

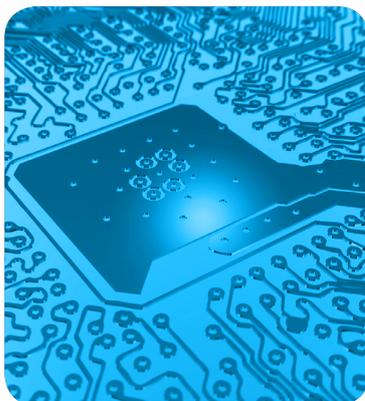
MÁSTERES de la UAM

Facultad de Ciencias /13-14

Máster en Química
Orgánica



excelencia Campus Internacional
UAM
CSIC+



**Desimetrización de
Ciclopropenos Catali-
zada por Cobre (I):
Síntesis nantioselectiva
de Ciclopropilboronato**
Aurora López García



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

B ₂ pin ₂	bis(pinacolato) de diboro
DCE	dicloroetano
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
D ₂ O	óxido de deuterio
e.e.	exceso enantiomérico
Et ₃ N	triethylamina
r.d.	relación diastereoisomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
t.a.	temperatura ambiente
TEBAC	cloruro de benciltriethylamonio
THF	tetrahidrofurano

LIGANDOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO DE LA REACCIÓN

L1	(±)-Xantphos
L2	(±)-Johnphos
L3	(±)-Trifenilfosfina
L4	(±)-Triciclohexilfosfina
L5	(±)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
L6	(±)-1,2-bis(difenilfosfino)benceno
L7	(<i>R</i>)-(+)-BINAP
L8	(<i>R</i>)-(+)-Segphos
L9	(<i>R</i>)-DM-Segphos
L10	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos
L11	(<i>R</i>)-Difluorphos
L12	(<i>R</i>)-BTfM-Garphos
L13	(<i>R</i>)-3,4,5-MeO-MeOBIPHEP
L14	(<i>R,R</i>)-QuinoxP*
L15	(<i>S,S',R,R'</i>)-Tangphos
L16	(<i>R,R</i>)- <i>i</i> -Pr-Duphos
L17	(<i>R,R</i>)-Me-Duphos
L18	(<i>R</i>)-(-)-1-[(<i>R</i>)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etil-bis(di-3,5-trifluorometil-fenil)fosfina
L19	(<i>R</i>)-1-[(<i>S</i>)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexil fosfina
L20	N,N-bis((<i>R</i>)-1-feniletill)dinanafto[2,1-d;1',2'-f][1,2,3]dioxapfosfepin-4-amina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	1
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	2
2.1. Síntesis de 1,1'-arilmetilciclopropenos	2
2.2. Borilación enantioselectiva de ciclopropenos catalizada por cobre	3
3. PARTE EXPERIMENTAL	8
3.1. Materiales y métodos generales	8
3.2. Síntesis de 1,1'-arilmetilciclopropenos	9
3.2.1. Síntesis de 1-(2,2-dibromo-1-metilciclopropil)-3-metoxibenceno, 3c	9
3.2.2. Síntesis de 1-metoxi-3-(1-metil-cicloprop-2-en-1-il)benceno, 5	10
3.3. Síntesis de ciclopropilboronatos	10
3.3.1. CuCl como fuente de cobre	10
3.3.1.1. Método general de síntesis de ciclopropilboronatos quirales	10
3.3.2. [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ como fuente de cobre	11
3.3.2.1. Método general de síntesis de ciclopropilboronatos quirales	11
3.4. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-clorofenil)-2-metilciclopropil-4-nitrobenzoato, 8b	14
4. CONCLUSIONES	15

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

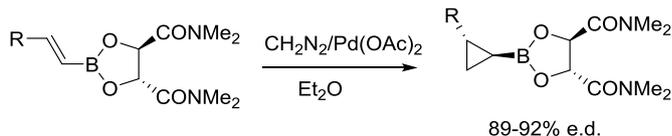
1.1. Introducción

Los ciclopropanos están presentes en numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica.¹ Recientemente, los ciclopropilboronatos han ganado especial interés como intermedios en la síntesis de ciclopropanos funcionalizados, gracias a la versatilidad sintética de los ésteres borónicos.² Estos pueden dar acceso a ciclopropil alcoholes, ciclopropil cetonas y vinil ciclopropanos, entre otros compuestos de interés. A pesar de que existen numerosos métodos para la síntesis de ciclopropilboronatos en su versión racémica,² la síntesis enantioselectiva de estos compuestos apenas está documentada. Tradicionalmente, los ciclopropilboronatos quirales se han sintetizado mediante ciclopropanación diastereoselectiva de ésteres vinilborónicos quirales (Esquema 1, ec. a).³ En cambio, sólo se conocen dos aproximaciones para la síntesis de estos intermedios empleando catálisis asimétrica. En una de ellas se realiza una desimetrización de ciclopropenos catalizada por un complejo de rodio-fosfina quiral. Aunque los excesos enantioméricos son elevados, se requiere la presencia de un grupo éster en su estructura como grupo coordinante para obtener buenos resultados (Esquema 1, ec. b).⁴ Más recientemente, se ha descrito la síntesis de ciclopropilboronatos quirales mediante adición de una especie de cobre-boro a carbonatos y fosfonatos alílicos (Esquema 1, ec. c).⁵

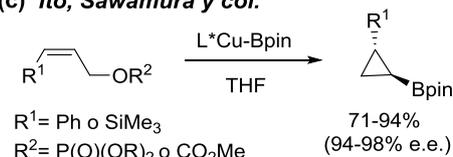
1.2. Objetivos

Con estos antecedentes nos planteamos llevar a cabo la síntesis de ciclopropilboronatos quirales **B** mediante desimetrización diastereo- y enantioselectiva de ciclopropenos **A** catalizada por Cu(I). Esta metodología nos proporcionaría ciclopropilboronatos quirales con un centro cuaternario y sin necesidad de incorporar un grupo éster en su estructura. Además, este método constituiría el primer ejemplo de desimetrización enantioselectiva de ciclopropenos catalizada por cobre (Esquema 1, ec. d).

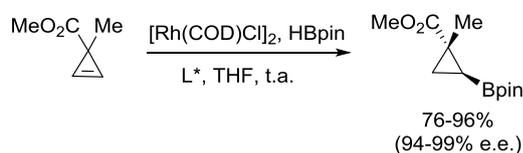
(a) Tang y col.



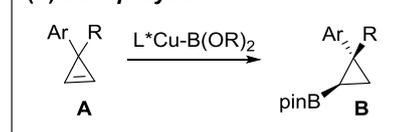
(c) Ito, Sawamura y col.



(b) Gevorgyan y col.



(d) Este proyecto



Esquema 1

¹ Donaldson W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.

² Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9303–9306 y referencias allí citadas.

³ Zhou, S-M.; Deng, M-Z; Xia, L-J.; Tang, M-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845-2847.

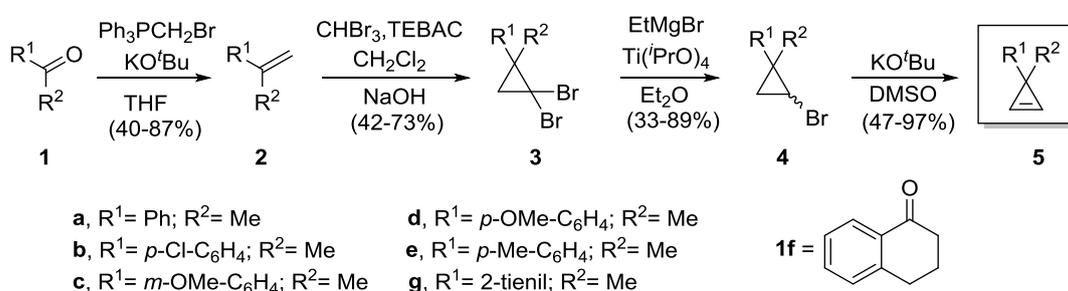
⁴ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198-7199.

⁵ (a) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7424-7427; (b) Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440-11442.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

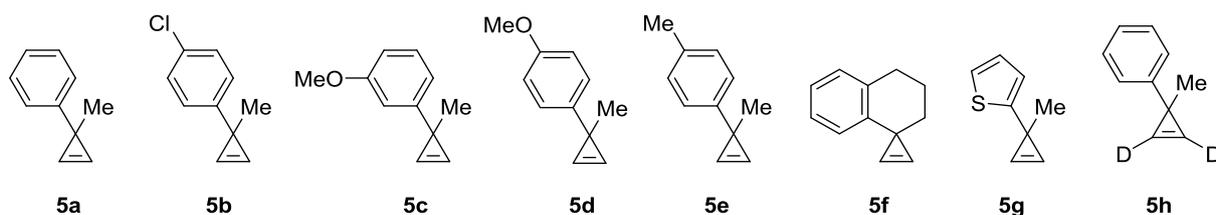
2.1. Síntesis de 1,1'-arilmetilciclopropenos

Para la síntesis de los ciclopropenos **5** se parte de las correspondientes cetonas **1** que mediante una reacción de Wittig conducen a los alquenos **2**, excepto para los casos en los que estos sean comerciales. Por tratamiento con bromoformo en presencia de TEBAC (bromuro de benciltrietilamonio) como catalizador de transferencia de fase y medio básico se produce una ciclopropanación para obtener los dibromociclopropanos **3**. Estos sufren una deshalogenación catalizada por titanio en presencia de bromuro de etilmagnesio, en la que se produce una eliminación selectiva de un átomo de bromo, obteniéndose los monobromociclopropanos **4** como una mezcla de diastereoisómeros. Finalmente, mediante una eliminación en presencia de KO^tBu en DMSO se obtienen los ciclopropenos deseados **5** (Esquema 2). En el caso del ciclopropeno **5f** se utilizó la cetona **1f** siguiendo la misma secuencia de reacción.



Esquema 2

Seguindo la secuencia descrita anteriormente se prepararon los sustratos mostrados en el esquema 3. El compuesto **5h** se preparó a partir del compuesto **5a** mediante litiación con *n*-BuLi seguida de deutерación con óxido de deuterio (D₂O).⁶



Esquema 3

Para alcanzar el objetivo que se plantea en esta memoria, nos propusimos iniciar el estudio de la reacción de borilación catalizada por cobre utilizando el ciclopropeno **5a**⁷ como sustrato modelo (Esquema 3).

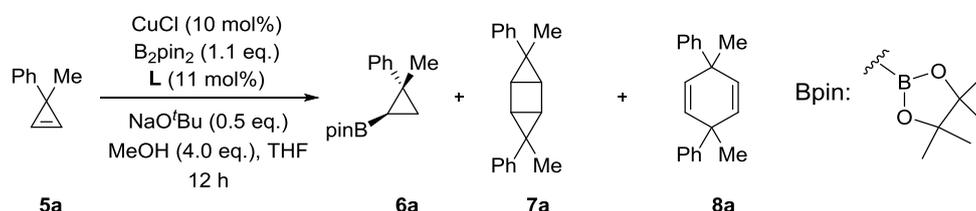
⁶ Anasleh, B.K.; Sherrill, W.M.; Rubin, M. *Org.Lett.* **2008**, *10*, 3231-3234.

⁷ Sherrill, W.M.; Kim, R.; Rubina, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8610-8617.

2.2. Borilación enantioselectiva de ciclopropenos catalizada por cobre

Una vez sintetizado el sustrato modelo **5a** procedimos al estudio de la reacción de borilación en versión racémica con objeto de evaluar su reactividad. Los primeros estudios se realizaron utilizando CuCl (10 mol%) como fuente de cobre, NaO^tBu (50 mol%), **L1** (Xantphos) como ligando, B₂pin₂ (1.1 eq.) y metanol (4.0 eq.). El uso de MeOH es necesario para protonar el ciclopropil-cobre intermedio generado tras la inserción del ciclopropeno en el complejo cobre-boro, y regenerar así el ciclo catalítico. Se eligieron estas condiciones por ser condiciones habituales en otras borilaciones catalizadas por cobre desarrolladas en nuestro grupo de investigación.⁸ Comenzamos el estudio a temperatura ambiente (entrada 1, tabla 1) y se obtuvo el producto deseado **6a** con excelente relación diastereoisomérica pero con rendimiento bajo debido a la formación de cantidades variables de los dímeros **7a** y **8a**.⁹ Para intentar solventar este problema, se probó bajar la temperatura de reacción a -20 °C (entrada 2, tabla 1). A pesar de que los productos de dimerización **7a** y **8a** disminuyeron, los rendimientos obtenidos fueron moderados (50-60%). Finalmente, cuando la adición del ciclopropeno **5a** y el MeOH se realizó a -78 °C (reacción exotérmica) sobre la disolución del complejo fosfina-cobre-boro, y se dejó posteriormente la reacción a -20 °C durante 12 horas, se obtuvo el ciclopropano **6a** con un 90% de rendimiento (entrada 3, tabla 1). El empleo de otras fosfinas racémicas con distintas propiedades estéricas y electrónicas (entradas 4-8, tabla 1), utilizando estas últimas condiciones de reacción, proporcionaron en todos los casos peores diastereoselectividades y/o rendimientos más bajos.

Tabla 1. Efecto del ligando y la temperatura en la borilación diastereoselectiva de ciclopropenos.

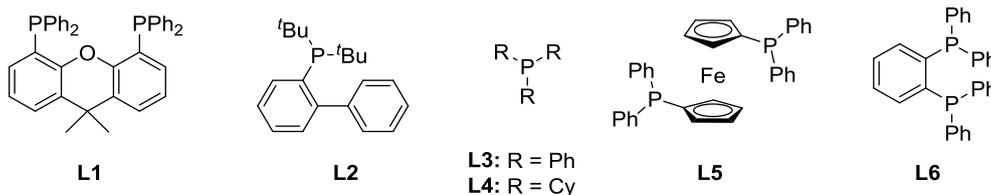


Entrada ^[a]	L	T (°C)	r.d. ^[b]	Rto. 6a(%) ^[c]	Entrada ^[a]	L	T (°C)	r.d. ^[b]	Rto. 6a (%) ^[c]
1	L1	t.a.	95:5	36	5	L3	-20 ^[d]	85:15	43
2	L1	-20	≥98:2	60	6	L4	-20 ^[d]	82:18	18
3	L1	-20 ^[d]	≥98:2	90	7	L5	-20 ^[d]	≥98:2	14
4	L2	-20 ^[d]	86:14	41	8	L6	-20 ^[d]	75:25	29

[a] Todas las reacciones se realizaron en una concentración 0.33 M en THF. [b] Determinado por ¹H-RMN. [c] Rendimientos aislados después de cromatografía en columna. [d] La adición del ciclopropeno se realizó a -78 °C.

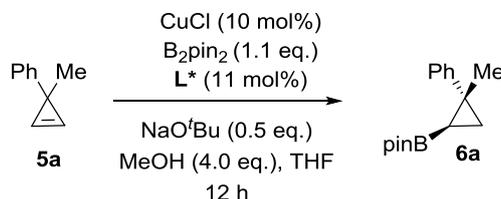
⁸ (a) Tortosa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3950-3953; (b) Alfaro, R.; Parra, A.; Alemán, J.; García-Ruano, J.L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165-15168.

⁹ Baird, M. S.; Hussain, H. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1609-1612.



Después de obtener buenos resultados en la versión racémica, se procedió a estudiar la reacción en su versión asimétrica mediante la utilización de ligandos quirales con diferentes propiedades tanto electrónicas como estéricas (**L7-L20**, tabla 2). Debido a la formación de los dímeros **7a** y **8a** a temperatura ambiente, todos los ensayos se realizaron a -20°C . Entre los ligandos estudiados utilizamos fosfinas con estructura biarilica y quiralidad axial con coordinación P-P (entradas 1-7, **L7-L13**, tabla 2), ligandos difosfina con átomos de fósforo estereogénico (entradas 8-9, **L14-L15**, tabla 2) o con el fósforo endocíclico (entradas 10-11, **L16-L17**, tabla 2), ligandos con estructura ferrocénica (entradas 12-13, **L18-L19**, tabla 2), así como ligandos tipo fosforamidito (entrada 14, **L20**, tabla 2). Se observó que el ligando tiene un efecto importante tanto en la reactividad como en la diastereo- y enantioselectividad. Después del estudio de los distintos ligandos quirales se observó que las fosfinas pertenecientes a la familia Segphos, **L8-L10**, proporcionaban resultados prometedores (entradas 2-4, tabla 2). Afortunadamente, al aumentar el volumen estérico en los anillos aromáticos unidos al átomo de fósforo en (*R*)-**L10** se obtuvo el ciclopropano **6a** con un rendimiento elevado del 74% y un e.e. del 84% (entrada 4, tabla 2).

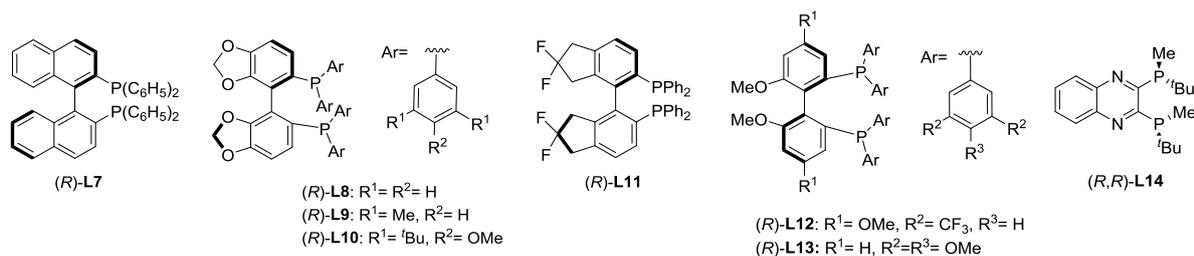
Tabla 2. Efecto del ligando en la borilación enantioselectiva de ciclopropanos.

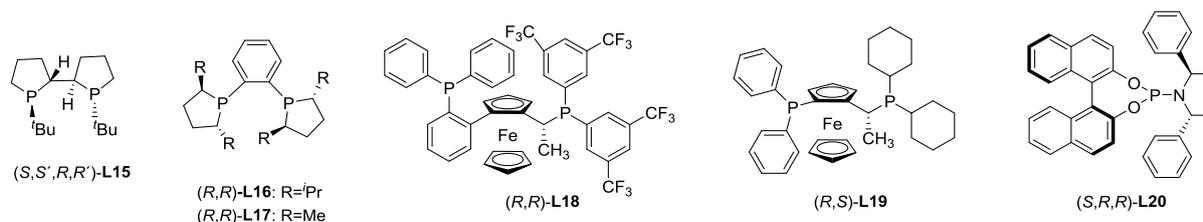


Entrada ^[a]	L	r.d. ^[b]	e.e. (%) ^[c]	Rto. (%) ^[d]	Entrada ^[a]	L	r.d. ^[b]	e.e. (%) ^[c]	Rto. (%) ^[d]
1	L7	95:5	56	49	8	L14	95:5	24	30
2	L8	89:11	62	55	9	L15	-	-	-
3	L9	95:5	64	70	10	L16	95:5	-28	20
4	L10	97:3	84	74	11	L17	95:5	21	15
5	L11	85:15	60	93	12	L18	95:5	-43	60
6	L12	77:33	10	33	13	L19	91:9	-17	75
7	L13	$\geq 98:2$	42	43	14	L20	97:3	6	45

[a] Todas las reacciones se realizaron en una concentración 0.33 M en THF. [b] Determinado por $^1\text{H-RMN}$.

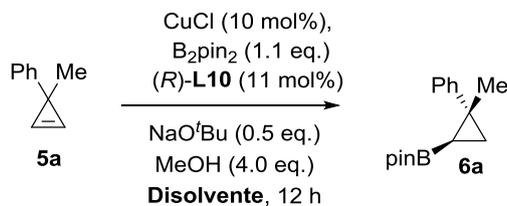
[c] Determinado por SFC quiral. [d] Rendimientos aislados después de cromatografía en columna.





Una vez determinado, en THF como disolvente, que el ligando quiral (*R*)-L10 es el óptimo obteniendo un exceso enantiomérico del 84% (entrada 4, tabla 2), se procedió a valorar el papel que pudieran tener otros disolventes en la enantioselectividad del producto **5a** (tabla 3). En un primer barrido se estudiaron una serie de disolventes comunes de distinta naturaleza (entradas 2-10, tabla 3). Debido a que no se mejoraron los resultados obtenidos con el THF, evaluamos diferentes éteres por similitud con éste (entrada 11-14, tabla 3), pero desafortunadamente no se observó mejora de la enantioselectividad del proceso.

Tabla 3. Efecto del disolvente en la borilación enantioselectiva de cicloproenos.



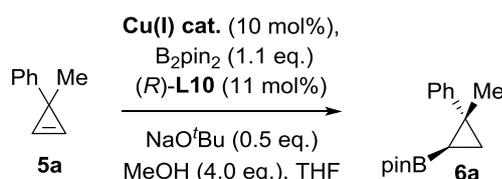
Entrada ^[a]	Disolvente	r.d. ^[b]	e.e. ^[c] (%)	Rto. ^[d] (%)	Entrada ^[a]	Disolvente	r.d. ^[b]	e.e. ^[c] (%)	Rto. ^[d] (%)
1	THF	97:3	84	74	8	DMF	94:6	32	27
2	Tolueno	90:10	50	30	9	EtOAc	≥98:2	76	68
3	CH ₂ Cl ₂	93:7	44	31	10	^t BuOAc	93:7	60	39
4	CH ₃ CN	97:3	64	62	11	<i>n</i> -Bu ₂ O	≥98:2	40	-
5	CH ₃ Cl	-	-	N.R.	12	Et ₂ O	88:22	50	14
6	DCE	≥98:2	20	84	13	2-Me-THF	≥98:2	68	74
7	DME	90:10	64	58	14	^t BuOMe	90:10	42	62

[a] Las reacciones se han llevado a cabo a -20°C en una concentración 0.33 M. [b] Determinado por ¹H-RMN. [c] Determinado por SFC quiral. [d] Rendimientos aislados después de cromatografía en columna.

A continuación, estudiamos el efecto de la temperatura con objeto de mejorar la enantioselectividad del proceso realizándose ensayos a temperatura ambiente, -10 °C, -30 °C y -78 °C, pero en ningún caso se mejoró el resultado obtenido a -20 °C (entradas 1-5, tabla 4). Del mismo modo, cambios en la concentración (entradas 6-7, tabla 4) tampoco produjeron una mejora en la enantioselectividad. A pesar de que el resultado obtenido con (*R*)-L10 en THF a -20 °C era satisfactorio, observamos un problema de reproducibilidad tanto en los rendimientos como en los excesos enantioméricos obtenidos, por lo que decidimos probar otras fuentes de cobre (entradas 8-12, tabla 4). En primer lugar se probó con Cu(OAc)₂ (entrada 8, tabla 4) sin obtener buenos resultados. Afortunadamente, con la utilización de [Cu(CH₃CN)₄]PF₆, un complejo más soluble y estable, se observó una mejora en los resultados. En primer lugar se realizó un ensayo sin eliminar el acetonitrilo presente en el medio tras formar el complejo cobre-difosfina (entrada 9, tabla 4). Como se observó una disminución en el valor del exceso enantiomérico, se procedió a la evaporación del

disolvente una vez formado el complejo cobre-difosfina para eliminar el exceso de acetonitrilo (entrada 10, tabla 4). En estas condiciones, se obtuvo el ciclopropano **6a** con un 90% de exceso enantiomérico y mejorando el rendimiento. A continuación, se intentó bajar la carga catalítica al 5 mol% (entrada 11, tabla 4), pero los resultados fueron inferiores en términos de rendimiento y enantioselectividad. Por tanto, podemos decir que las condiciones óptimas de temperatura, concentración y fuente de cobre son -20 °C, 0.33 M en THF y el uso del $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ como fuente de cobre, eliminando el acetonitrilo del medio de reacción.

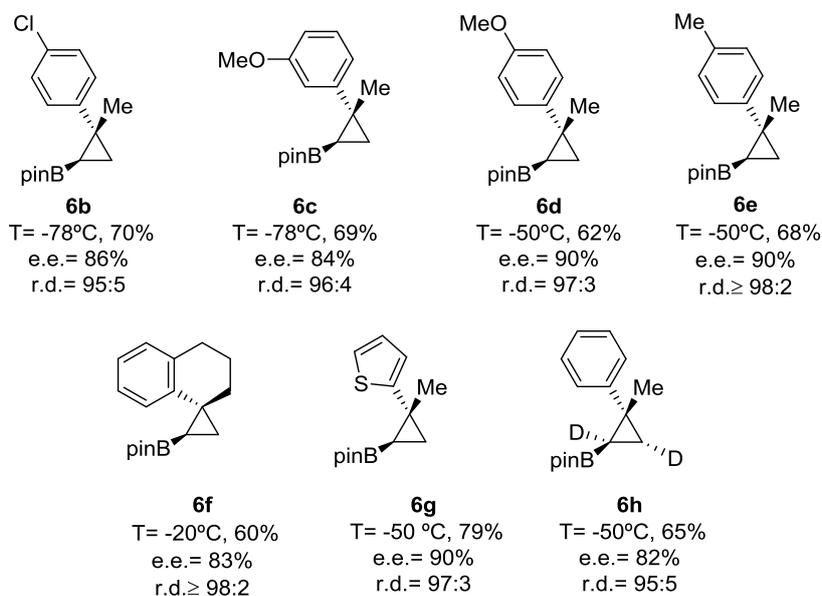
Tabla 4. Optimización de la temperatura, concentración y fuente de cobre.



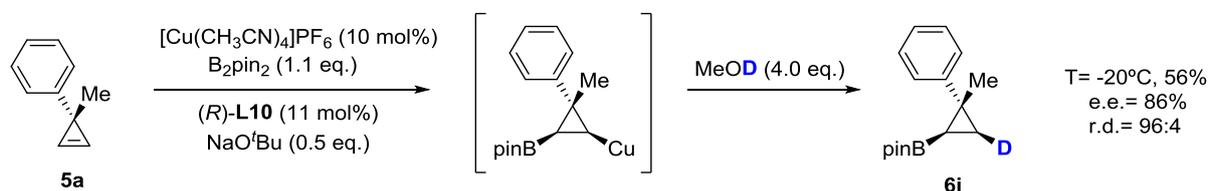
Entrada ^[a]	Fuente Cu	T (°C)	r.d. ^[b]	e.e. (%) ^[c]	Rto. (%) ^[d]
1	CuCl	ta	95:5	74	75
2	CuCl	-10	95:5	84	70
3	CuCl	-30	95:5	84	-
4	CuCl	-78	≥98:2	70	73
5	CuCl	-20	97:3	84	74
6 ^[e]	CuCl	-20	95:5	77	59
7 ^[f]	CuCl	-20	95:5	60	83
8	Cu(OAc) ₂	-20	90:10	-51	36
9	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	-20	96:4	64	56
10	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	-20	97:3	90	74^[g]
11	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	-20	95:5	80	50 ^{[g], [h]}

[a] Todas las reacciones se realizaron en una concentración 0.33 M en THF. [b] Determinado por ¹H-RMN. [c] Determinado por SFC quiral. [d] Rendimientos aislados después de cromatografía en columna. [e] Concentración 0.5 M en THF. [f] Concentración 0.2 M en THF. [g] El acetonitrilo fue eliminado antes de la adición de **5a** (ver parte experimental). [h] 5 mol% de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$.

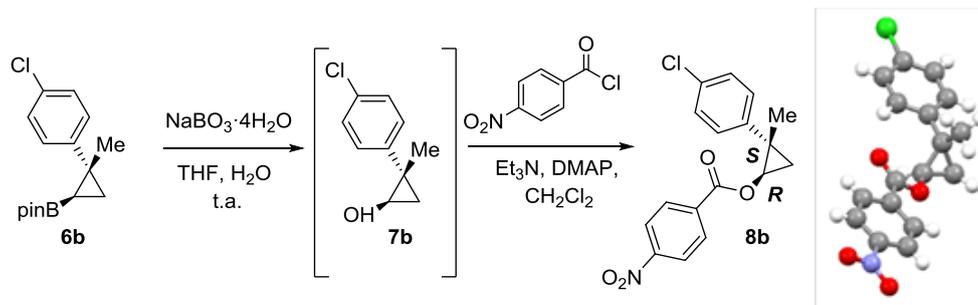
Una vez encontradas las condiciones óptimas se procedió al estudio del alcance de la reacción. Para llevar a cabo dicho estudio se probaron sustratos con diferentes variaciones en el anillo aromático (grupos dadores y aceptores de electrones), así como sustituyentes heteroaromáticos y espiránicos. Se observó que con grupos atractores de electrones los excesos enantioméricos son ligeramente inferiores a aquellos con grupos dadores de electrones (Esquema 4), pero en general se obtuvieron ciclopropilboronatos con buenos rendimientos, altos excesos enantioméricos y elevadas diastereoselectividades. La temperatura óptima de reacción no fue la misma en todos los casos. Para cada ejemplo se llevó a cabo la reacción a -20 °C, -50 °C y -78 °C mostrándose en cada caso la temperatura en la que se obtuvo mejor exceso enantiomérico y rendimiento. El estudio del alcance de la reacción continúa actualmente ampliándose en nuestro grupo de investigación.

Esquema 4. Estudio del alcance de la reacción.


Adicionalmente, se llevó a cabo un experimento utilizando metanol deuterado (MeOD, esquema 5). La obtención de **6i** con elevada diastereoselectividad (r.d. = 96:4) confirma por una parte la inserción *syn* del ciclopropeno en el complejo cobre-boro, y por otra parte la estabilidad configuracional del intermedio ciclopropil-cobre.


Esquema 5

La configuración absoluta se ha podido asignar gracias a la estructura de rayos X del compuesto **8b** (Esquema 6), el cual se obtuvo a partir de la oxidación de **6b** seguida de benzoilación. De esta forma, suponiendo un curso estereoquímico similar de la reacción, se ha asignado por similitud la misma configuración absoluta al resto de compuestos.


Esquema 6

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiales y métodos generales

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de argón y usando disolventes anhidros secados mediante SPS (Solvent Purification System).

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F254, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck). El análisis de los cromatogramas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm, o bien se utilizaron como reveladores químicos disoluciones de ácido fosfomolibdico y/o permanganato potásico.

La separación y purificación de todas las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (Merck) como fase estacionaria. El eluyente empleado se especifica en cada caso, así como las proporciones de los disolventes, expresadas en volumen/volumen.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se realizaron en el espectrómetro *Bruker AV-300* a 300 MHz y los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se realizaron en el espectrómetro *Bruker AVII-300* a 75 MHz. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente en CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala δ (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado (7.26 ppm ^1H ; 77.0 ppm ^{13}C). Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios. En los espectros de ^1H se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento (J , en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal. Las multiplicidades aparecen dadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete).

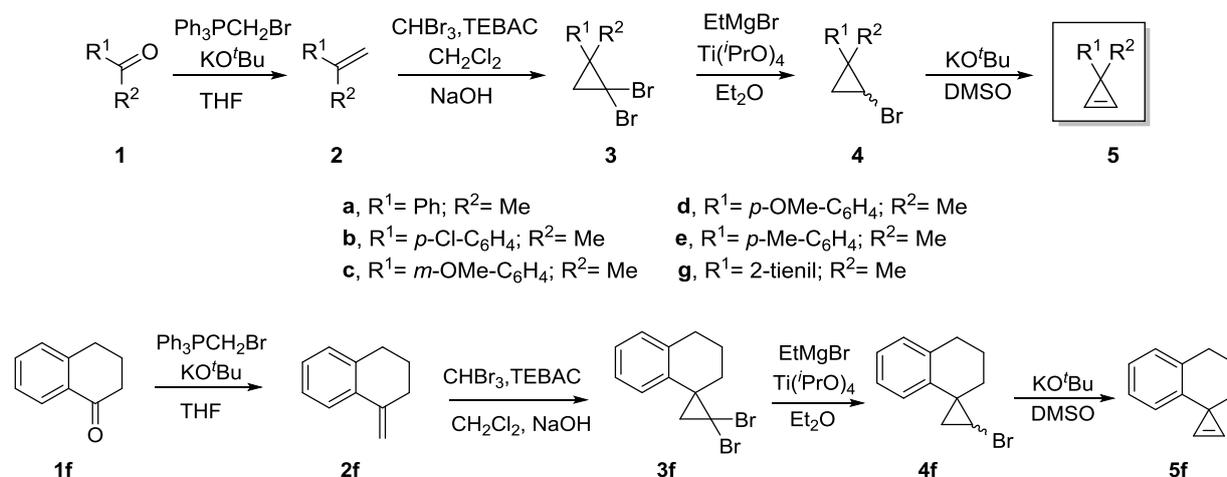
Los excesos enantioméricos se midieron mediante SFC utilizando columnas quirales cuyas condiciones de tipo de columna, flujo y proporción de disolventes se indican en cada caso.

Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro *GCT Agilent Technologies 6890N de Waters*. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z).

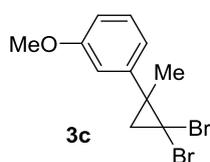
Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*.

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *Büchi Melting Point B-540* en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

3.2. Síntesis de 1,1'-arilalquilociclopopenos



Los compuestos **2-5 (a-j)** fueron preparados según la bibliografía siguiendo la secuencia mostrada en el esquema anterior.⁷ La caracterización de los compuestos **2-5 (a,b, e,f,i,j)**,⁷ **2-5 (d,g,h)**,¹⁰ **2c**¹¹ y el compuesto **6a**⁴ ha sido descrita previamente.

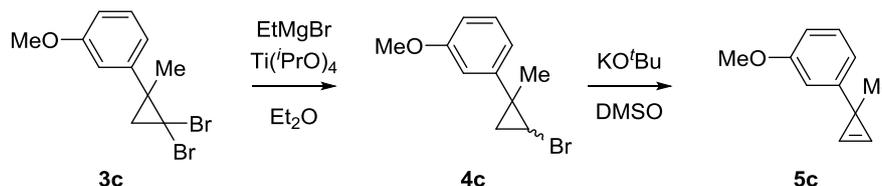
3.2.1. Síntesis de 1-(2,2-dibromo-1-metilciclopropil)-3-metoxibenceno, **3c**

Sobre una disolución de **2c** (1.72 g, 11.6 mmol, 1.0 eq.), bromoformo (1.70 ml, 19.3 mmol, 1.6 eq.), TEBAC (22.5 mg, 0.099 mmol, 0.85 mol%) en diclorometano (3.57 mL/ 1 mmol alqueno) se añade gota a gota una disolución de NaOH al 50% (2.86 mL/ 1 mmol alqueno) y se deja agitando a 30-35 °C hasta que se observa desaparición del alqueno por TLC (1-3 días). La mezcla de reacción se hidroliza con agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (x3). El conjunto de fases orgánicas se lavan con NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano obteniendo el compuesto **3c** (2.55 g, 7.96 mmol) con un rendimiento del 69% (sólido amarillo claro). *R_f* = 0.7 (10% EtOAc/hexano). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (dd, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.6, 143.9, 129.4, 120.9, 114.5, 112.4, 55.3, 36.6, 35.8, 33.9, 27.7. *P.f.* = 40-42 °C.

¹⁰ Phan, D.H.T.; Kou, K.G.M.; Dong, V.M. *J. Am.Chem.Soc.* **2010**, *132*, 16354-16355.

¹¹ Lebel, H.; Davis, M.; Díez-González, S.; Nolan, S.P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

3.2.2. Síntesis de 1-metoxi-3-(1-metil-cicloprop-2-en-1-il)benceno, **5c**



Sobre una disolución de dibromociclopropano **3c** (2.55 g, 7.96 mmol, 1 eq.) y $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.25 mL, 0.796 mmol, 10 mol%) en Et_2O anhidro bajo atmósfera de argón, se añade EtMgBr (3.5 mL, 10.3 mmol, 1.3 eq.) gota a gota. Se agita a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y con una disolución de H_2SO_4 al 10% (1.5 mL/ 1 mmol **3c**) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et_2O (x3). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaHCO_3 y una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida y la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano obteniendo el compuesto **4c** (1.39 g, 5.78 mmol) con un rendimiento del 73% (líquido incoloro). $R_f = 0.6$ (10% EtOAc /hexano).

Sobre una disolución de monobromociclopropano **4c** (1.39 g, 5.78 mmol, 1.0 eq.) en DMSO anhidro (0.55 mL/ mmol de **4c**) se añade KO^tBu (0.84 g, 7.5 mmol, 1.3 eq.) bajo atmósfera de argón y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se hidroliza con agua. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et_2O (x3). El conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente pentano obteniendo el compuesto **5c** (408 mg, 3.64 mmol) con un rendimiento del 63% (aceite incoloro). $R_f = 0.6$ (10% EtOAc /hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.66 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 152.0, 128.8, 118.7, 115.4, 112.3, 110.3, 55.2, 25.5, 21.9.

3.3. Síntesis de ciclopropilboronatos

3.3.1. CuCl como fuente de cobre

3.3.1.1. Método general de síntesis de ciclopropilboronatos quirales (Método A)

En un vial seco se pesa el CuCl (2.0 mg, 0.02 mmol), el ligando (0.022 mmol) y B_2pin_2 (56 mg, 0.22 mmol) y se sella con un septum. El vial se conecta a una doble línea de vacío-argón y se purga mediante tres ciclos vacío-argón. Se añade THF anhidro (0.6 mL/ 0.2 mmol de ciclopropeno) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añade una disolución de NaO^tBu (2 M en THF, 50 μL , 0.1 mmol) y se agita durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría a -78 °C durante 10 min y se añade el ciclopropeno (1 eq.) y el MeOH (32 μL , 0.8 mmol). A continuación, el vial se transfiere a un baño de -20 °C y se deja agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et_2O (x3) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se

elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (0-10% Et₂O/pentano).

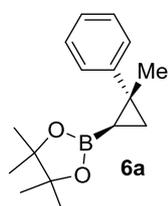
Este método se utilizó para llevar a cabo los ensayos de la tabla 1 (entradas 3-8), de la tabla 2, de la tabla 3 (cambiando el disolvente) y los ensayos de la tabla 4 (entradas 1-7).

3.3.2. [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ como fuente de cobre

3.3.2.1. Método general de síntesis de ciclopropilboronatos quirales (Método B)

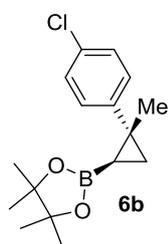
En un vial seco se pesa el [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (7.45 mg, 0.02 mmol) y (*R*)-DTBM-Segphos (26 mg, 0.022 mmol) y se sella con un septum. El vial se conecta a una doble línea de vacío-argón y se purga mediante tres ciclos vacío-argón. Se añade THF anhidro (1 mL/0.2 mmol de ciclopropeno) y se agita durante 30 min. Con el vial todavía conectado a la doble línea, se elimina el disolvente hasta sequedad. Se añade el B₂pin₂ en disolución (56 mg, 0.22 mmol en 0.6 mL THF) y se agita durante 10 min. A continuación se añade una disolución NaO^tBu (2 M en THF, 50 µL, 0.1 mmol) y se agita durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría a -78 °C durante 10 min y se añade el ciclopropeno (1.0 equiv.) y el MeOH (32 µL, 0.8 mmol). A continuación, el vial se transfiere a un baño de -20 °C y se deja agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et₂O (x3) y el conjunto de fases orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (0-10% Et₂O/pentano).

(-)-4,4,5,5-Tetrametil-2-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-fenilciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano **6a**⁷

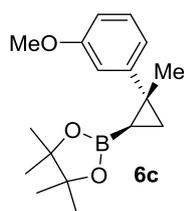


El compuesto **6a** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5a** (29 µL, 0.2 mmol) con un rendimiento del 74% (aceite incoloro). $R_f = 0.4$ (5% EtOAc/hexano). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.03 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 12H), 1.11 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 0.98-0.90 (m, 1H), 0.29 (dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 1H). El compuesto **6a** se obtuvo con exceso enantiomérico del 90% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO₂/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 6.4$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 7.4$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109.4$ ($c = 0.31$, CHCl₃).

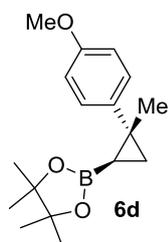
(-)-2-[(1*S*, 2*S*)-2-(4-Clorofenil)-2-metilciclopropil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **6b**



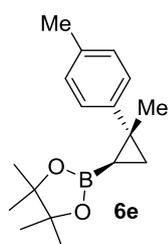
El compuesto **6b** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5b** (25.7 µL, 0.2 mmol) con un rendimiento del 70% (aceite incoloro). $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexano). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (s, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 12H), 1.14 (dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.01 (dd, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 0.31 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.0, 131.6, 128.8, 128.5, 83.6, 26.6, 25.5, 24.9, 23.2, 20.6. HRMS (EI⁺): calculado para C₁₆H₂₂BClO₂ [M⁺] 292.1400, encontrado 292.1400. El compuesto **6b** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 86% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO₂/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 7.1$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 9.0$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.6$ ($c = 1.88$, CHCl₃).

(-)-2-[(1*R*, 2*R*)-(Metoxifenil)-2-metilciclopropil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 6c

El compuesto **6c** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5c** (30.5 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 69% (aceite incoloro). $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.12 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 11H), 1.18 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 0.99 (dd, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 0.37 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 150.0, 129.2, 119.6, 113.1, 111.0, 100.1, 83.3, 55.3, 26.9, 25.3, 24.7, 23.0, 20.5. **HRMS (EI⁺)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3$ [M^+] 288.1897, encontrado 288.1907. El compuesto **6c** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 84% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 11.16$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 12.06$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -93.7$ ($c = 1.96$, CHCl_3).

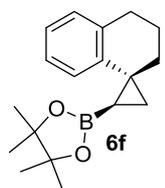
(-)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(4-Metoxifenil)-2-metilciclopropil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 6d

El compuesto **6d** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5d** (32.0 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 62% (aceite incoloro). $R_f = 0.6$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 12H), 1.12 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 0.96 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 0.31 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 157.8, 140.7, 128.5, 113.7, 83.4, 55.5, 26.6, 25.4, 24.8, 23.6, 20.2. **HRMS (EI⁺)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3$ [M^+] 288.1897, encontrado 288.1892. El compuesto **6d** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 90% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 11.3$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 13.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97.9$ ($c = 1.31$, CHCl_3).

(-)-4,4,5,5-Tetrametil-2-[(1*R*,2*R*)-2-metil-2-(*p*-tolil)ciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano 6e

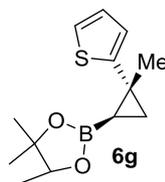
El compuesto **6e** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5e** (28.0 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 68% (aceite incoloro). $R_f = 0.7$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.03 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 12H), 1.14 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 0.98 (dd, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 1H), 0.34 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 145.3, 135.1, 128.8, 127.1, 83.1, 26.6, 25.2, 24.6, 23.2, 20.9, 20.1. **HRMS (EI⁺)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ [M^+] 272.1948, encontrado 272.1945. El compuesto **6e** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 90% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 0.5 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 10.8$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 13.9$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117.1$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

(-)-2-[(1*R*,2*R*)-3',4'-Dihidro-2'H-espiro(ciclopropano-1,1'-naftalen)-2-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaaborolano 6f



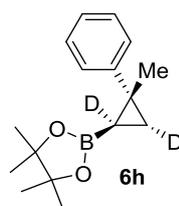
El compuesto **6f** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5f** (28.4 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 60% (sólido blanco). $R_f = 0.4$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10-6.97 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.35 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.10 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 0.41 (dd, $J = 9.6, 7.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 142.4, 137.7, 129.1, 126.4, 125.1, 121.9, 83.5, 31.8, 31.1, 26.2, 25.4, 24.9, 22.9, 22.7. **HRMS (EI⁺)**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ [M^+] 284.1948, encontrado 284.1958. El compuesto **6f** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 83% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 10.9$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 19.0$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -121.9$ ($c = 1.19, \text{CHCl}_3$). P.f. = 67-71 $^\circ\text{C}$.

(-)-4,4,5,5-Tetrametil-2-[(1*R*,2*R*)-2-metil-2-(tiofen-2-il)ciclopropil]-1,3,2-dioxaborolano 6g

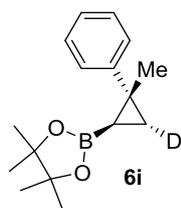


El compuesto **6g** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir del **5g** (31.0 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 53% (aceite incoloro). $R_f = 0.6$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.11 (dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 1H), 0.51 (dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 154.6, 126.8, 122.3, 122.2, 83.6, 25.5, 24.9, 23.7, 23.5, 22.7. **HRMS (EI⁺)**: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_2\text{S}$ [M^+] 264.1355, encontrado 264.1343. El compuesto **6g** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 92% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 7.6$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 9.0$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -145.0$ ($c = 1.34, \text{CHCl}_3$).

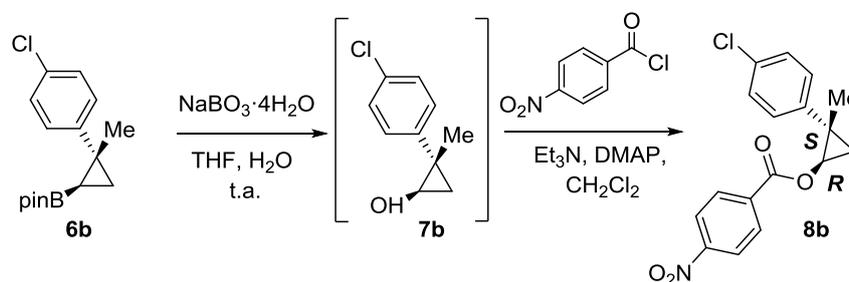
(-)-4,4,5,5-Tetrametil-2-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-metil-2-fenilciclopropil-1,3-*d*₂]-1,3,2-dioxaborolano 6h



El compuesto **6h** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5h** (29 μ L, 0.2 mmol) con un rendimiento del 65% (aceite incoloro). $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.13 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.19 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 148.1, 129.0, 128.1, 127.9, 127.0, 125.6, 83.2, 26.6, 25.2, 24.8, 24.6, 22.9, 20.2, 19.9, 19.5. El compuesto **6h** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 82% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 6.4$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 7.4$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.6$ ($c = 1.85, \text{CHCl}_3$).

(-)-4,4,5,5-Tetrametil-2-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-metil-2-fenilciclopropil-3*d*]-1,3,2-dioxaborolano **6i**

El compuesto **6i** fue sintetizado siguiendo el método general B a partir de **5a** (29.0 μ L, 0.2 mmol) y MeOD (30 μ L) con un rendimiento del 56% (aceite incoloro). $R_f = 0.5$ (5% EtOAc/hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.15 (m, 4H), 7.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 12H), 1.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 0.28 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 148.1, 128.1, 127.0, 125.6, 83.2, 26.7, 25.2, 24.6, 22.9, 20.2, 19.9, 19.6. El compuesto **6h** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 86% determinado por SFC usando una columna Chiralpak-IC [CO_2/MeOH (99:1), 1.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayoritario}} = 7.8$ min, $\tau_{\text{minoritario}} = 8.9$ min. $[\alpha]_D^{20} = -87.9$ ($c = 0.46$, CHCl_3).

3.4. Síntesis de (1*R*,2*S*)-2-(4-clorofenil)-2-metilciclopropil-4-nitrobenzoato **8b**

Sobre una disolución de **6b** (73 mg, 0.25 mmol) en THF (6.6 mL/ mmol de **6b**)/ H_2O (6.6 mL/ mmol **6b**) se añade $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (154 g, 1.00 mmol) y se deja agitando durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añade agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (x3). El conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío obteniendo el alcohol **7b**, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Sobre una disolución de **7b** en CH_2Cl_2 (8.8 mL/ mmol **7b**) se añade DMAP (10 mg, 0.08 mmol), Et_3N (75 mg, 104 μ L, 0.75 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (56 mg, 0.3 mmol) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza con agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (x3). El conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (5% EtOAc/hexano) obteniendo el compuesto **8b** con un rendimiento global del 35% (sólido blanco). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.37-8.29 (m, 2H), 8.28-8.21 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 4H), 1.17 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165.7, 150.7, 142.8, 135.0, 132.48, 130.7, 129.4, 128.8, 123.7, 60.1, 26.1, 20.3, 18.9. $\text{P.f.} = 89-92$ $^\circ\text{C}$ (hexano:PrOH, 1:1).

4. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha desarrollado el primer método de desimetrización enantioselectiva de ciclopropenos catalizado por cobre para obtener ciclopropilboronatos enantioméricamente puros, con dos centros estereogénicos contiguos, siendo uno de ellos cuaternario.

La reacción estudiada ha requerido una extensa y compleja optimización tanto en el ligando como en el disolvente, temperatura y sal de cobre utilizada. Los mejores rendimientos se han obtenido utilizando $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ como fuente de cobre, (*R*)-DTBM-Segphos como ligando, en THF a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se ha observado que la adición del ciclopropeno y el metanol a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ es crucial para evitar la dimerización del ciclopropeno. Con las condiciones optimizadas, se ha obtenido un exceso enantiomérico del 90% para el compuesto **5a**, que mejora notablemente el 58% descrito anteriormente en la bibliografía para este mismo compuesto.⁴

Por último, estas condiciones óptimas nos han permitido realizar variaciones estructurales en el ciclopropeno para estudiar el alcance del método, demostrando así la versatilidad de la reacción. Se observó que con grupos atractores de electrones los excesos enantioméricos son ligeramente inferiores a aquellos con grupos dadores de electrones, pero en general se obtuvieron ciclopropilboronatos con buenos rendimientos, altos excesos enantioméricos y elevadas diastereoselectividades.