecto a la azida libre

1, presentando ambos complejos una distancia de enlace similar (1.759(4) Å para el complejo de Cu, 1.7595(19) Å para el de Ag). Por otro lado, la distancia Ag-P presenta un valor de 2.3489(5) Å. Las distancias de enlace más relevantes del complejo **3** se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales distancias de enlace del complejo **3** (Å).

Ag(1)-P(1)	2.3489(5)	P(1)-N(10)	1.6718(17)
Ag(1)-N(2)	2.3807(18)	P(1)-N(11)	1.6805(17)
Ag(1)-N(4)	2.3552(17)	N(7)-N(8)	1.230(3)
Ag(1)-N(6)	2.3462(18)	N(8)-N(9)	1.124(3)
P(1)-N(7)	1.7595(19)		

En la Figura 6 se muestra el espectro de RMN de ^1H de **3**. En este caso, la constante de acoplamiento $^3J_{\text{H-P}}$ es menor que la encontrada para **2**, con un valor de 10.5 Hz.

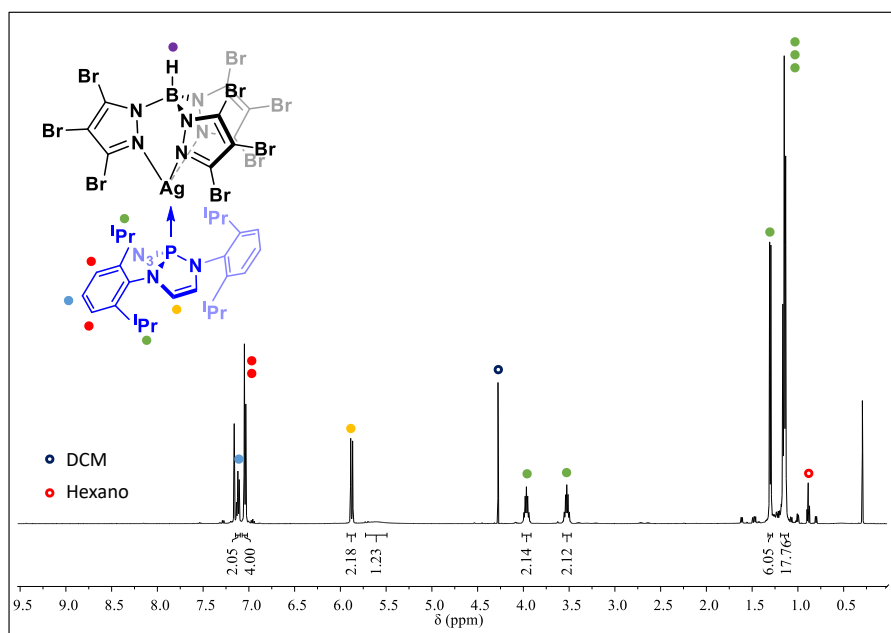


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) del complejo **3**.

El complejo **3** presenta la misma simetría que su análogo de Cu, apreciándose dos señales para los C-H de los grupos *iso*-propilos, mientras que los grupos CH_3 generan dos señales, siendo una de ellas un doblete con una integral correspondiente a 6 protones

y la otra un multiplete para los 18 protones de los tres grupos *Me* restantes. El complejo **3** fue caracterizado además mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, donde genera un grupo de dos dobletes característicos del acoplamiento de los dos núcleos de Ag activos en RMN, el 107 y el 109, con el núcleo de fósforo (Figura 7). Estos dos dobletes presentan unas constantes de acoplamiento $^1J_{\text{Ag}(107)\text{-P}} = 1030.2 \text{ Hz}$ y $^1J_{\text{Ag}(109)\text{-P}} = 888.8 \text{ Hz}$.

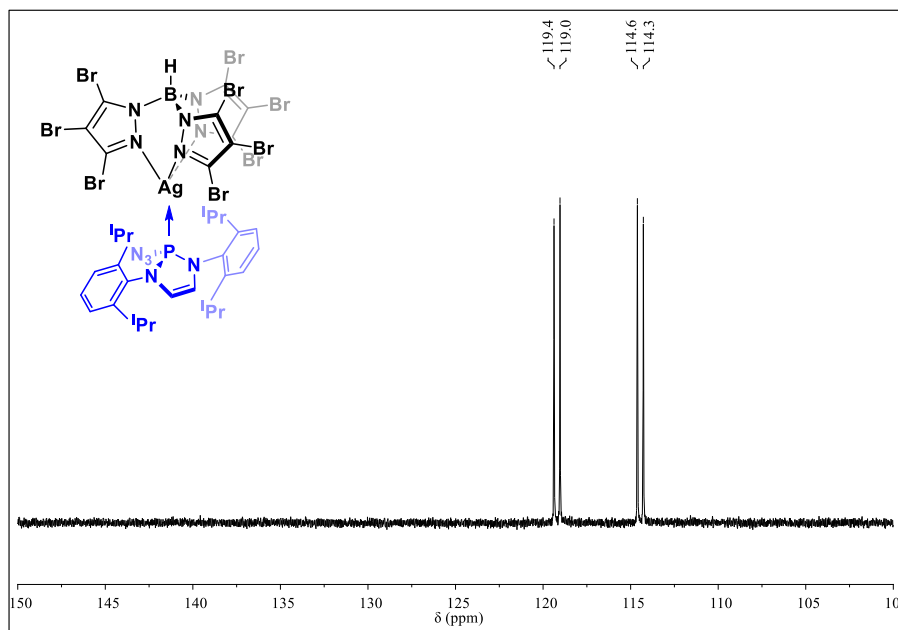


Figura 7. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202 MHz, C_6D_6) del complejo **3**.

El espectro de RMN de ^{11}B presenta un singlete ancho a -5.2 ppm. Estos espectros, así como el de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y su análisis elemental de **3** pueden consultarse en el apartado de *Métodos Experimentales*.

3.3 — Descomposición térmica de los complejos **2** y **3**.

Los complejos de Cu y Ag fueron sometidos a calentamiento con la idea de provocar la liberación de dinitrógeno y consiguiente formación de las especies nitrénicas. Tras calentar durante 2 h a 80 °C una disolución del complejo **2** en C_6D_6 , su análisis por RMN de ^1H reveló el consumo total del complejo de partida y la formación del nuevo λ^5 -ciclodifosfaceno(V) derivado **4**, cuyo espectro se muestra en la Figura 8.

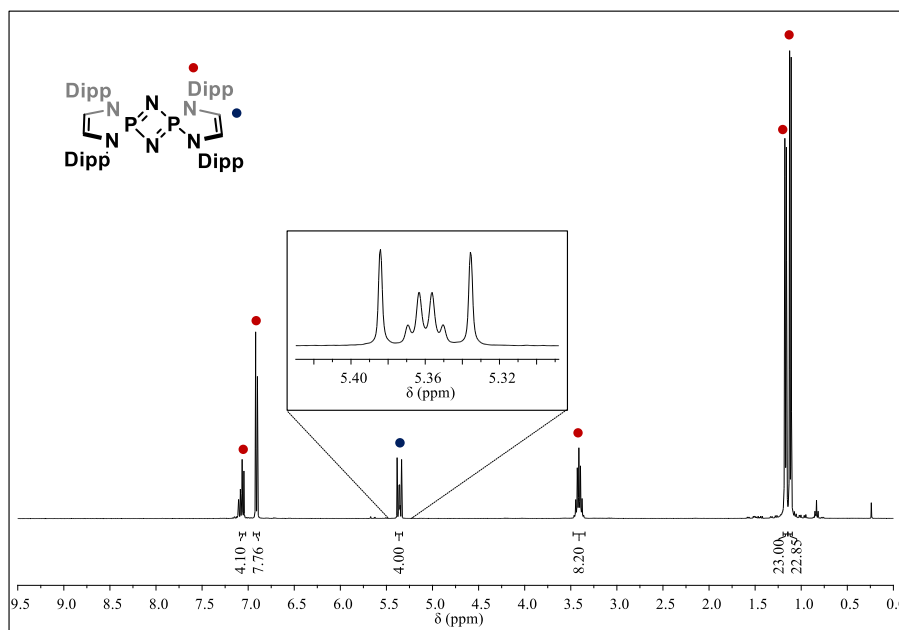


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del compuesto **4**.

Este compuesto presenta un característico sistema de espín $\text{AA}'\text{XX}'$ en la región comprendida entre 5.25–5.50 ppm que ya ha sido observado para compuestos con esqueletos análogos,¹⁸⁶ y su simetría D_{2h} conlleva la aparición de una única señal para los grupos C-H , y dos para los grupos Me , de los sustituyentes *iso*-propilos.

En la Figura 9 se muestra la estructura cristalina del compuesto **4** obtenida mediante experimentos de difracción de rayos-X de monocristal. Del mismo modo, en la Tabla 3 se muestran las principales distancias de enlace para el compuesto **4**. La distancia P-N (1.6498 y 1.6456 Å, 1.647 Å en promedio) es más corta que la observada en los complejos **2** y **3** (1.759 Å) o en la azida libre (1.834 Å), lo que está de acuerdo con un aumento del orden de enlace P-N , que es intermedio entre 1 y 2. Además, parece existir interacción de enlace entre ambos átomos de P, ya que la distancia entre ellos es menor a la suma de sus radios de *Van der Waals* (1.8 Å).

186. Burck, S.; Gudat, D.; Nieger, M.; Schalley, C. A.; Weilandt, T. *Dalton Trans.* **2008**, 3478–3485.

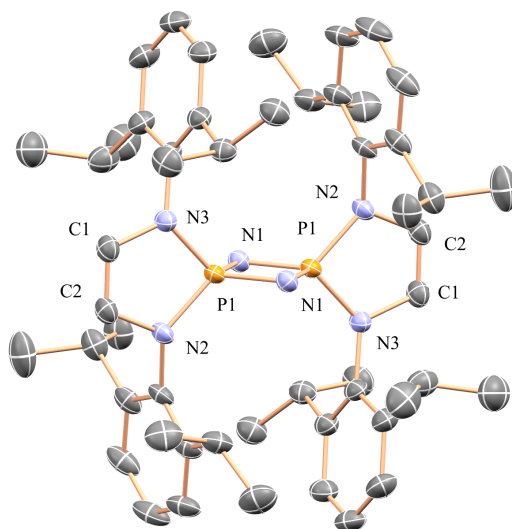


Figura 9. Diagrama ORTEP del compuesto **4**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

Tabla 3. Principales distancias de enlace del compuesto **4** (Å).

P(1)-P(1)#1	2.2243(7)	P(1)-N(2)	1.6781(12)
P(1)-N(1)#1	1.6498(12)	P(1)-N(3)	1.6767(13)
P(1)-N(1)	1.6456(13)		

Junto al consumo de este complejo se observó la aparición de cristales incoloros en el medio de reacción. Su análisis mediante difracción de rayos-X determinó su naturaleza, un dímero $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}]_2$ (**5**) que cristaliza junto a tres moléculas de benceno, que se omiten por claridad (Figura 10).

Se conocen ejemplos de especies diméricas del tipo $[\text{Tp}^x\text{M}]_2$ para varios complejos con centros metálicos de Cu o Ag (Figura 11). El complejo **5** adopta una estructura similar a la de otros dímeros tales como los complejos $[\text{Tp}^*\text{Cu}]_2$ o $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}]_2$.^{154,187} La existencia de un enlace metálico *Cu-Cu* con una distancia de 2.6150 Å es comparable a

187. Mealli, C.; Arcus, C. S.; Wilkinson, J. L.; Marks, T. J.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 711–718.

la encontrada en el análogo $[\text{Tp}^*\text{Cu}]_2$ (2.507 Å) e inferior a la distancia Ag-Ag debida a interacciones argentofílicas encontrada en el complejo $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}]_2$ (2.89 Å).

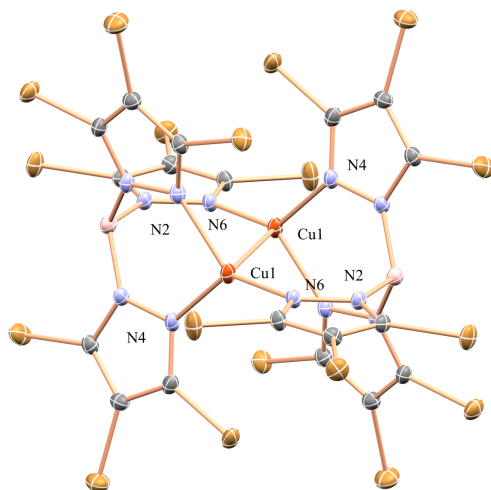


Figura 10. Diagrama ORTEP del complejo 5. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

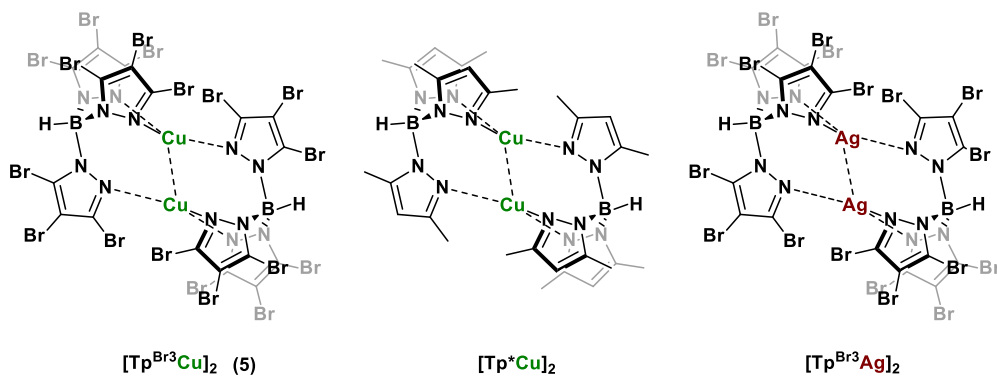
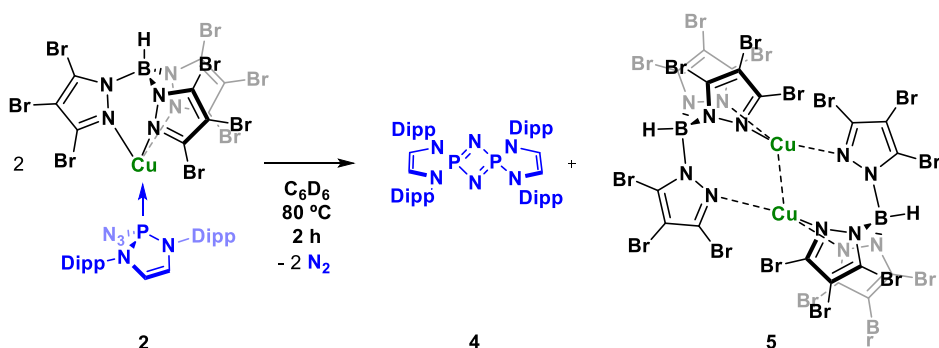


Figura 11. Comparación del complejo 5 con los dímeros $[\text{Tp}^*\text{Cu}]_2$ y $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Ag}]_2$.

La obtención de las especies 4 y 5 permiten completar la ecuación de la reacción de descomposición térmica del complejo de Cu (2), como que se muestra en el Esquema 15. Esta transformación tiene lugar en un 85 % rdto.



Esquema 15. Reacción de descomposición térmica del complejo 2.

En cuanto al complejo de Ag (**3**), el calentamiento en las mismas condiciones a su análogo de Cu no condujo a la formación del producto **4**. En su lugar, se observó dicho complejo sin consumir. Un estudio de RMN del calentamiento gradual de la muestra hasta los 80 °C (aumentando 10 °C cada 30 min) mostró un ensanchamiento progresivo de sus señales con el aumento de la temperatura (Figura 12). Este ensanchamiento es reversible al regresar a la temperatura ambiente, volviendo observar una señal fina para el complejo. La formación parcial de **4** se observó al calentar durante 30 min a 100 °C.

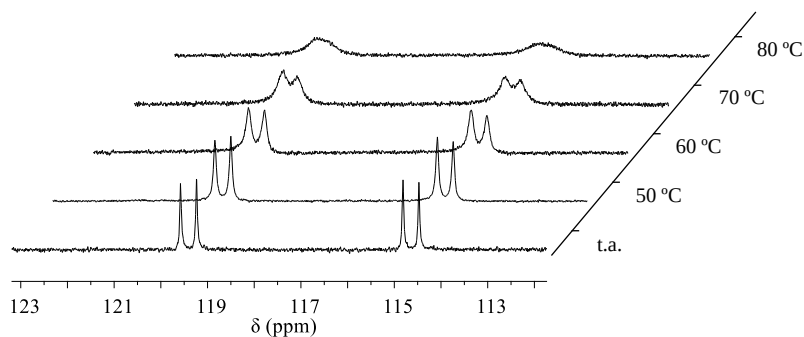


Figura 12. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202 MHz, C_6D_6) del complejo 3 a temperatura variable.

Para consumir por completo el complejo **3** se calentó la muestra durante 12 horas 100 °C. Así, se observó el consumo total de **3** y la formación de **4** en un 30 %. En este caso el complejo de Ag parece sufrir procesos de descomposición, probablemente

debidos a un prolongado tiempo de reacción y a las altas temperaturas empleadas, que permitieron aislar el complejo **6** del medio de reacción en forma de monocristales. Un estudio de difracción de rayos-X demostró que este producto es un compuesto iónico formado por un anión constituido por un centro de Ag(I) al que se coordinan dos unidades de ligando Tp^{Br_3} y con $[\mathbf{4}\text{-H}]^+$ como catión (Figura 13), lo cual justifica el bajo rendimiento del dímero **4**, dada su reacción con la unidad $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}$ presente en el medio. No existen precedentes bibliográficos para una transformación de este tipo, que aún se encuentra bajo estudio.

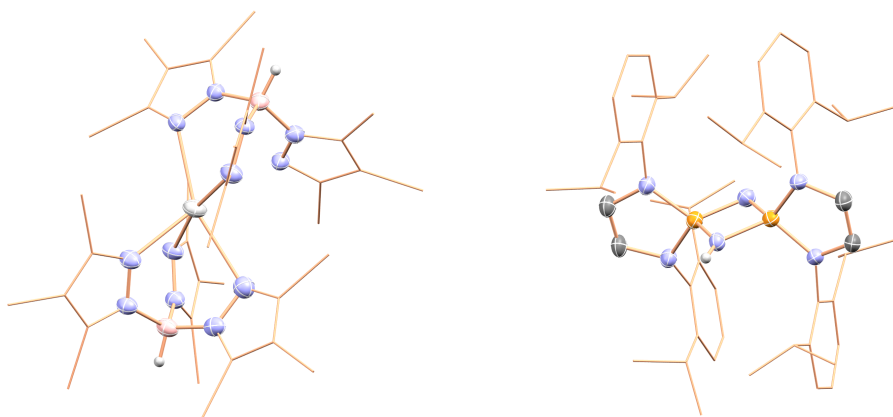
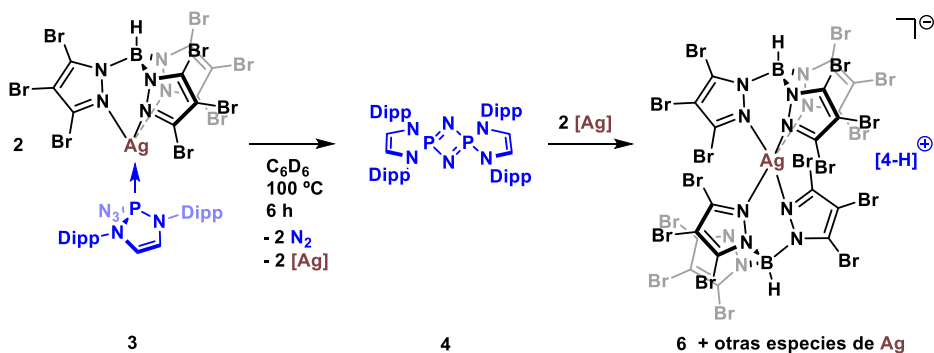


Figura 13. Diagrama ORTEP del complejo **6**. Los átomos de hidrógeno de enlaces C-H se han omitido para mayor claridad.

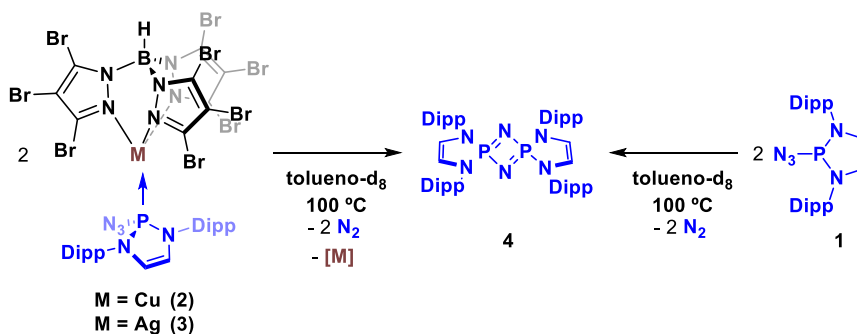
La reacción de descomposición térmica del complejo **3** se muestra en el Esquema 16:



Esquema 16. Reacción de descomposición térmica del complejo **3**.

3.4 — Cinéticas de descomposición térmica de los complejos 2 y 3.

Debido a la diferencia en la velocidad de formación del dímero **4** a partir de los complejos de Cu y Ag, se decidió llevar a cabo cinéticas de descomposición de la azida **1** y los complejos **2**, **3** a 100 °C en tolueno deuterado mediante RMN de ^1H (Esquema 17).



Esquema 17. Termólisis de la azida **1** y los complejos **2** y **3**.

Los resultados de estas cinéticas de reacción se muestran en la Figura 14. A partir de estos experimentos se puede concluir que el complejo **2** presenta una mayor la velocidad de descomposición en relación a **1** y **3**.

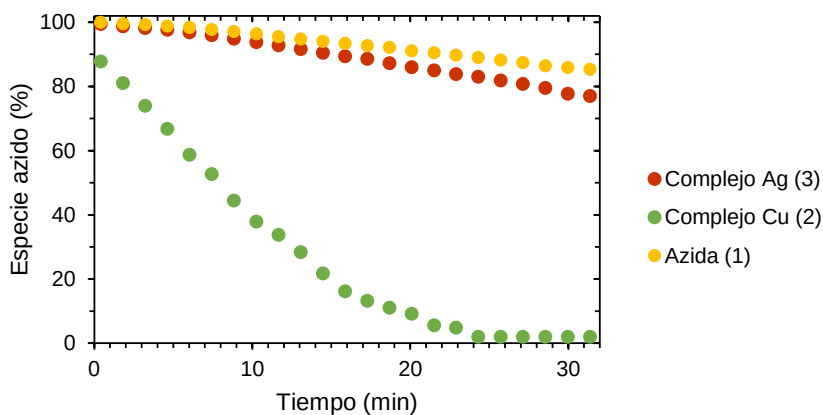


Figura 14. Resultados de la cinética de termólisis de la azida **1** y los complejos **2** y **3**.

De este modo, el complejo de Cu parece tener una influencia significativa en el aumento de la velocidad de descomposición de la azida hacia la formación de **4**. En

cambio, este efecto no se observa para el complejo de Ag, cuyo comportamiento es similar al de la azida libre. Este resultado no es inesperado, ya que es bien conocida la capacidad de múltiples metales para provocar la descomposición de azidas orgánicas. En concreto, la generación de especies metalonitrénicas a partir de azidas en presencia de Cu constituye la base del primer trabajo en química de nitrenos metálicos.^{33,34}

3.5 — Formación de **4** catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

La capacidad del cobre para descomponer azidas orgánicas ya se ha discutido con anterioridad, por lo que es de esperar que el mismo se encuentre asistiendo este proceso, logrando disminuir la barrera energética de la EDV de la reacción de dimerización. Se ha realizado un estudio en el que cantidades catalíticas de $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ se han calentado junto a la azida **1**.

En la Figura 15 y la Tabla 4 se muestra el seguimiento de la formación del dímero **4** mediante cinéticas de RMN de ^1H para la misma cantidad de azida inicial (0.0956 M) y distintas concentraciones del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

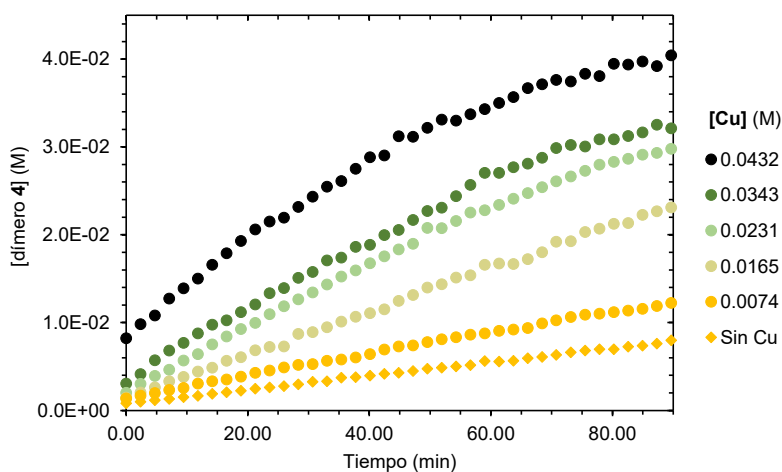


Figura 15. Resultados de las cinéticas de termólisis de la azida **1** en presencia de cantidades variadas del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ a 80 °C.

Tabla 4. Cinéticas de descomposición de **1** en presencia de $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

Ent.	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ mol (%)	$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ [M]	k_{obs} (min^{-1})	Rdto (%)
1	0.0	0.0000	0.001491	18
2	7.7	0.0074	0.002587	32
3	17.2	0.0165	0.006779	54
4	24.0	0.0231	0.009514	69
5	35.7	0.0343	0.016750	69
6	45.0	0.0432	0.018904	79

Puede observarse un incremento gradual en la velocidad de formación del dímero **4** directamente proporcional a la concentración de cobre en el medio. Al representar los valores de las k_{obs} obtenidas a partir de las velocidades iniciales de descomposición de **1**, se ha encontrado una relación lineal entre la concentración de cobre y dicha constante de velocidad (Figura 16).

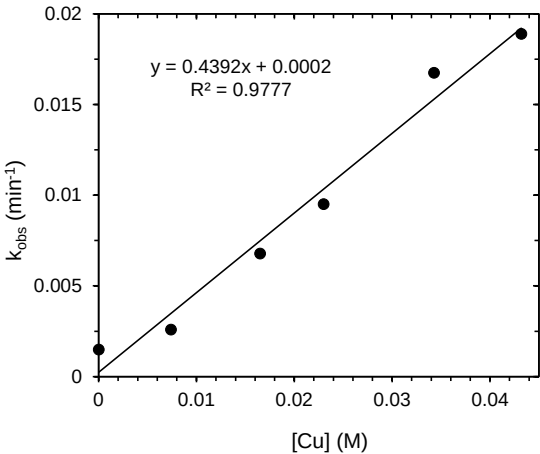


Figura 16. Influencia de la concentración $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en el valor de k_{obs} de la reacción de descomposición de **1**.

Como se ha comentado anteriormente, cierta cantidad del dímero se forma en las mismas condiciones de reacción en completa ausencia de cobre, haciendo que la k_{obs} en condiciones térmicas sea distinta a cero. Puede deducirse a partir de esta observación que existen dos rutas, que pueden ser independientes o convergentes, para la formación

de **4**.

Por otro lado, La disolución de la azida **1** y el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ en una relación 1:1 en tolueno deuterado arroja un grado de complejación de la azida del 90 %, lo cual demuestra que el equilibrio entre ambas especies se encuentra altamente desplazado hacia **2**. Además, en todos los experimentos cinéticos se observó que el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ inicial se encuentra mayoritariamente en forma de **2**.

Hasta la fecha, las especies λ^5 -ciclodifosfaceno(V) se han generado a partir de la descomposición de la azida correspondiente mediante métodos fotoquímicos o térmicos, estos últimos requiriendo el calentamiento de al menos 110 °C durante varias horas.¹⁸⁶ La formación de **4** desde **2** constituye el primer ejemplo en el que se observa un efecto catalítico de un metal en la formación de tales especies, lo cual implica un descenso en la barrera energética necesaria para la descomposición de la azida **1** debido a la capacidad del cobre de catalizar esta reacción.

3.6 — Mecanismo de la formación de **4** catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$.

A continuación se decidió explorar el mecanismo que opera en la reacción de dimerización de **1** catalizada por el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. Dado que la formación del dímero **4** también se observa en ausencia de cobre, en primer lugar se discutirá este proceso.

En principio, podrían proponerse dos mecanismos para la formación de **4**. El primero de ellos (Figura 17, Mecanismo A) sería aquél resultante de una reacción del fosfinonitreno derivado **1***, formado tras la liberación térmica de N_2 , y una unidad de azida. Este mecanismo en el que el intermedio reactivo es capaz de atacar a su forma precursora se ha descrito para la formación de otros dímeros, como por ejemplo en la formación de derivados de fumarato/maleato mediante descomposición térmica de diazocompuestos.¹⁸⁸

188. Xin, D.; Lu, Y. *ACS Omega* **2018**, 3, 10526–10533.

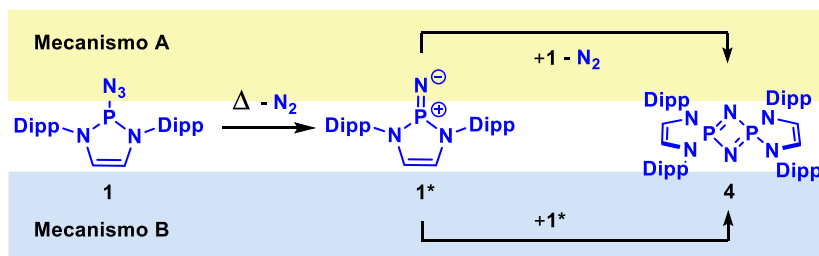


Figura 17. Posibles vías para la formación del ciclofosfaceno **4** desde su precursor **1**.

La segunda propuesta (Figura 17, Mecanismo B) consiste en la reacción entre dos unidades nitreno. Dado que las reacciones de cicloadición térmica de tipo [2+2] se encuentran generalmente prohibidas, esta reacción transcurriría por pasos, con la formación de un intermedio zwitteriónico y posterior ciclación. Este proceso tendría una energía de activación baja o nula según algunos autores (Figura 18).¹⁸⁹

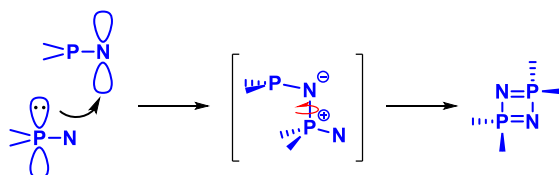


Figura 18. Mecanismo propuesto para la formación del ciclofosfaceno **4** via cicloadición de fosfinonitrenos.

Este mecanismo B de cicloadición [2+2] es el generalmente aceptado en la literatura para la formación de ciclodifosfacenos a partir de azidas, en algunos casos bajo condiciones fotoquímicas necesarias para la generación del fosfinonitreno.^{176,190,191} Cualquiera que sea la ruta de formación de **4** en ausencia de metal, parece lógico proponer que la etapa determinante de la velocidad (EDV) en la formación de **4** sea la liberación de N_2 , proceso que generalmente requiere altas temperaturas.

189. Trinquier, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 568–577.

190. Tirréé, J.; Gudat, D.; Nieger, M.; Niecke, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3025–3028.

191. Wehmschulte, R. J.; Khan, M. A.; Hossain, S. I. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2756–2762.

En la Figura 19 se muestra una propuesta mecanística para el proceso global, compuesto por dos vías. Una primera sería aquella derivada de la liberación térmica de N_2 de **1** para generar el fosfinonitreno **1***. De los dos mecanismos presentados en la Figura 17, el mecanismo B de cicloadición de dos unidades de fosfinonitreno cuenta con mayor apoyo sobre la base de bibliografía existente.

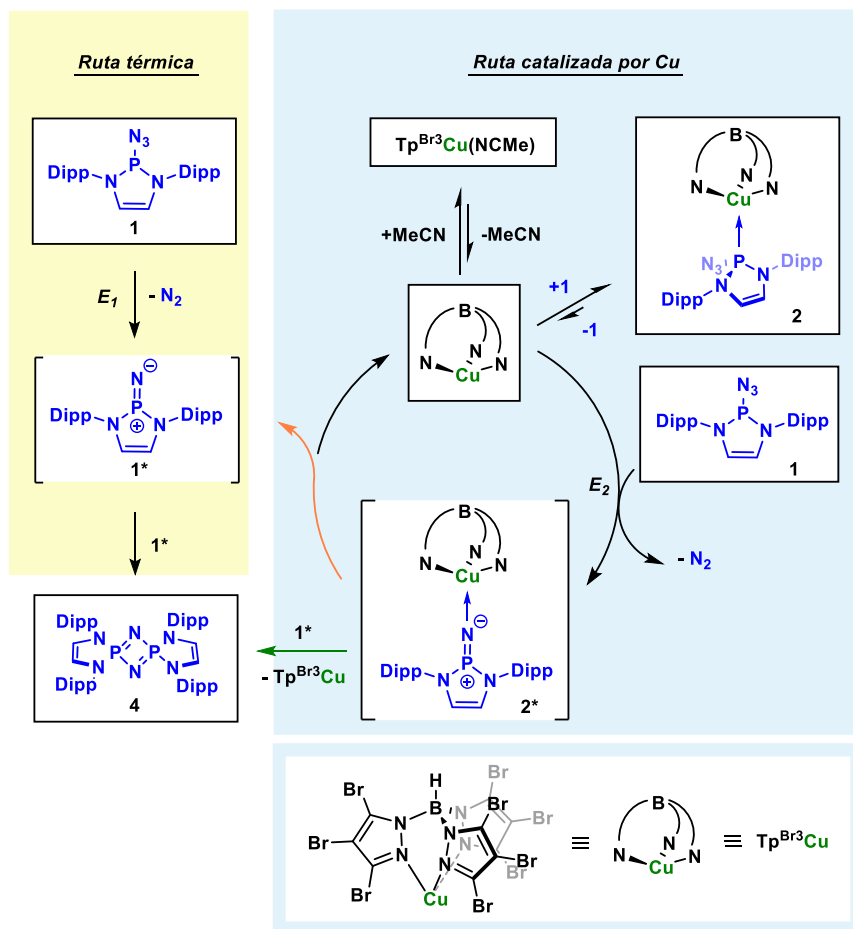


Figura 19. Propuesta mecanística para la formación del dímero **4**.

En la ruta catalizada por el cobre, el complejo $Tp^{Br_3}Cu(NCMe)$ se encuentra en equilibrio con el aducto **2**, en el que se produce coordinación al centro de cobre a través del átomo de fósforo. Este aducto es el más estable y por tanto aquél que ha podido ser aislado. Sin embargo, **2** se encontraría fuera del ciclo actuando como un reservorio de

$\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$, ya que no presenta la coordinación adecuada para la formación del nitreno. Esta situación en la que se generan aductos de coordinación no productiva para la formación de especies reactivas es similar a la observada para otros sistemas de Cu para la transferencia de carbenos.^{192,193}

La coordinación de **1** al fragmento $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ por el átomo de nitrógeno contiguo al de fósforo y la posterior eliminación de N_2 generaría el metalonitreno **2***. Esta sería por tanto la EDV del proceso mediado por Cu, y el efecto catalítico observado se explicaría debido a un valor de la energía de activación de la etapa E_2 menor al de la correspondiente E_1 .

Con los datos de los que se dispone, no es posible proponer con certeza si el proceso de dimerización se da entre el par nitreno libre **1*** y metalonitreno **2*** (ruta en color verde), o si por el contrario se produce la descoordinación del ligando nitreno en **2*** con anterioridad a la reacción de cicloadición (ruta en color naranja), que se daría entre dos unidades de nitreno libre. Sin embargo, debido a la alta congestión estérica generada alrededor del nitreno en **2***, el segundo proceso podría ser más favorable.

La baja actividad catalítica del complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}$ en relación al complejo $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Cu}$ en la reacción de dimerización puede explicarse mediante dos hechos. El primero de ellos es una elevada estabilidad del aducto **3** debido a una mayor afinidad de una base blanda como el fósforo de **1** por un ácido blando como el ión Ag^+ , impidiendo la liberación de especie $\text{Tp}^{\text{Br}3}\text{Ag}$ capaz de participar en el proceso catalítico. Esta mayor estabilidad está de acuerdo con los experimentos a temperatura variable que se recogen en la Figura 12, donde en ningún momento se observa azida descoordinada. Por otro lado, a diferencia del cobre, los ejemplos de complejos basados en plata capaces de descomponer azidas son escasos hasta la fecha.¹⁹⁴

192. Rull, S. G.; Álvarez, E.; Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7667–7671.

193. Pereira, A.; Champouret, Y.; Martín, C.; Álvarez, E.; Etienne, M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9769–9775.

194. Hellerstedt, J.; Cahlik, A.; Stetsovyh, O.; Švec, M.; Shimizu, T. K.; Mutombo, P.; Klivar, J.; Stará, I. G.; Jelinek, P. y Star, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *131*, 2288–2293.

3.7 — Estudios computacionales para 2* y 3*.

Debido a la imposibilidad de atrapar las especies metalonitrénicas de Cu o Ag por liberación térmica de N₂, las posibles estructuras y estados electrónicos de estas especies han sido exploradas mediante cálculos computacionales llevados a cabo por el grupo del Prof. David Balcells del *Hylleraas Centre for Quantum Molecular Sciences* de las Universidades de Oslo y Tromsø. Las posibles estructuras del metalonitreno de Cu (2*) se muestran en la Figura 20.

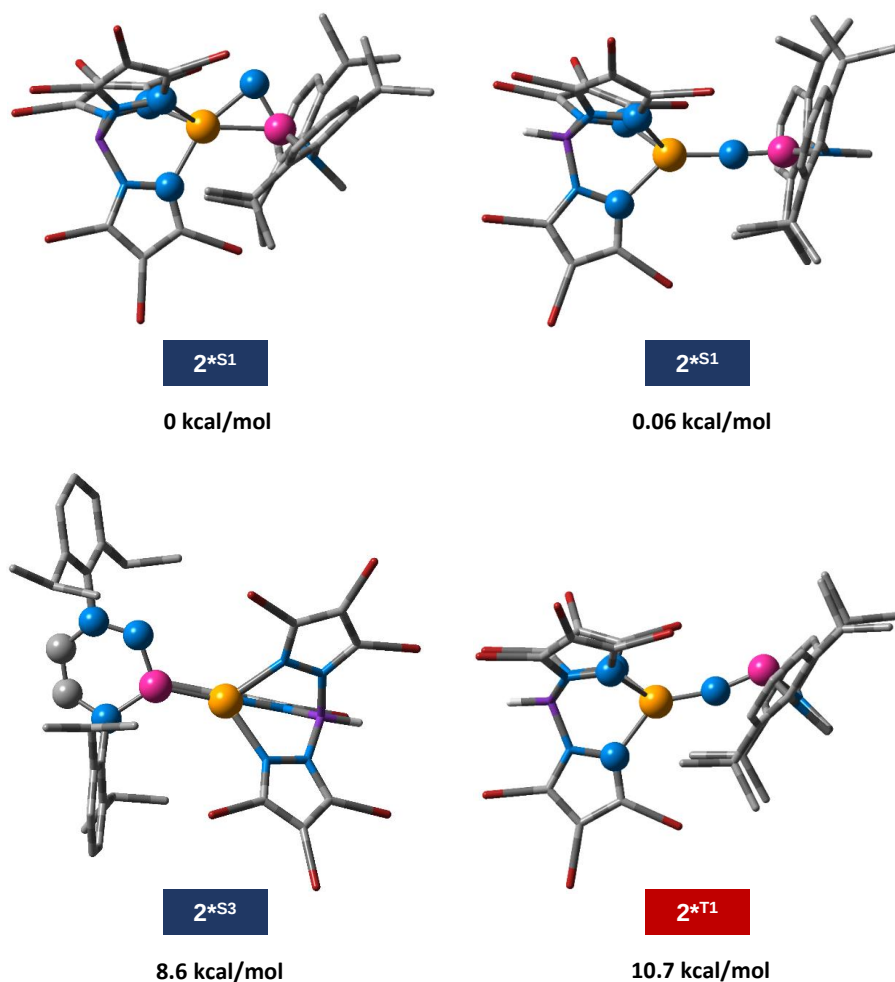


Figura 20. Posibles conformaciones y estados electrónicos para el metalonitreno 2*.

Como puede observarse, todos los estados singletes (en azul, 2^*S^1 , 2^*S^2 y 2^*S^3) son energéticamente más favorables que el estado triplete (en rojo, 2^*T^1). La diferencia energética entre los estados singletes 2^*S^1 y 2^*S^2 es mínima, mientras que 2^*S^3 se encontraría 8.6 kcal/mol por encima de estos dos. En 2^*S^1 , el fosfinonitreno se encuentra coordinado de manera bidentada a través de los átomos de N y P, mientras que en 2^*S^2 la coordinación se produce a través del átomo de nitrógeno nitrénico.

Para el metalonitreno derivado del complejo de plata (3^*) se observa un comportamiento similar en cuanto a la estabilización de estados singletes (Figura 21).

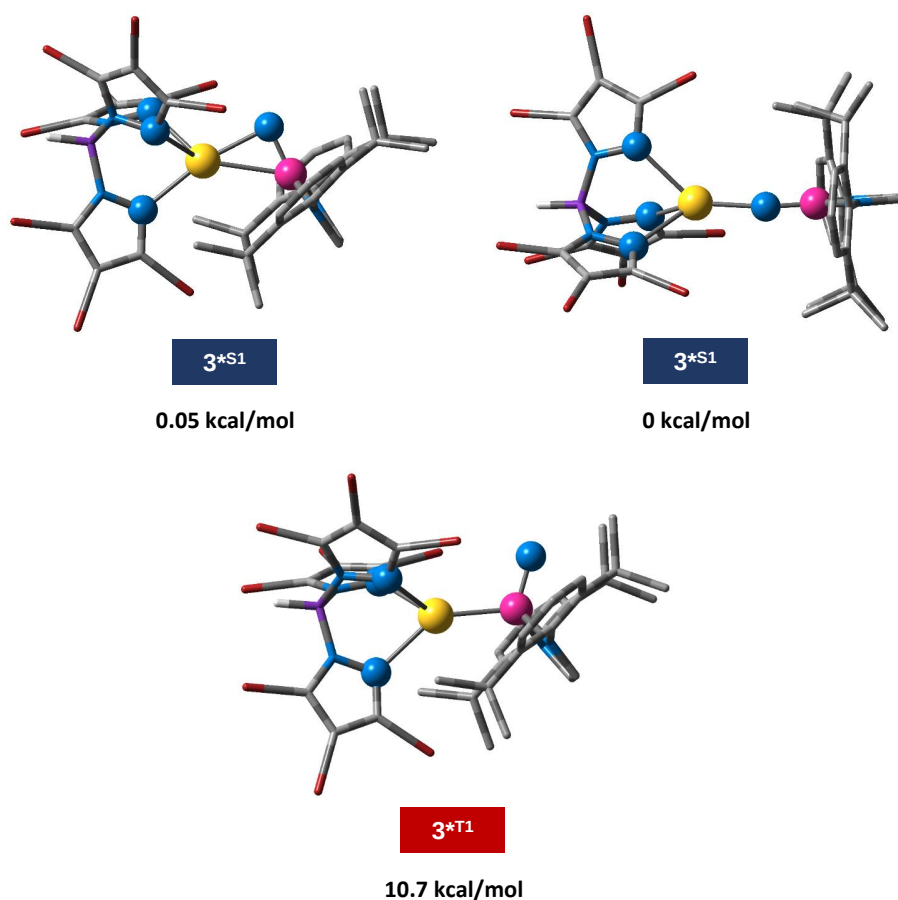


Figura 21. Posibles conformaciones y estados electrónicos para el metalonitreno 3^* .

En este caso, de nuevo la diferencia energética entre las formas de coordinación

bidentada (3^{*S1}) o terminal (3^{*S2}) es mínima.

Dada la dificultad para acceder a las especies nitrénicas vía térmica, se han llevado a cabo las reacciones de descomposición de los aductos **2** y **3** bajo condiciones fotoquímicas. Sin embargo, los intentos encaminados a obtener tales especies han resultado infructuosos debido a procesos de descomposición colaterales que ocurren bajo estas condiciones.

Métodos Experimentales

4.1 — Materiales e instrumentación.

Para asegurar la estabilidad de todos los compuestos empleados todas las preparaciones y manipulaciones llevaron a cabo en condiciones estrictamente anhidras y en ausencia de oxígeno, empleando técnicas convencionales de Schlenk, o mediante el empleo de una cámara inerte (MBRAUN UNILAB). Los disolventes utilizados se secaron con anterioridad a su empleo mediante destilación con el desecante adecuado en cada caso, y fueron desoxigenados mediante el paso de una corriente de N₂ durante 10 minutos y almacenados en ampolla. Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Aldrich o Alfa Aesar y utilizados sin ninguna purificación previa. Los complejos Tp^{Br3}Cu(NCMe) y [Tp^{Br3}Ag]₂ se sintetizaron mediante procedimientos descritos en bibliografía.^{102,195} La azida **1** se sintetizó a partir del 2-bromo-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) 2,3-dihidro-1*H*-1,3,2-diazafosfol correspondiente.¹⁸³ Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en los espectrómetros Agilent 400MR y 500DD2. Los desplazamientos químicos de los espectros de ¹H y ¹³C están referenciados con respecto al tetrametilsilano, utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia interna. Los análisis elementales se

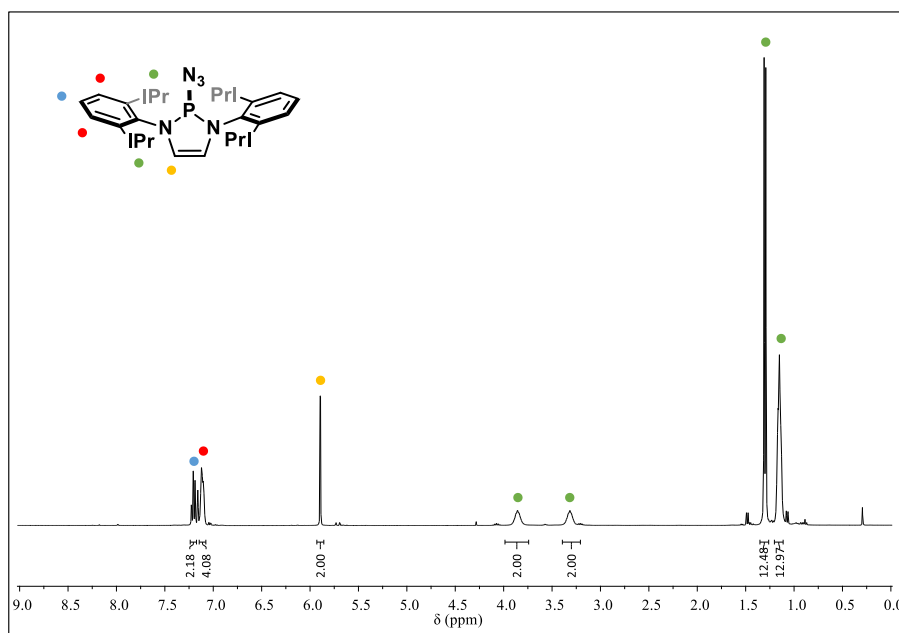
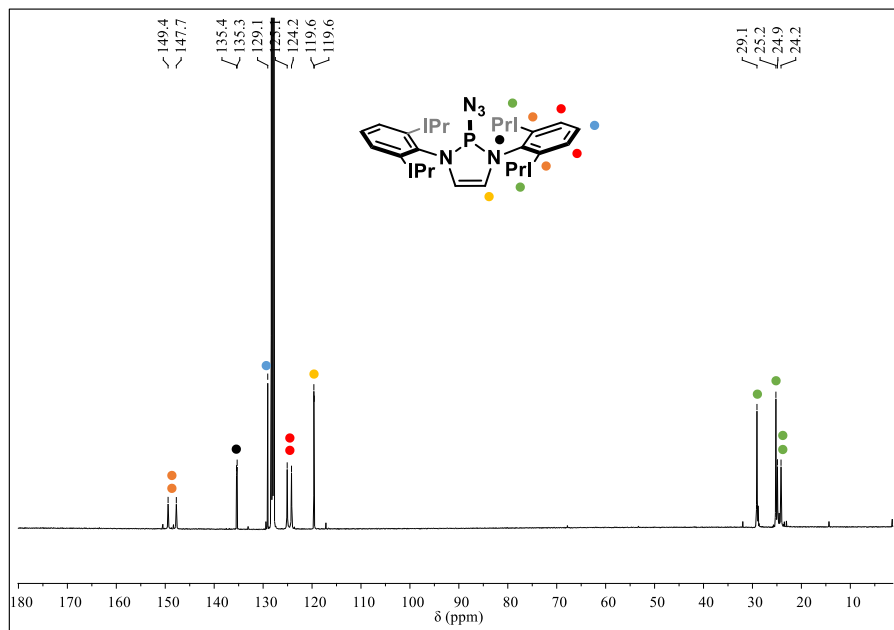
195. Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, 24, 1528–1532.

llevaron a cabo en el analizador elemental Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400. Los estudios mediante difracción de Rayos X de las estructuras cristalinas se llevaron a cabo en el Centro de Investigación en Química Sostenible de la Universidad de Huelva.

4.2 — Síntesis y caracterización de la azida 1.

En un matraz de Schlenk se introdujo el 2-bromo-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil) 2,3-dihidro-1*H*-1,3,2-diazafosfol (4.8 g, 10 mmol) y se disolvió en 30 mL de THF. Posteriormente se añadió NaN₃ (990 mg, 15 mmol) junto al LiCl (100 mg, 2.35 mmol). Tras 8 h de reacción a temperatura ambiente, la reacción se llevó a sequedad bajo vacío. El sólido resultante se extrajo 4 veces con 20 mL de hexano, filtrando vía cánula tras cada adición a otro matraz de Schlenk. La disolución resultante se guardó a -33°C durante 5 días. Los cristales obtenidos se separaron de la disolución madre y se secaron a vacío, obteniéndose 2.3 g de la azida **1** (51 % rdt).

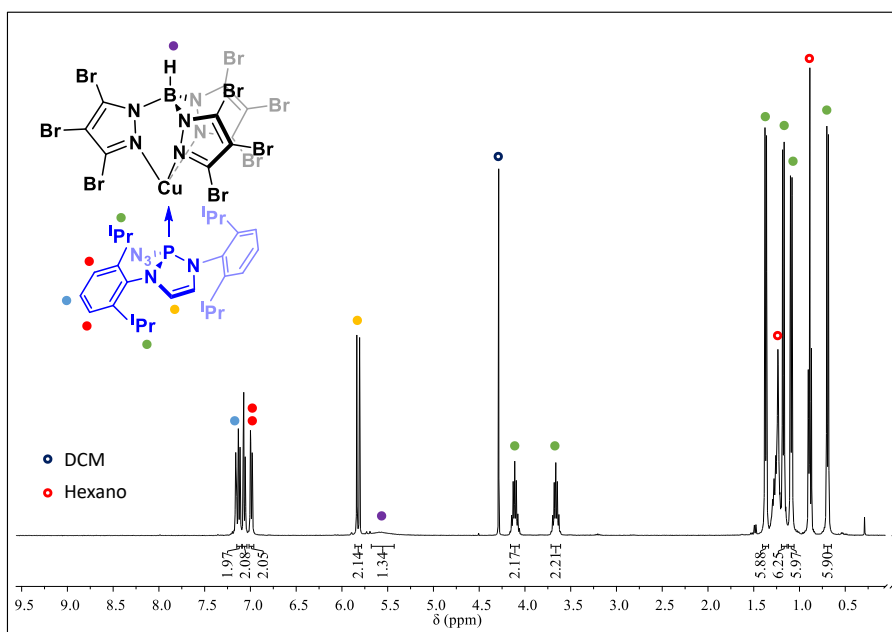
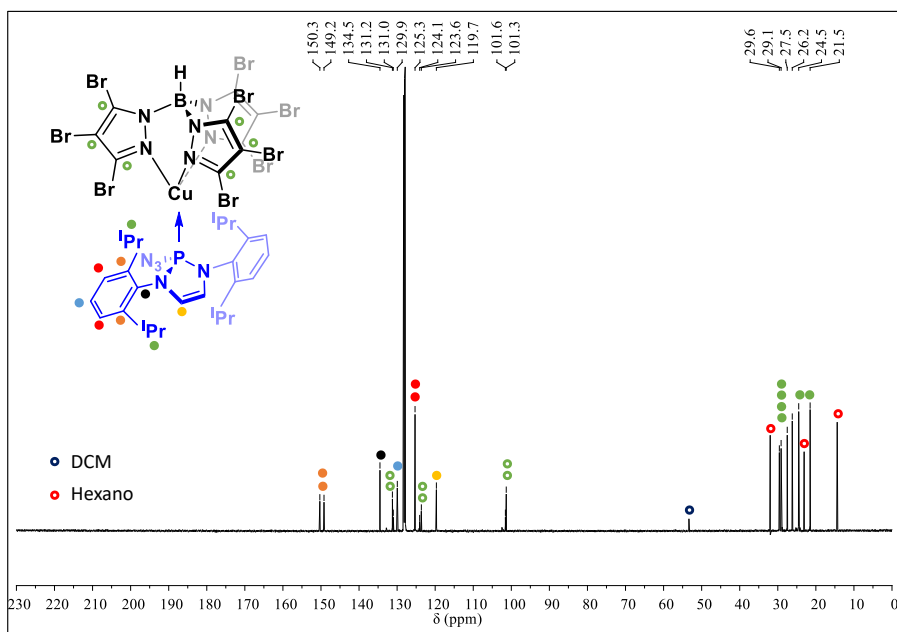
RMN de ¹H (400 MHz, C₆D₆): δ 7.24 – 7.16 (*m*, 2H, C-*H*_{arom}), 7.14 – 7.06 (*m*, 4H, C-*H*_{arom}), 5.89 (*d*, 2H, ³*J*_{H-P} = 1.5 Hz, C-*H*_{ciclo}), 3.92 – 3.79 (*m*, 2H, C-*H*_{Dipp}), 3.36 – 3.25 (*m*, 2H, C-*H*_{Dipp}), 1.30 (*d*, 12H, ³*J* = 6.9 Hz, C-*H*_{3Dipp}), 1.30 (*d*, 12H, ³*J* = 6.9 Hz, C-*H*_{3Dipp}), 1.10 – 1.20 (*m*, 12H, C-*H*_{3Dipp}). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, C₆D₆): 149.4 (*C*_{arom}), 147.7 (*C*_{arom}), 135.4 (*d*, ²*J*_{C-P} = 12.8 Hz, *C*_{arom}), 129.0 (*d*, ²*J*_{C-P} = 1.8 Hz, C-*H*_{arom}), 125.1 (*s*, C-*H*_{arom}), 124.2 (*s*, C-*H*_{arom}), 119.6 (*d*, ³*J*_{C-P} = 7.5 Hz, C-*H*_{ciclo}), 29.1 (*s*, C-*H*_{3Dipp}), 25.2 (*s*, C-*H*_{3Dipp}), 24.9 (*s*, C-*H*_{Dipp}), 24.2 (*s*, C-*H*_{Dipp}). **RMN de ³¹P{¹H}** (162 MHz, C₆D₆): δ 120.7.

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) de la azida **1**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6) de la azida **1**.

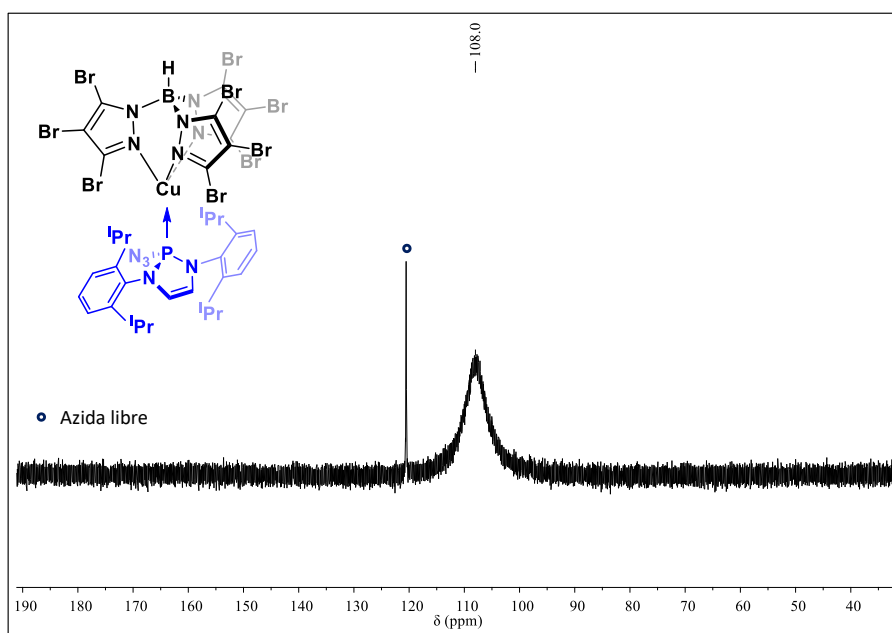
4.3 — Síntesis y caracterización del complejo 2.

En un tubo de Schlenck equipado con un agitador magnético se introdujo el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ (103 mg, 0.1 mmol) y se disolvió en 5 mL de DCM. Vía cánula, se añadió sobre éste una disolución de la azida (68 mg, 0.15 mmol) en 5 mL de DCM. En este punto, la disolución tomó una ligera tonalidad verdosa. Se dejó reaccionar durante 30 min, momento en el que se añadieron 8 mL de hexano. La disolución se concentró mediante vacío dinámico hasta la aparición de una leve turbidez, y se dejó reposar a temperatura ambiente. Tras 2 h, aparecieron cristales que se separaron de la disolución madre y se secaron a vacío, obteniéndose 116 mg del complejo **2** (80 % rdt), que cocrystaliza con hexano y DCM.

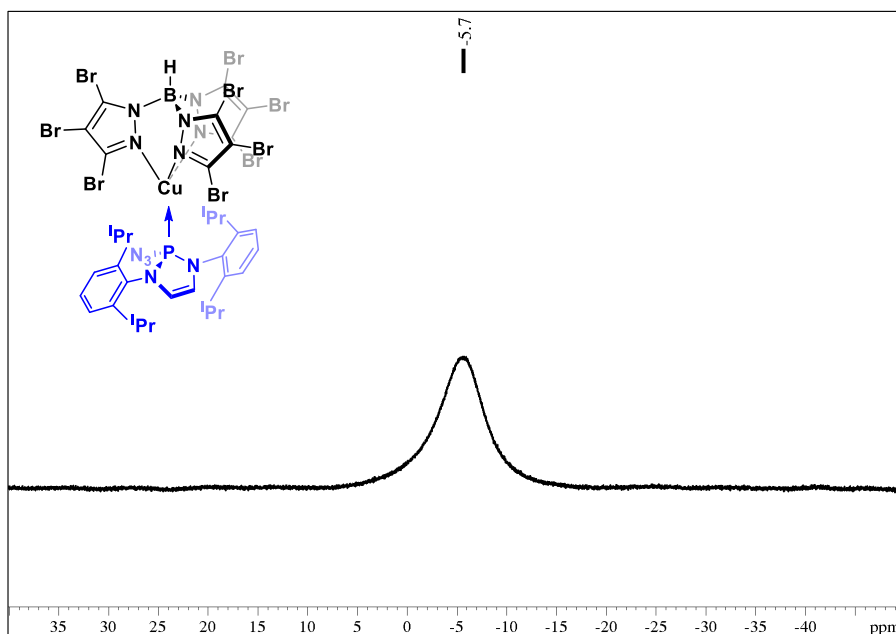
RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6): δ 7.15 – 7.10 (*m*, 2H, C-H_{arom}), 7.07 – 7.04 (*m*, 2H, C-H_{arom}), 7.01 – 6.96 (*m*, 2H, C-H_{arom}), 5.82 (*d*, 2H, $^3J_{\text{H-P}} = 12.2$ Hz, $\text{C-H}_{\text{ciclo}}$), 5.59 (*sa*, 1H, B-H), 4.11 (*hep*, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, C-H_{Dipp}), 3.66 (*hep*, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, C-H_{Dipp}), 1.37 (*d*, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 1.17 (*d*, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 1.09 (*d*, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 0.69 (*d*, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (125 MHz, C_6D_6): 150.3 (*d*, $^3J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, C_{arom}), 149.2 (*d*, $^2J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz, C_{arom}), 134.5 (*s*, C_{arom}), 131.2 (*s*, C_{Pz}), 131.0 (*s*, C_{Pz}), 130.0 (*s*, C-H_{arom}), 125.3 (*s*, C-H_{arom}), 124.1 (*s*, C_{Pz}), 123.6 (*s*, C_{Pz}), 119.7 (*d*, $^3J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz, $\text{C-H}_{\text{ciclo}}$), 101.5 (*s*, C_{Pz}), 101.3 (*s*, C_{Pz}), 29.6 (*s*, C-H_{Dipp}), 29.1 (*s*, C-H_{Dipp}), 27.5 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 26.2 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 24.5 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 21.5 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$). **RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$** (162 MHz, C_6D_6): δ 108.0. **RMN de $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$** (128 MHz, C_6D_6): δ -5.7. **Análisis elemental** calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BBr}_9\text{CuN}_{11}\text{P} \cdot 0.65\text{C}_6\text{H}_{12}$: C, 31.30; H, 3.16; N, 10.32. Determinado: C, 31.85; H, 3.12; N, 10.14.

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) del complejo **2**.Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, C_6D_6) del complejo **2**.

Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6) del complejo **2**.



Espectro de RMN de $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ (128 MHz, C_6D_6) del complejo **2**.



Estructura molecular del complejo **2**.

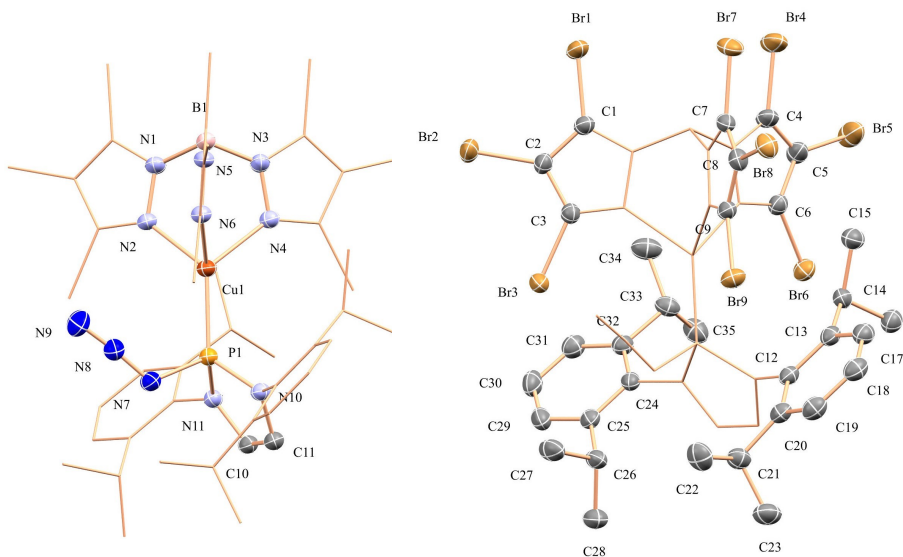


Figura 22. Diagrama ORTEP de **2**. La misma estructura se muestra por duplicado para mayor claridad en la numeración de los átomos.

Distancias de enlace seleccionadas para **2** [Å].

Cu(1)-P(1)	2.1569(11)	N(3)-C(4)	1.347(6)
Cu(1)-N(2)	2.066(3)	N(3)-B(1)	1.549(6)
Cu(1)-N(4)	2.146(4)	N(4)-C(6)	1.327(6)
Cu(1)-N(6)	2.085(4)	N(5)-N(6)	1.375(5)
Cl(1)-C(42)	1.743(7)	N(5)-C(7)	1.351(6)
Cl(2)-C(42)	1.750(7)	N(5)-B(1)	1.534(6)
P(1)-N(7)	1.759(4)	N(6)-C(9)	1.330(6)
P(1)-N(10)	1.702(3)	N(7)-N(8)	1.234(5)
P(1)-N(11)	1.689(4)	N(8)-N(9)	1.130(6)
N(1)-N(2)	1.379(5)	N(10)-C(11)	1.416(5)
N(1)-C(1)	1.348(5)	N(10)-C(12)	1.444(5)
N(1)-B(1)	1.545(6)	N(11)-C(10)	1.413(5)
N(2)-C(3)	1.326(5)	N(11)-C(24)	1.453(5)
N(3)-N(4)	1.381(5)		

Ángulos de enlace seleccionados para **2** [°].

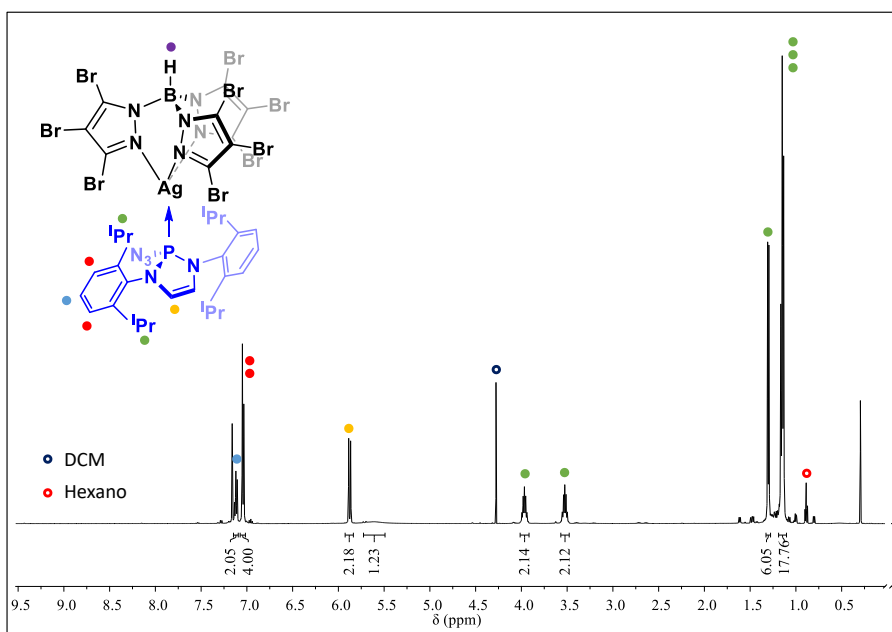
N(2)-Cu(1)-P(1)	127.15(10)	C(1)-C(2)-C(3)	104.1(4)
N(2)-Cu(1)-N(4)	89.88(13)	N(2)-C(3)-C(2)	112.1(4)
N(2)-Cu(1)-N(6)	87.76(14)	N(3)-C(4)-C(5)	109.4(4)
N(4)-Cu(1)-P(1)	125.37(10)	C(4)-C(5)-C(6)	103.9(4)
N(6)-Cu(1)-P(1)	123.70(10)	N(4)-C(6)-C(5)	112.2(4)
N(6)-Cu(1)-N(4)	91.72(14)	N(5)-C(7)-C(8)	109.3(4)
N(7)-P(1)-Cu(1)	111.58(13)	C(7)-C(8)-C(9)	104.4(4)
N(10)-P(1)-Cu(1)	123.73(13)	N(6)-C(9)-C(8)	111.6(4)
N(10)-P(1)-N(7)	101.57(18)	N(1)-B(1)-N(3)	110.2(4)
N(11)-P(1)-Cu(1)	121.71(13)	N(5)-B(1)-N(1)	109.2(3)
N(11)-P(1)-N(7)	104.15(18)	N(5)-B(1)-N(3)	108.5(3)
N(11)-P(1)-N(10)	90.30(17)	C(6)-N(4)-N(3)	105.0(3)
N(2)-N(1)-B(1)	119.9(3)	N(6)-N(5)-B(1)	120.2(3)
C(1)-N(1)-N(2)	109.4(3)	C(7)-N(5)-N(6)	109.0(4)
C(1)-N(1)-B(1)	130.3(4)	C(7)-N(5)-B(1)	130.8(4)
N(1)-N(2)-Cu(1)	115.5(3)	N(5)-N(6)-Cu(1)	115.1(3)
C(3)-N(2)-Cu(1)	138.9(3)	C(9)-N(6)-Cu(1)	138.9(3)
C(3)-N(2)-N(1)	105.3(3)	C(9)-N(6)-N(5)	105.7(3)
N(4)-N(3)-B(1)	121.0(3)	N(8)-N(7)-P(1)	120.4(3)
C(4)-N(3)-N(4)	109.5(3)	N(9)-N(8)-N(7)	175.0(5)
C(4)-N(3)-B(1)	129.5(4)	C(11)-N(10)-P(1)	111.6(3)
N(3)-N(4)-Cu(1)	112.9(2)	C(11)-N(10)-C(12)	120.3(3)
C(6)-N(4)-Cu(1)	141.6(3)	C(12)-N(10)-P(1)	124.6(3)
C(6)-N(4)-N(3)	105.0(3)	C(10)-N(11)-P(1)	112.4(3)
N(6)-N(5)-B(1)	120.2(3)	C(10)-N(11)-C(24)	119.5(3)
C(7)-N(5)-N(6)	109.0(4)	C(24)-N(11)-P(1)	124.9(3)
C(7)-N(5)-B(1)	130.8(4)	N(1)-C(1)-C(2)	109.1(4)
N(5)-N(6)-Cu(1)	115.1(3)	C(1)-C(2)-C(3)	104.1(4)
C(9)-N(6)-Cu(1)	138.9(3)	N(2)-C(3)-C(2)	112.1(4)
C(9)-N(6)-N(5)	105.7(3)	N(3)-C(4)-C(5)	109.4(4)
N(8)-N(7)-P(1)	120.4(3)	C(4)-C(5)-C(6)	103.9(4)
N(9)-N(8)-N(7)	175.0(5)	N(4)-C(6)-C(5)	112.2(4)
C(11)-N(10)-P(1)	111.6(3)	N(5)-C(7)-C(8)	109.3(4)
C(11)-N(10)-C(12)	120.3(3)	C(7)-C(8)-C(9)	104.4(4)
C(12)-N(10)-P(1)	124.6(3)	N(6)-C(9)-C(8)	111.6(4)
C(10)-N(11)-P(1)	112.4(3)	N(1)-B(1)-N(3)	110.2(4)
C(10)-N(11)-C(24)	119.5(3)	N(5)-B(1)-N(1)	109.2(3)
C(24)-N(11)-P(1)	124.9(3)	N(5)-B(1)-N(3)	108.5(3)
N(1)-C(1)-C(2)	109.1(4)		

4.4 — Síntesis y caracterización del complejo 3.

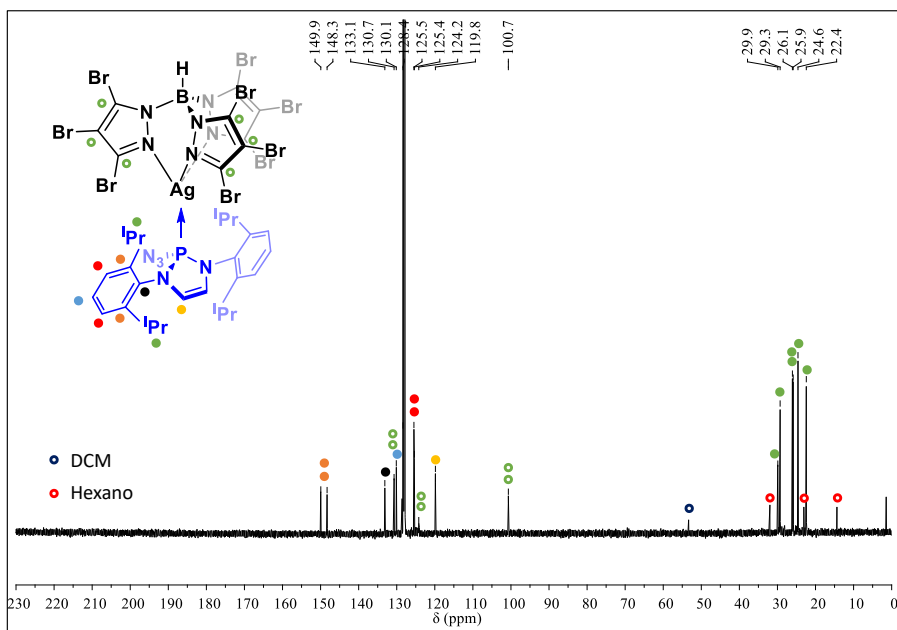
En un tubo de Schlenck equipado con un agitador magnético se introdujo el complejo $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ (206 mg, 0.1 mmol) y se disolvió en 5 mL de DCM, cubriendo el tubo con papel de aluminio para evitar la foto-descomposición del complejo de plata. Vía cánula, se añadió sobre éste una disolución de la azida (135 mg, 0.30 mmol) en 5 mL de DCM. La disolución tomó entonces un leve tono marrón. Se dejó reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente y la disolución se filtró vía cánula con fibra de vidrio para eliminar plata parcialmente descompuesta. En este punto se añadieron 8 mL de hexano. La disolución se concentró mediante vacío dinámico hasta la aparición de una leve turbidez, momento en el que se dejó reposar a temperatura ambiente. Tras 2 h, aparecieron cristales que se separaron de la disolución madre y se secaron a vacío, obteniéndose 110 mg del complejo **3** (75 % rdt), que cocrystaliza con DCM.

RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6): δ 7.15 – 7.10 (*m*, 2H, C-H_{arom}), 7.07 – 7.02 (*m*, 4H, C-H_{arom}), 5.82 (*d*, 2H, $^3J_{\text{H-P}} = 10.5$ Hz, $\text{C-H}_{\text{ciclo}}$), 5.60 (*sa*, 1H, B-H), 3.96 (*hep*, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, C-H_{Dipp}), 3.53 (*hep*, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, C-H_{Dipp}), 1.30 (*d*, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 7.15 – 7.10 (*m*, 9H, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (125 MHz, C_6D_6): 149.9 (*d*, $^3J_{\text{C-P}} = 3.8$ Hz, C_{arom}), 148.3 (*d*, $^2J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_{arom}), 133.1 (*s*, C_{arom}), 130.7 (*s*, C_{Pz}), 130.1 (*s*, C-H_{arom}), 125.5 (*s*, C-H_{arom}), 125.4 (*s*, C-H_{arom}), 124.2 (*s*, C_{Pz}), 119.8 (*t*, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz, $^4J_{\text{C-Ag}} = 4.0$ Hz, $\text{C-H}_{\text{ciclo}}$), 100.7 (*s*, C_{Pz}), 29.9 (*s*, C-H_{Dipp}), 29.3 (*s*, C-H_{Dipp}), 26.1 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 25.9 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 24.6 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$), 22.4 (*s*, $\text{C-H}_{3\text{Dipp}}$). **RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$** (202 MHz, C_6D_6): δ 116.9 (*d*, $^1J_{\text{Ag}(107)\text{-P}} = 1030.2$ Hz), 116.8 (*d*, $^1J_{\text{Ag}(109)\text{-P}} = 888.8$ Hz), **RMN de $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$** (128 MHz, C_6D_6): δ -5.2. **Análisis elemental** calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BBr}_9\text{AgN}_{11}\text{P}$: C, 28.39; H, 2.52; N, 10.41. Determinado: C, 28.85; H, 2.62; N, 9.97.

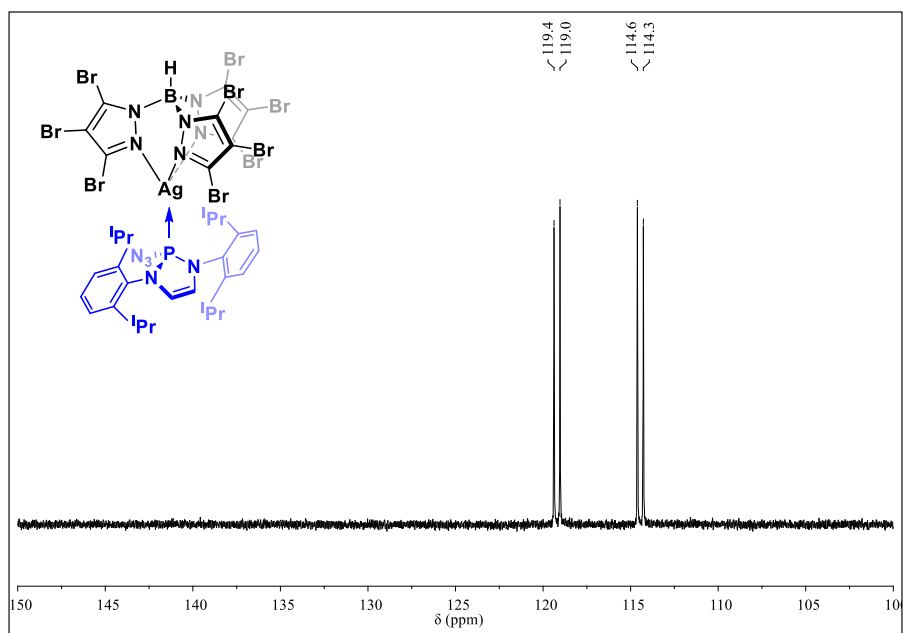
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) del complejo **3**.



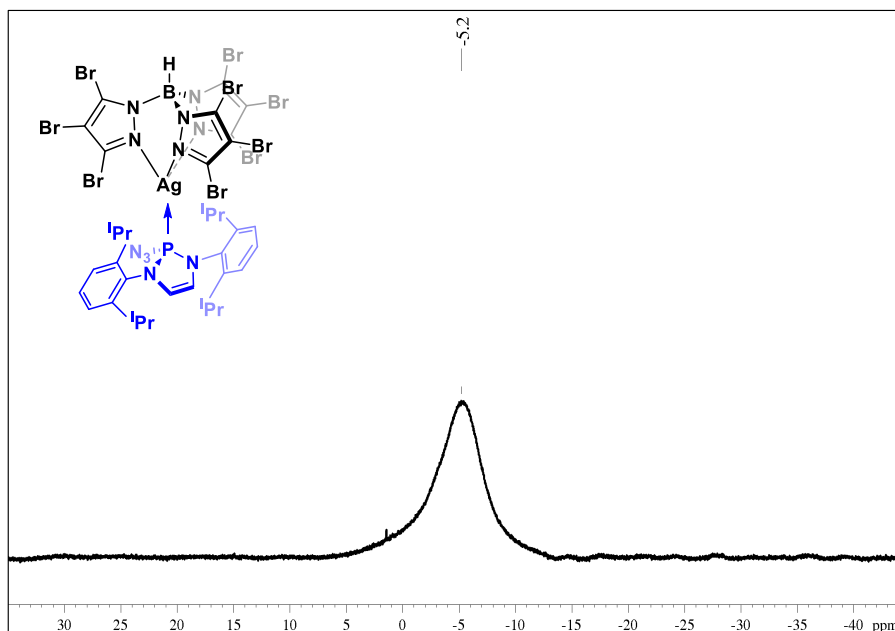
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, C_6D_6) del complejo **3**.



Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202 MHz, C_6D_6) del complejo **3**.



Espectro de RMN de $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ (128 MHz, CD_2Cl_2) del complejo **3**.



Estructura molecular del complejo **3**.

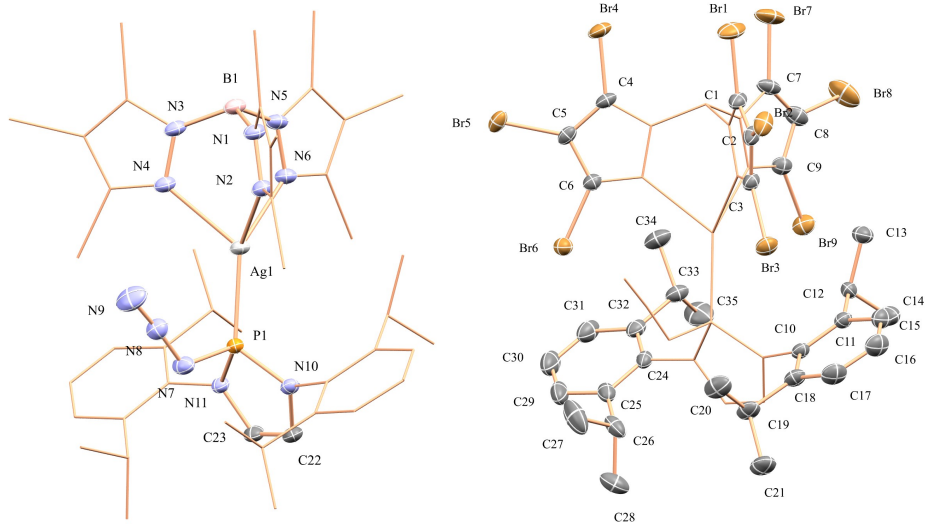


Figura 23. Diagrama ORTEP de **3**. La misma estructura se muestra por duplicado para mayor claridad en la numeración de los átomos.

Distancias de enlace seleccionadas para **3** [Å].

Ag(1)-P(1)	2.3489(5)	N(3)-B(1)	1.549(3)
Ag(1)-N(2)	2.3807(18)	N(4)-C(6)	1.324(3)
Ag(1)-N(4)	2.3552(17)	N(5)-N(6)	1.373(2)
Ag(1)-N(6)	2.3462(18)	N(5)-C(7)	1.353(3)
P(1)-N(7)	1.7595(19)	N(5)-B(1)	1.542(3)
P(1)-N(10)	1.6718(17)	N(6)-C(9)	1.323(3)
P(1)-N(11)	1.6805(17)	N(7)-N(8)	1.230(3)
N(1)-N(2)	1.372(2)	N(8)-N(9)	1.124(3)
N(1)-C(1)	1.353(3)	N(10)-C(10)	1.444(3)
N(1)-B(1)	1.551(3)	N(10)-C(22)	1.412(3)
N(2)-C(3)	1.329(3)	N(11)-C(23)	1.413(3)
N(3)-N(4)	1.376(2)	N(11)-C(24)	1.443(3)
N(3)-C(4)	1.349(3)		

Ángulos de enlace seleccionados para **3** [°].

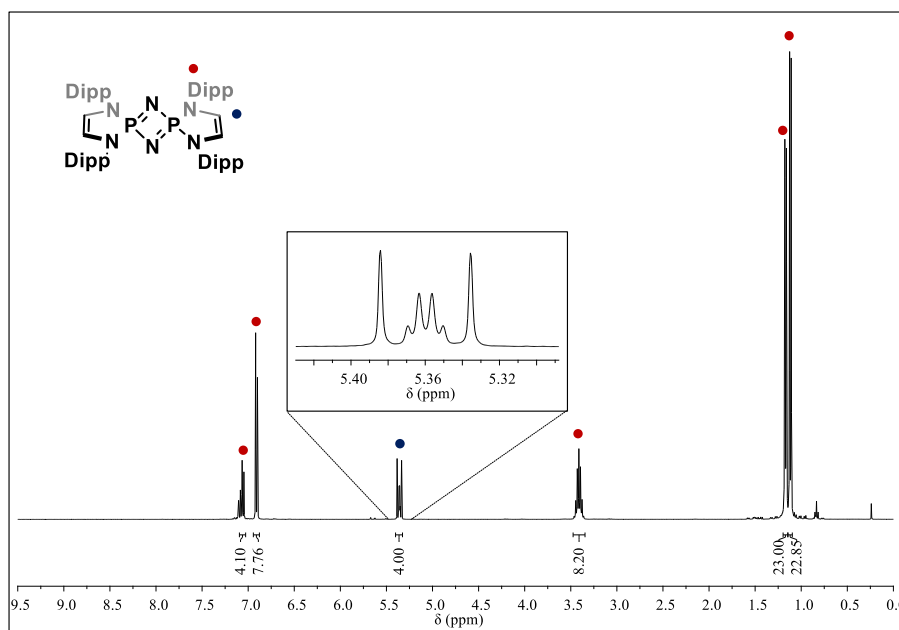
P(1)-Ag(1)-N(2)	126.19(4)	N(5)-N(6)-Ag(1)	117.97(13)
P(1)-Ag(1)-N(4)	127.38(5)	C(9)-N(6)-Ag(1)	135.34(14)
N(4)-Ag(1)-N(2)	81.79(6)	C(9)-N(6)-N(5)	106.05(17)
N(6)-Ag(1)-P(1)	139.45(5)	N(8)-N(7)-P(1)	119.65(16)
N(6)-Ag(1)-N(2)	81.43(6)	N(9)-N(8)-N(7)	175.4(3)
N(6)-Ag(1)-N(4)	80.73(6)	C(10)-N(10)-P(1)	127.03(14)
N(7)-P(1)-Ag(1)	108.21(6)	C(22)-N(10)-P(1)	112.51(14)
N(10)-P(1)-Ag(1)	123.26(6)	C(22)-N(10)-C(10)	119.64(17)
N(10)-P(1)-N(7)	104.42(9)	C(23)-N(11)-P(1)	112.03(14)
N(10)-P(1)-N(11)	90.64(8)	C(23)-N(11)-C(24)	119.67(17)
N(11)-P(1)-Ag(1)	123.59(6)	C(24)-N(11)-P(1)	124.62(14)
N(11)-P(1)-N(7)	103.70(9)	N(1)-C(1)-C(2)	109.81(19)
N(2)-N(1)-B(1)	121.02(17)	N(2)-C(3)-C(2)	112.08(19)
C(1)-N(1)-N(2)	108.64(17)	N(3)-C(4)-C(5)	109.23(18)
C(1)-N(1)-B(1)	129.78(18)	N(4)-C(6)-C(5)	111.60(19)
N(1)-N(2)-Ag(1)	118.28(12)	N(5)-C(7)-C(8)	109.11(19)
C(3)-N(2)-Ag(1)	134.60(14)	N(6)-C(9)-C(8)	111.6(2)
C(3)-N(2)-N(1)	105.98(17)	C(11)-C(10)-N(10)	118.53(18)
N(4)-N(3)-B(1)	121.70(17)	C(18)-C(10)-N(10)	119.69(19)
C(4)-N(3)-N(4)	109.01(18)	C(23)-C(22)-N(10)	111.95(18)
C(4)-N(3)-B(1)	129.27(18)	C(22)-C(23)-N(11)	112.15(18)
N(3)-N(4)-Ag(1)	118.17(13)	C(25)-C(24)-N(11)	118.6(2)
C(6)-N(4)-Ag(1)	135.57(14)	C(32)-C(24)-N(11)	118.7(2)
C(6)-N(4)-N(3)	106.21(17)	N(3)-B(1)-N(1)	110.32(18)
N(6)-N(5)-B(1)	122.29(17)	N(5)-B(1)-N(1)	110.17(18)
C(7)-N(5)-N(6)	108.94(19)	N(5)-B(1)-N(3)	110.35(17)
C(7)-N(5)-B(1)	128.60(18)		

4.5 — Síntesis y caracterización del ciclodisfosfaceno **4**.

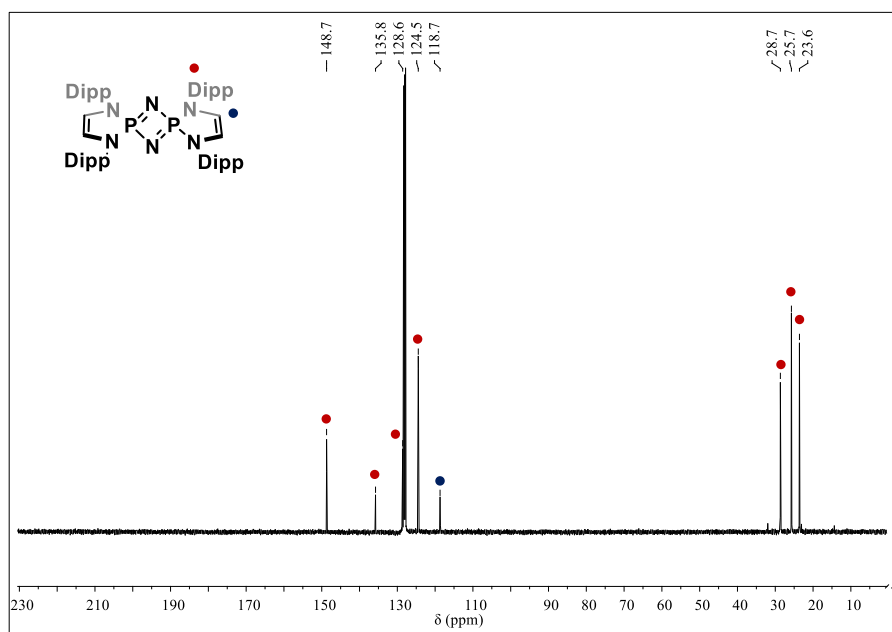
En una ampolla equipada con un agitador magnético se introdujeron 250 mg (0.56 mmol) de la azida **1** y a continuación se añadieron 10 mL de tolueno seco y desoxigenado. La ampolla se introdujo en un baño de aceite a 110 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, la reacción se llevó a sequedad a presión reducida, añadiendo posteriormente 10 mL de hexano. La disolución se trasvasó a un tubo de Schlenk vía cánula y se mantuvo a -33 °C. Tras 24 h aparecieron cristales incoloros, que se filtraron y secaron a vacío, obteniéndose 150 mg (60 % rdt) del ciclofosfaceno **4**.

RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6): δ 7.12 (*t*, $J = 7.7$ Hz 4H), 6.97 (*d*, $J = 7.7$ Hz 8H), 5.44 – 5.39 (*m*, 4H), 3.47 (*hep*, $J = 6.8$ Hz, 8H), 1.22 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 24H), 1.17 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 24H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, C_6D_6): 148.7, 135.8, 128.6, 124.5, 118.7 (*t*, $J = 7.6$ Hz 8H), 28.7, 25.7, 23.6. **RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$** (162 MHz, C_6D_6): δ 34.8. **Análisis elemental** calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{P}_4$: C, 74.08; H, 8.61; N, 9.97. Determinado: C, 74.44; H, 9.48; N, 9.89.

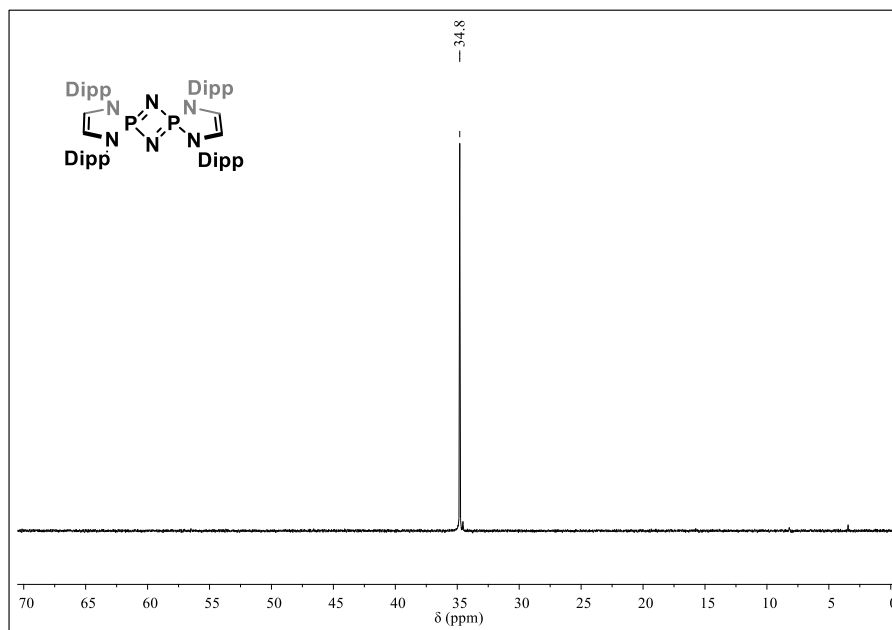
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) del ciclofosfaceno **4**.



Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, C_6D_6) del ciclofosfaceno **4**.



Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, C_6D_6) del ciclofosfaceno **4**.



Estructura molecular de **4**.

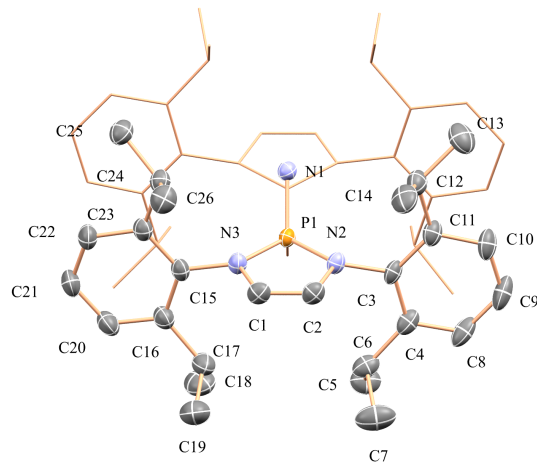


Figura 24. Diagrama ORTEP de **4**. Para mayor claridad, los átomos de hidrógeno se han omitido y sólo la mitad de la molécula se encuentra numerada debido a su simetría.

Distancias de enlace seleccionadas para **4** [Å].

P(1)-P(1)#1	2.2243(7)	N(2)-C(2)	1.413(2)
P(1)-N(1)#1	1.6498(12)	N(2)-C(3)	1.4476(19)
P(1)-N(1)	1.6456(13)	N(3)-C(1)	1.409(2)
P(1)-N(2)	1.6781(12)	N(3)-C(15)	1.4470(19)
P(1)-N(3)	1.6767(13)	C(1)-C(2)	1.325(2)

Ángulos de enlace seleccionados para **4** [°].

N(1)#1-P(1)-P(1)#1	47.47(4)	C(2)-N(2)-P(1)	111.91(10)
N(1)-P(1)-P(1)#1	47.63(4)	C(2)-N(2)-C(3)	118.35(12)
N(1)-P(1)-N(1)#1	95.10(6)	C(3)-N(2)-P(1)	126.55(10)
N(1)-P(1)-N(2)	117.73(6)	C(1)-N(3)-P(1)	112.25(10)
N(1)#1-P(1)-N(2)	118.94(6)	C(1)-N(3)-C(15)	119.54(12)
N(1)-P(1)-N(3)	117.81(6)	C(15)-N(3)-P(1)	126.09(10)
N(1)#1-P(1)-N(3)	118.24(6)	C(2)-C(1)-N(3)	112.20(14)
N(2)-P(1)-P(1)#1	134.69(5)	C(1)-C(2)-N(2)	112.41(14)
N(3)-P(1)-P(1)#1	134.12(5)	C(4)-C(3)-N(2)	118.39(14)
N(3)-P(1)-N(2)	91.19(6)	C(4)-C(3)-C(11)	122.20(14)
P(1)-N(1)-P(1)#1	84.90(6)	C(11)-C(3)-N(2)	119.15(14)

4.6 — Descomposición térmica del complejo **2**. Formación de **5**.

En un tubo de Schlenk equipado con un agitador magnético se introdujeron 100 mg (0.069 mmol) del complejo **2** y a continuación se añadieron 3 mL de benceno seco y desoxigenado. El tubo se introdujo en un baño de aceite a 80 °C durante 1 h y 30 min. Tras este tiempo, el tubo se sacó del baño de aceite y se dejó reposar a temperatura ambiente, observando la aparición del complejo $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}]_2$ (**5**) en forma de cristales incoloros en el medio de reacción tras 2 h. Los cristales se separaron mediante filtración y se lavaron dos veces con 5 mL de hexano, obteniéndose 50 mg del complejo $[\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}]_2$, que cocrystaliza con benceno (73 % rdt). El filtrado se llevó a sequedad, se añadió TMB como patrón interno y se analizó la mezcla mediante RMN de ^1H , observando la formación de **4** en un 85 % rdt.

4.7 — Caracterización de 5.

Debido a su baja solubilidad en la mayoría de disolventes deuterados no coordinantes, la caracterización del complejo **5** mediante técnicas de RMN no ha sido posible. La caracterización mediante esta técnica del compuesto monomérico $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{MeCN})$ puede consultarse en la bibliografía.¹⁰²

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_2\text{B}_2\text{Br}_{18}\text{Cu}_2\text{N}_{12} \cdot 0.6\text{C}_6\text{H}_6$: C, 12.84; H, 0.28; N, 8.32. Determinado: C, 13.02; H, 0.31; N, 8.12. **IR** (nujol): 2572 cm^{-1} (B-H).

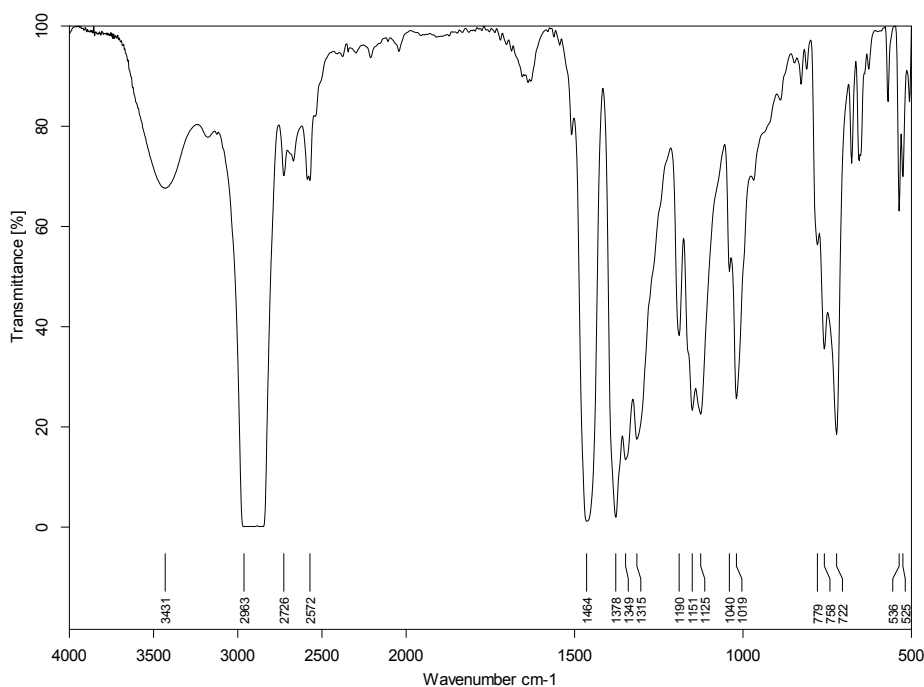


Figura 25. Espectro de IR (nujol) del complejo **5**.

Estructura molecular del complejo **5**.

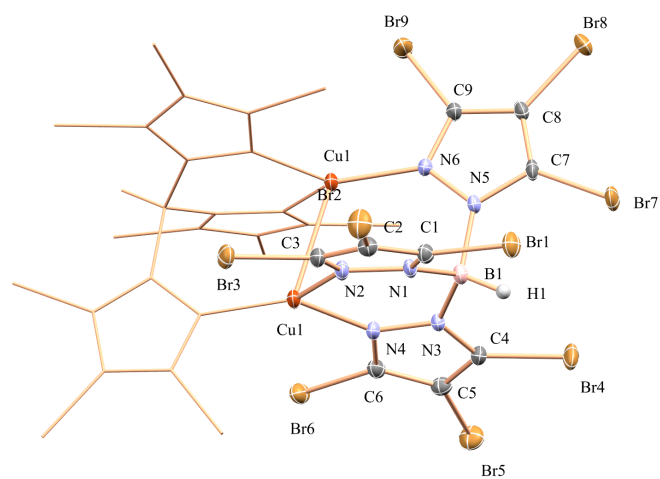


Figura 26. Diagrama ORTEP de **5**. Para mayor claridad, sólo la mitad del complejo se encuentra numerado debido a su simetría.

Distancias de enlace seleccionadas para **5** [Å].

Br(1)-C(1)	1.8520(18)	N(2)-C(3)	1.331(2)
Br(2)-C(2)	1.8542(19)	N(3)-N(4)	1.377(2)
Br(3)-C(3)	1.8616(18)	N(3)-C(4)	1.353(2)
Br(4)-C(4)	1.8552(18)	N(3)-B(1)	1.553(3)
Br(5)-C(5)	1.8552(19)	N(4)-C(6)	1.326(2)
Br(6)-C(6)	1.8615(18)	N(5)-N(6)	1.372(2)
Br(7)-C(7)	1.8539(18)	N(5)-C(7)	1.356(2)
Br(8)-C(8)	1.8543(18)	N(5)-B(1)	1.558(3)
Br(9)-C(9)	1.8599(18)	N(6)-C(9)	1.328(2)
Cu(1)-Cu(1)#1	2.6150(6)	C(1)-C(2)	1.382(3)
Cu(1)-N(2)#1	1.9846(16)	C(2)-C(3)	1.386(3)
Cu(1)-N(4)#1	1.9764(16)	C(4)-C(5)	1.379(3)
Cu(1)-N(6)	1.9253(15)	C(5)-C(6)	1.386(3)
N(1)-N(2)	1.375(2)	C(7)-C(8)	1.377(3)
N(1)-C(1)	1.353(2)	C(8)-C(9)	1.388(2)
N(1)-B(1)	1.549(3)		

Ángulos de enlace seleccionados para **5** [°].

N(2)#1-Cu(1)-Cu(1)#1	82.30(5)	C(1)-C(2)-Br(2)	127.25(14)
N(4)#1-Cu(1)-Cu(1)#1	83.69(5)	C(1)-C(2)-C(3)	104.12(17)
N(4)#1-Cu(1)-N(2)#1	96.10(6)	C(3)-C(2)-Br(2)	128.59(15)
N(6)-Cu(1)-Cu(1)#1	112.51(5)	N(2)-C(3)-Br(3)	121.00(14)
N(6)-Cu(1)-N(2)#1	129.06(7)	N(2)-C(3)-C(2)	111.61(16)
N(6)-Cu(1)-N(4)#1	132.59(7)	C(2)-C(3)-Br(3)	127.38(15)
N(2)-N(1)-B(1)	125.71(14)	N(3)-C(4)-Br(4)	124.56(14)
C(1)-N(1)-N(2)	108.60(15)	N(3)-C(4)-C(5)	109.55(16)
C(1)-N(1)-B(1)	125.39(15)	C(5)-C(4)-Br(4)	125.86(15)
N(1)-N(2)-Cu(1)#1	124.40(12)	C(4)-C(5)-Br(5)	127.72(15)
C(3)-N(2)-Cu(1)#1	128.68(13)	C(4)-C(5)-C(6)	103.96(17)
C(3)-N(2)-N(1)	106.42(15)	C(6)-C(5)-Br(5)	128.31(15)
N(4)-N(3)-B(1)	125.39(14)	N(4)-C(6)-Br(6)	121.29(14)
C(4)-N(3)-N(4)	108.24(14)	N(4)-C(6)-C(5)	111.72(16)
C(4)-N(3)-B(1)	125.81(15)	C(5)-C(6)-Br(6)	127.00(15)
N(3)-N(4)-Cu(1)#1	124.58(12)	N(5)-C(7)-Br(7)	124.31(14)
C(6)-N(4)-Cu(1)#1	128.47(13)	N(5)-C(7)-C(8)	109.48(16)
C(6)-N(4)-N(3)	106.54(15)	C(8)-C(7)-Br(7)	126.18(14)
N(6)-N(5)-B(1)	122.17(14)	C(7)-C(8)-Br(8)	127.77(14)
C(7)-N(5)-N(6)	108.36(15)	C(7)-C(8)-C(9)	103.98(15)
C(7)-N(5)-B(1)	129.44(15)	C(9)-C(8)-Br(8)	128.24(14)
N(5)-N(6)-Cu(1)	132.29(12)	N(6)-C(9)-Br(9)	119.63(13)
C(9)-N(6)-Cu(1)	121.11(12)	N(6)-C(9)-C(8)	111.58(16)
C(9)-N(6)-N(5)	106.60(14)	C(8)-C(9)-Br(9)	128.79(14)
N(1)-C(1)-Br(1)	124.68(14)	N(1)-B(1)-N(3)	113.93(15)
N(1)-C(1)-C(2)	109.25(16)	N(1)-B(1)-N(5)	109.47(15)
C(2)-C(1)-Br(1)	126.07(14)	N(3)-B(1)-N(5)	109.49(15)

4.8 — Descomposición térmica del complejo **3**. Formación de **6**.

En la caja seca, se introdujo el complejo **3** en un tubo de RMN de llave Young (0.02 mmol, 30 mg) y se disolvió en 0.5 mL de benceno- d_8 . La muestra se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 12 h. Tras este tiempo, se observó en la muestra una coloración marrón y turbidez, indicativo de descomposición parcial del complejo de plata. La muestra se analizó mediante RMN de 1H , cuantificando la formación de **4** en un 30 % rdto, sin detectar la presencia de ninguna especie adicional. Tras un día a temperatura ambiente, aparecieron cristales de **6** que se analizaron mediante experimentos de difracción de RX. Los intentos obtener **6** a escala preparativa para su análisis mediante otras técnicas han sido infructuosos.

4.9 — Estructura molecular de 6.

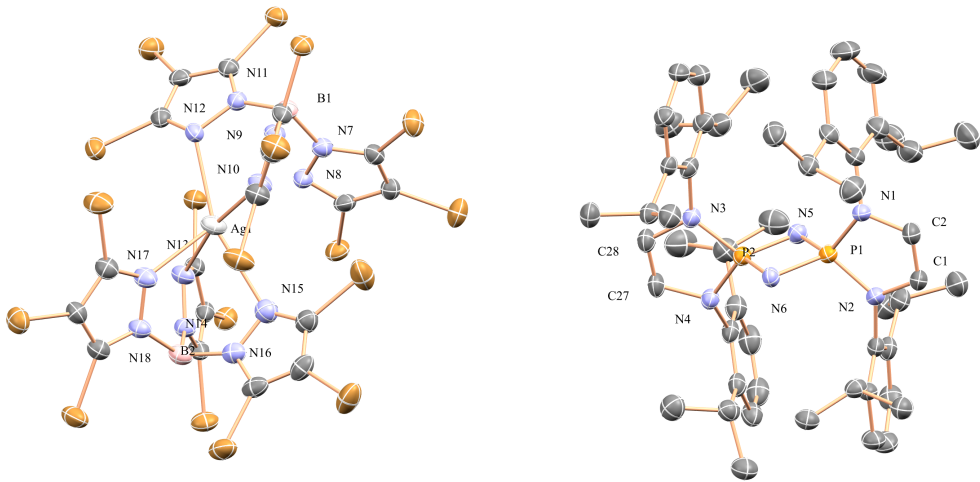


Figura 27. Diagrama ORTEP de 6. Para mayor claridad, se han omitido los átomos de hidrógeno.

Distancias de enlace seleccionadas para 6 [Å].

Ag(1)-N(10)	2.329(5)	N(13)-C(62)	1.321(7)
Ag(1)-N(12)	2.466(4)	N(14)-C(64)	1.358(7)
Ag(1)-N(13)	2.404(4)	N(14)-B(2)	1.544(8)
Ag(1)-N(15)	2.598(5)	N(15)-N(16)	1.366(7)
Ag(1)-N(17)	2.410(5)	N(15)-C(65)	1.332(8)
N(7)-N(8)	1.366(6)	N(16)-C(67)	1.356(7)
N(7)-C(53)	1.345(7)	N(16)-B(2)	1.541(8)
N(7)-B(1)	1.551(7)	N(17)-N(18)	1.372(6)
N(8)-C(55)	1.328(7)	N(17)-C(68)	1.331(7)
N(9)-N(10)	1.368(6)	N(18)-C(70)	1.352(7)
N(9)-C(56)	1.365(7)	N(18)-B(2)	1.544(8)
N(9)-B(1)	1.532(8)	P(1)-P(2)	2.3592(19)
N(10)-C(58)	1.328(7)	P(1)-N(1)	1.645(4)
N(11)-N(12)	1.373(6)	P(1)-N(2)	1.635(4)
N(11)-C(59)	1.341(7)	P(1)-N(5)	1.625(4)
N(11)-B(1)	1.551(7)	P(1)-N(6)	1.693(4)
N(12)-C(61)	1.329(7)	P(2)-N(3)	1.646(4)
N(13)-N(14)	1.361(6)	P(2)-N(4)	1.649(4)

Distancias de enlace seleccionadas para **6** [Å] (Continuación).

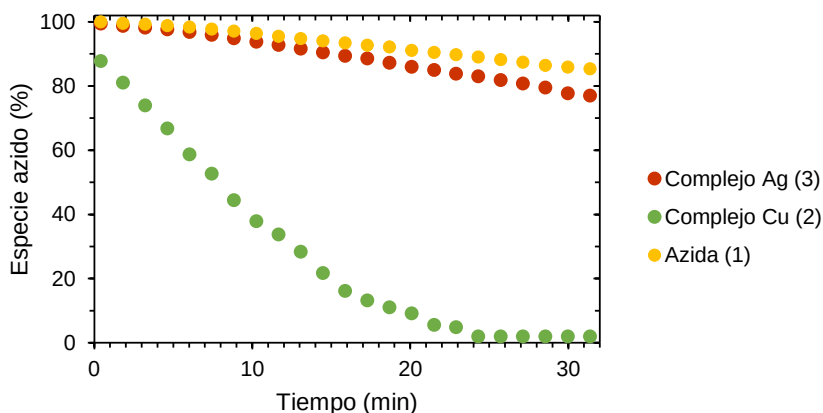
P(2)-N(5)	1.616(4)	N(3)-C(28)	1.418(7)
P(2)-N(6)	1.697(4)	N(3)-C(29)	1.440(7)
N(1)-C(2)	1.421(7)	N(4)-C(27)	1.426(6)
N(1)-C(3)	1.453(6)	N(4)-C(41)	1.461(6)
N(2)-C(1)	1.408(7)	C(1)-C(2)	1.326(8)
N(2)-C(15)	1.451(7)	C(27)-C(28)	1.319(8)

Ángulos de enlace seleccionados para **6** [°].

N(10)-Ag(1)-N(12)	78.45(15)	N(2)-P(1)-N(1)	93.6(2)
N(10)-Ag(1)-N(13)	168.26(16)	N(2)-P(1)-N(6)	115.5(2)
N(10)-Ag(1)-N(15)	93.59(16)	N(5)-P(1)-P(2)	43.13(16)
N(10)-Ag(1)-N(17)	109.17(16)	N(5)-P(1)-N(1)	119.8(2)
N(12)-Ag(1)-N(15)	159.76(15)	N(5)-P(1)-N(2)	121.9(2)
N(13)-Ag(1)-N(12)	107.95(15)	N(5)-P(1)-N(6)	89.1(2)
N(13)-Ag(1)-N(15)	77.08(16)	N(6)-P(1)-P(2)	45.97(15)
N(13)-Ag(1)-N(17)	77.05(15)	N(3)-P(2)-P(1)	132.89(17)
N(17)-Ag(1)-N(12)	117.47(15)	N(3)-P(2)-N(4)	94.3(2)
N(17)-Ag(1)-N(15)	82.68(15)	N(3)-P(2)-N(6)	115.5(2)
N(8)-N(7)-B(1)	122.2(4)	N(4)-P(2)-P(1)	132.67(16)
N(10)-N(9)-B(1)	120.7(4)	N(4)-P(2)-N(6)	118.1(2)
N(9)-N(10)-Ag(1)	121.0(3)	N(5)-P(2)-P(1)	43.43(16)
N(12)-N(11)-B(1)	121.3(4)	N(5)-P(2)-N(3)	121.4(2)
N(11)-N(12)-Ag(1)	115.4(3)	N(5)-P(2)-N(4)	120.5(2)
N(14)-N(13)-Ag(1)	115.1(3)	N(5)-P(2)-N(6)	89.2(2)
N(13)-N(14)-B(2)	123.4(4)	N(6)-P(2)-P(1)	45.82(15)
N(16)-N(15)-Ag(1)	111.2(3)	C(2)-N(1)-P(1)	110.7(3)
N(15)-N(16)-B(2)	120.9(4)	C(2)-N(1)-C(3)	118.3(4)
N(18)-N(17)-Ag(1)	119.8(3)	C(3)-N(1)-P(1)	126.6(4)
N(17)-N(18)-B(2)	120.8(4)	C(1)-N(2)-P(1)	111.3(3)
N(9)-B(1)-N(7)	109.5(4)	C(1)-N(2)-C(15)	120.3(4)
N(9)-B(1)-N(11)	111.1(4)	C(28)-N(3)-P(2)	110.2(3)
N(11)-B(1)-N(7)	107.3(4)	C(28)-N(3)-C(29)	121.3(4)
N(14)-B(2)-N(18)	112.2(5)	P(2)-N(5)-P(1)	93.4(2)
N(16)-B(2)-N(14)	108.7(4)	P(1)-N(6)-P(2)	88.2(2)
N(16)-B(2)-N(18)	109.0(4)	C(2)-C(1)-N(2)	112.3(5)
N(1)-P(1)-P(2)	134.76(16)	C(1)-C(2)-N(1)	112.0(5)
N(1)-P(1)-N(6)	119.5(2)	C(28)-C(27)-N(4)	112.7(5)
N(2)-P(1)-P(2)	131.59(17)	C(27)-C(28)-N(3)	112.7(5)

4.10 — Cinéticas de descomposición térmica de 1, 2 y 3.

En la caja seca, se introdujo en un tubo de RMN de llave Young 0.00547 mmol de la especie a estudiar (azida **1**, complejo **2** o **3**) y se disolvió en 0.5 mL de tolueno- d_8 . La muestra se introdujo en el equipo de RMN y se calentó a 100 °C durante 35 minutos, midiendo su evolución mediante RMN de 1H . En la Figura 14 se representa el avance de la reacción como la relación especie azido:ciclofosfaceno **4**.



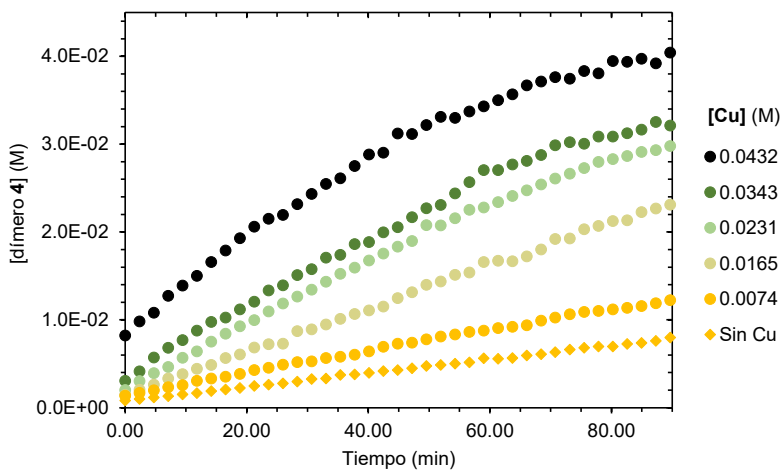
*Resultados de la cinética de termólisis de la azida **1** y los complejos **2** y **3**.*

4.11 — Cinéticas de descomposición de 1 en presencia del complejo $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$.

En la caja seca, se añadió en un tubo de RMN de llave Young la cantidad correspondiente del complejo $Tp^{Br^3}Cu(NCMe)$ junto con 21.5 mg de la azida **1** (0.048 mmol) y 9.5 mg de TMB como patrón interno. Se añadieron entonces 0.5 mL de tolueno- d_8 , y la muestra se introdujo en el equipo de RMN, calentándose a 80 °C durante 2 h y midiendo su evolución mediante RMN de 1H .

Las k_{obs} para las diferentes concentraciones de Cu se obtuvieron para un ajuste del tipo e^{-kt} de los valores de concentración de la azida **1** frente al tiempo durante los primeros 20 minutos de reacción. Existe un tramo inicial de aproximadamente 10 minutos (entre el tiempo de estabilización del equipo RMN y la primera medida) en el que el avance

de la reacción no ha podido ser cuantificado.



Resultados de las cinéticas de termólisis de la azida **1** en presencia de cantidades variadas del complejo $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ a 80 °C.

Cinéticas de descomposición de **1** en presencia de $Tp^{Br3}Cu(NCMe)$.

Ent.	$Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ mol (%)	$Tp^{Br3}Cu(NCMe)$ [M]	k_{obs} (min ⁻¹)	Rdto (%)
1	0.0	0.0000	0.001491	18
2	7.7	0.0074	0.002587	32
3	17.2	0.0165	0.006779	54
4	24.0	0.0231	0.009514	69
5	35.7	0.0343	0.016750	69
6	45.0	0.0432	0.018904	79

Conclusiones

A continuación se exponen las principales conclusiones de esta *Tesis Doctoral*:

- Se ha desarrollado un sistema catalítico basado en el complejo $\text{Tp}^{\text{Br}^3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ para la funcionalización de alquinos mediante la transferencia de grupo nitreno a partir del precursor $\text{PhI}=\text{NTs}$.
- Fruto de esta nueva transformación, se ha observado la formación de sulfiniminas e *iso*-tiazoles al emplear alquinos aromáticos internos. Por otro lado, el empleo de alquinos aromáticos terminales ha resultado en la observación únicamente de las sulfiniminas derivadas. La selectividad observada en función del sustrato empleado ha podido ser explicada mediante cálculos computacionales.
- Además, se ha demostrado la capacidad de los *iso*-tiazoles para ser transformados en benzotiacinas, compuestos de interés farmacológico.
- Por primera vez, se ha logrado funcionalizar mediante la transferencia catalítica de grupo nitreno compuestos de tipo aleno de manera intermolecular, empleando el complejo $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ como precursor catalítico y $\text{PhI}=\text{NTs}$ como fuente del grupo nitreno.
- Como resultado de esta nueva transformación, se ha observado una naturaleza sustrato-dependiente de los productos de reacción. El empleo de alenos aromáticos ha resultado en la generación de azetidiminas, mientras que el uso de sus análogos alifáticos ha dado lugar a la formación de MAs.
- La diferencia entre ambos sustratos ha podido explicarse mediante cálculos computacionales, proponiendo la participación de ciclopropiliminas en la reacción que concierne a sustratos aromáticos. Estas ciclopropiliminas han podido ser atrapadas experimentalmente mediante el empleo de alcoholes como nucleófilos,

- generando una familia de aminociclopropanos de forma diastereoselectiva.
- Por otro lado, para los alenos alifáticos se propone una adición concertada del fragmento nitreno a los dobles enlaces del mismo, sin la participación de intermedios radicalarios, generando los productos de aziridinación correspondientes (MAs).
 - Además, se ha demostrado la capacidad de una MA para formar aminociclopropanos, presumiblemente mediante su isomerización a alta temperatura hacia una ciclopropilimina y el atrapamiento de la misma con varios nucleófilos.
 - Se han sintetizado dos azidocomplejos, uno de Cu y otro de Ag, basados en el ligando $\text{Tp}^{\text{Br}3}$ y una fosfinoazida.
 - Se ha explorado la descomposición térmica de ambos compuestos, encontrando un marcado efecto catalítico en el complejo de Cu para la descomposición de la fosfinoazida y formación del dímero correspondiente. Este es el primer ejemplo de formación de un ciclodifosfaceno catalizada por un metal de transición.
 - Se ha explorado el mecanismo de formación del dímero mediante técnicas cinéticas, y realizado una propuesta mecanística en base a la información recabada.
 - Los intentos por aislar una especie de tipo metalonitreno mediante fotólisis de los azidocomplejos han resultado infructuosos hasta la fecha.

Conclusions

The following conclusions can be drawn from this *Doctoral Thesis*:

- A catalytic system for alkyne functionalization based on the $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ complex and $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene source has been developed.
- From this new reaction, sulfinimines and *iso*-thiazoles have been obtained as products when internal aromatic alkynes are employed. For terminal aromatic alkynes, only the sulfinimine is observed. The selectivity of this process has been explained by computational studies according to the kind of alkyne employed.
- Furthermore, it has been proved that *iso*-thiazoles can be transformed into benzothiazines, which are compounds with biological relevance.
- For the first time, allenes have been functionalized by a metal-catalyzed nitrene transfer process in an intermolecular fashion, employing the complex $[\text{Tp}^{*,\text{Br}}\text{Ag}]_2$ as the catalytic precursor and $\text{PhI}=\text{NTs}$ as the nitrene source.
- The nature of the reaction products has been proved to be substrate-dependent. On one hand, the use of aromatic allenes led to azetidimines, while aliphatic ones resulted in the formation of MAs.
- This difference has been explained by computational studies, proposing the involvement of cyclopropilimines in the reaction mechanism of aromatic allenes. These intermediates have successfully been trapped by employing alcohols as nucleophiles, providing access to a family of aminocyclopropane derivatives in a diastereoselective manner.
- A concerted addition of the nitrene fragment to the allene double bonds is proposed for aliphatic allenes, generating MAs as the reaction products by an aziridination process.

- Additionally, a MA has been transformed into several aminocyclopropanes by its reaction with different nucleophiles. This transformation presumably takes place by isomerization of the MA into its corresponding cyclopropylimine, followed by the addition of the nucleophile.
- Two phosphinocomplexes based on the complexes $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{M}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}$) and a phosphinoazide have been synthesized.
- Thermal decomposition of both complexes has been explored, finding an important catalytic effect for the phosphinoazide decomposition in the copper system, promoting the formation of the corresponding cyclophosphacene. This is the first example of a metal-catalyzed cyclophosphacene formation.
- The cyclophosphacene formation mechanism has been explored by NMR kinetic techniques, and a mechanistic proposal has been made according to the experimental data.
- Attempts to isolate metal-phosphinonitrene species by photochemical decomposition of the azidocomplexes have not been fruitful to date.

Publicaciones

Parte de los resultados expuestos en esta *Tesis Doctoral* han derivado en la publicación de tres artículos científicos:

- [1] R. Rodríguez, M.; Beltrán, Á.; Mudarra, A. L.; Álvarez, E.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Catalytic Nitrene Transfer To Alkynes: A Novel and Versatile Route for the Synthesis of Sulfinamides and Isothiazoles *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12842–12847. DOI: 10.1002/anie.201705664
- [2] R. Rodríguez, M.; Besora, M.; Molina, F.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Intermolecular Allene Functionalization by Silver-Nitrene Catalysis *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13062–13071. DOI: 10.1021/jacs.0c04395
- [3] R. Rodríguez, M.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Development of Molecular Complexity through Nitrene-Transfer Reactions Catalyzed by Copper and Silver Scorpionate Complexes *Synlett* **2021**, *32*, 763–774. DOI: 10.1055/s-0040-1706534

PUBLICACIONES

Los artículos publicados, debido a restricciones relativas a derechos de autor, han sido retirados de la tesis. En sustitución de los artículos ofrecemos la siguiente información: referencia bibliográfica, enlace a la revista y resumen.

Rodríguez, M. R., Beltrán, Á., Mudarra, Á. L., Álvarez, E., Maseras, F., Díaz-Requejo, M. M., & Pérez, P. J. (2017). Catalytic Nitrene Transfer To Alkynes: A Novel and Versatile Route for the Synthesis of Sulfinamides and Isothiazoles. In *Angewandte Chemie International Edition* (Vol. 56, Issue 42, pp. 12842–12847). Wiley. <https://doi.org/10.1002/anie.201705664>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1002/anie.201705664>

RESUMEN:

A novel transformation is reported for the reaction of terminal or internal alkynes with the nitrene precursor $\text{PhI}=\text{NTs}$ ($\text{Ts}=\text{p-toluenesulfonyl}$) in the presence of catalytic amounts of $\text{TpBr}_3\text{Cu}(\text{NCMe})$ ($\text{TpBr}_3=\text{hydrotris(3,4,5-tribromo-pyrazolyl)borate}$). Two products containing an imine functionality have been isolated from the reaction mixtures, identified as sulfinamides and isothiazoles. The former correspond to the formal reduction of the sulfone group into sulfoxide, whereas the latter involves the insertion of an alkyne carbon atom into the aromatic ring of the N-tosyl moiety.

Rodríguez, M. R., Besora, M., Molina, F., Maseras, F., Díaz-Requejo, M. M., & Pérez, P. J. (2020). Intermolecular Allene Functionalization by Silver-Nitrene Catalysis. In *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 142, Issue 30, pp. 13062–13071). American Chemical Society (ACS). <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04395>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04395>

Enlace en acceso abierto a la versión postprint del artículo:
<http://hdl.handle.net/10272/19650>

RESUMEN:

Under silver catalysis conditions, using $[\text{Tp}^*,\text{BrAg}]_2$ as the catalyst precursor, allenes react with $\text{PhI}=\text{NTs}$ in the first example of efficient metal-mediated intermolecular nitrene transfer to such substrates. The nature of the substituent at the allene seems crucial for the reaction outcome since arylallenes are converted into azetidine derivatives, whereas methylene aziridines are the products resulting from alkylallenes. Mechanistic studies allow proposing that azetidines are formed through unstable cyclopropylimine intermediates, which further incorporate a second nitrene group, both processes being silver-mediated. Methylene aziridines from alkylallenes derive from catalytic nitrene addition to the allene double bonds. Both routes have resulted to be productive for further synthetic transformations affording aminocyclopropanes.

Díaz-Requejo, M. M., Pérez, P. J., & Rodríguez, M. R. (2020). Development of Molecular Complexity through Nitrene-Transfer Reactions Catalyzed by Copper and Silver Scorpionate Complexes. In *Synlett* (Vol. 32, Issue 08, pp. 763–774). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706534>

Enlace al texto completo: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706534>

RESUMEN:

For years, metal–nitrene-transfer reactions have been mainly directed toward C=C bond aziridination or C–H bond amidation reactions. In the last decade, multiple efforts have been made to develop new synthetic approaches to expand the applicability of this powerful tool, resulting in the synthesis of complex structures from relatively simple starting materials. Here, we present our contributions to the area with several novel and, to some degree, unexpected transformations developed by our research group. The catalysts for these nitrene-transfer reactions are copper or silver complexes bearing hydrotrispyrazolyl (scorpionate) ligands. These transformations have contributed to an expansion of the scope of organic compounds accessible by nitrene-transfer reactions and to an understanding of the reactivity of metallonitrene species toward the oxidation of less-explored organic substrates. 1 Introduction 2 Synthesis of 1,2-Dihydropyridines from Furans 3 Regio- and Stereoselective Aziridination of Dienes 4 Chemoselective Synthesis of Aminimides from Amines 5 Synthesis of Sulfinamides and Isothiazoles from Alkynes 6 Formation of Azetidines and Methylene Aziridines from Allenes 7 Conclusion.

