





# VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de Doctorado en Química (3056)

Con Mención de Excelencia



***Complejos NHC–Metal en la Funcionalización de  
Hidrocarburos; Procesos en Batch y en Flujo***

Tesis Doctoral

**Jeymy Tatiana Sarmiento Monsalve**

Dirigida por: Gregorio Asensio Aguilar y M. Teresa Varea Muñoz

Valencia, Mayo 2017



**Dr. Gregorio Asensio Aguilar**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y,

**Dra. María Teresa Varea Muñoz**, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Valencia.

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis Doctoral, titulada "***Complejos NHC–Metal en la Funcionalización de Hidrocarburos; Procesos en Batch y en Flujo***", ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia por la licenciada en Química **Jeymy Tatiana Sarmiento Monsalve**, y autorizan su presentación para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

Valencia, Mayo 2017

Fdo.: Gregorio Asensio Aguilar

Fdo.: María Teresa Varea Muñoz



La presente memoria ha sido financiada por el proyecto CTQ2011-28942-C02-02.

Agradezco al Ministerio de Ciencia e Innovación la beca FPI concedida para el desarrollo de la investigación que se recoge en la presente Memoria.





ÍNDICE.	1
PRÓLOGO.	5
ABREVIATURAS.	9
<b>1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.</b>	
<b>1.1 Consideraciones generales sobre los carbenos N-heterocíclicos (NHC).</b>	13
<b>1.2 Inmovilización de complejos derivados de carbenos N-heterocíclicos.</b>	21
<b>1.2.1 Síntesis de los carbenos N-heterocíclicos para inmovilizar.</b>	23
<b>1.2.2 Obtención de los complejos metálicos con ligandos NHC.</b>	29
<b>1.2.3 Inmovilización de catalizadores homogéneos.</b>	30
1.2.3.1 Tipos de materiales para la inmovilización de NHC.	31
1.2.3.2 Metodologías de inmovilización.	34
<b>1.3 Consideraciones generales acerca de la catálisis con complejos de oro.</b>	45
<b>1.3.1 Aspectos básicos de la actividad catalítica de los complejos de oro.</b>	47
<b>1.3.2 Los carbenos N-Heterocíclicos en complejos de Au(I).</b>	51
<b>1.3.3 Complejos de oro soportados.</b>	54
<b>1.4 Reciclaje de los catalizadores inmovilizados.</b>	68
<b>1.4.1 Aplicaciones de los complejos inmovilizados en flujo continuo.</b>	68
<b>1.5 Bibliografía.</b>	74
<b>2. OBJETIVOS.</b>	91
<b>3. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE COMPLEJOS NHC - Au (I) INMOVILIZADOS EN SÍLICE.</b>	
<b>3.1 Introducción.</b>	97
<b>3.2 Resultados y discusión.</b>	99
<b>3.2.1 Diseño, síntesis y caracterización de los complejos NHC inmovilizados en sílice.</b>	99
3.2.1.1 Síntesis de los precursores de los Carbenos N-Heterocíclicos.	100
3.2.1.2. Obtención de los complejos NHC de Au(I) inmovilizados Sílice-IPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2a</b> ) y Sílice-IAdPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2b</b> )	109
3.2.1.3 Caracterización de los materiales híbridos <b>2a</b> y <b>2b</b> .	112
<b>3.2.2 Estudio del perfil catalítico.</b>	116
3.2.2.1 Hidratación de alquinos.	117
3.2.2.2 Hidroaminación de alquinos.	121
3.2.2.3 Hidroamidación intramolecular.	124
3.2.2.4 Cicloisomerización de eninos.	128

3.2.2.5	<i>Hidroarilación intramolecular de alquinos.</i>	132
3.2.2.6	<i>Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H no activados.</i>	135
<b>3.2.3</b>	<b><i>Estudio de la reutilización en flujo continuo.</i></b>	139
<b>3.3</b>	<b>Parte experimental.</b>	144
<b>3.3.1</b>	<b><i>Procedimiento de síntesis de los complejos NHC inmovilizados en sílice.</i></b>	145
3.3.1.1	<i>Síntesis de las sales de imidazolio precursoras de los carbenos N-Heterocíclicos.</i>	145
3.3.1.2	<i>Preparación de los complejos de oro a partir de las sales de imidazolio.</i>	153
3.3.1.3	<i>Inmovilización de los complejos de oro. Método Grafting.</i>	154
<b>3.3.2</b>	<b>Procedimientos generales en el estudio del perfil catalítico.</b>	155
3.3.2.1	<i>Hidratación de alquinos.</i>	155
3.3.2.2	<i>Hidroaminación de alquinos.</i>	156
3.3.2.3	<i>Hidroamidación intramolecular.</i>	156
3.3.2.4	<i>Cicloisomerización de eninos.</i>	157
3.3.2.5	<i>Hidroarilación intramolecular de alquinos.</i>	158
3.3.2.6	<i>Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H no activados.</i>	159
<b>3.3.3</b>	<b>Procedimientos de reciclaje del catalizador.</b>	160
3.3.3.1	<i>Procedimiento empleando la tecnología en flujo continuo.</i>	161
<b>3.4</b>	<b>Bibliografía.</b>	163
<b>4.</b>	<b>SÍNTESIS DE <math>\alpha</math>-CLOROIMINAS CATALIZADA POR COMPLEJOS NHC-Au(I).</b>	
<b>4.1</b>	<b>Introducción.</b>	169
<b>4.2</b>	<b>Resultados y discusión.</b>	175
<b>4.2.1</b>	<b><i>Optimización de la reacción</i></b>	175
<b>4.2.2</b>	<b><i>Estudio del alcance de la reacción</i></b>	179
<b>4.3</b>	<b>Parte experimental.</b>	189
<b>4.3.1</b>	<b><i>Preparación y caracterización de materiales de partida.</i></b>	189
3.3.1.1	<i>Síntesis de cloroalquinos. Procedimiento general.</i>	189
<b>4.3.2</b>	<b><i>Procedimiento general para la síntesis de las cloroiminas.</i></b>	191
3.3.2.1	<i>Procedimientos para la caracterización de las cloroiminas.</i>	192
<b>4.4</b>	<b>Bibliografía</b>	197

<b>5.</b>	<b><i>FUNCIONALIZACIÓN DE ALCANOS A TRAVÉS DE COMPLEJOS NHC-Cu(I) INMOVILIZADOS EN SÍLICE</i></b>	
5.1	Introducción.	203
5.1.1	<i>Aspectos generales en la inserción de enlaces C-H poco activados.</i>	203
5.1.2	<i>Complejos de Cu (I) en la Funcionalización de enlaces C-H.</i>	209
5.1.3	<i>Dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) como medio de reacción.</i>	214
5.2	Resultados y discusión.	218
5.2.1.	<i>Síntesis de los complejos Carbenos N-Heterocíclicos de Cu(I) inmovilizados en sílice.</i>	218
5.2.1.1.	<i>Caracterización de los materiales híbridos Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2c) y Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2d).</i>	221
5.2.2	<i>Estudio del perfil catalítico.</i>	226
5.2.3	<i>Funcionalización de hexano con EDA en CO<sub>2</sub> como medio de reacción.</i>	231
5.3	Parte experimental.	242
5.3.1	<i>Procedimiento de síntesis de los catalizadores inmovilizados Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2c). Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2d).</i>	243
5.3.2	<i>Procedimiento general para la funcionalización de enlaces C-H utilizando el disolvente como medio de reacción.</i>	245
5.3.3	<i>Procedimiento general para la funcionalización de enlaces C-H empleando el scCO<sub>2</sub> como medio de reacción.</i>	246
5.4	Bibliografía.	249
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	255







## ***PRÓLOGO***

Desde hace muchos años, la catálisis juega un papel fundamental en distintas áreas, tanto del ámbito académico como del industrial, ya que facilita la síntesis de productos de gran impacto para la sociedad. Actualmente, industrias como la petroquímica, la farmacéutica, la cosmética, o la alimentaria, entre otras, dependen en gran medida de la catálisis. En la búsqueda de sistemas catalíticos óptimos que permitan llevar a cabo transformaciones eficientes, selectivas y que minimicen el costo energético y la producción de residuos, surgió la catálisis metálica, principalmente basada en complejos de metales de transición como catalizadores. Estos complejos han tenido una importante evolución, dado que los ligandos que forman parte del catalizador modifican significativamente el comportamiento y reactividad del mismo. En este sentido, los carbenos N-Heterocíclicos (NHC) han sido empleados con éxito en las últimas décadas como ligandos de numerosos metales de transición, debido especialmente a sus excelentes propiedades  $\sigma$ -dadoras, su pobre carácter  $\pi$ -aceptor, la elevada estabilidad térmica que presentan, o su baja toxicidad. Estas propiedades los han convertido en complejos útiles no solo en química organometálica, sino que también se ha extrapolado a otros campos como la medicina, la química molecular, o la fotoquímica, entre otros.

Por ello, en los últimos años, se ha llevado a cabo un importante número de investigaciones basadas en el empleo de complejos NHC-Metal como catalizadores de transformaciones muy valiosas en catálisis homogénea. Con el fin de combinar esas excelentes propiedades de estos complejos en fase homogénea con las ventajas que ofrece la catálisis heterogénea se han realizado en la última década nuevos estudios basados en la inmovilización de catalizadores con ligandos de tipo NHC, como herramienta para conseguir catalizadores reciclables.<sup>1</sup> En este campo ha surgido un importante debate de las ventajas que debe ofrecer la síntesis de catalizadores heterogéneos frente a sus homólogos homogéneos, ya que si bien al día de hoy se han sintetizado numerosos

complejos inmovilizados, muchos de ellos no ofrecen ventajas útiles frente a sus homólogos, por lo cual solo tienen interés a nivel académico. Así, se pretende que los nuevos catalizadores ofrezcan ventajas desde el punto sintético en cuanto a que su ruta debe ser simple, eficaz y el coste de inmovilización no debe superar al de la separación de los catalizadores en fase homogénea. De igual forma, en cuanto a sus propiedades catalíticas, debe ser igual o superior al del homogéneo, e incluso aportar nuevos productos no accesibles por sus homólogos, y su estabilidad ha de ser elevada y mantenerse durante las reacciones y almacenaje. Así mismo, el TON debe estar directamente relacionado con el TOF, y este debe ser superior al de su homólogo homogéneo<sup>2</sup>. Bajo esta perspectiva, la aplicación de la tecnología de flujo continuo puede hacer que los catalizadores heterogéneos tengan mayor interés.

Los complejos NHC con metales como Pd, Rh, Ru, han sido los más empleados tanto en condiciones homogéneas como heterogéneas, pero los catalizadores basados en metales como el Au y el Cu aportan ciertas ventajas que los hacen atractivos, tanto a nivel académico como industrial, para su uso en distintas transformaciones.

En el trabajo de investigación que se presenta en esta memoria se planteó como primer objetivo, el diseño y la síntesis de complejos de Au(I) inmovilizados basados en ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico, así como la evaluación de su actividad catalítica y reutilización. Por ello, en el apartado de antecedentes se recoge un resumen de las características generales de estos ligandos, los métodos empleados para su inmovilización que han sido descritos, así como una breve presentación del interés de la catálisis con oro, los ejemplos de catalizadores de oro que han sido inmovilizados hasta el momento y el interés que puede tener el empleo de técnicas de flujo continuo.

En el desarrollo de esta investigación ha surgido una serie de resultados que nos llevaron a plantearnos nuevos objetivos que no estaban contemplados inicialmente. Por ello, se han incluido dos capítulos más con los resultados relativos a la puesta en marcha de un nuevo método de síntesis de cetiminas halogenadas y a la funcionalización de alcanos con catalizadores de tipo NHC-Cu inmovilizados, evaluando la importancia del medio en el que



se realiza esta transformación. Previo a la presentación de los resultados correspondientes a estos dos temas se ha incluido una breve introducción para describir de forma resumida el estado del conocimiento actual sobre ellos.

Así pues, la presente memoria para optar al grado de Doctor está organizada bajo el siguiente formato:

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Síntesis y evaluación catalítica de complejos NHC-Au(I) inmovilizados en sílice
4. Síntesis de cetiminas cloradas en posición  $\alpha$  catalizada por complejos NHC-Au(I)
5. Funcionalización de alcanos a través de complejos NHC-Cu(I) inmovilizados en sílice.
6. Conclusiones

Finalmente queremos indicar que la numeración dada a los compuestos incluidos en esta memoria es independiente en cada sección, del mismo modo que se incluye al final de cada apartado la bibliografía que se cita en cada uno de ellos.

---

<sup>1</sup> Zhong, R.; Lindhorst, A.; Groche, F.; Kühn, F. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1970.

<sup>2</sup> Hübner, S.; de Vries, J. G.; Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3.



## ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
Ad	Adamantilo
anh	Anhídrido
aq	acuoso
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
bs	Singulete ancho
Bu	Butilo
°C	Grados centígrados
d	Doblete
DCM	Diclorometano
Equiv	Equivalente
Et	Etilo
eV	Electronvoltio
GC	Cromatografía de gases
h	Hora
HA	Ácido de Brønsted
Hz, MHz	Hercio, Megahercio
IAd	1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>i</i> Pr	Isopropilo
L	Ligando
M	Molar
Me	Metilo
Mes	Mesitilo
<i>n</i> Bu	Butilo
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
<i>n</i> Pr	Propilo
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	Partes por millón
q	Quadruplete
quint	Quintuplete
Rdto	Rendimiento

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
sc	Supercrítico
sext	Sextete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	Tributilsililo
tBu	<i>Terc</i> -butilo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
tht	Tetrahidrotiofeno
TMS	Trimetilsililo
TOF	Del inglés <i>Turn over frequency</i>
Tol	Tolilo
TON	Del inglés <i>Turn over number</i>
Tp	Tris(pirazolil)borato
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
%	Porcentaje



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

***ANTECEDENTES***  
***BIBLIOGRÁFICOS***

---



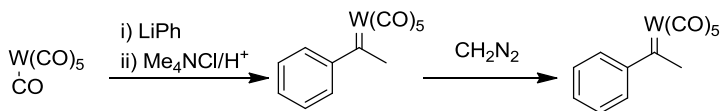
## 1.1. Consideraciones generales sobre los carbenos N-heterocíclicos (NHC)

Los carbenos derivados de heterociclos nitrogenados, conocidos como NHC por las siglas en inglés (*N-Heterocyclic Carbenes*), han destacado en química desde hace mucho tiempo, en gran medida por sus propiedades únicas como ligandos de una variedad de metales de transición, permitiendo la formación de catalizadores organometálicos de alta reactividad que han sido utilizados en numerosas transformaciones de elevado interés sintético.<sup>1</sup>

Los carbenos se definen como “compuestos orgánicos que contiene un átomo de carbono divalente con seis electrones en la capa de valencia”. Las primeras evidencias de los carbenos se remontan a 1835, en los experimentos destinados a generar metileno por deshidratación de metanol,<sup>2</sup> que serían útiles para que años más tarde Geuther y Hermann pudiesen obtener una especie no identificada con características de un átomo de carbono divalente (correspondiente al diclorocarbeno), obtenido en la reacción de hidrólisis alcalina del cloroformo por eliminación de cloruro de hidrógeno (1855).<sup>3</sup>

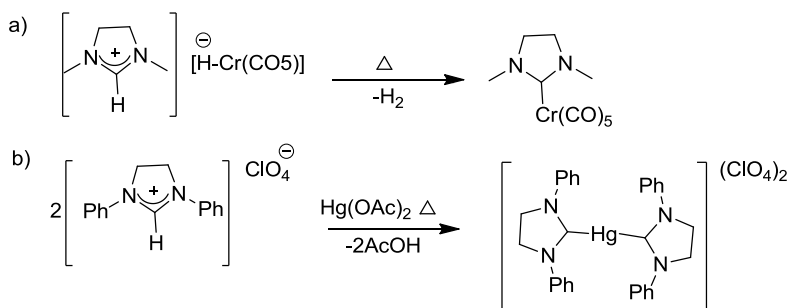
En los años siguientes hubo muchos intentos para aislar y caracterizar este tipo de compuestos, aunque los carbenos no fueron reconocidos aún como especies importantes hasta 1954, cuando Doering<sup>4</sup> probó la existencia de dibromometileno como intermedio de reacción en la ciclopropanación de alquenos, lo que llevó a los investigadores en aquella época a centrar sus estudios en este intermedio carbénico.

De esta forma los carbenos comenzaron a ser investigados en química orgánica y, más adelante, entraron a formar parte de la química de coordinación a partir del descubrimiento de los carbenos metálicos por Fischer y Maasböl en el año 1964.<sup>5</sup> Estos autores realizaron el aislamiento y caracterización del primer complejo de carbeno metálico estable a partir de un complejo carbonílico metálico. (Esquema 1.1)



**Esquema 1.1.** Síntesis del primer complejo metálico.

Sólo un poco más tarde, hacia 1968, Wanzlick y Öfele<sup>6</sup> introdujeron los carbenos N-heterocíclicos (NHC) en la química organometálica, a partir de sus estudios relativos al empleo de estos compuestos como ligandos de distintos metales de transición en variados estados de oxidación. La síntesis de estos nuevos complejos fue realizada a través de la desprotonación de la sal de imidazolio, empleando como base el mismo ligando del complejo metálico (Esquema 1.2). Esta vía sigue siendo actualmente una de las principales para la síntesis de complejos metálicos de NHC. En este contexto también hay que destacar los trabajos realizados por Lappert y colaboradores,<sup>7</sup> quienes en 1973 sintetizaron carbenos N-heterocíclicos como ligandos de distintos metales, mediante la ruptura térmica de olefinas ricas en electrones.

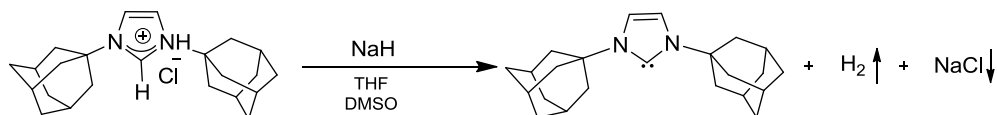


**Esquema 1.2.** Síntesis de los primeros complejos NHC: a) Esquema de síntesis propuesto por Wanzlick. b) Esquema de síntesis propuesto por Öfele.

Sin embargo, el primer NHC libre fue aislado y caracterizado en 1991 por Arduengo y colaboradores,<sup>8</sup> quienes lograron determinar la estructura por rayos X de 1,3-di(1-adamantil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilideno. Este trabajo se inspiró en el desarrollado por Bertrand,<sup>9</sup> quien había logrado aislar un carbeno de fosfinosililo estable. La síntesis del NHC de Arduengo fue llevada a cabo mediante el uso de hidruro de sodio con

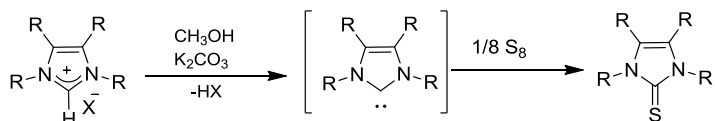


dimetilsulfóxido catalítico en THF, con el fin de generar subproductos que permitieran el fácil aislamiento del carbeno. (Esquema 1.3)<sup>8</sup>



**Esquema 1.3.** Síntesis del NHC de Arduengo

El grupo de Arduengo ya había propuesto en los años 70 que los carbenos de imidazol-2-ilideno estaban probablemente presentes como intermedios en la síntesis de imidazol-2-tionas,<sup>10</sup> que se llevaba a cabo a partir de iones de imidazolio con azufre en presencia de carbonato de potasio metanólico.<sup>11</sup> (Esquema 1.4). El interés por las imidazol-2-tionas derivaba de su aplicación comercial como catalizadores en la síntesis de polímeros,<sup>12</sup> y, centrados en ampliar el rango de sustituyentes en estos heterociclos, se encontraron nuevas evidencias de la existencia de los carbenos de tipo imidazol-2-ilideno.



**Esquema 1.4.** Síntesis de imidazol-2-tionas

El grupo 1-adamantilo situado sobre los átomos de nitrógeno del catión imidazolio resultó ser el mejor sustituyente para lograr la estabilidad en el carbono carbénico gracias a la combinación de los efectos estéricos y electrónicos adecuados. Por un lado, los grupos voluminosos ayudan a la estabilización cinética desfavoreciendo la dimerización para dar la olefina correspondiente (equilibrio de Wanzlick) y, por otro, la estabilidad está favorecida por una deslocalización de los cuatro electrones  $\pi$  de los átomos de nitrógeno, entre tres orbitales  $\pi$  (dos llenos del N y uno vacío del C).<sup>13</sup>

Este resultado del grupo de Arduengo es muy relevante en la historia de los NHC pues permitió considerar a los carbenos no solamente como intermedios de reacción, sino

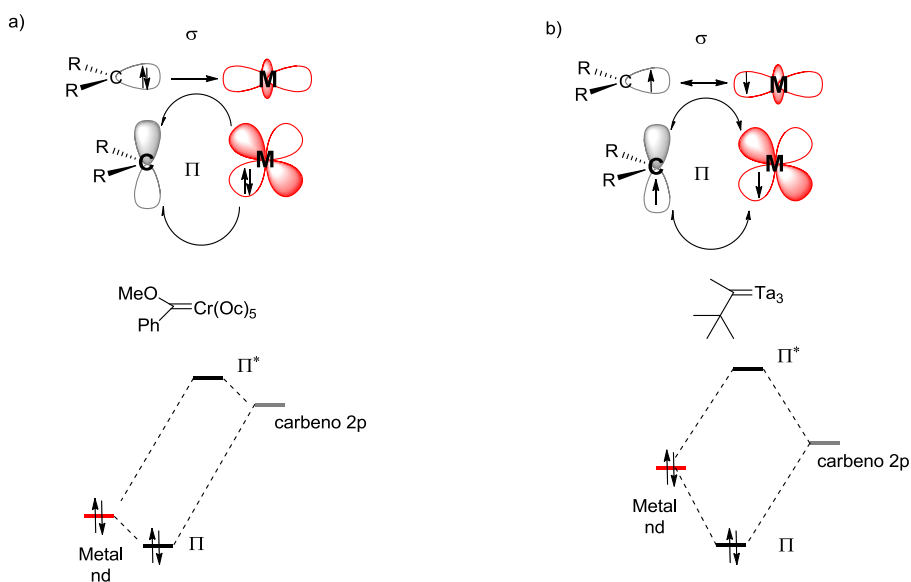
también como especies altamente estables química y térmicamente, abriendo un amplio campo de estudio que ha llevado al desarrollo de catalizadores y otros compuestos de gran interés, como antimicrobianos, antitumorales, o líquidos iónicos, entre otros.

Antes de comentar las propiedades de los NHC se debe considerar que los carbenos se pueden clasificar, según su estructura,<sup>14</sup> en carbenos de tipo *Fischer*<sup>15</sup>, carbenos de tipo *Schrock*<sup>16</sup> y un tercer grupo, en el que se encuentran los carbenos N-heterocíclicos, que combina las propiedades de los dos anteriores, ya que son parecidos en estructura a los de tipo Fischer, pero químicamente se comportan como carbenos de Schrock.

Para entender esta clasificación, y las propiedades de los mismos, es necesario tener en cuenta que los complejos metálicos de los carbenos están formados por la unión directa mediante dos enlaces: uno de tipo  $\sigma$  dado aportado por el ligando al metal y otro de tipo  $\pi$  dado por retrodonación desde un orbital d ocupado del metal hacia un orbital vacío (LUMO) del carbeno. La capacidad del metal para aceptar los electrones  $\sigma$  y la retrodonación  $\pi$  se ven afectadas por factores geométricos y electrónicos. De esta forma, la unión metal-carbeno está influenciada no solo por las propiedades electrónicas del fragmento metálico, sino también por la estructura del ligando, siendo especialmente importantes algunas consideraciones geométricas, como los ángulos de enlace en el carbono central.<sup>17</sup> Así, en aquellos carbenos estabilizados por grupos dadores como diaminocarbenos o dialcoxicarbenos, disminuye el ángulo de enlace, lo que permite la unión adecuada con el centro metálico, mientras que en carbenos con ligandos de tipo alquilideno se observa una ampliación de los ángulos de enlace (generalmente lineales) adoptando una geometría inadecuada para unir el metal, que se traduce en enlaces metal-carbeno débiles.<sup>18</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior, los complejos de carbenos de tipo *Fischer* corresponden al primer grupo, contienen metales en estado de oxidación bajo de los grupos 6-8, con 18 electrones, que son buenos aceptores  $\sigma$  y pobres retrodonadores  $\pi$ , con relación al fragmento metálico. Suelen contener ligandos con sustituyentes de tipo arilo o bien contienen heteroátomos (S,N,O) con pares de electrones libres como ligandos del metal,

así como grupos carbonilo, lo que confiere una gran estabilidad al carbeno.<sup>19</sup> El enlace de estos carbenos metálicos está formado por la combinación de los dos componentes: donación ( $\sigma$  dador) del carbeno al metal y retrodonación  $\pi$  del metal al carbeno, que se ve estabilizado con la conjugación de un orbital pz del heteroátomo.<sup>20</sup> La reactividad de los carbenos de tipo Fisher está determinada por el carbono carbénico en el cual, debido a que los orbitales nd del metal son más bajos en energía y la diferencia con los 2p del carbeno es grande, se produce un débil solapamiento y una retrodonación ineficaz desde el metal al carbono carbénico. Ello convierte a su carbono carbénico en electrofílico por lo que puede ser atacado por nucleófilos.<sup>21</sup> (Figura 1.1a)



**Figura 1.1.** Propiedades electrónicas de los complejos de carbenos de tipo: a) Fischer y b) Schrock

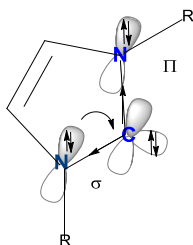
Los carbenos metálicos de tipo **Schrock** con referencia a las propiedades electrónicas, suelen ser buenos aceptores  $\sigma$  y buenos retrodonadores  $\pi$  con referencia al fragmento metálico, dado que por lo general no tienen sustituyentes  $\pi$ -dadores en el ligando. En su lugar tienen ligandos no aceptores (como grupos alquílicos o átomos de hidrógeno), además de ser deficientes de electrones y estar formados por metales de los primeros

grupos (grupos 1-5), en alto estado de oxidación. Este tipo de carbenos suele formar enlaces covalentes entre el metal y el carbeno, por el acoplamiento de los dos fragmentos triplete, los electrones están distribuidos equitativamente entre el carbono y el metal, además tienen orbitales nd del metal más altos en energía, permitiendo que se solapen fuertemente con los orbitales 2p del carbeno, con lo que se puede considerar que existe un enlace doble entre el carbeno y el metal, en donde la carga negativa está más centrada en el carbono carbénico, lo que hace que sea susceptible a ataques electrofílicos. (Figura 1.1 b).<sup>18</sup>

El tercer grupo, en que se centra nuestro interés, son los **carbenos metálicos N-heterocíclicos** (NHC). Son similares en comportamiento nucleofílico a los de tipo Schrock y estructuralmente más próximos a los de tipo Fischer, si bien las características electrónicas de los ligandos NHC los hacen diferentes a estos dos grupos.

Los NHC suelen formar complejos con todos los metales de transición, tanto grupos de oxidación elevado como bajos.<sup>22</sup>

En su estructura el átomo de carbono carbénico presenta configuración  $sp^2$  (en estado singlete), y los átomos de nitrógeno directamente enlazados aportan estabilidad al sistema<sup>23</sup> por efecto inductivo y mesomérico ya que los pares de electrones solitarios del nitrógeno tienen interacción con el orbital p vacío. (Figura 1.2)



**Figura 1.2.** Estructura electrónica del estado fundamental de los carbenos N-heterocíclicos.

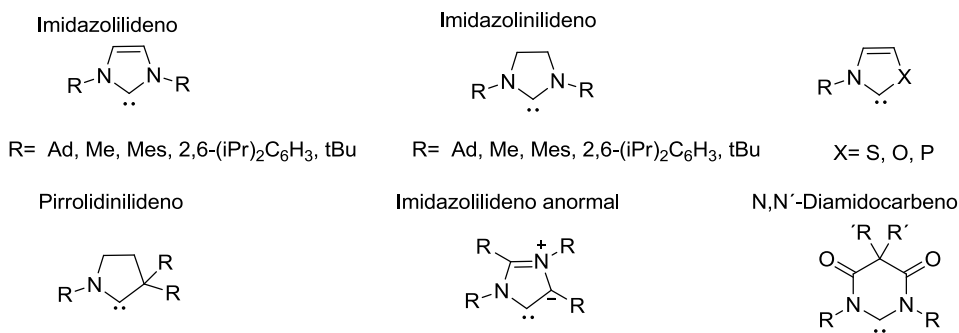
Estudios llevados a cabo por difracción de rayos X revelan un carácter puramente  $\sigma$ -dador del par libre de electrones en el carbeno, sin interacción  $\pi$  con el metal. La distancia

existente entre el metal y el carbeno es especialmente larga, lo que los hace distintos a los carbenos de tipo Schrock. Como resultado, en cuanto a reactividad, esta diferencia de enlace hace a los carbenos más resistentes a ataques nucleofílicos y electrofílicos.<sup>24</sup>

La fuerte propiedad sigma dadora genera enlaces muy fuertes con el metal, evitando la descomposición del complejo, lo que ha generado amplios estudios relativos a la unión de los ligandos NHC a los centros metálicos.<sup>25</sup>

Si bien el enlace metal carbeno es sumamente importante para este tipo de compuestos, la historia ha demostrado que su enlace se ve directamente afectado por el efecto que ejercen los sustituyentes del nitrógeno u otros grupos situados alrededor del carbono carbénico, quienes afectan electrónicamente e interponen restricciones geométricas, permitiendo modular notablemente las propiedades de estos ligandos.<sup>26</sup> Así pues, pequeñas variaciones en su estructura modifican drásticamente las propiedades de los NHC.

Actualmente se encuentra accesible un variado catálogo de carbenos de tipo NHC, en el que se dispone de distintos tamaños del anillo, cambio en la localización del átomo de carbeno carbénico, cambio de uno o los dos átomos de nitrógeno por otros heteroátomos como S, O, P, etc., al igual que pueden contener un solo heteroátomo. En conclusión, las modificaciones en el anillo afectan considerablemente a la reactividad del complejo y con ello directamente a la actividad catalítica (ver figura 1.3).<sup>27</sup>

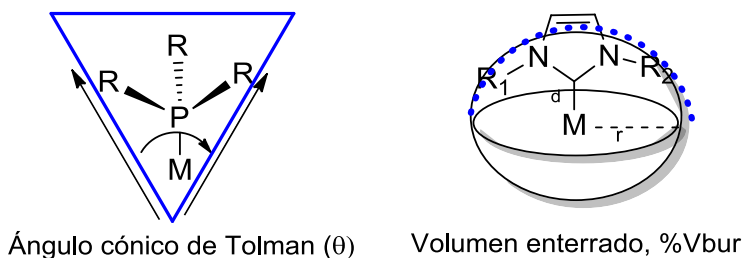


**Figura 1.3.** Estructura de las clases más comunes de NHC.

Por otra parte, existe una estrecha relación entre los NHC y las fosfinas, que también se caracterizan por la capacidad fuertemente donadora y la débil retrodonación, lo que hasta hace poco las había llevado a ser los ligandos orgánicos de elección en distintos complejos metálicos.<sup>28</sup>

Sin embargo, desde hace unos años, los NHC están representando una alternativa interesante en el uso como ligandos de complejos metálicos, compitiendo con las fosfinas, principalmente porque presentan mejor estabilidad en el enlace con el metal y son mejores donadores sigma, conduciendo a centros metálicos más ricos electrónicamente.<sup>29</sup> Esto hace que el enlace metal-ligando sea un enlace más fuerte que el de las fosfinas, lo que se traduce en una mayor estabilidad química frente a la humedad y al calor.<sup>30</sup>

En cuanto a las propiedades estéricas, también se encuentran algunas diferencias entre los NHC y las fosfinas. Las fosfinas presentan una hibridación  $sp^3$ , que conduce a una distribución espacial de forma de cono en cuanto a volumen estérico, mientras que los ligandos NHC presentan una forma más parecida a un paraguas o abanico, en donde los sustituyentes del nitrógeno adyacente al carbono carbénico están orientados hacia el metal. Por ello, los ligandos NHC presentan una alta demanda estérica, aportada por los sustituyentes presentes en los nitrógenos, alterando el centro metálico.<sup>31</sup> (Figura 1.4)



**Figura 1.4.** Efecto estérico de un NHC, comparado con el de una fosfina.

Un parámetro teórico utilizado para evaluar y comparar el impedimento estérico de los ligandos NHC es el denominado porcentaje de volumen enterrado (%Vbur),<sup>32</sup> propuesto por Cavallo y Nolan, y que es comparable al ángulo cónico de Tolman ( $\theta$ ), empleado para las fosfinas.<sup>33</sup> Este parámetro, %Vbur, se define como el porcentaje del volumen total de una

esfera ocupado por el ligando. Los valores calculados de  $\%V_{bur}$  para fosfinas parecen presentar una buena correlación con los valores de ángulo de Tolman,  $\theta$ . De este modo el modelo descrito puede ser una herramienta útil para analizar y explicar las características estéricas de los diferentes ligandos NHC.

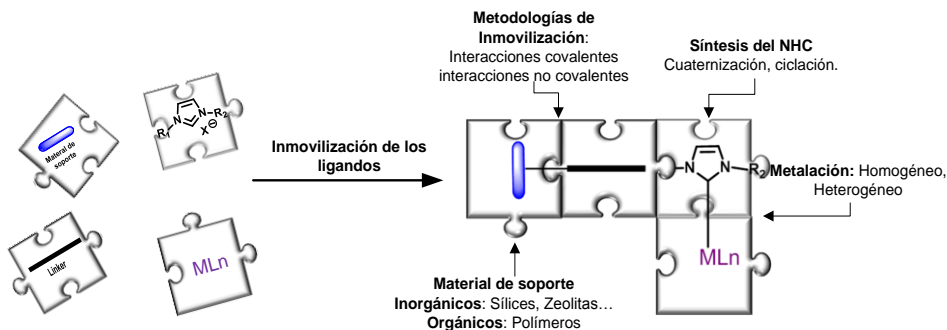
Tal como se ha visto, todas las propiedades atribuidas a los NHC los convierten en excelentes ligandos para ser utilizados con una variedad de metales,<sup>34</sup> catalizando un sin número de reacciones orgánicas, además de ser empleados como materiales organometálicos y de ser objeto de interés en medicina,<sup>35</sup> entre otros campos.

## 1.2 Inmovilización de complejos derivados de carbenos N-heterocíclicos

La inmovilización o heterogeneización de complejos homogéneos es una herramienta atractiva para aumentar la vida de los catalizadores, al poder ser recuperados y reutilizados. Además, desde el punto de vista sintético y medioambiental, se convierte en una herramienta útil al contribuir a la menor contaminación de los productos finales, facilitando su purificación.<sup>36</sup> Esto ha hecho que en las últimas décadas la inmovilización de catalizadores homogéneos basados en ligandos de tipo NHC, se convierta en un interesante objeto de estudio a nivel académico e industrial.<sup>37</sup>

La inmovilización de complejos homogéneos que contienen ligandos de tipo NHC está determinada por tres etapas fundamentales, las cuales pueden ser desarrolladas de manera independiente o simultánea. Estas etapas incluyen:

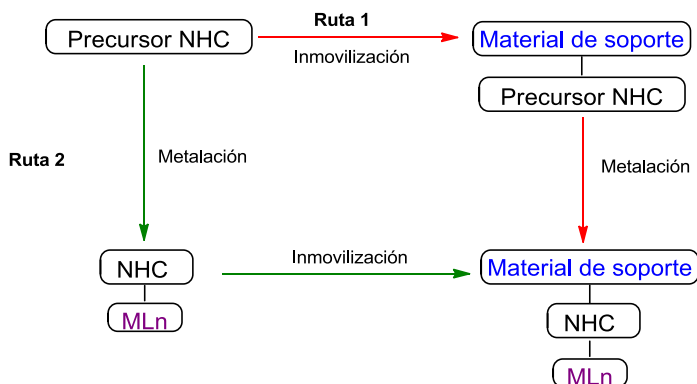
- a) la síntesis del ligando
- b) la fase de metalación
- c) la inmovilización, dependiente del tipo de soporte a emplear.



**Figura 1.5.** Pasos para la heterogeneización de los complejos basados en carbenos N-heterocíclicos.

Se pueden distinguir básicamente dos estrategias en torno al orden en el proceso de inmovilización (figura 1.6):

- i) Se puede inmovilizar únicamente el ligando y luego realizar la metalación.
- ii) Se puede inmovilizar el complejo ya preformado.



**Figura 1.6.** Rutas de inmovilización

La selección de la etapa inicial dará pie a determinar qué etapas seguir para conseguir con éxito la inmovilización de los ligandos NHC.

El realizar la complejación con el ligando NHC ya inmovilizado presenta algunas desventajas, ya que las condiciones de metalación deben ser compatibles con el material de soporte. Adicionalmente, los grupos libres presentes en el ligando o material de



soporte deben ser protegidos evitando que el metal se coordine a ellos y genere sitios no selectivos u óxidos del metal. Por consiguiente, esta metodología suele presentar dificultades para conseguir la completa formación de los complejos NHC-Metal. Aun así, es una ruta frecuentemente empleada, por ejemplo, en la formación de los complejos de Cu(I),<sup>38</sup> Pd(II)-NHC<sup>39</sup> y catalizadores de Grubbs II,<sup>40</sup> entre otros. En este contexto, es destacable el trabajo realizado por Thieleux y colaboradores, quienes demuestran una metalación exitosa a través de la marcación con <sup>13</sup>C de la sal de NHC.

En el segundo enfoque (ruta 2), los complejos formados deben ser bastante estables para soportar las condiciones de inmovilización y solubles en el disolvente que permite la heterogeneización. Además, los grupos funcionales de anclaje deben ser compatibles con las rutas de metalación. Los resultados sobre inmovilización de NHC por esta metodología que han sido descritos demuestran que es una ruta que minimiza la posibilidad de sitios catalíticos no activos y permite una mejor caracterización del complejo antes de ser inmovilizado.

La elección de cada ruta depende de distintos factores, entre los que destacan los grupos funcionales presentes en el NHC, la estabilidad tanto del ligando como del complejo formado, el metal que se emplea y la compatibilidad con el tipo de inmovilización.<sup>36b,37a</sup>

A continuación, vamos a analizar con más detalle cada uno de los procesos necesarios para la inmovilización de complejos metálicos con ligandos de tipo NHC que, como se ha comentado previamente, son la síntesis del ligando, la fase de metalación y la inmovilización.

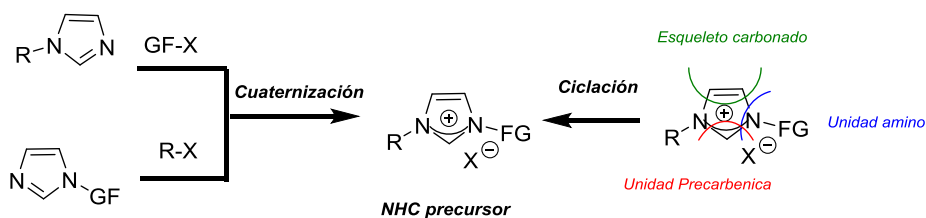
### **1.2.1 Síntesis de los carbenos N-heterocíclicos para inmovilizar**

La síntesis de los precursores de NHC que serán inmovilizados es una etapa determinante en el proceso de heterogeneización de los complejos ya que los grupos funcionales presentes en ese precursor NHC permitirán la inmovilización. Estos grupos están condicionados a su vez por el tipo de soporte a emplear y determinan la ruta sintética más favorable para su síntesis.

En la literatura se encuentran reportadas dos rutas principales para la síntesis de los precursores de los NHC que han sido después inmovilizados. En ambos casos se obtiene una sal de imidazolio o imidazolinio como precursora del correspondiente carbeno. Las dos rutas son:

1) La sal de imidazolio o imidazolinio se obtiene **cuaternizando** un átomo de nitrógeno de un imidazol o imidazolina, lo que se realiza frecuentemente mediante halogenuros de alquilo, aunque también se pueden usar de arilo.<sup>41</sup>

2) A través de una **ciclación** mediante un proceso multicomponente (ciclación paso a paso) (Figura 1.7).



**Figura 1.7.** Principales estrategias para la síntesis de la sal precursora del ligando NHC

En cuanto a la primera ruta de síntesis, la directa cuaternización para formar las sales derivadas de imidazoles o imidazolinias, se encuentran reportados ejemplos que abordan dos perspectivas diferentes. En la primera, la sal de imidazolio se encuentra ya funcionalizada con el grupo útil para la posterior inmovilización y el halogenuro de alquilo cumple únicamente la función de cuaternizar. En la segunda, el halogenuro de alquilo o arilo comprende el grupo funcional. Esta segunda ruta es la que más se ha empleado, dada la facilidad de encontrar halogenuros de alquilo o arilo funcionalizados en lugar de los correspondientes imidazoles.

En general esta ruta de directa cuaternización tiene la ventaja de emplear procedimientos sintéticos sencillos, con condiciones de reacción suaves y reactivos de fácil acceso. Además de ello, existe poca interferencia con los grupos funcionalizantes que se desean introducir,

por lo que la mayoría de grupos pueden ser empleados. Sin embargo, es una metodología restringida ya que los halogenuros de alquilo impedidos o la mayoría de los de arilo presentan inconvenientes, peores rendimientos, e incluso algunos no pueden ser empleados en esta secuencia sintética.<sup>42</sup>

La segunda ruta que ha sido utilizada para la síntesis de los precursores de los NHC es la que se realiza a través de una etapa de ciclación. Según el tipo de unidad que es introducida en la etapa final, César y col.<sup>43</sup> establecen tres posibles estrategias de síntesis:

1. El cierre del anillo se produce mediante la introducción de la unidad precarbénica.
2. La ciclación se produce a través de un enlace en el esqueleto carbonado del NHC preensamblado.
3. El cierre del NHC se realiza mediante la introducción del resto amínico.

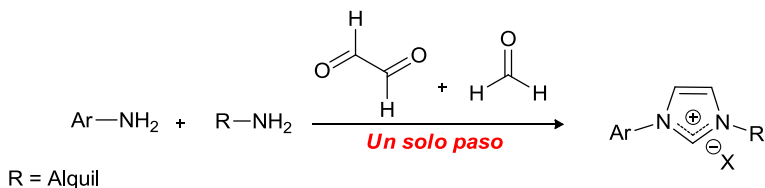
Entre las tres estrategias descritas por César, la que hace referencia a la introducción en último lugar del carbono "precarbénico" es la más empleada, dado que su síntesis es fácil, da lugar a altos rendimientos y tolera una variedad de grupos funcionales. Esta ruta sintética involucra tres pasos clave: el primero es la obtención de las aminas funcionalizadas, a continuación, se forman las diaminas, o diiminas y finalmente se hace reaccionar con reactivos de ciclación para introducir el carbono C2 que dará lugar a la formación del NHC.

En el paso final de ciclación deben tenerse en cuenta los grupos funcionales presentes en las diiminas, ya que algunos no son compatibles con esta etapa y, otros, por su reactividad, deben ser protegidos, lo que conlleva la necesidad de pasos adicionales de síntesis. Por ello, ésta es una ruta de mayor riesgo que la cuaternización. Aun así, presenta interesantes ventajas para poder funcionalizar el ligando modificando aspectos estructurales, estéricos y/o electrónicos, ya que esta ruta permite no solo funcionalizar los sustituyentes de los átomos de N del NHC sino también el esqueleto carbonado.

Desde el principio ésta ha sido la ruta empleada con mayor frecuencia para la obtención de NHC simétricos. Arduengo aplicó esta metodología por ser económica, práctica y

desarrollarse en un solo paso, pero cuando va dirigida a NHC no simétricos resulta ser inviable, ya que se obtienen mezclas de NHC.<sup>44</sup> Distintos grupos de investigación han intentado sintetizar NHC no simétricos mediante esta metodología de ciclación, como Füstner y colaboradores<sup>45</sup>, pero implica numerosos pasos y limita su uso para aplicaciones industriales.

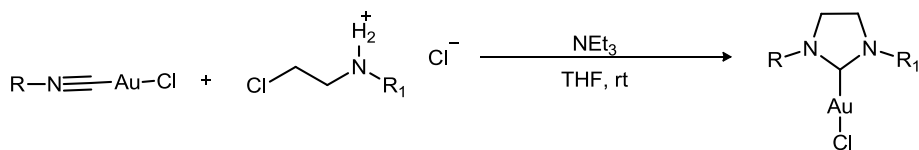
Apoyado en estos resultados, en 2013 Maudit reportó una metodología práctica para la síntesis de NHC no simétricos basada en la estrategia de ciclación, que permite incorporar elementos quirales y grupos cicloalquilo, entre otros, mediante un procedimiento multicomponente, escalable, de bajo costo y con excelentes rendimientos cuando se combinan aminas alifáticas y aromáticas (Esquema 1.6).<sup>46</sup>



**Esquema 1.6.** Síntesis de precursor de NHC a través de una reacción multicomponente.

Aplicando esta metodología Khorsandi<sup>47</sup> ha reportado recientemente la síntesis de un NHC de cobalto (II) inmovilizado en nanotubos de carbono “MWCNTs” (multiwalled carbon nanotubes), a través de la ciclación multicomponente de una amina inmovilizada en MWCNTs, anilina, glioxal, y formaldehído.

Otra aproximación de síntesis directa de complejos no simétricos que desde nuestro conocimiento no ha sido aplicada a la formación de complejos NHC inmovilizados es la desarrollada por Hashmi,<sup>48</sup> que parte de bis(isonitrilos) de paladio (II), de platino (II) o de isonitrilos de oro (I), y por reacción con sales simples de β-cloroamonio, en presencia de una base débil, puede obtener directamente los correspondientes NHC-metal basados en imidazolidenos sustituidos no simétricamente de forma rápida y selectiva (Esquema 1.7).



**Esquema 1.7.** Síntesis de complejos NHC-Au (I) propuesta por Hasmi.

Como fue comentado anteriormente, para la selección del método sintético a utilizar es fundamental la elección de los grupos funcionales que permitirán la inmovilización del NHC. Los grupos alqueno simples o halogenados suelen ser bastante compatibles con el método de ciclación, mientras que con los grupos carboxilo e hidroxilo se deben tomar precauciones antes de la etapa de ciclación, puesto que las condiciones de reacción afectan a los grupos presentes. Por otro lado, cuando el ligando NHC a sintetizar requiere la presencia de grupos trialcoxisilano en cadenas alifáticas, el método de elección es con mayor frecuencia la directa cuaternización, dado que los trialcoxisilanos halogenados alifáticos son comercializados y las condiciones de reacción interfieren mínimamente con los grupos funcionales.

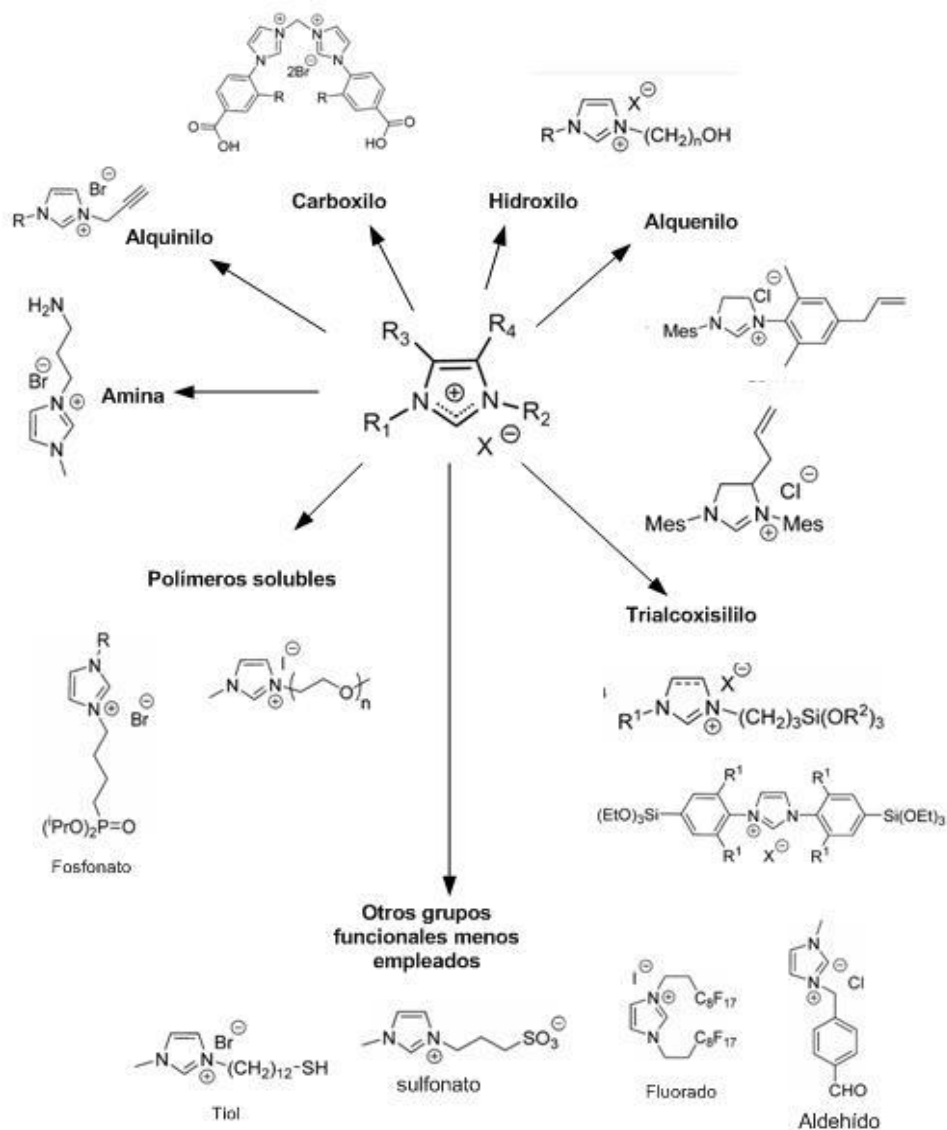
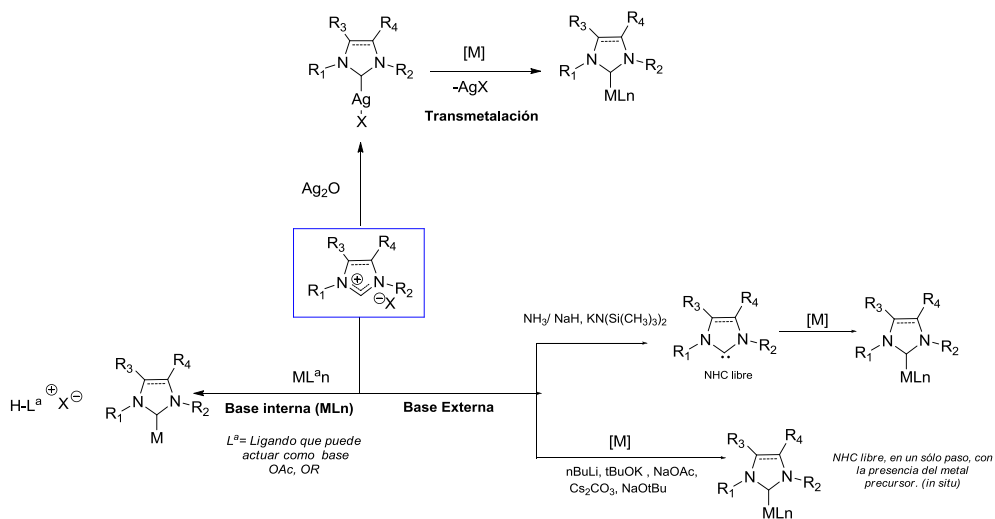


Figura 1.8. Grupos funcionales más frecuentes en los ligandos NHC a inmovilizar.

Por otro lado, la metalación de los NHC-es una etapa que es necesario tener en cuenta en el diseño de los catalizadores soportados. Como ya fue mencionado anteriormente, las condiciones de reacción para metalar pueden condicionar el tipo de metodología de inmovilización.

### 1.2.2 Obtención de los complejos metálicos con ligandos NHC

En las últimas décadas se han descrito numerosos métodos sintéticos para llevar a cabo de forma óptima la formación de los complejos metálicos a partir de los ligandos de tipo NHC.<sup>41b,c,49</sup> En general dos vías han sido las más empleadas en lo que se refiere a catalizadores inmovilizados. La primera se realiza a través de la desprotonación previa del carbeno precarbénico de la sal de imidazolio por medio de una base y la segunda a través de la transmetalación a partir de los correspondientes complejos de plata (Figura 1.9).



**Figura 1.9.** Estrategias para la obtención de complejos metálicos con ligandos NHC.

La primera ruta consiste en desprotonar el C2 de la sal de imidazolio, generando un carbeno NHC libre. A continuación, se realiza el paso de complejación por medio de una sal del metal. El primer paso puede realizarse a través de una base externa o por medio de una base interna presente en el mismo precursor del metal.

La desprotonación por medio de una base externa fue reportada por primera vez por Herrmann, utilizando amoniaco líquido en combinación con NaH a -40 °C.<sup>50</sup> Otras bases, tales como KN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, también han sido empleadas para eliminar el protón. Una variación de esta ruta y que ha sido bastante aceptada en lo que se refiere a metalar

complejos inmovilizados, implica generar el carbeno libre “in situ”,<sup>51</sup> con bases tales como nBuLi, tBuOK, NaOAc, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaO<sup>t</sup>Bu, entre otras, seguido por la adición (o en presencia) del metal precursor.

Como se ha comentado, esta generación *in situ* del carbeno también puede ser realizada a través de una base interna, que procede del precursor del metal, como es el caso de acetato o un grupo alcoxilo, que pueden actuar como bases. Suele ser una metodología bastante utilizada para la formación de complejos NHC-Pd, a través del uso de Pd(OAc)<sub>2</sub>, aunque se ha reportado la formación de metalaciones incompletas bajo esta metodología en el caso de ligandos previamente inmovilizados.<sup>52</sup>

Cuando se trata de obtener los complejos antes de inmovilizar, el empleo de la base para desprotonar implica en ocasiones la necesidad de protección de los grupos funcionales responsables de la inmovilización, ya que dependiendo de las condiciones utilizadas se suelen dar incompatibilidades con los grupos funcionales presentes.<sup>53</sup> Sin embargo, para algunos ligandos inmovilizados suele resultar una ruta bastante adecuada.

Por su parte, la transmetalación a partir de complejos de plata ha sido utilizada con éxito para metales como Au (I), Pd(II), Rh(I) y Cu(I)<sup>54</sup>. Esta ruta consiste en la formación de complejos de plata por desprotonación simultánea, empleando generalmente óxidos de plata, seguida de transmetalación. Las condiciones de reacción son por lo general suaves y compatibles con distintos grupos funcionales. Sin embargo, es una ruta que presenta dificultades para controlar la correcta transmetalación cuando es empleada en complejos inmovilizados.

### **1.2.3 Inmovilización de catalizadores homogéneos**

La heterogeneización de los NHC homogéneos, como ya se ha comentado previamente, requiere de una etapa fundamental que es la inmovilización, ya sea en la superficie o en la estructura interna del soporte, lo que permitirá obtener finalmente un sistema para catálisis heterogénea. De las investigaciones basadas en el diseño y síntesis de catalizadores heterogéneos han surgido varias metodologías por las cuales se puede



abordar esta etapa. Estas técnicas están directamente relacionadas con el tipo de interacción que se establece entre el soporte y el NHC (ligando o complejo).

De acuerdo con este razonamiento las metodologías de inmovilización se pueden clasificar en dos grupos, las que implican una relación directa con el material de soporte mediante interacciones covalentes y las que se basan en interacciones no covalentes.

En cualquiera de los casos el tipo de metodología de inmovilización está influenciado por el material de soporte empleado. Por ello, abordaremos en primer lugar en esta sección el tipo de materiales que han sido más empleados como materiales de heterogeneización.

#### 1.2.3.1 *Tipos de materiales para la inmovilización de NHC.*

Los materiales que han sido empleados para la inmovilización de complejos homogéneos que contienen NHC se podrían clasificar en dos tipos considerando su naturaleza: los denominados orgánicos (generalmente polímeros) y los inorgánicos (sílices, alúminas, óxidos de metal, entre otros).<sup>36a</sup> En general, ambos tipos de soportes se encuentran disponibles comercialmente y además pueden ser fácilmente funcionalizados para inmovilizar los ligandos y/o complejos metálicos mediante reacciones sencillas.

Los materiales orgánicos, especialmente los polímeros,<sup>55</sup> han sido los materiales más empleados como soportes de catalizadores heterogéneos,<sup>56</sup> dado que estos materiales suelen ser fácilmente funcionalizables y solubles en disolventes orgánicos, lo que facilita la inmovilización del catalizador. Sin embargo, presentan la desventaja frente a los soportes inorgánicos de que poseen poca capacidad de transferencia de calor. Además, se observa frecuentemente una rápida pérdida de actividad de los centros catalíticos, debido a la facilidad que tienen estos materiales para absorber disolventes, aumentando su volumen (fenómeno de hinchamiento), lo que representa en ocasiones una menor accesibilidad a los centros activos. Esta fácil modificación de su estructura en el medio de reacción provoca en la catálisis efectos difíciles de predecir.

Por su parte, varios soportes inorgánicos han sido utilizados en la inmovilización de catalizadores.<sup>57</sup> Estos soportes han sido ampliamente aceptados para la inmovilización de los NHC debido a sus buenas propiedades, como la resistencia mecánica, la estabilidad térmica, el área superficial (que se conserva más rígida que en los polímeros) o la porosidad (proporcionando mayor actividad, facilitando la salida y entrada de los reactivos y productos). Además, no permiten transferencia de masa entre las fases. Todo ello puede facilitar la selectividad de las catálisis y disminuir la desactivación del catalizador, debido al fenómeno conocido como “site isolation”,<sup>58</sup> que hace referencia a que los ligandos se encuentran en sitios individuales y están espacialmente y químicamente aislados entre sí, lo que es un requisito fundamental para la catálisis heterogénea.<sup>36</sup>

### Soportes inorgánicos

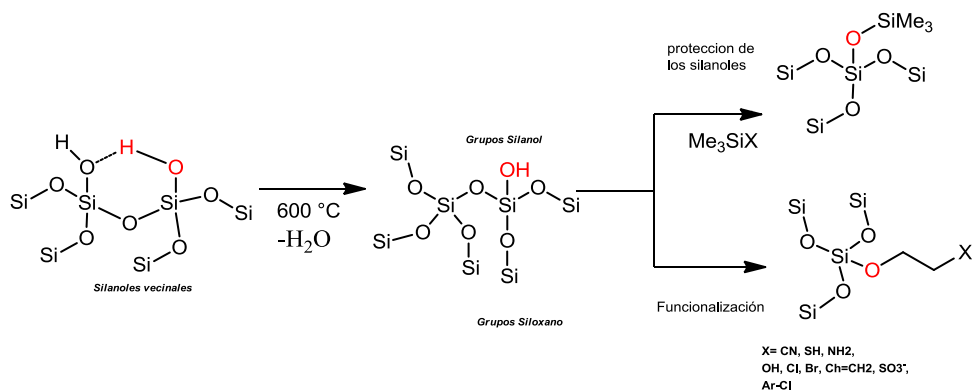
Los soportes inorgánicos poseen dos características fundamentales para la heterogeneización que pueden ser modificadas: el tamaño de partícula y la porosidad. Por lo general, los soportes inorgánicos se suelen clasificar por el tipo de composición estructural.<sup>57</sup>

- i) Sólidos amorfos: sílice,<sup>59</sup> alúmina<sup>60</sup> y óxidos de metales.<sup>61</sup>
- ii) Sólidos formados por capas: arcillas.
- iii) Sólidos cristalinos: zeolitas, materiales mesoporosos.

Entre los materiales nombrados anteriormente, los que más se han empleado como soportes de ligandos metálicos son los materiales a base de sílice, desde la sílice amorfa hasta los materiales mesoporosos, más estructurados.<sup>62,37</sup> Estos materiales poseen excelente porosidad, estabilidad y presentan en la superficie grupos que permiten la funcionalización.

La característica principal de las sílices es que están compuestas por dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ). Cuando está formada por tetraedros de  $\text{SiO}_4$  compartiendo esquinas de forma desordenada, es denominada sílice amorfa. Este material tiene un pequeño tamaño de partícula y baja área superficial ( $50\text{-}300 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ). En su interior está compuesta principalmente por grupos siloxano  $\text{Si-O-Si}$  y grupos silanoles  $\text{Si-OH}$ . Estos silanoles

confieren a la sílice un carácter hidrofílico y ligeramente ácido. Estos grupos pueden presentar dos tipos de disposiciones: una de tipo vecinal, que puede ser eliminada por deshidratación, y otra en que los grupos tipo silanol son libres. Estos últimos son los que proporcionan los sitios para la inmovilización, generalmente mediante enlaces covalentes, por funcionalización directa de los NHC con distintos grupos orgánicos, o mediante la adsorción usando puentes de hidrógeno con el complejo. Es de resaltar que el carácter hidrofílico de la superficie puede ser modificado mediante la protección de los silanoles libres, con la adición de cadenas de silanos, siendo el precursor más frecuente el cloruro de trimetilsililo<sup>63</sup> (Figura 1.10).



**Figura 1.10.** Grupos silanoles presentes en la superficie de la sílice y posibles funcionalizaciones.

La fácil modificación de los grupos superficiales de la sílice, además de su menor coste y mayor disponibilidad, la convierte en una interesante alternativa como soporte de los complejos homogéneos. Sin embargo, también se ha empleado otra serie de materiales a base de sílice, en los cuales se ha llevado a cabo una modificación en su estructura, con la idea de mejorar el anclaje y selectividad de los procesos. Entre ellos han destacado las llamadas sílices cristalinas mesoestructuradas, conocidas como PMO por sus siglas en inglés "*periodic mesoporous organosilicas*".

Las PMO presentan un tamaño de poro uniforme (entre 2-5 nm) adaptable según las condiciones de preparación, mayor área superficial en comparación con la sílice, y una

distribución regular de los sitios de inmovilización. Son preparadas mediante la adición de algún director de la estructura (plantilla), compuesto que luego es calcinado con el fin de retirarlo del material final. Las diferentes longitudes de cadena de los surfactantes adicionados ayudan a la generación del diámetro de poro deseado.

Bajo esta metodología se encuentran actualmente preparados varios tipos de sílices mesoestructuradas: FMS-16<sup>64</sup> (*Folded Sheet Materials*), MCM-41<sup>65</sup> (*Mobil Catalytic Material Number 41*) (hexagonal), MCM-48 (cúbica), MCM-50 (laminar), SBA-15<sup>66</sup> (*Santa Barbara Amorphous*) (estructura hexagonal bidimensional), MCFs<sup>67</sup> (*Mesostructured Cellular Foam*). Todas ellas se diferencian en el tamaño de poro y en la naturaleza de la plantilla utilizada para su preparación.

Otros materiales como: soportes materiales de carbono nanoestructurados<sup>68</sup>, nanotubos de carbono<sup>69</sup>, fullerenos<sup>70</sup>, grafenos<sup>71</sup>, nanopartículas metálicas<sup>72</sup>, entre otros, han emergido en los últimos años como útiles soportes para los NHC; sin embargo, hasta la fecha, han sido empleados con menor frecuencia.

Como ya se ha mencionado anteriormente la elección del material de soporte está directamente relacionada con la metodología de inmovilización. En el siguiente apartado se nombrarán aquellos soportes que más han sido empleados en función del tipo de metodología empleada para la inmovilización de NHC, con especial atención a aquellos antecedentes bibliográficos en que se emplean soportes inorgánicos.

#### 1.2.3.2 Metodologías de inmovilización

Las diferentes metodologías empleadas para la inmovilización están determinadas en gran medida por el tipo de interacción que se establece entre el sólido y el ligando y/o complejo a inmovilizar.

### Inmovilización vía interacciones covalentes

Esta estrategia incluye una reacción química entre el ligando y el soporte generando un enlace covalente y es una de las más empleadas en la inmovilización de complejos para catálisis heterogéneas.

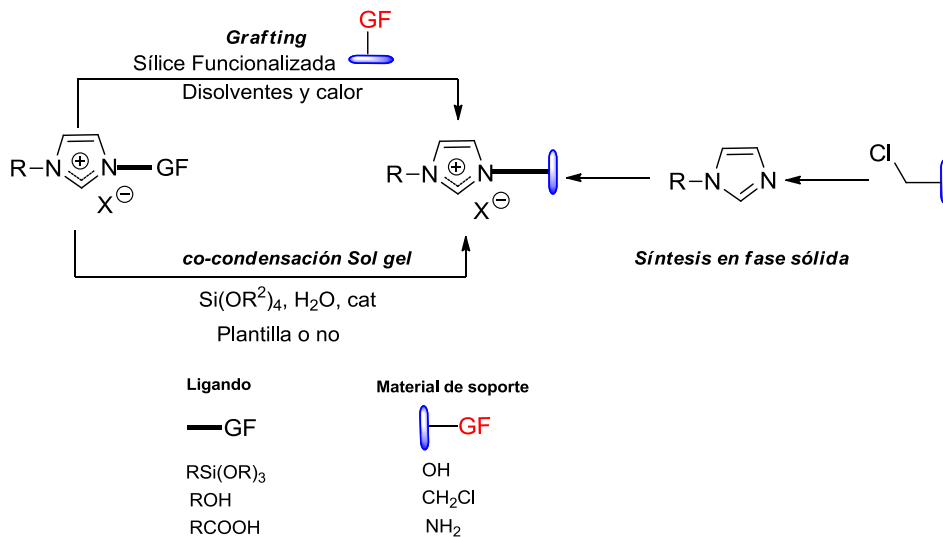
Esta estrategia es en sí más exigente que las otras, dado que a menudo supone más pasos de síntesis. Implica la modificación del ligando o NHC precursor e incluso de los materiales de soporte, dirigida a la obtención de grupos funcionales adecuados que permitan la heterogeneización y eviten interacciones no deseadas con otros posibles grupos presentes en el precursor y que puedan afectar el centro metálico.

Esta metodología asegura catalizadores más robustos, gracias a una unión directa, más fuerte, entre el soporte y el ligando y con ello menor probabilidad de *leaching* (o lixiviación) que cuando están presentes las interacciones más débiles.<sup>36</sup> Al comparar los precursores homogéneos con sus heterogeneizados, cuando se emplea este tipo de metodología no se suele ver afectada la esfera de coordinación del metal, lo que los hace muy similares en propiedades electrónicas y de reactividad química.<sup>57, 37</sup>

Como se refleja en la figura 1.11, esta metodología de inmovilización puede aplicarse de dos formas:

-enlazando el NHC preformado al soporte sólido, ya sea como precursor, ligando o complejo (método grafting) o mediante la inmovilización de una parte del NHC y continuando la síntesis con el soporte (“síntesis en fase sólida”)

-sintetizando directamente el soporte, utilizando precursores que contienen el ligando o el complejo como un auto soporte (proceso “sol-gel” para soportes inorgánicos y “polimerización” en el caso de orgánicos).



**Figura 1.11.** Metodologías de inmovilización mediante interacciones covalentes (el NHC puede ser un ligando como está representado en la figura o un complejo).

### Síntesis en fase sólida.

Esta metodología es aquella en la que la construcción del NHC es realizada directamente sobre el material de soporte, ya sea por cuaternización<sup>73</sup> o ciclación<sup>74</sup>, y en ella la inmovilización del ligando precursor ha sido realizada en base a interacciones covalentes.

En la literatura han sido reportados numerosos catalizadores NHC inmovilizados bajo esta metodología. El método utilizado suele ser la cuaternización de halogenuros de alquilo y el material de soporte más habitual son las resinas de Merrifield (poliestireno). Cabe destacar que, bajo esta ruta, al emplear polímeros como material de soporte, se ha reportado que hay una menor carga de catalizador con NHC más voluminosos principalmente por la facilidad que tiene el material de soporte de hincharse en el medio de la reacción.<sup>75</sup>

Si bien la resina de Merrifield ofrece mayores ventajas por su accesibilidad, dado que se encuentran disponibles ya funcionalizadas con halogenuros, la sílice también se ha empleado activamente como material de soporte para esta metodología, por ser también de fácil acceso y económica. Sin embargo, para obtener una adecuada inmovilización, se

requiere hacer un paso previo de prefuncionalización de la misma, por ejemplo, con cloruro de bencilo<sup>76</sup> o cloruros de alquilo.<sup>77</sup>

Además de estos dos materiales ampliamente utilizados para la inmovilización de los NHC mediante síntesis en fase sólida, otros materiales que requieren mayor esfuerzo sintético pero que también han sido descritos como soporte, son: fosfonatos de zirconio (ZrP),<sup>78</sup> MNPs (nanopartículas magnéticas),<sup>79</sup> Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,<sup>80</sup> carbón<sup>81</sup>, entre otros, todos ellos tienen en común que deben estar funcionalizados con cloruros de arilo o alquilo.

La principal ventaja que presenta el uso de esta metodología es la fácil separación de los productos sólidos del medio de reacción, pero presenta grandes dificultades en cuanto a que no se tiene certeza de que todas las moléculas de ligandos que se encuentran anclados tengan la misma estructura, dado que es difícil caracterizar cada paso de la síntesis. Esto conlleva que la carga del ligando puede no estar definida y se pueden presentar inconvenientes en cuanto a reacciones colaterales.

### Grafting

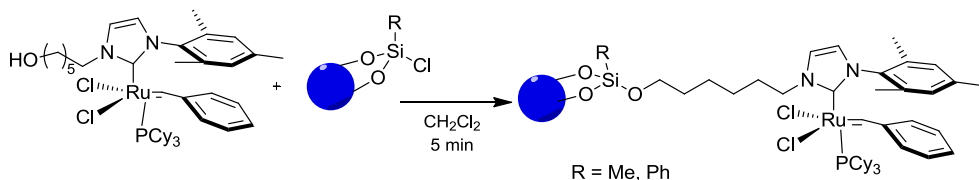
Es tal vez la metodología más utilizada para la inmovilización de ligandos o complejos. El proceso de “grafting” consiste en hacer reaccionar grupos funcionales presentes en el NHC con un material de soporte, el cual ha sido modificado en la superficie, formando enlaces covalentes fuertes. Esto se consigue frecuentemente haciendo reaccionar una mezcla del sólido y el ligando o complejo en un disolvente orgánico a temperaturas elevadas por algunas horas.

En esta estrategia el éxito de la inmovilización depende principalmente del tipo de grupo funcional presente en el ligando y del soporte seleccionado. Los grupos más empleados suelen ser los hidroxilos y los organosilanos, que pueden reaccionar fácilmente con los grupos superficiales de los materiales (modificados o no). Los derivados con hidroxilos ofrecen una reactividad variable con grupos tales como haloalquino, clorosilanos o cloruros de acilo presentes en la superficie de los materiales, experimentando diferentes

reacciones con ácidos, bases y agentes nucleofílicos. La formación de enlaces tipo éter y éster, por sustitución nucleofílica o acetilación, es la metodología más empleada.<sup>37</sup>

Para ello los materiales de soporte suelen ser resinas, soportes inorgánicos (sílice, zeolitas), o materiales a base de carbón, entre otros, siendo los más empleados las resinas tipo Merrifield<sup>82</sup> o sílices<sup>83</sup> generalmente modificadas para contener halógenos. Las primeras son comercialmente disponibles con grupos haloalquilo mientras que las sílices requieren un tratamiento previo para formar grupos halo-silanos.

Uno de los ejemplos más relevantes de este último soporte es la inmovilización del conocido catalizador de Grubs tipo I, a través del grafting entre sílica gel funcionalizada con clorosilanos y los grupos hidroxilos del NHC-Ru<sup>83</sup> (esquema 1.8). Sin embargo, este es uno de los pocos ejemplos que se encuentran inmovilizados por esta metodología, ya que la generación de enlaces tipo éter requiere largos tiempos de reacción y el uso de agentes de reacción fuertes como bases, lo que a su vez suele dar lugar a la descomposición del ligando o el complejo.



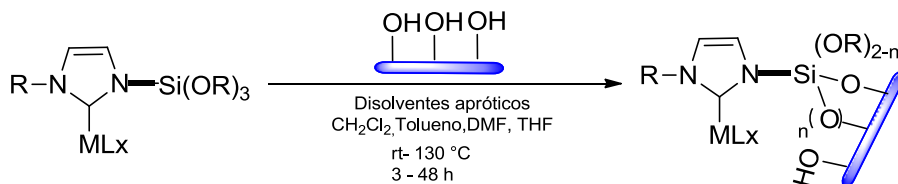
**Esquema 1.8.** Inmovilización compleja NHC-Ru de segunda generación

Con diferencia el grupo trialcoxisililo es la función más útil y empleada para esta metodología. En ella los NHC funcionalizados con trialcoxisilanos se inmovilizan al reaccionar con los grupos OH de la superficie de los materiales de soporte, dando lugar a la formación de fuertes enlaces Si-O.

El procedimiento implica suspender el material de soporte en un disolvente aprótico (generalmente tolueno) junto con el material a inmovilizar, en condiciones de reflujo,



durante 12 – 24 horas (Esquema 1.9). Los resultados demuestran que el empleo de pequeñas porciones de agua suele ser útil para facilitar la formación del enlace Si-O por condensación.<sup>84</sup>



**Esquema 1.9.** Inmovilización de un complejo funcionalizado con grupos trialcoxisilanos mediante el método de *grafting*

Más de 40 catalizadores NHC<sup>37</sup> han sido sintetizados bajo esta metodología, estando limitados los materiales utilizados para el soporte a aquellos que presentan hidroxilos en la superficie. Entre ellos se encuentran las sílices amorfas, sílices ordenadas como la MCM-41 o SBA-15, las nanopartículas de sílice y las zeolitas, y en menor medida materiales como alúmina, celulosa, o polioxometales entre otros.

No es fácil determinar qué tipo de sílice podría ser la mejor para este tipo de inmovilización. Sin embargo, sí se conoce que el tamaño de poro influye en el resultado de la actividad catalítica del catalizador obtenido.<sup>85</sup> Por otro lado, el tipo de orden en los poros del soporte también puede afectar incluso a la estereoselectividad de las reacciones, aunque sus efectos son contradictorios, ya que en ocasiones la actividad se ve mejorada en zeolitas y, en otras, en sílice amorfa.<sup>86</sup>

En general el *grafting* se ha convertido en una metodología muy utilizada para inmovilizar aquellos catalizadores basados en complejos NHC que han sido empleados con éxito en la fase homogénea. La inmovilización ha permitido mejorar el rendimiento de los mismos en cuanto a su recuperación, mientras que en otros casos se han observado selectividades completamente invertidas, lo que los ha hecho materiales interesantes. Sin embargo, también presenta algunos inconvenientes, como el poco control que se tiene de los centros reactivos, pues con esta metodología se favorece la reacción con los grupos de la

superficie de los materiales de soporte, y estos a su vez bloquean los pocos sitios internos, por lo que los materiales obtenidos no presentan homogeneidad catalítica.

### Metodología sol gel y polimerización

El método sol-gel<sup>87</sup> hace referencia a aquella metodología en la que el catalizador o ligando funcionalizado con grupos silanos es hidrolizado y condensado con varios alcoxisilanos, como TEOS (tetraetilortosilatos), generalmente en presencia de un agente que actúa como plantilla, dirigiendo la estructura del material, y que es eliminado por calcinación. Es un método similar a la polimerización, pero para soportes inorgánicos.

Esta metodología presenta mayor complejidad dado que cualquier modificación en el grupo sililado de los precursores afecta drásticamente a la actividad catalítica. Sin embargo, por esas mismas razones, es un método que da la posibilidad de modificar la longitud del espaciador y la densidad de los sitios activos, cambiando así las propiedades superficiales del sólido, como área y porosidad. Esto permite la formación de un material híbrido en el que se puede tener más controlada la distribución de las entidades catalíticas<sup>88</sup> a diferencia del método de “grafting”. No obstante, es una metodología que requiere un mayor esfuerzo en el diseño sintético, para controlar y optimizar cada sistema, pues cada modificación tiene una fuerte influencia en los resultados catalíticos.

En la bibliografía se encuentran varios ejemplos de precursores de tipo NHC inmovilizados por esta técnica,<sup>37</sup> para los cuales se evalúan las condiciones empleadas para formar el material y el efecto que tiene en la carga de ligando. La plantilla utilizada influye en el tamaño de poro y área superficial. Entre estos estudios podemos citar el desarrollado por Yang,<sup>89</sup> quien prepara precursores de NHC inmovilizado con TEOS a través del empleo de surfactantes y plantillas propias de sílice mesoporosa como la SBA-16, o también las sales de NHC preparadas por Pleixats<sup>90</sup> sobre MCM 41.

La inmovilización de los ligandos NHC funcionalizados con trialcóxidos silanos suele ser la que más se apoya en esta metodología, aunque también se encuentran ejemplos de la inmovilización de complejos metálicos preformados, como es el caso de NHC-Pd<sup>91</sup> o NHC-

Ru,<sup>92</sup> entre otros metales. Los resultados de estas investigaciones sugieren que inmovilizar los complejos metalados puede presentar inconvenientes por descomposición de los mismos durante la inmovilización.<sup>93</sup>

La polimerización es una técnica similar, que también está incluida en lo que se denomina “auto-ensamblaje”, ya que el material de soporte se forma durante la inmovilización, al igual que en el método sol-gel. Se suelen emplear dos estrategias, una en la que el precursor del NHC tiene grupos funcionales polimerizables,<sup>94</sup> y otra en la que se emplean materiales poliméricos altamente estructurados denominados COFs (*Covalent Organic Frameworks*).<sup>95</sup>

Los polímeros de tipo polialqueno han sido tal vez los más utilizados, sintetizados a través de reacciones de metátesis<sup>96</sup> por medio de procesos de homopolimerización, o sintetizados a través de la copolimerización de sales de imidazolio sustituidas con grupos vinilo.<sup>97</sup>

Las vías sintéticas en las cuales se encuentran la mayor cantidad de ejemplos para la inmovilización mediante formación de polímeros es la cuaternización de imidazolios con precursores de halogenuros multivalentes y la polimerización por acoplamiento cruzado. Bajo esta técnica cabe mencionar los estudios realizados por Li y colaboradores,<sup>98</sup> quienes sintetizaron una serie de polímeros orgánicos que soportan complejos de oro obtenidos por reacción de Sonogashira entre los NHC-Au y el correspondiente alquino multidentado. Este estudio permitió evaluar la modificación del tamaño de los poros del polímero dependiendo del cambio de cadena alquílica utilizada y la concentración del monómero, así como las modificaciones estructurales del material al sintetizar el polímero con ligandos NHC o complejos NHC.

Bajo esta metodología se han reportado otros materiales denominados polímeros de coordinación, los cuales están basados en conjuntos mono, bi y tridimensionales, a través de redes de polímeros como los MOF (*Metal-Organic-Frameworks*).<sup>99</sup> Estos son formados frecuentemente por ligandos ditópicos o politópicos y átomos de metal, por lo que los materiales obtenidos pueden tener los centros metálicos formando parte del soporte o en

los enlaces orgánicos. En general la polimerización es una metodología que ofrece la obtención de un nuevo material con microestructuras de alto interés, aunque requiere de diseños costosos. En ella juegan un papel fundamental la temperatura, la concentración, el tiempo y los disolventes empleados para lograr materiales altamente ordenados.

De redes de polímeros sencillos se ha pasado a otras más estructuradas, que emplean técnicas más específicas, como es el caso de la polimerización electroquímica (ECPS). Esta técnica se ha empleado para formar un catalizador polimérico basado en un tiofeno funcionalizado con NHC-Metal (oro, plata e iridio) y que ha sido aplicado a la obtención de materiales fotovoltaicos y sensores.<sup>100</sup>

Como resumen, se puede decir que esta metodología de polimerización aporta similares ventajas a la técnica de sol gel en cuanto a distribución de ligando y control de la densidad de carga.

#### Inmovilización vía interacciones no covalentes

Esta estrategia es menos usada para la heterogeneización de los NHC, aunque ha sido bastante utilizada para soportar otro tipo de complejos metálicos. Hace referencia a aquellos métodos en los que las interacciones generadas suelen ser de carácter más débil que las covalentes, como las interacciones electrostáticas, o los procesos de adsorción o encapsulación.

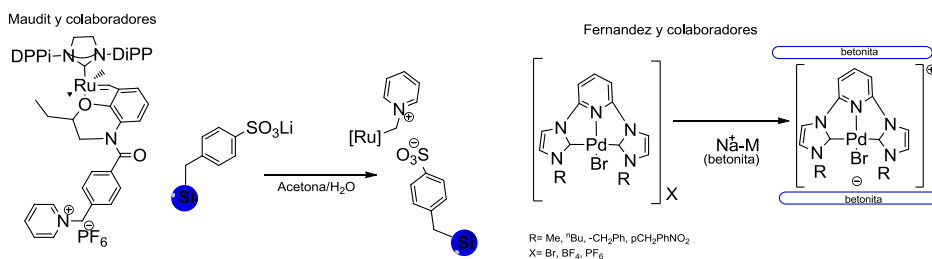
Son metodologías ampliamente utilizadas por su fácil aplicación,<sup>101</sup> e incluso en algunas no es necesario un diseño específico del ligando.

- Interacciones electrostáticas

La metodología basada en este tipo de interacciones implica el uso de un complejo cargado (catiónicamente o aniónicamente), que es suspendido en un determinado disolvente, para luego adicionar el material de soporte que debe estar cargado de forma opuesta al complejo. La inmovilización se consigue mediante una reacción de intercambio,<sup>101</sup> y se deben tener en cuenta distintas consideraciones:

- i) Dado que la carga suele estar localizada sobre el ligando, este debe estar correctamente funcionalizado mediante grupos como amonio ( $\text{NR}_4^+$ ), sulfonatos ( $\text{RSO}_3^-$ ), entre otros.<sup>102</sup>
- ii) Puede presentarse incompatibilidad con los disolventes.<sup>103</sup>
- iii) La ubicación del sitio con carga dentro del complejo es importante, puesto que puede no ser accesible en el momento de generar la interacción y con ello no dar lugar a la funcionalización.

La ventaja de esta metodología es que los ligandos pueden ser fácilmente caracterizables, aunque se generan catalizadores menos robustos, con interacciones ligando-soporte menos fuertes en comparación con las anteriores, basadas en la formación de enlaces covalentes. Aun así han encontrado aplicaciones significativas, como el catalizador de Ru inmovilizado por Maudit y colaboradores<sup>104</sup> vía interacciones electrostáticas con sílica sulfonada, y que ha sido empleado para metátesis en flujo continuo, y los complejos NHC-Pd descritos por Fernández y colaboradores<sup>105</sup> inmovilizados por interacciones electrostáticas entre el NHC de paladio catiónico y la arcilla de bentonita, y también por puentes de hidrogeno entre el NHC de Pd catiónico y los grupos hidroxilo de la superficie de la arcilla montmorillonita (MK-10), este último con mejores resultados en cuanto a recuperación (Esquema 1.10)



**Esquema 1.10.** Síntesis de NHC-Ru y NHC-Pd inmovilizado vía interacciones electrostáticas.

## Adsorción

Este tipo de metodología hace referencia a un tipo de interacción entre los ligandos/complejo en el interior de los materiales de soporte, generando interacciones débiles de tipo van der Waals, interacciones más fuertes como los puentes de hidrógeno,<sup>106</sup> interacciones hidrofóbicas y/o interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . El tipo de interacción depende de las especies implicadas en el proceso.

Los materiales basados en la primera de las interacciones (van der Waals ) suelen presentar problemas de lixiviación, por lo que son las menos recomendadas. Los puentes de hidrógeno suelen presentarse entre los grupos funcionales polares de los ligandos y los grupos hidroxilo del soporte.<sup>107</sup> Así mismo, interacciones hidrofóbicas entre el tipo de material empleado y el ligando también se han observado en la inmovilización mediante esta técnica, por ejemplo, cuando se usan las sílices protegidas con grupos trialcóxisililo.<sup>108</sup>

En cuanto a las interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , se dan entre sistemas poliaromáticos y superficies carbonadas. En este caso las fuerzas de interacción dependen principalmente del tamaño del anillo. Mediante estas interacciones se ha inmovilizado una serie de NHC de Ru<sup>109</sup> y Pd<sup>110</sup>, entre otros. Es de destacar que durante las reacciones catalíticas que han utilizado estos materiales se ha encontrado que factores como la polaridad del disolvente y la temperatura son primordiales para controlar la lixiviación del metal.<sup>111</sup>

Una de las técnicas que también se basa en la adsorción es la SLPC (catalizadores de fase líquida), que consiste en la inmovilización superficial sobre el material de soporte de una película líquida que contiene el complejo metálico disuelto,<sup>112</sup> de tal forma que actúa como un material homogéneo. Bajo esta estrategia se han inmovilizado complejos NHC-Ni y catalizadores de tipo Grubbs.<sup>113</sup>

### Encapsulación

La encapsulación es una de las metodologías que menos se ha empleado para inmovilizar NHC y consiste en encapsular dentro de los poros del material del soporte el ligando o complejo homogéneo. Dos estrategias han sido desarrolladas para esta metodología:

- i) el catalizador es sintetizado dentro del material.
- ii) se construye el soporte alrededor del catalizador.

Los materiales obtenidos mediante esta metodología suelen presentar fuertes problemas de lixiviación, dado que el tamaño de poro de la matriz y del catalizador debe ser adecuado para cada caso. Por ello, los materiales más utilizados suelen ser las sílices mesoporosas y las zeolitas. La técnica más empleada bajo esta metodología es la que se conoce como *“ship in a bottle approach”* que consiste generalmente en introducir un catión metálico primero por intercambio iónico, y luego se introduce el ligando, dando lugar al complejo inmovilizado.<sup>114</sup>

Para finalizar, también se debe hacer referencia a otras interacciones que pueden ser útiles en la inmovilización de NHC, como la interacción entre compuestos fluorados y perfluorados via F-F.<sup>115</sup>

### **1.3. Consideraciones generales acerca de la catálisis con complejos de oro.**

Hasta hace pocas décadas los catalizadores basados en oro habían recibido escasa atención debido al alto coste del metal y a su baja reactividad.<sup>116</sup> Aunque se conocían algunas especies catalíticas activas, no presentaban ventajas frente a otros metales. Un catalizador de oro inmovilizado en alúmina, empleado por Bond y colaboradores en 1973<sup>117</sup> para la hidrogenación catalítica de olefinas, contribuyó a destacar la importancia y las ventajas que presenta el oro sobre otros metales.

Investigaciones posteriores permitieron evaluar experimentalmente la actividad de los complejos de oro en catálisis,<sup>118</sup> despertando un amplio interés en la comunidad científica

hacia el estudio de sus propiedades químicas y catalíticas. Todo ello ha permitido el desarrollo de sistemas catalíticos muy útiles en diferentes transformaciones, lo que se ha reflejado no solo en el crecimiento exponencial de la bibliografía<sup>119</sup> sino también en su uso a nivel industrial.<sup>120</sup>

Como veremos más adelante, los complejos de oro se han convertido en herramientas útiles a nivel sintético en química orgánica debido a que las reacciones catalizadas por este metal pueden transcurrir en condiciones relativamente suaves, sin necesidad de excluir el oxígeno o la humedad y con elevada tolerancia hacia un gran número de grupos funcionales. La elevada acidez  $\pi$  del centro metálico en el complejo y su alta capacidad para estabilizar intermedios catiónicos, proporcionan una reactividad que ha sido explotada para catalizar transformaciones que implican la formación de enlaces C-C, y C-heteroátomo.<sup>121</sup>

Así pues, los complejos de oro que habían sido poco empleados a nivel industrial se han convertido en una alternativa atractiva porque presentan mayor resistencia a la desactivación frente a sus homólogos de paladio, rodio y platino.<sup>122</sup> Al mismo tiempo, para ciertas reacciones, los catalizadores de oro muestran mayor actividad y selectividad cuando se comparan con estos metales, incluso bajo condiciones más suaves.<sup>123</sup>

Por otro lado, la elevada actividad catalítica que presentan los complejos de oro permite que puedan ser utilizados en cantidades extremadamente pequeñas, lo que los hace muy útiles si se tienen en cuenta el impacto medioambiental y criterios de economía atómica. Además, cabe resaltar que el oro es un metal más abundante en comparación al Pt y Pd, que son los metales más utilizados en la industria, pues la producción de Au es casi 14 veces más alta que la del paladio.<sup>124</sup>

Los trabajos realizados por Hutchings demostraron experimentalmente la actividad catalítica del oro en la hidroclicación de acetileno,<sup>125</sup> reemplazando al  $\text{HgCl}_2$  que hasta ese momento había sido empleado para dicha transformación, y permitieron años más adelante el desarrollo y comercialización de un catalizador de oro heterogéneo para ser utilizado en este proceso y que es útil a nivel industrial.<sup>126</sup> Otras transformaciones



emplean catalizadores de oro de manera activa en la industria, entre las que destacan la síntesis de acetato de vinilo<sup>127</sup> y la esterificación oxidativa de metacroleína.<sup>128</sup>

A pesar que, como se ha visto, los catalizadores heterogéneos de oro han tenido buena acogida en la industria, no ocurre lo mismo con los complejos de oro en catálisis homogénea, pues su uso a nivel industrial tiene factores limitantes tales como el alto costo del metal, la durabilidad del catalizador en condiciones operativas, la necesidad de recuperarlos mediante proceso engorrosos, la pérdida de catalizador original y la viabilidad de métodos de preparación del catalizador.<sup>129</sup> Debido a ello, es mínimo o prácticamente nulo el uso de catalizadores de oro homogéneo a nivel industrial.

Teniendo en cuenta lo anterior, puede ser de gran interés la inmovilización de complejos de oro, lo que permitiría que puedan ser usados en procesos a nivel industrial con la misma efectividad que los complejos de oro homogéneos, pudiendo mejorar en algunos casos las transformaciones que son desarrolladas por otros metales. Las ventajas podrían derivarse del desarrollo de nuevos procesos que impliquen el uso de mejores materiales de partida, o bien que ofrezcan mejor selectividad a los procedimientos. Ello requiere la producción de catalizadores que sean altamente activos con bajos niveles de carga de oro, robustos y selectivos.

Antes de abordar los catalizadores heterogéneos de oro que se encuentran reportados en la literatura se describirán brevemente las principales propiedades y características de los complejos de oro, especialmente con ligandos de tipo NHC, ya que los complejos homogéneos pueden servir como base para comparar la efectividad de los complejos heterogeneizados.

### **1.3.1. Aspectos básicos de la actividad catalítica de los complejos de oro**

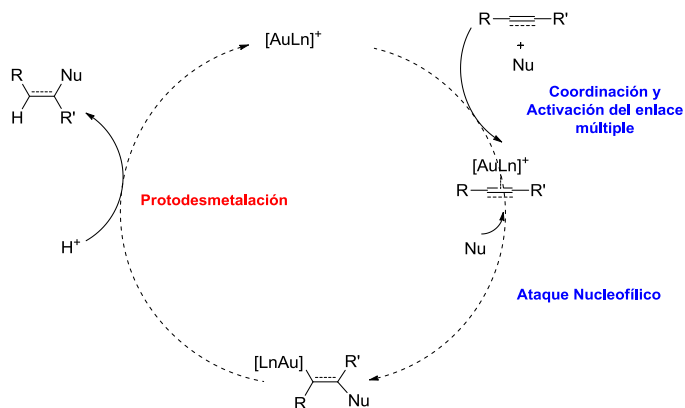
La mayoría de las transformaciones en las que participan los complejos de oro se basan en la capacidad que tiene este metal para activar enlaces múltiples C-C, al actuar como ácido de Lewis blando y carbofílico, permitiendo así la formación de enlaces C-C, C-O, C-N y C-S por ataque nucleofílico.<sup>130</sup> Estas reacciones pueden ser catalizadas por especies de Au(I) y

Au(III), sin bien las sales de Au(III) han sido menos utilizadas probablemente debido a su bajo potencial de reducción, lo que limita su uso.<sup>131</sup>

Los complejos catiónicos de Au(I) se caracterizan por ser catalizadores eficientes para esta activación de múltiples enlaces debido a varias razones:

- 1) En estos complejos los orbitales vacíos de más baja energía corresponden a los orbitales 6s, que son por tanto responsables de su acidez.
- 2) La contracción de estos orbitales 6s genera orbitales LUMO de más baja energía, convirtiéndolos en especies con una elevada capacidad para actuar como ácidos de Lewis.
- 3) Las especies catiónicas de Au(I) son cationes de gran tamaño y difusos, de modo que puede esperarse que las interacciones con nucleófilos sean predominantemente de tipo orbital, más que de carácter electrostático.
- 4) Son complejos compatibles con un gran número de grupos funcionales, debido a su menor acidez de tipo n.<sup>132</sup>

Así pues, el modelo de reactividad de las especies catalíticas de Au (I) se basa en la activación electrofílica de enlaces múltiples debido a la elevada acidez  $\pi$  de estos complejos, relacionada con la baja energía del orbital LUMO. Además, los complejos de Au (I) se caracterizan por presentar una baja capacidad de retrodonación<sup>133</sup> reforzando así la capacidad para activar enlaces múltiples de forma electrofílica. Por ello, en los complejos [Au-sistemas  $\pi$ ] la componente  $\sigma$  es la de mayor contribución al enlace, siendo muy inferior la contribución tipo  $\pi$ . De este modo, como resultado del ataque por un nucleófilo, se produce la transferencia neta de densidad de carga desde los sistemas  $\pi$  al centro metálico, formando la especie organoaurada. La adición posterior de un electrófilo, generalmente un hidrógeno, conocida como protodesmetalación, lleva a que se libere el fragmento orgánico y a la recuperación de la especie catalítica de Au(I). (Figura 1.12).

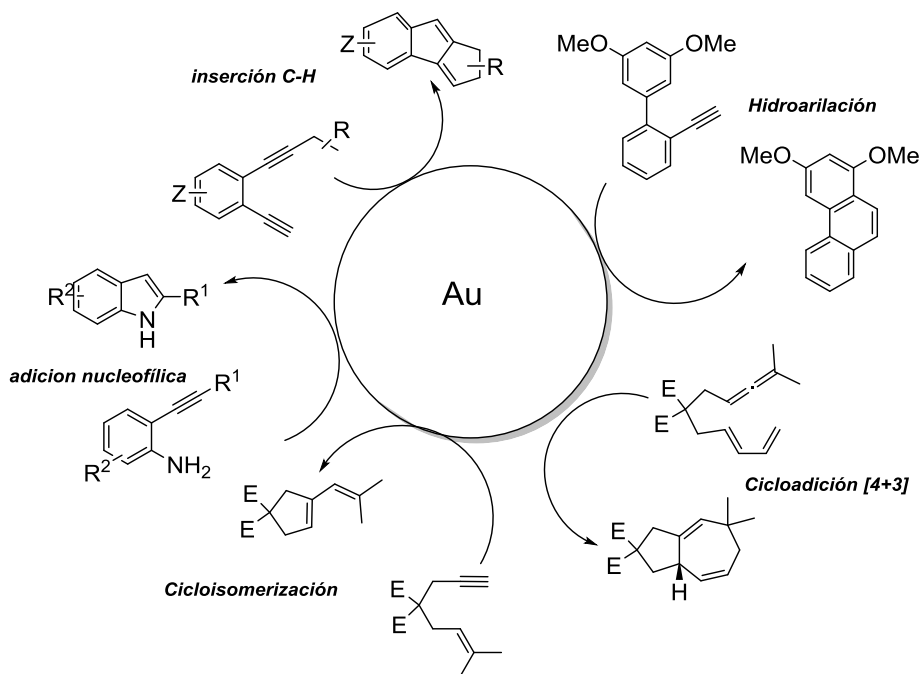


**Figura 1.12.** Esquema indicativo del ciclo catalítico general para las reacciones catalizadas por complejos de Au (I).

Cuando se comparan las reacciones catalizadas por oro frente a otros metales, hay ciertos factores relativos al mecanismo de reacción de los complejos de oro que deben ser destacados:

- 1) Las especies organoauradas resultantes del ataque nucleófilo no suelen sufrir procesos de β-eliminación.
- 2) La baja repulsión de los electrones en los orbitales difusos 5d proporciona complejos de oro de baja nucleofilia y poco propensos a experimentar adiciones oxidantes.
- 3) Los orbitales 5d difusos de diferentes átomos de oro pueden interactuar electrostáticamente mediante fuerzas de dispersión de London, lo que promueve la formación de enlaces Au-Au a distancias de alrededor de 3Å.<sup>134</sup> Esta tendencia a formar enlaces Au-Au se conoce como aurofilia.
- 4) El estado de oxidación del metal no cambia en el transcurso de la reacción. Por ello los complejos de oro por sí mismos no suelen participar en ciclos de oxidación-reducción, reactividad característica de los metales de transición tardíos. Además, la relativa estabilidad redox de las especies de oro permite una fácil manipulación de los complejos sin la necesidad de excluir el oxígeno en las reacciones en las que participan.
- 5) El fragmento LAu+ es considerado no tóxico.

No obstante, la superioridad del oro para inducir la activación  $\pi$  de enlaces múltiples no es el único factor responsable de su actividad y efectividad, sino también la buena compatibilidad de los grupos funcionales, que hace que sean complejos altamente activos y eficaces para facilitar muchas transformaciones orgánicas.<sup>135</sup> Su eficiencia ha sido puesta de manifiesto en reacciones de alcoxilación,<sup>136</sup> hidroaminación,<sup>137</sup> y adición de diferentes heteronucleófilos<sup>138</sup> a sistemas insaturados de alquinos, alquenos, alenos y dienos. Además, la introducción de nucleófilos carbonados ha permitido el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C, que incluyen reacciones de hidroarilación,<sup>139</sup> cicloadición,<sup>140</sup> cicloisomerización,<sup>141</sup> etc. (Figura 1.13)



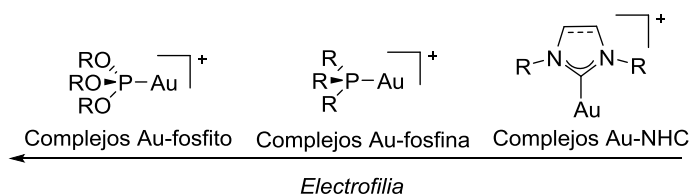
**Figura 1.13.** Principales reacciones catalizadas por complejos de oro.

### 1.3.2. Los carbenos N-Heterocíclicos en complejos de Au (I).

Las propiedades de los complejos de oro pueden ajustarse estéricamente o electrónicamente variando los ligandos enlazados al metal, lo que puede alterar la reactividad o selectividad del sistema catalítico. En este contexto los ligandos de oro que más se han empleado son los basados en fósforo y los carbenos N-heterocíclicos. Los primeros catalizadores basados en oro contenían fosfinas y fosfitos, siendo los ligandos más estudiados y que proporcionaron en su momento transformaciones muy útiles tanto a nivel sintético como para determinar los mecanismos de reacción.

Por otro lado, los carbenos N-Heterocíclicos (NHC), como se ha mencionado anteriormente, han representado uno de los descubrimientos más importantes de los últimos años en el campo de la catálisis por su aplicación como ligandos para metales,<sup>142</sup> desplazando a las fosfinas y dando como resultado la formación de una nueva familia de complejos de oro-carbeno<sup>143</sup> capaces de realizar numerosas transformaciones.<sup>144</sup>

Cabe recordar que este tipo de ligandos, en comparación con las fosfinas y fosfitos, poseen un carácter  $\sigma$ -dador superior, formando complejos de oro de menor electrofilia,<sup>145</sup> además de poseer un perfil estérico que permite la estabilización del centro metálico (Figura 1.14). El empleo de carbenos NHC como ligandos proporciona complejos de Au(I) más robustos, térmicamente más estables y que mejoran considerablemente la actividad catalítica en distintas transformaciones.



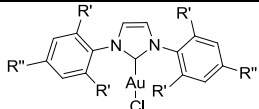
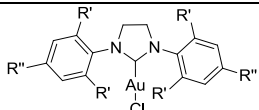
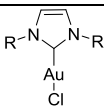
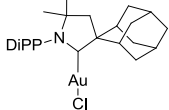
**Figura 1.14.** Esquema comparativo de complejos de Au (I) con L = NHC, fosfina, fosfito.

En cuanto al perfil estérico, ya hemos comentado que existe un parámetro útil para evaluar el efecto de los ligandos en la esfera de coordinación del metal denominado el

volumen enterrado (% $V_{bur}$ ). Este parámetro ha sido estimado para una serie de complejos de oro con una amplia variedad de ligandos y puede utilizarse para comparar el impedimento estérico generado al modificar el ligando empleado.<sup>146</sup> En la tabla 1.1 se recogen algunos ejemplos, incluyendo complejos que han sido muy utilizados en catálisis.

De los datos que se muestran en la tabla 1.1 puede deducirse que la introducción de diferentes sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno del anillo de imidazolio conduce a variaciones significativas en el % $V_{bur}$ . Este parámetro, también aplicable a carbenos de tipo CAAC (CicloAlquilAminoCarbenos) muestra el elevado impedimento estérico que este tipo de ligandos puede ejercer sobre la esfera de coordinación del oro.

**Tabla 1.1** % $V_{bur}$  calculado para diferentes ligandos NHC en complejos de Au(I).

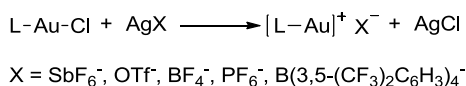
Complejos N-heterocíclico	Carbena	Sustituyentes	% $V_{bur}$
	IPr	R' = iPr; R'' = H	44.5
	IMes	R' = R'' = Me	36.5
	SIPr	R' = iPr; R'' = H	47.0
	SIMes	R' = R'' = Me	36.9
	IAd	R = Adamantilo	35.4
	IDM	R = Metilo	26.3
	CAAC	DiPP = 2,6-diiisopropilfenil	48.5

No obstante, no solo los factores electrónicos y estéricos de los NHC influyen en la reactividad de los complejos, ya que en ocasiones se observa la coordinación al centro metálico de aditivos, disolventes, nucleófilos, o incluso productos<sup>147</sup> con los cuales deben competir los enlaces múltiples de los sustratos. Por ello, resulta considerablemente complejo predecir o incluso explicar el efecto de los ligandos sobre una determinada

transformación, pues muchos factores pueden alterar la eficacia de los sistemas catalíticos.

Dado que los complejos de Au(I) poseen bajo índice de coordinación, para generar especies catiónicas con suficiente reactividad catalítica resulta necesario abstraer uno de los ligandos de la esfera de coordinación del oro en las especies neutras del tipo  $[Au(L)]X$ , donde L es un ligando neutro (en este caso el carbeno) y X es un ligando aniónico.

La estrategia utilizada más frecuentemente para la generación de especies catiónicas de Au(I) a partir de complejos  $[Au(L)]X$  (X = haluro) se basa en la abstracción del haluro *in situ* mediante el empleo de sales de plata<sup>148</sup> con un contraión débilmente coordinante (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11.** Generación de especies catiónicas mediante abstracción del ligando haluro en el complejo de Au (I) que puede considerarse como precatalizador.

Las especies catiónicas así generadas, aunque todas no pueden ser aisladas, son relativamente estables en disolución. La naturaleza del contraión en la sal de plata también resulta de gran importancia, influyendo en algunos casos sobre la eficacia<sup>149</sup> o selectividad<sup>150</sup> del proceso catalítico.

La primera transformación que se recoge en la bibliografía sobre el uso de los NHC de Au (I) en catálisis homogénea hace referencia a la adición de agua al 3-hexino en presencia de un ácido de Lewis como co-catalizador.<sup>151</sup> Años más tarde, se describió la síntesis y caracterización estructural de una serie de complejos NHC de Au (I) y sus aplicaciones en reacciones de funcionalización de alcanos con excelentes resultados,<sup>152</sup> lo que sirvió de base para abrir la gran expansión del uso de catalizadores de oro con ligandos de tipo NHC.

### **1.3.3 Complejos de oro soportados**

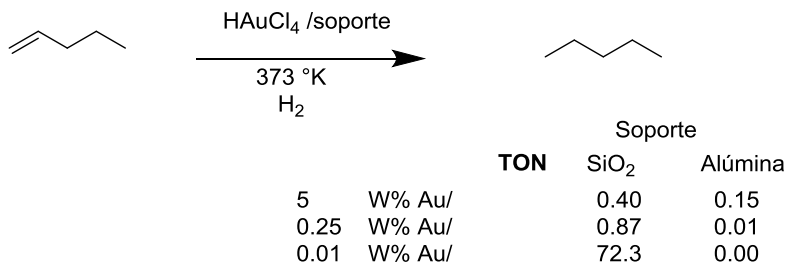
Como para otros metales, la catálisis homogénea ha sido el campo en que más se ha explotado el uso de los complejos NHC de oro desde que se conocen las múltiples ventajas de estos complejos metálicos, pero también existe un notable interés en aplicar el éxito de los ligandos NHC en complejos de oro a la catálisis heterogénea,<sup>153</sup> dada la gran importancia que supone el empleo de catalizadores heterogéneos<sup>37</sup> en industria. Inmovilizar los complejos de oro homogéneos permitiría combinar las ventajas que presentan las reacciones llevadas a cabo con complejos de oro homogéneos, en comparación con otros metales, con la reutilización y el reciclado, ofreciendo mejoras a nivel medioambiental y en cuanto a su potencial aplicación a procesos de flujo continuo.

Como se ha comentado previamente, las primeras investigaciones llevadas a cabo con especies de oro hacen referencia a complejos suspendidos en soportes heterogéneos dirigidos a la oxidación selectiva de hidrocarburos y las hidrocloraciones de acetileno,<sup>154</sup> lo que generó un importante impacto en el campo industrial por las mejoras que supone el empleo de los catalizadores de oro en estas transformaciones. Sin embargo, ha sido menor el número de investigaciones en este campo en comparación a las llevadas a cabo con complejos homogéneos.

En las últimas décadas ha aumentado notablemente el interés en los catalizadores de oro heterogeneizados, si bien la mayoría de estudios se han enfocado hacia nanopartículas de oro dispersas en óxidos metálicos y polímeros orgánicos.<sup>155</sup>

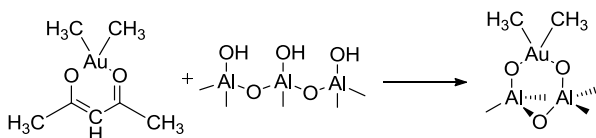
Los primeros estudios realizados en reacciones de hidrogenación, llevadas a cabo con especies de oro dispersas en soportes como sílice y alúmina, mostraron la excelente actividad catalítica de estos materiales con baja carga de metal, así como la influencia de los soportes en la transformación.<sup>156</sup> (Esquema 1.12) Estudios posteriores han servido de base para el valorar la influencia de los soportes en la actividad catalítica del oro.<sup>157</sup>





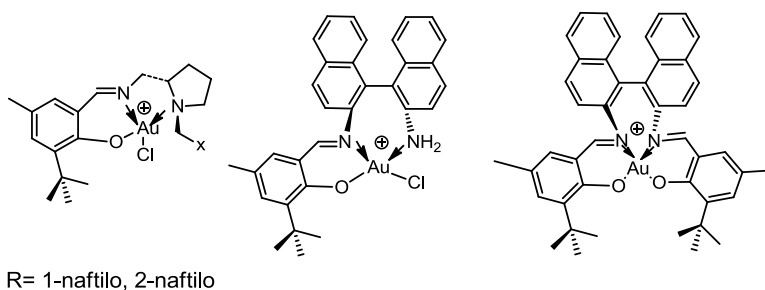
**Esquema 1.12.** Hidrogenación de n-penteno con oro soportado

En relación con este objetivo de emplear el oro como catalizador heterogéneo, se debe destacar el trabajo realizado por Guzman y Gate, quienes publicaron por primera vez un complejo “portador de oro”  $[Au(CH_3)_2(C_5H_7O_2)]$ , que durante la heterogenización en alúmina, MgO y otros materiales, pudo adsorberse en la superficie formando especies de Au(III), Au(I), Au(0). Los mismos autores lograron caracterizar el material inmovilizado demostrando que principalmente se forman especies Au(III) en forma de clusters (Esquema 1.13). En la reacción de hidrogenación de etileno, los mismos autores evaluaron la estabilidad de estas especies, los sitios activos en el material y los tratamientos que pueden influir en los proceso de anclaje para la formación de especies mononucleares de oro (Au-Au número de coordinación = 0), ó clusters de oro (Au-Au número de coordinación >1). Así mismo encontraron que entre el material de soporte y las especies catalíticamente activas y que se encuentran dispersadas existe una interacción mediante puentes de hidrógeno. También estudiaron la descomposición térmica de los catalizadores. Estos resultados permitieron conocer mejor los factores que influyen en el proceso de heterogeneización, ya sea en el anclaje, en el pretratamiento de los materiales de soporte o en la propia reacción.<sup>158,159</sup>



**Esquema. 1.13** Ejemplo de complejo de oro inmovilizado por Gates.<sup>159</sup>

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, Corma y colaboradores prepararon una serie de complejos de Au(III) empleando bases de Schiff como ligandos neutros<sup>160</sup> (figura 1.15) y los utilizaron en reacciones de hidrogenación,<sup>161</sup> así como en homoacoplamiento de ácidos borónicos arílicos, hidrosililación e hidroaminación,<sup>162</sup> entre otras.



**Figura 1.15.** Estructuras de los complejos de Au (III) con bases de Schiff como ligandos.

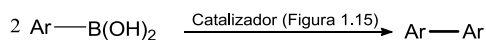
En estas investigaciones los ligandos fueron anclados a distintos materiales de soporte como ITQ-2, MCM-41 y la sílice convencional. La actividad de estos complejos inmovilizados fue comparada entre sí y con sus homólogos homogéneos, encontrando que el material de soporte aporta menos degradación del complejo en el medio de reacción, evidenciándose una mayor actividad en comparación al homogéneo. Este hecho se atribuyó por un lado a la menor solubilidad de los catalizadores heterogéneos y por otro lado a la dispersión de los centros activos en el soporte, lo que ayuda a la disminución de la degradación del mismo. Por ejemplo, en reacciones de hidrogenación de distintas olefinas se obtienen conversiones del 100% y enantioselectividades de cerca del 76% en tan solo 15 min.

La elección del soporte en términos de polaridad y acidez puede influir en los resultados. Así, cuando se emplearon los catalizadores inmovilizados en soportes capaces de donar protones como la MCM-41, encontraron un aumento considerable en los valores de TOF = 11244 h<sup>-1</sup> en comparación a los ensayos realizados con los catalizadores homogéneos y

aquellos ligandos soportados en zeolitas.<sup>163</sup> Además, estos catalizadores heterogéneos fueron reutilizados por 6 veces sin pérdida de actividad y también podían ser conservados durante más de 6 meses manteniendo su actividad.

En 2007, el grupo de Corma<sup>164</sup> utilizó este tipo de complejos de Au(III) inmovilizados en MCM-41 para reacciones de hidrosililación, demostrando buena actividad y quimioselectividad. Estos complejos de Au(III) son capaces de realizar hasta 3 ciclos catalíticos manteniendo inalterada la cantidad de metal presente en el material de partida, dato comprobado por un estudio completo de la lixiviación de los metales en el medio de reacción.

Paralelamente, este tipo de complejos de Au (III) con bases de Schiff, tanto homogéneos como heterogéneos, se han utilizado con excelentes resultados en diferentes reacciones de acoplamiento C-C, entre las que destaca el homoacoplamiento selectivo de ácidos borónicos arílicos.<sup>161</sup> (Esquema 1.14)

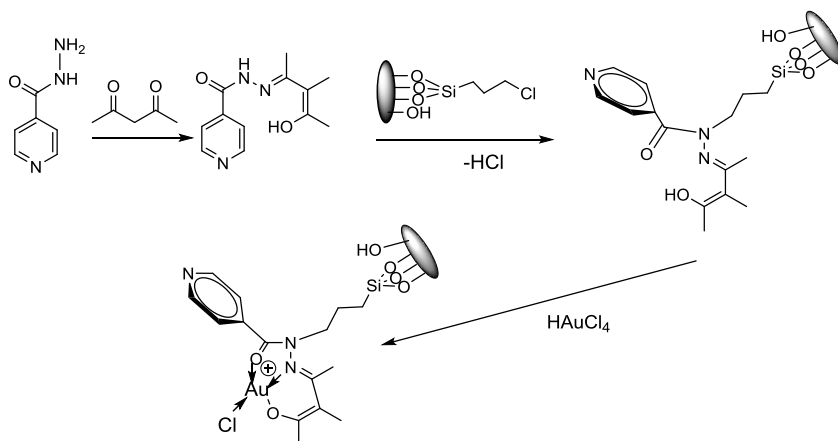


**Esquema 1.14.** Complejos inmovilizados derivados de Bases de Schiff catalizan el homoacoplamiento de ácidos borónicos arílicos. (Adaptado de 161)

Esta reacción también fue empleada para evaluar la actividad catalítica de complejos de Au(III) inmovilizados en nuevos soportes a base de CeO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (denominados nanocristales), en reacciones llevadas a cabo con HAuCl<sub>4</sub>. Estos materiales son capaces de estabilizar las especies de Au(III), que son las que se encuentran en forma activa, y que han sido también empleadas para la oxidación de CO.<sup>161</sup>

Parida<sup>165</sup> también inmovilizó complejos de bases de Schiff en MCM-41 modificadas, demostrando un mejor anclaje en los poros del material (Esquema 1.15). Este catalizador fue ensayado en la reacción de acoplamiento de Suzuki entre X-Ph (X = Br, I) y ácidos arilborónicos, obteniendo rendimientos de moderados a excelentes con buena

selectividad. También realizó un estudio de recuperación y reutilización, separando el catalizador por filtración, y observando que no ocurre transformación alguna cuando se evalúa la actividad del filtrado con una nueva reacción. Este resultado fue atribuido a la poca o nula pérdida de metal, siendo el catalizador activo durante 4 ciclos de reacción con similar actividad.

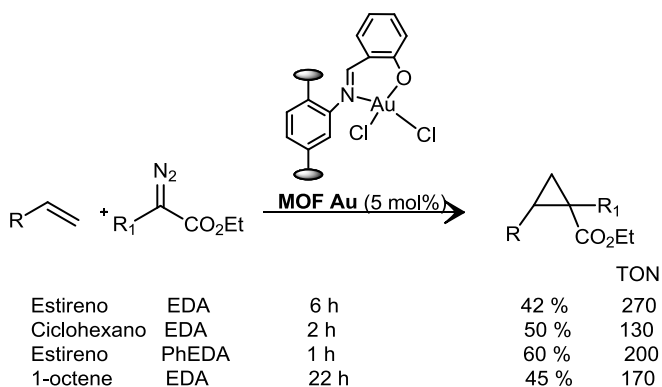


**Esquema 1.15.** Síntesis de las bases de Schiff inmovilizadas en MCM-41, reportado por Parida y colaboradores. Modificado de 165

Otro de los materiales que recibieron en su época gran acogida para ser empleados como soporte de ligandos tipo bases de Schiff son los MOFs. Los primeros intentos fueron realizados por Corma y colaboradores,<sup>166</sup> quienes tan solo realizaron una dispersión de oro sobre este material. Estos ensayos sirvieron de base para suponer que podría ser una solución intermedia entre catalizadores homogéneos y heterogéneos. Sin embargo, el problema en el uso de estos materiales estuvo en que el metal forma parte del catalizador y de la estructura del soporte, lo que evidenció limitaciones en la catálisis debido a las interacciones con los reactivos.

Corma<sup>167</sup> también hizo uso de estos catalizadores inmovilizados en MOFs para llevar a cabo reacciones de ciclopropanación de alquenos con diazoacetatos de etilo, tanto con

oro como con cobre. Se obtuvieron en este caso conversiones moderadas para el caso del oro y excelentes para el cobre, lo que les permitió desarrollar un protocolo barato, reutilizable y fácilmente recuperable para este tipo de reacciones con este material híbrido (esquema 1.16).



TON: calculado Como mmol sustrato convertido/ mmol catalizador

### Esquema 1.16. Ciclopropanación de alquenos con un catalizador de Au (III) inmovilizado en MOFs

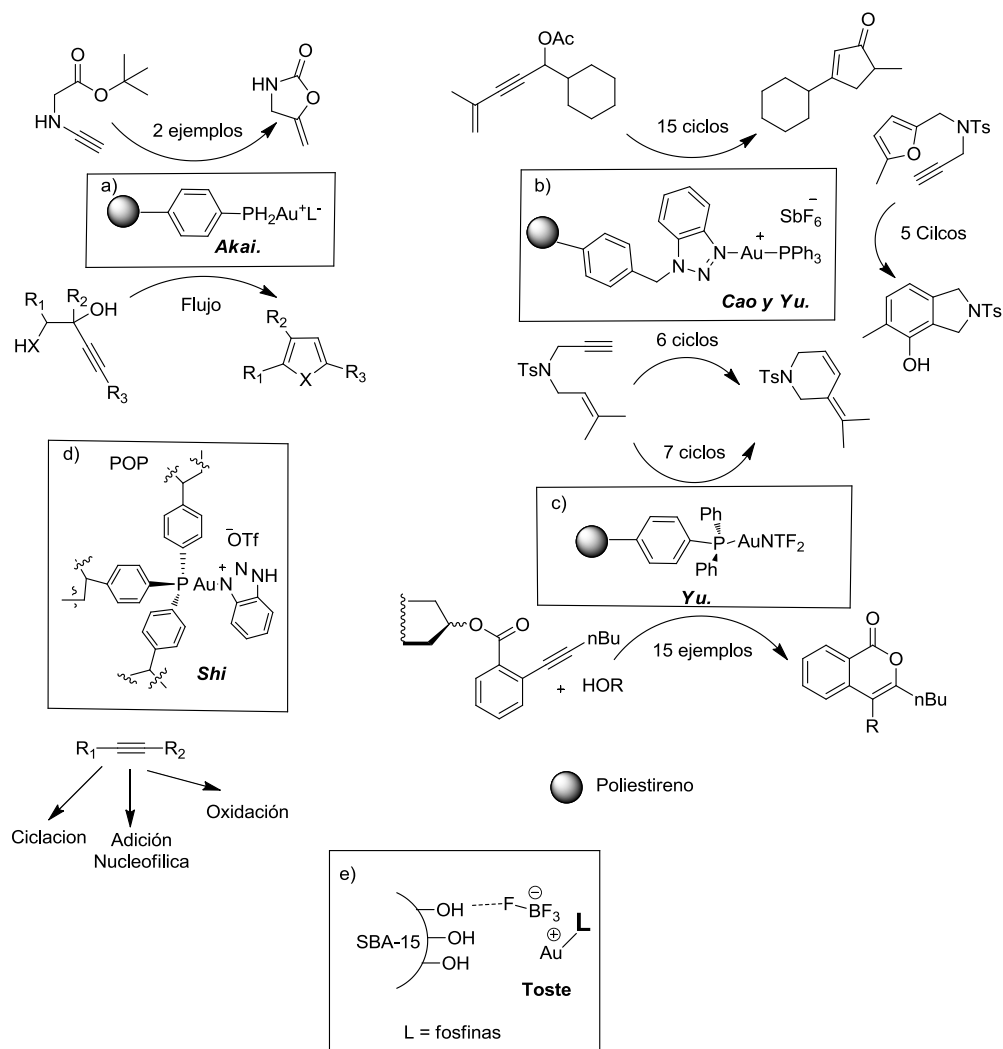
Al igual que en los complejos homogéneos, un cambio en la estructura del ligando puede permitir la obtención de catalizadores de oro más efectivos. Esto ha llevado a que en los catalizadores heterogéneos de oro también se haya explorado el uso de otros ligandos que ofrezcan ventajas en cuanto a una eficaz inmovilización y que permita realizar una comparación con sus homólogos homogéneos. Ya se ha comentado previamente que entre los ligandos de oro más destacados se encuentran los de tipo fosfina y los de tipo NHC, que han sido inmovilizados en distintos soportes.

En cuanto a complejos de Au(I), Akai y colaboradores describieron en 2011 la síntesis del primer catalizador de oro (I) catiónico inmovilizado en poliestireno.<sup>168</sup> (Figura 1.16 a.) Este catalizador demostró ser eficaz en la activación de triples enlaces para formar furanos y pirroles, fue altamente reutilizable y pudo ser empleado en un sistema de reacción en

flujo para la síntesis de furanos a mayor escala. Es de resaltar que en este trabajo no se reporta una caracterización del catalizador formado, tan solo se estima la carga de catalizador en 0.81 mmol de Au por gramo de material obtenido.

Paralelamente a este trabajo Cao y Yu realizaron la síntesis de un complejo derivado de benzotriazol que igualmente estaba inmovilizado en poliestireno<sup>169</sup> (figura 1.16b). El material obtenido fue caracterizado por difracción de rayos X y la carga de oro reportada por absorción atómica fue de 0.79 %. La actividad catalítica y de reciclaje de este nuevo complejo fue evaluada en tres tipos de reacciones de alquinos: la reacción de ciclación de eninos, el reordenamiento de alquiniulfuranos y la transformación de acetatos de eninilo en ciclopentanonas. También fue evaluada la morfología del material utilizado y la pérdida de metal en cada reacción, encontrándose que en las tres reacciones analizadas el catalizador pudo ser reutilizado, aunque evidenciando una significativa pérdida de actividad entre cada ciclo de reacción, que se asoció a la lixiviación del metal.

Los mismos investigadores, con el fin de intentar corregir el problema asociado a la lixiviación, realizaron con posterioridad un cambio en el soporte, empleando poliestireno con trifenilfosfina, que consideran más robusto, de mayor resistencia mecánica y disponible en el mercado (figura 1.16c).<sup>170</sup> El material inmovilizado es similar al reportado previamente por Akai, pero en esta ocasión Yu sí que detalla una profunda caracterización del material. Por medio de espectroscopía de dispersión de energía (EDS) demostró que el ligando de la fosfina está unido fuertemente al oro y esto impide la lixiviación del metal. El material fue útil para promover la ciclación del 1,6-enino y la glicosilación de orto-hexinilbenzoato de glicosilo, con rendimientos altos y reproducibles. Además, el catalizador fue reutilizado satisfactoriamente sin pérdida de actividad.



**Figura 1.16.** Catalizadores Au (I) con ligandos tipo fosfina y/o triazol inmovilizados.

Más recientemente, en 2017, Shi y colaboradores<sup>171</sup> han descrito el uso de un polímero orgánico poroso (POP) para inmovilizar complejos de oro basado en benzotriazol (figura 1.16d). Los autores consideran que este soporte estabilizará mejor al metal, pues en sus primeros ensayos encontraron que al emplear como soporte polímeros de trifetilfosfina

se observaba la formación de nanopartículas de oro cuando el material fue ensayado en la hidratación de fenilacetileno. Lo interesante de este trabajo es que, basados en la necesidad de crear una mayor estabilidad del complejo catiónico, se promueve la activación del complejo a través del empleo de ácido trifílico (HOTf), sin la necesidad de emplear sales de plata que había sido el procedimiento empleado hasta el momento. La reactividad de este catalizador fue probada en la hidratación de fenilacetileno y en reacciones de hidroboración, entre otras reacciones, demostrando tener una actividad incluso mayor a la de su homólogo homogéneo, probablemente asociado a la mayor estabilidad del complejo en el material de soporte. En cuanto a la capacidad de reciclaje del material, los autores describen que el catalizador ha sido reutilizado en 7 ciclos de reacción, si bien sugieren que es necesario reactivar el catalizador con una nueva carga de HOTf.

Toste y colaboradores<sup>172</sup> inspirados en los trabajos referentes a catalizadores de rodio adsorbidos en sílice mesoporosa a través de puentes de hidrógeno con el contraión, han realizado la heterogeneización de una serie de complejos de fosfina de Au (I) adsorbidos en sílice SBA-15. (Figura 1.16 e) El material obtenido es uno de los pocos catalizadores en los que este método de heterogeneización resulta favorable comparado con sus homólogos homogéneos, pues conduce a una mejora en la regio y enantioselectividad en reacciones de lactonización y evidencia una excelente recuperación y reutilización.

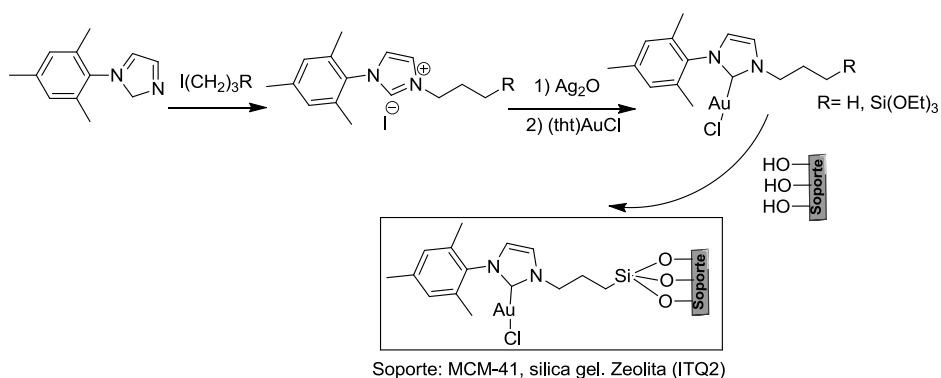
Por otro lado, cuando se analizan los complejos del tipo Au(I)-NHC inmovilizados, se encuentra que la sílice ha sido el soporte más empleado hasta la fecha.<sup>173</sup>

Hace poco más de una década Corma y colaboradores reportaron el primer complejo NHC de oro inmovilizado en sílice (amorfa y MCM-41) y zeolita,<sup>173d</sup> como una alternativa al uso de ligandos de tipo fosfina, proporcionando complejos con mayor actividad y estabilidad. Cuando se estudió la reacción de hidrogenación catalítica con estos tres materiales de nuevo se encontró que los complejos inmovilizados presentan mayor TOF que sus análogos homogéneos e incluso que las fosfinas, y que el material de soporte ayuda a



incrementar el rendimiento por la capacidad de aumentar la presión de hidrógeno en el medio de reacción.

La síntesis del NHC asimétrico fue realizada por cuaternización, transmetalación a partir de complejos de plata e inmovilización por medio de enlaces covalentes, que aseguran una menor pérdida de catalizador en el transcurso de la reacción (esquema 1.17). El catalizador obtenido pudo ser caracterizado antes de ser inmovilizado, con lo cual se tiene la plena certeza que los complejos inmovilizados están totalmente metalados. Este aspecto es un valor añadido frente a los catalizadores sintetizados hasta ese momento que eran metalados tras ser inmovilizados y su descripción era acompañada de una mínima, e incluso nula, caracterización del material.



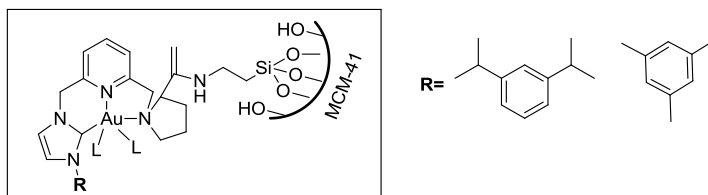
**Esquema 1.17.** Inmovilización del primer complejo NHC-Au(I)

Este mismo catalizador fue también empleado en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki y Sonogashira, comparando su actividad con catalizadores de paladio igualmente inmovilizados. Se obtuvieron excelentes resultados, sin pérdida apreciable de metal.<sup>174</sup> Así mismo fue también utilizado para la reacción de hidrotiolación de alquinos y olefinas deficientes de electrones, comparando sus resultados con otros catalizadores inmovilizados de tipo bases de Schiff. Los autores encontraron que los catalizadores de tipo NHC son más activos y que, al igual que en los otros ensayos, son fácilmente recuperables. No se observa una pérdida apreciable de metal ni cambio en la estructura

del material, lo cual fue determinado a través del análisis de los filtrados por ICP y de las imágenes TEM realizadas al catalizador antes y después de su uso.<sup>175</sup>

La fácil síntesis de este complejo Au(I)-NHC inmovilizado, así como las ventajas que ofrece frente al uso de otros complejos abrió la puerta hacia la formación de una nueva familia de complejos de carbenos de oro inmovilizados.

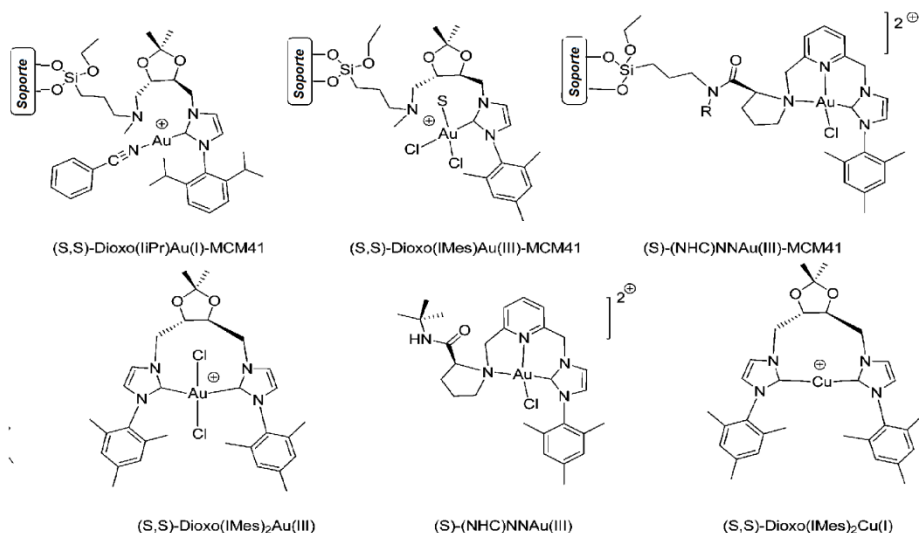
El mismo grupo llevó a cabo la síntesis de distintos complejos con ligandos NHC tridentados de tipo CNN-pinza, inmovilizados covalentemente sobre sílice MCM-41<sup>176</sup> a través de un grupo alcoxisilano libre (figura 1.17). Estos catalizadores son también robustos, con cargas que van desde 0.06 a 0.09 mmol de Au /g de material. En estos trabajos se demuestra que la heterogeneización puede ser o no ventajosa desde el punto de vista de la actividad y la enantioselectividad. Estos complejos fueron de nuevo evaluados en la reacción de hidrogenación de alquenos, demostrando que, aunque son capaces de llevar a conversión completa al producto de partida, son menos activos que sus homólogos homogéneos, aunque son más enantioselectivos y la actividad se mantiene hasta por lo menos el cuarto ciclo de reacción.



**Figura 1.17.** Ligandos NHC de tipo CNN- tipo pinza tridentados, inmovilizados en sílice MCM-41

Basados en los anteriores catalizadores, en 2012<sup>173a</sup> reportaron la síntesis de una serie de nuevos complejos de oro inmovilizados en sílice MCM-41 (figura 1.18). Estos complejos fueron empleados como catalizadores para la síntesis de propargilaminas a través del acoplamiento en un solo paso de aminas, aldehídos y alquinos, y se obtuvieron rendimientos superiores al 97%. Los resultados evidenciaron que es necesaria una carga

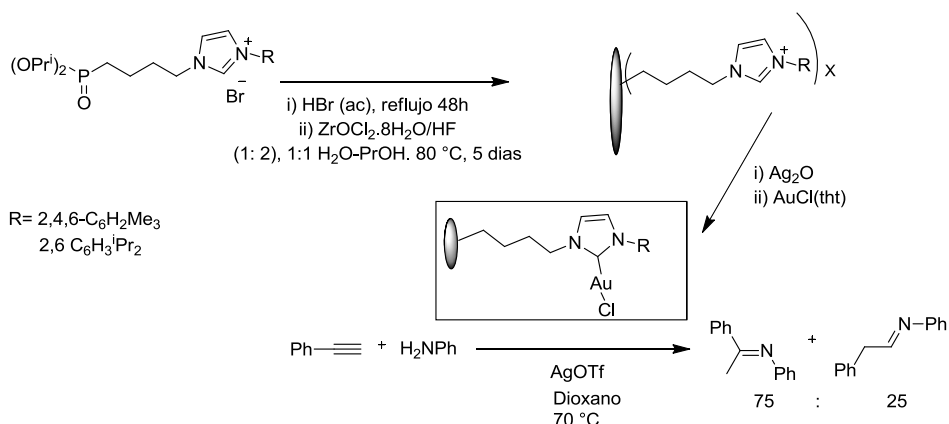
pequeña para llevar a cabo la reacción, si bien existe una pérdida de actividad en cada ciclo de reacción y en ninguno de los complejos sintetizados la actividad catalítica supera a la de su homólogo homogéneo.



**Figura 1.18.** Catalizadores de tipo NHC inmovilizados en sílice. Modificado de 173.

Con base en estos trabajos Bobadilla y colaboradores<sup>177</sup> sintetizaron dos líquidos iónicos modificados con grupos alcoxisililo (ILs) y los inmovilizaron sobre sílice mesoporosa MCM-41. El ligando fue metalado con AuCl<sub>3</sub> y disperso sobre ese material inorgánico, con el fin de catalizar la síntesis de propargilaminas en un solo paso. La caracterización del material evidencia la existencia de AuCl<sub>3</sub>-NHC-MCM-41 y AuCl<sub>3</sub>-MCM-41, por lo que no existe una única especie en el medio de reacción. En este trabajo los investigadores demuestran que la actividad catalítica del material empleado es mayor a la reportada cuando se usan catalizadores homogéneos. Sin embargo, en los sucesivos ciclos de reacción se observa una notable pérdida de actividad, asociada a que existe una alta lixiviación del oro en el medio de reacción y a la formación de posibles hidroxocomplejos anclados, evidenciado por RAMAN.

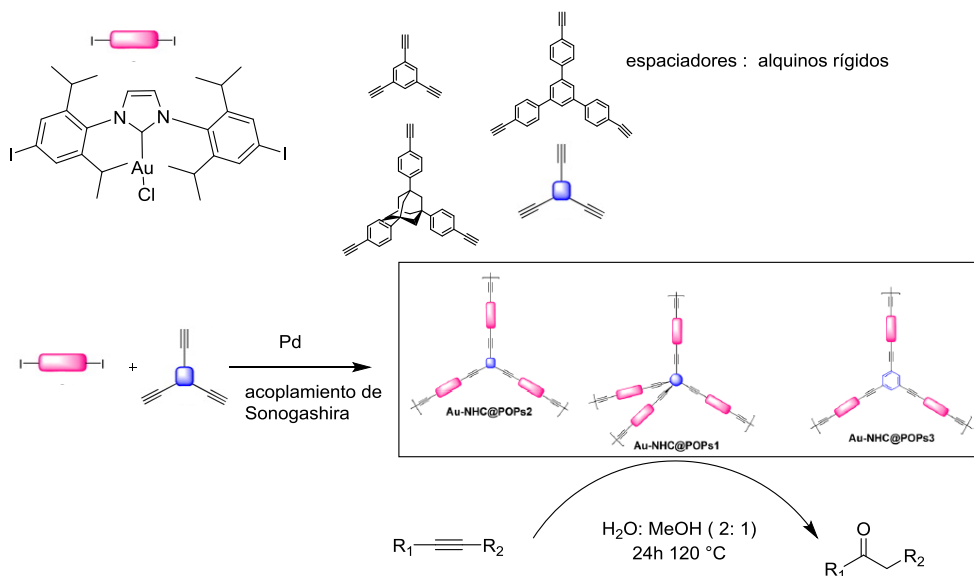
El fosfonato de zirconio ha sido otro material utilizado para inmovilizar NHC de oro (I) y otros metales.<sup>178</sup> La preparación de este material requirió altas temperaturas y tiempos de reacción bastante largos. Los complejos se obtuvieron mediante transmetalación a partir de complejos de plata, obteniendo un material con una carga de metal entre 0.4 y 0.12 mmol /g. En lo que concierne al Au(I), el catalizador fue probado en la reacción de hidroaminación, encontrándose que, aunque es un catalizador activo, el rendimiento en producto no superó el 40% (esquema 1.18). Además, los autores reportan que en el curso de la transformación el material comienza a tomar color morado, lo que está asociado frecuentemente a la formación de partículas de oro cero y probablemente sea la causa de la menor actividad obtenida.



**Esquema 1.18.** Síntesis y actividad catalítica de NHC-Au (I) inmovilizado en fosfonatos de  $\alpha$ -Zirconio.

Otro de los materiales empleados como soporte ha sido el polímero poroso preparado por  $Li^{98}$  a partir de monómeros de alquinos con diferentes longitudes, lo que permitió ajustar el tamaño de poro (figura 1.19). A través de una reacción de Sonogashira catalizada por Pd se acoplaron los complejos NHC-Au (I) basados en ligandos de tipo IPr simétricos funcionalizados con iodo. Los materiales obtenidos, resultaron ser activos para la hidratación de alquinos en presencia de  $AgSbF_6$  y una mezcla de metanol/agua a 120°C. El catalizador pudo ser recuperado por centrifugación y reutilizado 5 veces más sin pérdida

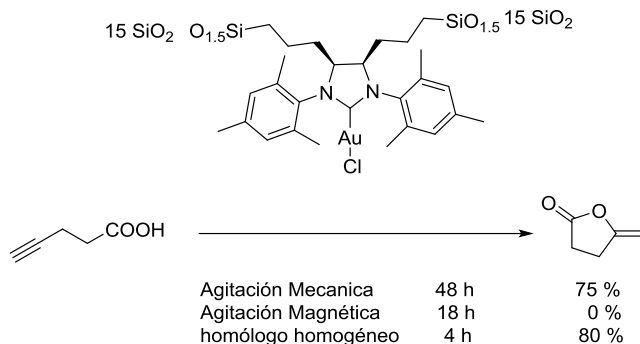
evidente de carga de metal. El escalado de la reacción no pudo llevarse a cabo, pues con el empleo de 3 mmoles de fenilacetileno no se obtuvo más que un 30 % de acetofenona.



**Figura 1.19.** Au-NHC@Polímero orgánico poroso. Modificado de 98

Recientemente Pleixats y colaboradores<sup>179</sup> han inmovilizado un complejo (NHC)-AuCl bis-sililado por el proceso de sol-gel a partir de tetraetilortosilicato. De nuevo se emplea para la síntesis del material la ruta que involucra primero la formación y caracterización del complejo metalado, seguido de la inmovilización, lo que permite obtener materiales mejor caracterizados. El material obtenido es utilizado para catalizar la transposición de ésteres alílicos y en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos a lactonas enólicas, empleando mezclas de reacción bifásicas. En este trabajo se evalúa el empleo de microondas en el proceso de la reacción y cómo puede influir el tipo de la agitación en el transcurso de las reacciones. En el caso de la formación de las lactonas, por ejemplo, con el empleo de la agitación de tipo vibromecánica se observa producto después de 48 horas, mientras que con la agitación magnética no se observa producto alguno, y sí una degradación del

material. Cabe destacar que este catalizador inmovilizado resulta ser menos activo con gran diferencia frente a su homólogo homogéneo. (Esquema 1.19)



**Esquema 1.19.** Empleo del catalizador NHC-Au(I) sintetizado por Pleixats e inmovilizado por sol gel en la formación de lactonas

## 1.4 Reciclaje de los catalizadores inmovilizados

Hasta hace pocas décadas las distintas estrategias desarrolladas sobre la recuperación de los catalizadores han sido realizadas en procesos en “batch”.<sup>36</sup> En estos casos se suelen observar algunos problemas relacionados con la desactivación que se observa entre ciclos de reacción. En ocasiones esta desactivación se ha asociado a oxidaciones o hidrólisis de las especies catalíticamente lábiles, así como a la degradación mecánica de los catalizadores. Con el fin de suplir estas desventajas surgió la idea de integrar la catálisis heterogénea con la química en flujo continuo.

### 1.4.1 Aplicaciones de los complejos inmovilizados en flujo continuo

El uso de la tecnología del flujo continuo ha despertado en los últimos años un gran interés especialmente en la síntesis de productos químicos de alto valor, como los compuestos conocidos como APIs (ingredientes farmacéuticos activos) así como en la síntesis de productos naturales.<sup>180</sup>

Entre las ventajas que supone el uso de la química realizada en flujo frente a la química en batch<sup>181</sup> podemos citar las siguientes:

- la mejora en la transferencia de masa y de calor
- el control preciso sobre el tiempo de residencia de los reactivos
- el aislamiento de reacciones sensibles al aire y a la humedad
- el manejo adecuado de los disolventes.

El hecho de que permite controlar y supervisar con mayor facilidad parámetros tales como la temperatura, la presión, el flujo y el tiempo, se traduce en una notable mejora en términos de seguridad, economía atómica, diseños eficientes, reproducibilidad y fiabilidad en los procesos.<sup>182</sup>

Por ello, desde hace más de una década se ha comenzado a implementar esta técnica en investigación, en la industria y especialmente en academia.<sup>183</sup> Sin embargo, con excepción de la petroquímica, en la industria es una técnica todavía poco utilizada. El primer ejemplo del uso de esta tecnología a nivel industrial se llevó a cabo en una planta piloto por la compañía Novartis quienes realizaron la síntesis de hemifumarato a través de un proceso completamente automatizado en flujo continuo, reduciendo casi a la sexta parte el tiempo requerido en la producción del principio activo (300 horas en batch frente a 48 horas en flujo) lo que representa una mayor eficiencia y mejora la sostenibilidad.<sup>184</sup>

Para hacer estos procesos más eficientes la química en flujo se apoya en otras técnicas, entre las que se incluyen la irradiación por microondas, la inmovilización de reactivos o catalizadores, la fotoquímica, la electroquímica, impresiones en 3D, la tecnología de los reactores,.. así como combinaciones de las mismas que generan un notable aumento en el rendimiento de los procesos.<sup>185</sup>

Kobayashi y colaboradores<sup>186</sup> sugieren que los sistemas en flujo reportados en la literatura hasta el momento se pueden dividir en 4 tipos (Figura 1.20):

- En el tipo I los reactivos A y B son pasados a través de una columna donde se lleva a cabo la transformación. Al final se obtendrá la mezcla de productos sin separar.
- El tipo II requiere que uno de los reactivos (B) se encuentre soportado en un sólido y depositado en el reactor. El sustrato (A) es pasado a través del reactor y si la transformación es satisfactoria al final se obtendrá únicamente el producto esperado. En este caso se requiere un cambio de la columna, pues el sustrato (B) se habría consumido.
- En el tipo III se hace uso de la catálisis con complejos homogéneos, de tal forma que el catalizador fluye a través del reactor junto con los reactivos A y B. En este sistema, si la reacción es llevada a buen término, al final será necesario un procedimiento que implique la separación de los productos, el catalizador y los productos secundarios.
- Por último, en el tipo IV, el catalizador es quien se encuentra depositado en el reactor y los reactivos (A+B) pasan a través de él, para que se pueda realizar la transformación. Bajo esta técnica al final de la reacción, en teoría, no será necesario separar el catalizador de los productos finales y además el catalizador inmovilizado no necesariamente deberá ser sacado del reactor, con lo cual podría ser utilizado en una nueva transformación (Figura 1.20).

Tanto en el tipo I como II no se requiere el uso de catalizadores. Sin embargo, según los criterios establecidos por la química sostenible, los procesos en los que se hace uso de catalizadores son más adecuados, puesto que su uso determina un ahorro notable de energía y una reducción de residuos. Por lo tanto, desde esta perspectiva, el uso de las reacciones en flujo de tipo III y IV serían las más interesantes. El último tipo (IV) supone una importante ventaja en lo referente a la mínima contaminación de los productos finales y la fácil reutilización del catalizador, representando más ventajas medioambientales y de economía atómica. Por ello, la catálisis heterogénea es considerada el mejor método para el empleo de la química en flujo continuo.<sup>187</sup>



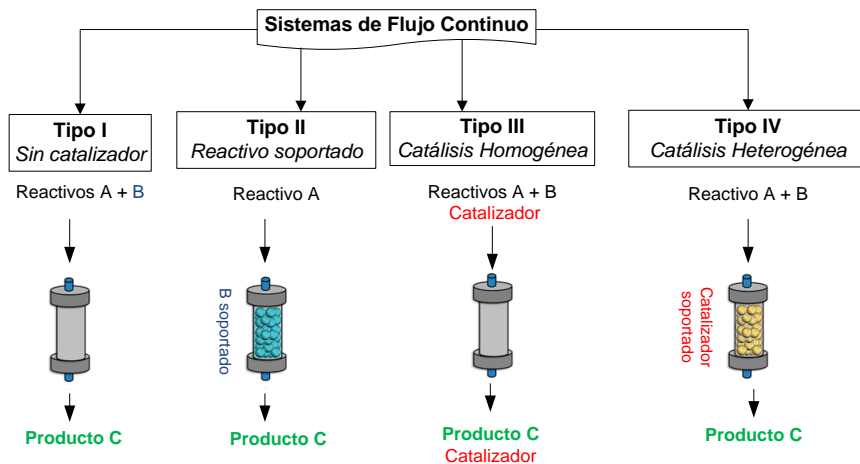


Figura 1.20 Tipos de sistema de flujo continuo sugeridos por Kobayashi.<sup>186</sup>

Así, la combinación de la catálisis heterogénea con la tecnología en flujo se ha convertido en una nueva herramienta cada vez más estudiada por su potencial aplicación en la síntesis de compuestos de alto valor.

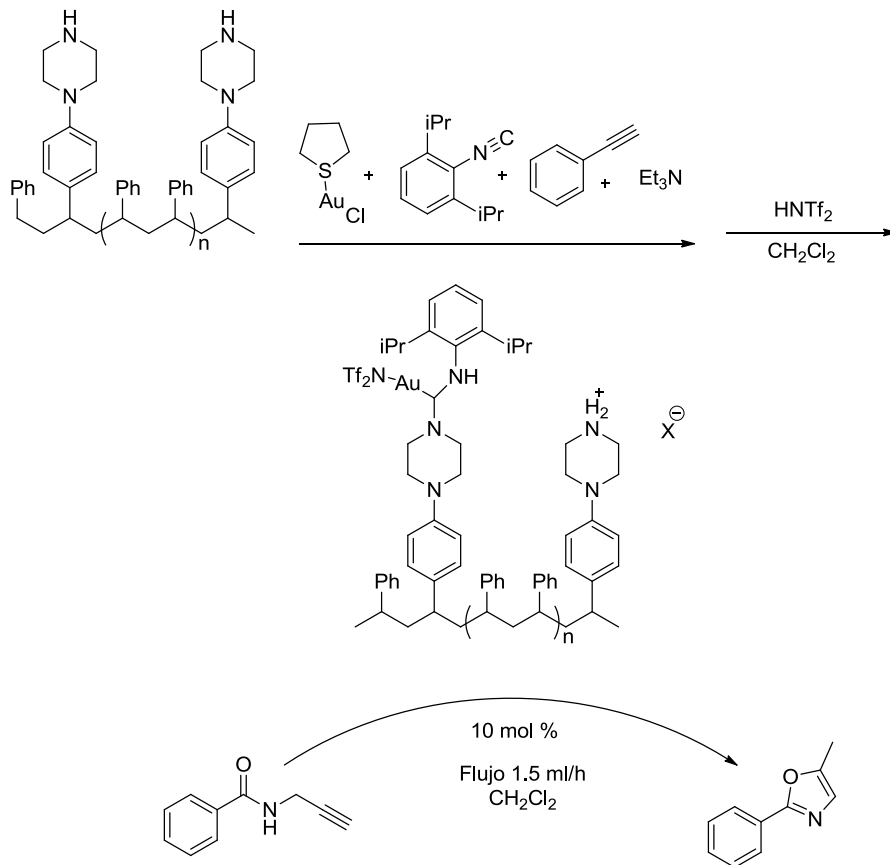
Los catalizadores que han sido empleados hasta la fecha incluyen el Pd y Rh, generalmente dispersos en soportes como carbono, y se han utilizado desde reactores sofisticados hasta reactores improvisados en laboratorios que emplean columnas de HPLC.<sup>182d</sup>

Las hidrogenaciones son las reacciones que más se han estudiado en la combinación de estas dos técnicas, empleando reactores como el H-Cube (un sistema para generar hidrógeno in situ) con catalizadores de tipo Pd/C, Pt/C, catalizador de Pearlman, Rh/C, Ni Raney o Co Raney.<sup>188</sup> Otros catalizadores inmovilizados en sílice han sido empleados en flujo en reacciones de tipo Suzuki, Heck, Sonogashira o acoplamiento de Kumada–Corriu.<sup>187c</sup> La transferencia de carbenos es otra reacción que ha sido estudiada a través de un sistema en flujo con óptimos resultados, utilizando catalizadores de cobre inmovilizados.<sup>189</sup>

Según nuestro conocimiento la mayoría de ligandos NHC inmovilizados han sido empleados en procesos en batch, que incluyen técnicas de reutilización del catalizador a través de simple filtración, sedimentación, o centrifugación. En algunas investigaciones, cuando el soporte empleado ha sido de tipo magnético como  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  o el caso de nanopartículas, los catalizadores pudieron ser recuperados a través de atracción magnética.<sup>190</sup> Sin embargo el número de catalizadores de tipo NHC que se ha empleado en flujo ha sido menor, a pesar de que se han obtenido excelentes resultados con complejos de Cu,<sup>191</sup> Ru,<sup>192</sup> y, en especial, los complejos de Pd, utilizados principalmente en reacciones de acoplamiento.<sup>193</sup>

En lo que respecta a complejos de oro utilizados en flujo, la mayoría de estudios han ido enfocados a la dispersión de oro metálico sobre carbono. Uno de los escasos ejemplos reportados sobre el uso de complejos catiónicos de oro (I) heterogeneizados en condiciones de flujo es el catalizador de tipo fosfina inmovilizado en poliestireno reportado por Akai, que ha sido comentado previamente.<sup>168</sup> En concreto, ha sido aplicado a la obtención de 4-metil-2-feniletilfurano haciendo pasar el sustrato de partida a una velocidad de flujo de 1mL/min a través de una columna de vidrio en la que se encuentra empacutado el catalizador, lo que representa un TOF de  $36 \text{ h}^{-1}$ . Aunque se supera el resultado conseguido en batch, no puede decirse que se trate de un gran resultado.

Un trabajo más reciente y directamente relacionado con complejos de Au con ligandos NHC es el realizado por Bokhoven,<sup>194</sup> en el que reporta la síntesis de un carbeno de oro acíclico haciendo reaccionar isocianuro coordinado al oro con un poliestireno funcionalizado con piperazina. El catalizador obtenido es utilizado para la síntesis de oxazoles a partir de propargilamida en flujo continuo (Esquema 1.20).



Esquema 1.20. Síntesis y actividad catalítica de NHC acíclico de oro, bajo flujo continuo.

---

## 1.5 Bibliografia

- <sup>1</sup> a) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91. b) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, S. P. Nolan, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH&Co KGaA, Weinheim, **2006**. c) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature*. **2014**, *510*, 485.
- <sup>2</sup> a) Dumas, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1835**, *58*, 28. b) Kirmse, W. *Carbene Chemistry*; Academic Press, Inc., New York. **1964**.
- <sup>3</sup> Geuther, A.; Herrmann, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *95*, 211.
- <sup>4</sup> Doering, W.E.; Hoffmann, A. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162.
- <sup>5</sup> Fischer, E.O.; Maasböl. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 580.
- <sup>6</sup> a) Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42. b) Wanzlick, H.W.; Schönherr, H.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141.
- <sup>7</sup> a) Lappert, M.F. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 185. b) Çetinkaya, B.; Hitchcock, P.B.; Lappert, M.F.; Saw, D.B.; Spyropoulos, K.; Warhurst, N.J.W. *J. Org. Chem.* **1993**, *459*, 311. c) Cetinkaya, B.; Hitchcock, P.B.; Kucukbay, H.; Lappert, M.F. Al-Juaid, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *481*, 89.
- <sup>8</sup> Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- <sup>9</sup> Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.
- <sup>10</sup> Arduengo, A. J.,g III; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5020.
- <sup>11</sup> Benac, B. L.; Burgess, E. M.; Arduengo, A. J., III *Org. Synth.* **1986**, *64*, 92.
- <sup>12</sup> a) Arduengo, A. J., III. U.S. Patent No. 5104993, **1992**. b) Dodd, J. R.; Arduengo, A. J., III; King, R. D.; Vitale, A. C. U.S. Patent No. 5196053, **1993**.
- <sup>13</sup> Arduengo, A.J. III. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- <sup>14</sup> a) Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics. A Concise Introduction*, 2nd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, **1992**, 210. b) L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, Mill Valley, California, **1994**, 151. c) Boehme, C.; Frenking, G. *Organometallics.* **1998**, *17*, 5801.
- <sup>15</sup> Fischer, E. O. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 651.
- <sup>16</sup> Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *86*, 98.
- <sup>17</sup> a) Schoeller, W.W.; Eisner, D.; Grigoleit, S.; Rozhenko, A.B.; Alijah, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10115. b) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3857.

- <sup>18</sup> de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862.
- <sup>19</sup> Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F.P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- <sup>20</sup> Taylor, T.E.; Hall, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1576.
- <sup>21</sup> a) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 2.a ed. John Wiley & Sons: New York, **1994**, Cap.11., b) Lappert, M. J. *Organomet.* **1988**, *358*, 185
- <sup>22</sup> El volumen está dedicado a los últimos avances en la química organometálica de carbenos *N*-heterocíclicos *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 595.
- <sup>23</sup> Pauling, L. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 688.
- <sup>24</sup> Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- <sup>25</sup> a) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874. b) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687.
- <sup>26</sup> a) Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10198. b) Hahn, F.; Jahnke, M. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.
- <sup>27</sup> a) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445. b) Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Edn.* **2010**, *49*, 8810. c) Aldeco-Perez, E. *Science.* **2009**, *326*, 556. d) Marrot, S.; Kato, T.; Cossio, F. P.; Gornitzka, H.; Baceiredo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2598.
- <sup>28</sup> a) Herrmann, W.; Roesky, P.; Elison, M.; Artus, G.; Öfele, K. *Organometallics.* **1995**, *14*, 1085. b) Herrmann, W.; Gooben, L.; Artus, G.; Köcher, C. *Organometallics.* **1997**, *16*, 2472.
- <sup>29</sup> Öfele, K.; Herrmann, W.; Runte, O.; Artus, G. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498.
- <sup>30</sup> a) Marchione, L.; Belpassi, G.; Bistoni, F.; Tarantelli, D. Zuccaccia, *Organometallics.* **2014**, *33*, 4200. b) T. Droge, F. Glorius, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940. c) Díez González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *37*, 3612.
- <sup>31</sup> Crabtree, R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451.
- <sup>32</sup> Hillier, C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; S. P. Nolan, *Organometallics.* **2003**, *22*, 4322.
- <sup>33</sup> Este parámetro se define como en ángulo formado por un cono en el que el metal se sitúa en el vértice y los átomos en el perímetro del mismo. Ver: Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- <sup>34</sup> a) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.

- 
- <sup>35</sup> a) Dinda, J.; Samanta, T.; Nandy, A.; Saha, K.; Seth, S.K.; Chattopadhyay, S.K.; Bielawski, C.W. *New J. Chem.*, **2014**, 38, 1218. b) Liu, W.; R. Gust. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 755. c) Raubenheimer, H. G.; Cronje, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1998.
- <sup>36</sup> a) Benaglia, M. Ed. *Recoverable and Recyclable Catalysts*; John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, **2009**. b) Barbaro, P.; Liguori, F. *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production: Materials and Processes*. Springer. Heidelberg, **2010** c) A. Kirschning. *Immobilized Catalysts: Solid Phases, Immobilization and Applications*; Springer: Berlin, **2004**.
- <sup>37</sup> a) Zhong, R.; Lindhorst, A. C.; Groche, F. J.; Kühn, F. E. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1970. b) Ranganath, K. V. S.; Onitsuka, S.; Kumar, A. K.; Inanaga, J. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2161. c) Cazin, C. S. *J. C. R. Chim.* **2009**, 12, 1173. d) Sommer, W. J.; Weck, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 860. e) Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Cattoen, X.; Wong Chi Man, M. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1544.
- <sup>38</sup> a) Wang, M.; Li, P. H.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2255. b) Li, P. H.; Wang, L.; Zhang, Y. C. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 10825.
- <sup>39</sup> a) Trilla, M.; Borja, G.; Pleixats, R.; Wong, M.; Man, C.; Bied, C.; Moreau, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2566. b) Yang, H.; Li, G.; Ma, Z.; Chao, J.; Guo, Z. *J. Catal.* **2010**, 276, 123.
- <sup>40</sup> Karamé, I.; Boualleg, M.; Camus, J.-M.; Maishal, T. K.; Alauzun, J.; Basset, J.-M.; Copéret, C.; Corriu, R. J. P.; Jeanneau, E.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Veyre, L.; Thieuleux, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11820.
- <sup>41</sup> a) Herrmann, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1290. b) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3122. c) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *In N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Glorius, F., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry 21; Springer: Berlin, **2007**.
- <sup>42</sup> Para ver algunos ejemplos a) Ren, H.; Yao, P.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. J. *Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2092; b) Meyer, D.; Taige, M.; Zeller, A.; Hohlfeld, K.; Ahrens, S.; Strassner, T. *Organometallics.* **2009**, 28, 2142 c) Lv, T.; Wang, Z.; You, J.; Lan, J.; Gao, G.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5723.
- <sup>43</sup> a) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2705.
- <sup>44</sup> a) Souza, R.; Rech, V.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 153.
- <sup>45</sup> a) Füstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2006**, 20, 2176.

- <sup>46</sup> Queval, P.; Jahier, C.; Rouen, M.; Artur, I.; Legeay, J.-C.; Falivene, L.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Cavallo, L.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14103.
- <sup>47</sup> Hajipour, A. R.; Khorsandi, Z. *Catal. Commun.* **2016**, *77*, 1.
- <sup>48</sup> Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Böhling, C.; Hengst, T.; Hubbert, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3001.
- <sup>49</sup>a) Cazin, C. S. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*; Springer: Berlin, **2011**. b) Hock, S. J.; Schaper, L.-A.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 12, 5073. c) Arnold, P. L.; Casely, I. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 8,3599.
- <sup>50</sup> Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Chem. Eur.* **1996**, *2*, 772.
- <sup>51</sup> Para ver algunos ejemplos de metalación por estas vías: a) Collinson, J.-M.; Wilton-Ely, J. D. E. T.; Díez-González, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11358. b) Pourjavadi, A.; Habibi, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99498. c) Schürer, S. C.; Gessler, S.; Buschmann, N.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3898.
- <sup>52</sup> a) Byun, J.-W.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1837. b) Kong, G.-Q.; Xu, X.; Zou, C.; Wu, C.-D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11005. c) Lin, M.; Wang, S.; Zhang, J.; Luo, W.; Liu, H.; Wang, W.; Su, C.-Y. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2014**, *394*, 33–39.
- <sup>53</sup> Para ver algunos ejemplos: a) Mayr, M.; Wang, D. R.; Kröll, R.; Schuler, N.; Prühs, S.; Fürstner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 484. b) Prühs, S.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Organometallics.* **2004**, *23*, 280–287.
- <sup>54</sup> Para ver algunos ejemplos: a) Garcés, K.; Fernández-Alvarez, F. J.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; *ChemCatChem.* **2015**, *7*, 2501. b) Borja, G.; Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Parella, T.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3625. c) del Pozo, C.; Corma, A.; Iglesias M.; Sánchez, F.; *Organometallics*, **2010**, *29*, 4491.
- <sup>55</sup> Dong, K.; Sun, Q.; Meng, X.; Xiao, F.-S. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 1028.
- <sup>56</sup> a) Albéniz, A. C.; Carrera, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 2347. b) Sarkar, S. M.; Uozumi, Y.; Yamada, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9437–9441.
- <sup>57</sup> Diddams, P. *Inorganic supports and catalysts – an overview*. In: Solid supports and catalysts in organic synthesis, Ed. K. Smith, Chichester, Ellis Horwood and Prentice Hall. **1992**.
- <sup>58</sup> Thomas, J.M.; Raja, R.; Lewis, D.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6456.

- 
- <sup>59</sup> Como ejemplo: Corma, A.; Garcia, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1391.
- <sup>60</sup> Como ejemplo: Poyatos, M.; Márquez, F.; Peris, E.; Claver, C.; Fernández, E. *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 425.
- <sup>61</sup> Como ejemplo: Soomro, S. S.; Röhlich, C.; Köhler, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 767.
- <sup>62</sup> a) Wight P.; Davis, M. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589. De Vos, D. E.; Dams M.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. *Chem.Rev.* **2002**, *102*, 3615.
- <sup>63</sup> Para ver algunos ejemplos a) Polshettiwar, V.; Molnár, Á. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6949. b) Crudden, C.M.; Sateesh, M.; Lewis, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10045.
- <sup>64</sup> Yanagisawa, T. *Bull. Chem. Soc.* **1990**, *63*, 988.
- <sup>65</sup> Kresge, C. T.; et al. *Nature.* **1992**, *359*, 710.
- <sup>66</sup> Zhao, D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024.
- <sup>67</sup> Schmidt-Winkel, P.; et al., *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 686.
- <sup>68</sup> Serp, P.; Machado. *Nanostructured Carbon Materials for Catalysis*. RSC, Cambridge. **2015**
- <sup>69</sup> Vriamont, C.; Devillers, M.; Riant, O.; Hermans, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12009.
- <sup>70</sup> Didier, D.; Schulz, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 769.
- <sup>71</sup> Sabater, J S.; Mata, A; Peris, E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2038.
- <sup>72</sup> a) Yang, H.; Wang, Y.; Qin, Y.; Chong, Y.; Yang, Q.; Li, G.; Zhang, L.; Li, W. *Green.Chem.* **2011**, *13*, 1352. b) Daniel, M.-C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293.
- <sup>73</sup> para ver algunos ejemplos sintetizados bajo esta metodología. a) Gömann, A.; Deverell, J. A.; Munting, K. F.; Jones, R. C.; Rodemann, T.; Canty, A. J.; Smith, J. A.; Guijt, R. M. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 1450. b) Karbass, N.; Sans, V.; Garcia-Verdugo, E.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Commun.* **2006**, 3095. c) Gil, W.; Boczon, K.; Trzeciak, A. M.; Ziółkowski, J. J.; Garcia- Verdugo, E.; Luis, S. V.; Sans, V. J. *Mol. Catal. A. Chem.* **2009**, *309*, 131. d) Sans, V.; Gelat, F.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. *Catal. Today.* **2012**, *196*, 137.
- <sup>74</sup> Ejemplo de NHC a inmovilizar sintetizado por esta metodología: Kim, D. W.; Chi, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 483.
- <sup>75</sup> a) Yan, C.; Zeng, X.; Zhang, W.; Luo, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3391. b) Lee, D.-H.; Kim, J.-H.; Jun, B.-H.; Kang, H.; Park, J.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1609. c) Wang, Z.; Yu, Y.; Zhang, Y. X.; Li, S. Z.; Qian, H.; Lin, Z. Y. *Green Chem.* **2015**, *17*, 413.
- <sup>76</sup> Como ejemplo: a) Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *13*, 2255. b) Liu, P.; Li, P.; Wang, L. *Synth.Communic.* **2012**, *42*, 2595.



- <sup>77</sup> Gadenne, B.; Hesemann, P.; Moreau, J. J. E. *Chem. Commun.* **2004**, 1768.
- <sup>78</sup> Chessa, S.; Clayden, N. J.; Bochmann, M.; Wright, J. A. *Chem. Commun.* **2009**, 7, 797.
- <sup>79</sup> a) Ranganath, K.; Schäfer, A.; Glorius, F. *ChemCatChem.* **2011**, 12, 1889. b) Yang, F.; Shen, R.; Long, Y.; Sun, X.; Tang, F.; Cai, Q.; Yao, S. *J. Environ. Monit.* **2011**, 13, 440.
- <sup>80</sup> Molina de la Torre, J. A.; Albéniz, A. C. *ChemCatChem.* **2014**, 6, 3547.
- <sup>81</sup> a) Park, M. J.; Lee, J. K.; Lee, B. S.; Lee, Y. W.; Choi, I. S.; Lee, S. G. *Chem. Mater.* **2006**, 18, 1546. b) Rodriguez-Perez, L.; Teuma, E.; Falqui, A.; Gomez, M.; Serp, P. *Nanotubes. Chem. Commun.* **2008**, 35, 4201. c) Karousis, N.; Economopoulos, S. P.; Sarantopoulou, E.; Tagmatarchis, N. *carbon.* **2010**, 48, 854.
- <sup>82</sup> Algunos ejemplos: a) Mayr, M.; Buchmeiser, M. R. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 231. b) Kim, J.-W.; Kim, J.-H.; Lee, D.-H.; Lee, Y.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4745. c) Kang, T. R.; Feng, Q.; Luo, M. M. *Synlett.* **2005**, 15, 2305.
- <sup>83</sup> Prühs, S.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Organometallics.* **2004**, 23, 280.
- <sup>84</sup> Para ver algunos ejemplos: a) Lazáro, G.; Fernández-Alvarez, F. J.; Iglesias, M.; Horna, C.; Vispe, E.; Sancho, R.; Lahoz, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 62–70. b) Tandukar, S.; Sen, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 268, 112. del Pozo, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *J. Catal.* **2012**, 291, 110.
- <sup>85</sup> a) Kureshy, R.; Ahmad, I.; Khan, N.; Abdi, S.; Pathak, J. *Tetrahedron Asym.* **2005**, 16, 3562. b) Johnson, B.; Raynor, S.; Shephard, D.; Mashmeyer, T.; Thomas, J. M.; Sankar, G.; Bromley, S.; Oldroyd, R.; Gladden, L. *Chem Commun.* **1999**, 1167.
- <sup>86</sup> a) Corma, A.; Iglesias, M.; del Pino, C.; Sánchez, F. *Chem Commun.* **1991**, 1253. b) Carmona, A.; Corma, A.; Iglesias, M.; San José, A.; Sánchez, F. *J Organometal Chem.* **1995** 492, 11.
- <sup>87</sup> Shea, K.J.; Loy, D.A.; Webster, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6700.
- <sup>88</sup> Lu, Z.-I.; Lindner, E.; Mayer, H. A. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3543.
- <sup>89</sup> Yang, H.; Li, G.; Ma, Z.; Chao, J.; Guo, Z. *J. Catal.* **2010**, 276, 123.
- <sup>90</sup> Trilla, M.; Borja, G.; Pleixats, R.; Man, M. W. C.; Bied, C.; Moreau, J. J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2566.
- <sup>91</sup> Polshettiwar, V.; Hesemann, P.; Moreau, J. J. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5363.
- <sup>92</sup> Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Cattoen, X.; Wong Chi Man, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, 357, 59.

- 
- <sup>93</sup> a) Fernández, M.; Ferré, M.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014. b) Borja, G.; Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Parella, T.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 3625.
- <sup>94</sup> Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 815.
- <sup>95</sup> a) Cooper, A. I. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1291. b) Ding, S.-Y.; Wang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 548. c) Waller, P. J.; Gándara, F.; Yaghi, O. M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 3053.
- <sup>96</sup> Para ver algunos ejemplos: a) Mayr, M.; Buchmeiser, M. R.; Wurst, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 712. b) Mayr, M.; Mayr, B.; Buchmeiser, M. R. **2002**, 5, 325. c) Sommer, W. J.; Weck, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2101. d) Pawar, G. M.; Buchmeiser, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 917.
- <sup>97</sup> a) Ciriminna, R.; Fidalgo, A.; Pandarus, V.; Béland, F.; Ilharco, L. M.; Pagliaro, M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6592. b) Qiao, K.; Sugimura, R.; Bao, Q.; Tomida, D.; Yokoyama, C. *Catal. Commun.* **2008**, 15, 2470.
- <sup>98</sup> Wang, W.; Zheng, A.; Zhao, P.; Xia, C.; Li, F. *ACS Catal.* **2014**, 4, 321.
- <sup>99</sup> Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X.-M.; Garcia- Martinez, J.; Kitagawa, S.; Öhrström, L.; O’Keeffe, M.; Suh, M. P.; Reedijk, J. *CrystEngComm.* **2012**, 14, 3001.
- <sup>100</sup> a) Hasegawa, M.; Iyoda, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2420. b) Kane-Maguire, L. A. P.; Wallace, G. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2545.
- <sup>101</sup> Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 360.
- <sup>102</sup> Y. Arakawa, N. Haraguchi, S. Itsuno, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3229.
- <sup>103</sup> a) Mazzei, M.; Marconi, W.; Riocci, M. *J Mol Catal.* **1980**, 9, 381. b) Shimazu, S.; Ro, K.; Sento, T.; Ichikuni, N.; Uematsu, T. *J Mol Catal A.* **1996**, 107, 297. c) Hems, W.P.; McMorn, P.; Riddell, S.; Watson, S.; Hancock, F.E.; Hutchings, G.J. *Org Biomol Chem.* **2005**, 3, 1547.
- <sup>104</sup> Solodenko, W.; Toupet, L.; Frankfurter, R.; Vogt, C.; Kirschning, A.; Mauduit, M. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 16369.
- <sup>105</sup> Poyatos, M.; Marquez, F.; Peris, E.; Claver, C.; Fernandez, E. *New J. Chem.* **2003**, 27, 425.
- <sup>106</sup> Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 600.
- <sup>107</sup> Barbaro, P.; C. Bianchini, V. Dal Santo, A. Meli, S. Moneti, R. Psaro, A. Scaffidi, L. Sordelli, F. Vizza, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7065.
- <sup>108</sup> P. Handa, K. Holmberg, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, 116, 424.

- <sup>109</sup> a) Liu, G.; Wu, B.; Zhang, J.; Wang, X.; Shao, M.; Wang, J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2383. b) Chen, R. J.; Zhang, Y.; Wang, D.; Dai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3838. c) Gómez, F. J.; Chen, R. J.; Wang, D.; Waymouth, R. M.; Dai, H. *Chem. Commun.* **2003**, *2003*, 190.
- <sup>110</sup> Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. *Organometallics*. **2015**, *34*, 1186.
- <sup>111</sup> Para ver algunos ejemplos: a) Inoue, M.; Ohta, K.; Ishizuka, N.; Enomoto, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 3371. b) Yang, H.; Ma, Z.; Zhou, T.; Zhang, W.; Chao, J.; Qin, Y. *ChemCatChem*. **2013**, *5*, 2278.
- <sup>112</sup> Minakata, S.; Komatsu, M. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 711.
- <sup>113</sup> Hagiwara, H.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett*. **2008**, *12*, 1813.
- <sup>114</sup> Un ejemplo de ello: a) Kahlen, W.; Janssen, A.; Holderich, W.F. *Stud.Surf. Sci.Cata.* **1997**, *108*, 469. b) Zsigmond, A.; Bogar, K.; Notheisz, F. *Catal. Lett.*, **2006**, *83*, 55.
- <sup>115</sup> Para ver ejemplos: a) Omorodion, H.; Twamley, B.; Platts, J. A.; Baker, R. J. *Further Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 2835. b) Wan, L.; Yu, H.; Cai, C. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 107. c) Tzschucke, C.; Markert, C.; Glatz, H.; Bannwarth, W. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2002**, *41*, 4500. d) Tzschucke, C.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 2882. e) Wang, L.; Cai, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *306*, 97.
- <sup>116</sup> a) Bond, G. C. *Gold Bull.* **1972**, *5*, 11. b) Schwank, J. *Gold Bull.* **1985**, *18*, 1.
- <sup>117</sup> Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444.
- <sup>118</sup> a) Hutchings, G. J. *Gold Bull.* **1996**, *29*, 123. b) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237. c) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. d) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- <sup>119</sup> Alrededor de 32.000 (gold catalysis) han sido publicados entre 1987 – 2017, *SciFinder database*
- <sup>120</sup> Ciriminna, R.; Falletta, E.; Della Pina, C.; Teles, J. H.; Pagliaro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14210.
- <sup>121</sup> Para ver revisiones más recientes: a) Kramer, S. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15584. b) Wei, Y.; Shi, M. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 2515. c) Otros que serán citados más adelante.
- <sup>122</sup> Thompson, D.T. *Appl. Catalysis A: General*, **2003**, *243*, 201.
- <sup>123</sup> Liu, X.; He, L.; Liu, Y.-M.; Cao, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 793.

---

<sup>124</sup> Statista, Global mine production of gold from 2005 to 2015 (in metric tons), New York: 2016. See at the URL: <http://www.statista.com/statistics/238414/global-gold-production-since-2016/>.

<sup>125</sup> Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.

<sup>126</sup> Johnston, P.; Carthey, N.; Hutchings, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14548.

<sup>127</sup> Gao, F.; Goodman, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 8009.

<sup>128</sup> Suzuki, K.; Yamaguchi, T.; Matsushita, K.; Iitsuka, C.; Miura, J.; Akaogi, T.; Ishida, H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1845.

<sup>129</sup> Corti, C. W.; Holliday, R. J.; Thompson, D. T. *Appl. Catal. A.* **2005**, *291*, 253.

<sup>130</sup> a) Furstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. b) Cossy, J. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1365.

<sup>131</sup> Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.

<sup>132</sup> Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817

<sup>133</sup> Aunque en complejos de tipo Au-alquino o Au-CO existe una baja retrodonación desde los orbitales 5d llenos del oro a los orbitales  $\pi^*$  del ligando, determinados hechos experimentales, así como cálculos teóricos demuestran el potencial del oro para estabilizar intermedios catiónicos mediante retrodonación a orbitales no enlazantes. Ver: a) Hertwig, R. H.; Koch, W.; Schröder, D.; Schwarz, H.; Hrusak, J.; Schwerdtfeger, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253. b) Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.

<sup>134</sup> La tendencia a formar enlaces Au-Au ha permitido aislar clusters de Au. Para un ejemplo representativo, ver: Smirnova, E. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9023.

<sup>135</sup> Existen numerosos libros y revisiones que lo demuestran, como ejemplo ver: a) Hashmi, A.S.K.; Toste, D.F. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*. Ed. Wiley\_VCH: Weinheim, Germany, **2012**. b) Slaughter, L. M. *Homogeneous Gold Catalysis*. Ed., Topics in Current Chemistry 357, Springer International Publishing, Switzerland, **2015**. c) Echavarren, A.M.; Hashmi, A. S. K.; Toste, F.D. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, *358*, 1347 d) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. e) Fürstner, A.; Davies P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410. f) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333. g) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. g) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. i) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. j) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*,

897. j) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536. k) Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1910.

<sup>136</sup> Para revisiones, ver: a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5815. b) Teles, J. H. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, 1st ed. (Eds.: Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D.), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 201-235. c) Huguét, N.; Echavarren, A. M. *Top. Organomet. Chem.* 1st ed., Vol. 43 (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 291-324.

<sup>137</sup> Como revision de reacciones de hidroaminación catalizadas por oro, ver: Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.

<sup>138</sup> Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657

<sup>139</sup> Para revisiones ver: a) de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 801. b) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1358.

<sup>140</sup> Para revisiones, ver: Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1462.

<sup>141</sup> Para revisiones de reacciones de cicloisomerización de eninos catalizadas por complejos de oro, ver: a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208. b) Echavarren, A. M.; Jiménez-Núñez, E. *Top. Catal.* **2010**, 53, 924. c) Zhang, D-H.; Zhang, Z.; Shi, M.; *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10271. d) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 902.

<sup>142</sup> Herrmann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2002**, 41, 1290.

<sup>143</sup> Frémont, P.; Scott, N.M.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P. *Organometallics*, **2005**, 2411.

<sup>144</sup> Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1776.

<sup>145</sup> Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326.

<sup>146</sup> Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 841.

<sup>147</sup> Como ejemplo ver: Gimeno, A.; Rodríguez-Gimeno, A.; Cuenca, A. B.; Ramírez de Arellano, C.; Medio-Simon, M.; Asensio, G. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12384.

<sup>148</sup> El empleo de sales de cobre para generar el complejo catiónico de Au(I) por abstracción del cloruro del correspondiente precursor [AuCl(L)], rol desempeñado generalmente por sales de plata, ha sido descrito recientemente. A diferencia de las sales de plata, estos sistemas liberan de forma gradual el correspondiente complejo catiónico, pudiendo de este modo inhibir la desactivación rápida de la especie catalítica, y aumentar el TON del catalizador empleado. Ver: Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglau, M.; Bour, C.; Bezenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5848.

---

<sup>149</sup> a) Brouwer, C. He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744. b) Schelwies, M.; Dempwolff, A. L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5598. c) Li, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671. d) Weber, D.; Jones, T. D.; Adduci, L. L.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2452.

<sup>150</sup>a) Lian, J.; Chen, P.; Lin, Y.; Ting, H.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372.

b) Lin, G.; Yang, C.; Liu, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6753. c) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670. d) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079. e) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M. Kim, J. T.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440. f) Gorin, D. J.; Watson, I. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736. g) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940. h) Bhunia, S.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488. i) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293. j) Dudnik, A. S.; Xia, Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645. k) Davies, P. W.; Martin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 839.

<sup>151</sup> Schneider, S.K.; Herrmann, W.A.; Herdtweck, E.; *Anorg. Z. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2363.

<sup>152</sup> 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.

<sup>153</sup> de Almeida, M. P.; Carabineiro, S. A. C. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 18.

<sup>154</sup> a) Haruta, M. *Nature.* **2005**, *437*, 1098. b) Hughes, M. D.; Xu, Y. J.; Jenkins, P.; McMorn, P.; Landon, P.; Enache, D. I.; Carley, A. F.; Attard, G.; Hutchings, G. J.; King, F.; Stitt, E. H.; Johnston, P.; Griffin, K.; Kiely, C. J. *Nature.* **2005**, *437*, 1132.

<sup>155</sup> Para algunos ejemplos ver: a) Freakley, S. J.; He, Q.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Gold. Catal. Lett.* **2015**, *145*, 71. b) Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096. c) Zhang, Y.; Cui, X.; Shi, F.; Deng, Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2467.

<sup>156</sup> Bond, G. C.; Sermon P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444.

<sup>157</sup> Como ejemplo ver: Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 8064, b) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.

<sup>158</sup> a) Fierro-Gonzalez, J. C.; Gates, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2127. b) Guzman, J.; Anderson, B. G.; Vinod, C. P.; Ramesh, K.; Niemantsverdriet, J. W.; Gates, B.; *Langmuir.* **2005**, *21*, 3675. c) Guzman J.; Gates, B. C. *J. Catal.* **2004**, *226*, 111. d) Guzman J.; Gates, B. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 690.

<sup>159</sup> Guzman, J.; Gates, B. C. *Langmuir.* **2003**, *19*, 3897.

- <sup>160</sup> González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 1990.
- <sup>161</sup> a) Carretin, S.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Appl. Catal. A.* **2005**, 291, 247. b) González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2008, 1107.
- <sup>162</sup> Corma, A.; Gonzalez-Arellano, C.; Iglesias, M.; Navarro, M.; Sánchez F. *Chem. Commun.* **2008**, 6218.
- <sup>163</sup> Comas-Vives, A.; Gonzalez-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; Ujaque, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4756.
- <sup>164</sup> Corma, A.; Gonzalez-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez F. *Angew. Chem Int .Ed.* **2007**, 119, 7966.
- <sup>165</sup> Parida, K. M.; Singha, S.; Sahoo, P. C.; Sahu, S. *J. Mol. Catal. A.* **2011**, 342, 11.
- <sup>166</sup> Zhang, X.; Llabrés, F. X.; Xamena, I.; Corma, A. *J.Catal.* **2009**, 265, 155.
- <sup>167</sup> Corma, A.; Iglesias, M.; Llabrés, F. X.; Xamena, I.; Sánchez, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9789.
- <sup>168</sup> Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 287.
- <sup>169</sup> Cao, W.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1903.
- <sup>170</sup> Zhu, Y.; Laval, S.; Tang, Y.; Lian, G.; Yu, B. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 1034.
- <sup>171</sup> Cai, R.; Ye, X.; Sun, Q.; He, Q.; He, Y.; Ma, S.; Shi, X. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1087.
- <sup>172</sup> Shu, X.-Z.; Nguyen, S. C.; He, Y.; Oba, F.; Zhang, Q.; Canlas, C.; Somorjai, G. A.; Alivisatos, A. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7083.
- <sup>173</sup> a) Villaverde, G. ; Corma, A. ; Iglesias, M. ; Sánchez, F. *ACS Catal.* **2012**, 2, 399. b) Villaverde, G. ; Corma, A.; Iglesias, M. ; Sánchez, F. *ChemCatChem*, **2011**, 3, 1320. c) Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez- Ferreras, S.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1899.
- <sup>174</sup> Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Pérez-Ferreras, S.; Sánchez, F. *Synlett* **2007**, 2007, 1771.
- <sup>175</sup> Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Pérez-Ferreras, S. *Appl. Catal. A.* **2010**, 375, 49.
- <sup>176</sup> a) del Pozo, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics.* **2010**, 29, b) Del Pozo, C.; Debono, N.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *ChemSusChem.* **2009**, 2, 650.
- <sup>177</sup> Bobadilla, L. F.; Blasco, T.; Odriozola, J. A. *Phys. Chem. Chem.* **2013**, 15, 16927.

- 
- <sup>178</sup> Chessa, S.; Clayden, N. J.; Bochmann, M.; Wright, J. A. *Chem. Commun.* **2009**, 797.
- <sup>179</sup> Ferré, M.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M.; Pleixats, R. *ChemCatChem*. **2016**, *8*, 2824.
- <sup>180</sup> Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.
- <sup>181</sup> Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2.
- <sup>182</sup> a) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38. b) Noel, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5010. c) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chemistry*, **2010**, *12*, 1687. d) Kirschning, A.; Solodenko, W.; Mennecke, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972. e) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 55.
- <sup>183</sup> A. Kirschning, G. Jas, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708.
- <sup>184</sup> a) Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Myerson, A. S.; Trout, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12359. b) Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 402.
- <sup>185</sup> a) Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noel, T.; Wang, Q. *ChemSusChem*. **2013**, *6*, 746. b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 17.
- <sup>186</sup> Tsugobo, T.; Oyamada, S.; Kobayashi, H. *Nature*, **2015**, *520*, 329.
- <sup>187</sup> a) Tsugobo, T.; Ishiwata, T.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 6590. b) Battilocchio, C.; Hawkins, J.M.; Ley, S.W.A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2278. c) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chemistry*, **2010**, *12*, 1687. d) Vaccaro, L.; Lanari, D.; Marrocchi A.; Strappaveccia, G.; *Green Chemistry*, **2014**, *16*, 3680.
- <sup>188</sup> Jones, R. V.; Godorhazy, L.; Varga, N.; Szalay, D.; Urge L.; Darvas, F. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 110.
- <sup>189</sup> Maestre, L.; Ozkal, E.; Ayats, C.; Beltrán, A.; Diaz-Requejo, M; Perez, P.; Pericas, M.; *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1510.
- <sup>190</sup> a) Karimi, B.; Mansouri, F.; Vali, H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2587. b) Taher, A.; Kim, J.-B.; Jung, J.-Y. *Synlett.* **2009**, *15*, 2477
- <sup>191</sup> Beier, M. J.; Knolle, W.; Prager-Duschke, A.; Buchmeiser, M. R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 904.
- <sup>192</sup> Mayr, M.; Mayr, B.; Buchmeiser, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3839. b) Lang, C.; Gärtner, U.; Trapp, O. *Catalysts. Chem. Commun.* **2011**, *47*, 391–393. c) Krause, J. O.; Lubbad, S. H.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. *Rapid. Commun.* **2003**, *15*, 875.



<sup>193</sup> Para ver ejemplos representativos: a) Martínez, A.; Krinsky, J. L.; Penafiel, I.; Castellón, S.; Loponov, K.; Lapkin, A.; Godard, C.; Claver, C. *Catal. Sci. Tech.* **2015**, *5*, 310 b) D. Cantillo, C.O. Kappe, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 3286. c) Mennecke, K.; Kirschning, A. *Synthesis*. **2008**, *20*, 3267.

<sup>194</sup> Lothschütz, C.; Szlachetko, J.; van Bokhoven, J. A. *ChemCatChem*. **2014**, *6*, 443.





VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

## ***OBJETIVOS***

---

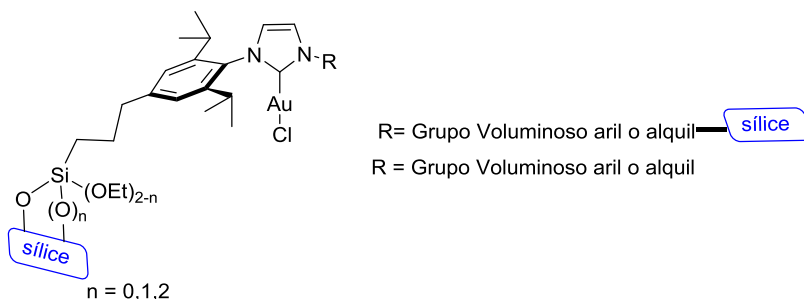


Como se ha visto en los antecedentes, los complejos de oro poseen una elevada capacidad para activar enlaces múltiples, dando lugar a numerosas aplicaciones en la última década, ya que es un metal atractivo para catalizar transformaciones muy variadas. En cuanto a los ligandos que forman parte de los complejos de oro, han destacado los ligandos NHC estéricamente impedidos, que han demostrado ser útiles en procesos que implican transformaciones selectivas. Así mismo, la inmovilización de complejos por formación de enlaces covalentes sobre soportes sólidos es una alternativa que puede incrementar la utilidad de estos complejos a nivel industrial.

A la vista de las anteriores consideraciones, los objetivos de esta investigación son los siguientes:

#### OBJETIVO 1.

- la síntesis de complejos de Au(I) con ligandos NHC estéricamente exigentes inmovilizados en sílice
- el estudio de la actividad catalítica de los complejos inmovilizados en diversas transformaciones características de la química del oro, comparando los resultados obtenidos con sus análogos homogéneos y
- el estudio de la reutilización de los catalizadores inmovilizados tanto en *batch* como en flujo continuo.

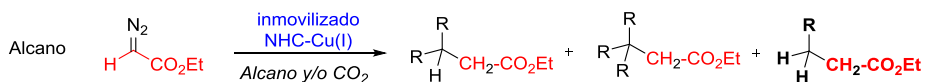


**Figura 2.1** Estructura de posibles NHC-Au (I) inmovilizados



**OBJETIVO 3.**

- la síntesis e inmovilización de complejos NHC-Cu(I) análogos a los de oro desarrollados anteriormente y su aplicación a la funcionalización con EDA de alcanos no activados, tanto en condiciones convencionales, utilizando el alcano como disolvente, como en CO<sub>2</sub>, cuyas propiedades como disolvente pueden modificarse variando la presión y/o la temperatura, afectando así a la reactividad de los catalizadores NHC-Cu (I) inmovilizados.



**Esquema 2.2.** Funcionalización de alcanos con EDA catalizada por complejos NHC-Cu (I) inmovilizados







VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

***SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA  
ACTIVIDAD CATALÍTICA DE  
COMPLEJOS NHC-Au(I)  
INMOVILIZADOS EN SÍLICE***

---



### 3.1 Introducción

Como fue comentado en los antecedentes, el oro es un metal de transición que no es considerado tóxico. Por ejemplo, a diferencia de lo que sucede con otros metales empleados en catálisis, en la Unión Europea su presencia está permitida en alimentos<sup>1</sup> y no está limitada por ley su concentración en medicamentos.<sup>2</sup> Esta es una buena razón para desarrollar catalizadores basados en este metal, que puedan ser aplicados a la síntesis de compuestos orgánicos de interés en alimentación o medicina.

En las últimas décadas, la catálisis homogénea con complejos de oro (I) ha alcanzado un papel muy destacado en las transformaciones de sustratos orgánicos en que se ven implicados enlaces carbono-carbono insaturados.<sup>3</sup> En estos complejos, los carbenos derivados de heterociclos nitrogenados (NHC) representan una alternativa muy interesante a las tradicionales fosfinas como ligandos orgánicos, destacando por sus buenas propiedades  $\sigma$  dadoras y su gran estabilidad química frente a la humedad o al calor.<sup>4</sup> De ellos, los carbenos obtenidos a partir de sales de imidazolio o imidazolinio con dos grupos derivados de anilinas estéricamente congestionadas se encuentran entre los usados más habitualmente en la actualidad en catálisis organometálica debido a su estabilidad y versatilidad, así como a la facilidad de su síntesis. En particular, el denominado IPr, derivado del catión *N,N'*-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, forma parte de algunos complejos de oro (I) que se encuentran disponibles comercialmente y que han demostrado su versatilidad como catalizadores en una gran variedad de transformaciones.

Por otro lado, se ha demostrado que la inmovilización de catalizadores homogéneos mediante la unión covalente del ligando sobre un soporte sólido puede aportar interesantes ventajas, entre las que destacan la fácil recuperación y posterior reutilización, además de contribuir a la menor contaminación de los productos finales,<sup>5</sup> aunque la

importancia de estas ventajas ha sido puesta en cuestión recientemente, especialmente para catalizadores inmovilizados de paladio y rodio.<sup>6</sup>

La catálisis con metales inmovilizados ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y es el objeto de numerosas revisiones que hemos destacado previamente. Estos estudios se han dirigido en la mayoría de los casos al uso de paladio inmovilizado en el acoplamiento cruzado o en los procesos de Heck y, en el caso de otros metales, han sido utilizados para catalizar reacciones de hidrogenación. El empleo de la tecnología de flujo continuo parece ser una metodología adecuada para ser utilizada con catalizadores inmovilizados, incluso mejor con el oro que con otros metales, ya que el estado de oxidación del oro permanece inalterado a lo largo de los procesos a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, con paladio o rodio, un cambio asociado al fenómeno del “leaching”.<sup>7</sup> El desarrollo de catalizadores inmovilizados que combinen el desempeño de los catalizadores homogéneos de tipo NHC-Au(I) y, por otro lado, puedan ser utilizados en condiciones de flujo continuo, es una idea atractiva para su posible uso en procesos sintéticos a escala a gran escala.

Muchos de los ejemplos reportados muestran que la sílice ha sido el soporte más empleado hasta la fecha en la preparación de complejos del tipo NHC-Au(I) inmovilizados,<sup>8</sup> al igual que para otros metales.<sup>9</sup> Este material inorgánico permite obtener catalizadores más robustos, que pierden menos su actividad cuando se recuperan y reciclan, y que son menos propensos al “leaching”.<sup>5</sup> En este tipo de inmovilización es necesaria una cierta distancia entre el soporte y el centro catalítico, evitando así las interacciones con la superficie de la sílice. En los ejemplos citados se observa que usualmente los núcleos de imidazolio que actúan como ligando del oro son inmovilizados mediante una cadena alquílica o bencílica presente en uno de los átomos de nitrógeno del heterociclo. Únicamente los polímeros orgánicos porosos de tipo IPr-Au(I) (Au-NHC@POPs) sintetizados por Li<sup>10</sup> y que demostraron una actividad catalítica superior en batch en reacciones de hidratación de alquinos, mantienen la característica de conservar los dos grupos aromáticos sustituidos en las posiciones orto por dos grupos isopropilo.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, y siguiendo el objetivo principal del presente trabajo de investigación, nos propusimos la síntesis de los catalizadores inmovilizados covalentemente sobre sílice **2** (Figura 3.1), que presentan como principal característica que se conserva el entorno alrededor del metal muy similar al del complejo basado en el ligando IPr, IPrAuCl (**1a**), y otros ligandos estéricamente exigentes.<sup>11</sup> Estos ligandos han sido ampliamente utilizados en muchos complejos metálicos en una variedad de procesos con catálisis homogénea. Así mismo se realizará el estudio de su actividad catalítica en una variedad de transformaciones propias de la química del oro, comparando con sus análogos homogéneos y, finalmente, se llevará a cabo un estudio de reutilización tanto en *batch* como en flujo continuo.

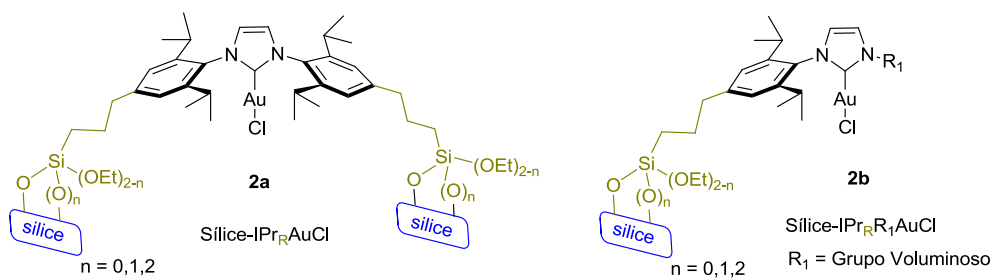


Figura 3.1. Estructura de los complejos **2** inmovilizados sobre sílice.

## 3.2 Resultados y discusión

### 3.2.1 Diseño, síntesis y caracterización de los complejos NHC inmovilizados en sílice

Para el diseño de los complejos anclados sobre sílice **2a** y **2b** se tuvieron presentes las siguientes consideraciones:

- el método de “grafting” sobre sílice fue seleccionado por las ventajas que representa en cuanto a que conduce a la formación de fuertes enlaces covalentes del tipo Si-O-Si entre los grupos trialcoxilano de los ligandos precursores y los

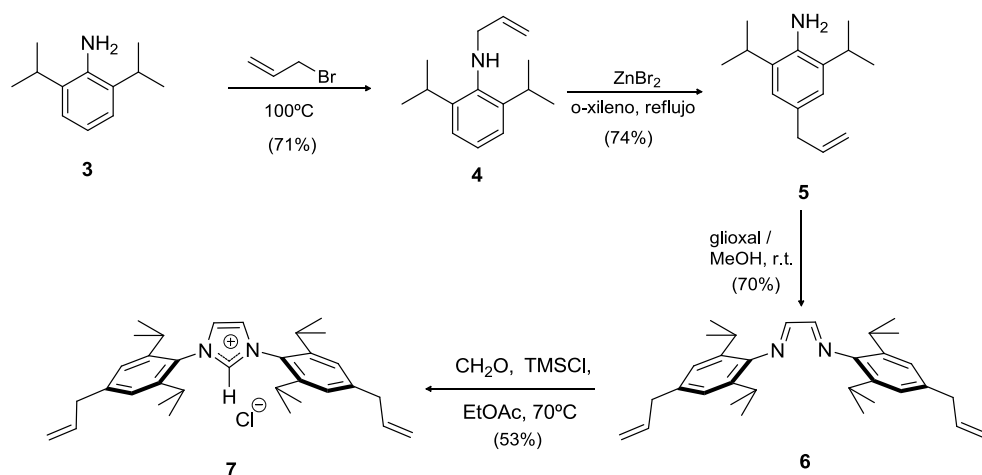
silanoles libres de la superficie de la sílice. Estos enlaces son suficientemente estables en distintas reacciones catalíticas.<sup>9</sup>

- el entorno alrededor del metal es prácticamente idéntico en **2a** al de los complejos homogéneos de tipo IPrAuCl (**1a**). En el caso de Sílice-IPr<sub>R</sub>R<sub>1</sub>AuCl (**2b**), uno de los anillos aromáticos será sustituido por un grupo igualmente voluminoso no funcionalizado
- los dos ligandos presentan en uno o en los dos anillos una cadena hidrocarbonada flexible situada en posición *para* respecto al nitrógeno. Este diseño permite alejar en lo posible el efecto estérico que pueda ejercer *el linker* sobre el centro catalítico sin aportar grandes cambios desde el punto de vista electrónico
- se ha descartado la idea de la presencia en esas cadenas laterales de átomos como oxígeno o azufre, que pueden encontrarse en otros carbenos inmovilizados similares descritos para otras aplicaciones,<sup>12</sup> debido a que como se trata de formar complejos con oro, la presencia de estos heteroátomos en los ligandos está desaconsejada.

### 3.2.1.1 Síntesis de los precursores de los Carbenos N-Heterocíclicos.

Como ha sido comentado en la introducción bibliográfica, la síntesis de los ligandos NHC ha sido abordada mayoritariamente a partir de dos estrategias. La primera incluye la cuaternización de un imidazol sustituido y la segunda es a través de una ciclación, ya sea a través de la formación de las diiminas correspondientes para luego realizar la ciclación formando la sal de imidazolio, o llevando a cabo la reacción de ciclación en un solo paso.

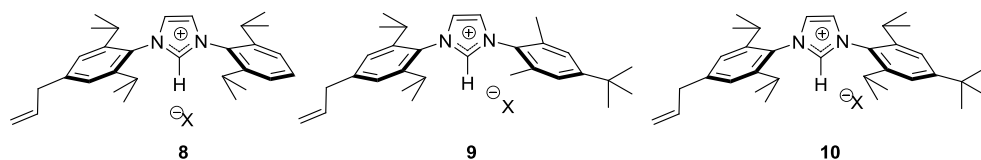
Para comenzar con el estudio, se abordó en primer lugar la síntesis del ligando precursor de **2a**, teniendo como precedente que para este tipo de sales de imidazolio sustituidas por dos grupos aromáticos voluminosos simétricos, la síntesis suele ser más sencilla y llevarse a mejor término empleando la ruta de ciclación.<sup>13</sup> Por ello, la síntesis del cloruro de 1,3-bis(4-alil-2,6-diisopropilfenil) imidazolio simétrico (**7**), se abordó utilizando la ruta de ciclación que se expone en el esquema 3.1.



**Esquema 3.1.** Síntesis del cloruro de 1,3-bis(4-alil-2,6-diisopropilfenil)imidazolio simétrico (**7**)

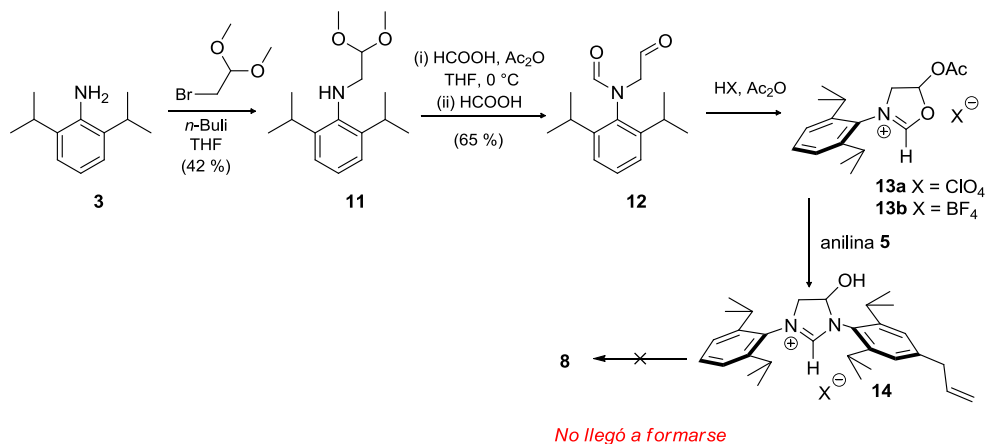
La primera parte de la síntesis consistió en la formación de la N,N'-bis-(4-alil-2,6-diisopropilfenil)etano-1,2-diimina (**6**) a partir de la condensación con glicoxal de dos equivalentes de 4-alil-2,6-diisopropilfenilamina (**5**) en metanol, siendo este el disolvente que nos permitió obtener mayor rendimiento de producto. Esta amina aromática es obtenida su vez a partir de la de la N-alil-2,6-diisopropilfenilamina (**4**). En la segunda fase se consiguió la sal de imidazolio **7**, haciendo reaccionar la diimina **6** sobre el paraformaldehído y cloruro de trimetilsililo, como donador de cloruro, en una disolución de acetato de etilo, que aseguró la fácil purificación de la sal.

En cuanto a la síntesis del ligando precursor de **2b**, centrado el objetivo en la búsqueda de valorar la actividad catalítica que podría tener otro imidazolio que tuviese un entorno similar al del ligando IPr estéricamente impedido, se decidió abordar la síntesis de nuevas sales precursoras de NHC que pudieran ser posteriormente inmovilizadas, para lo que se seleccionaron los compuestos **8**, **9** y **10**. (Figura 3.2)



**Figura 3.2.** Propuesta de estructuras de las nuevas sales no simétrica candidatas para la inmovilización.

Para la síntesis de **8** se siguió la secuencia propuesta por Fürstner y colaboradores<sup>14</sup> para sales de imidazolio no simétricas (esquema 3.2). Esta ruta se realiza a través de una estrategia de interconversión de heterociclo, que tiene como intermedio fundamental la sal de oxazolio **13**. La primera etapa de la síntesis consistió en la alquilación del nitrógeno de la 2,6-diisopropilanilina (**3**) con el dimetilacetal del bromoacetaldehído comercialmente disponible, para dar el producto **11**, que fue formilado en presencia de anhídrido acético, obteniendo la N-(2,6-diisopropilfenil)-N-(2-oxometil)formamida (**12**), con un rendimiento del 65 %.



**Esquema 3.2.** Ruta de cuaternización para la síntesis de la sal **8**, basado en la propuesta de Fürstner y colaboradores.

El siguiente paso consistió en el tratamiento de **12** con ácido perclórico, etapa que fue realizada a pequeña escala, formando el acetal **13a** con moderado rendimiento (61%).

Aunque se llegó satisfactoriamente a la obtención de este intermedio decidimos estudiar



la posibilidad de utilizar otros ácidos más seguros que el perclórico, con los que pudiésemos llegar a la formación de **13**. Así, se emplearon los ácidos CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>COOH y HBF<sub>4</sub>.Et<sub>2</sub>O como sustitutos para tratar la formamida **12** en anhídrido acético, realizándose un estudio de las posibles condiciones que nos permitieran optimizar la etapa (tabla 3.1). Lamentablemente, en ningún caso se consiguió la formación del compuesto **13** de forma satisfactoria. Únicamente el ácido tetrafluorobórico nos permitió obtener el producto **13b**, pero con rendimiento muy bajo (entradas 2 y 3, tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Optimización de las condiciones para la formación de **13**

Entrada	Ácido	Equivalentes de ácido	Temperatura (°C)	Resultados <sup>[a], [b]</sup>
1	HBF <sub>4</sub> .Et <sub>2</sub> O	1.5	25	10 %
2	HBF <sub>4</sub> .Et <sub>2</sub> O	3.0	25	25 %
3	HBF <sub>4</sub> .Et <sub>2</sub> O	3.0	40	25 % + descomposición de <b>12</b>
4	CF <sub>3</sub> COOH	1.5	25	Descomposición a <b>12</b>
5	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	1.5	25	<b>12</b> + trazas de <b>13</b>
6	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	1.5	40	Descomposición de <b>12</b>

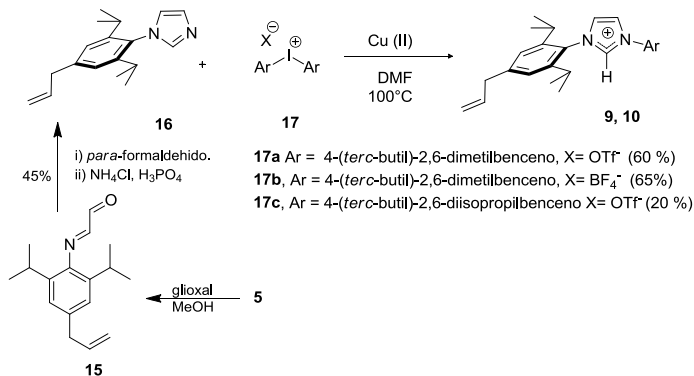
<sup>[a]</sup> Correspondiente a 20 h de reacción, aunque fueron seguidas por dos días.

<sup>[b]</sup> El rendimiento fue obtenido por <sup>1</sup>H-RMN.

Con el fin de continuar la ruta de síntesis propuesta y evaluar si era necesario realizar una mayor optimización de las condiciones de la reacción anterior, se hizo reaccionar tanto el aducto de oxazolio **13a** como **13b** con la anilina **5**, pero los resultados no fueron satisfactorios, con una degradación de los productos de partida. Debido a estos resultados infructuosos y considerando que la etapa de formación del compuesto **13** presenta los mejores resultados cuando se emplea un ácido considerado de alta peligrosidad, se decidió abandonar esta ruta y dirigir nuestros esfuerzos hacia las sales de imidazolio **9** y **10**.

Para la síntesis de estas sales de imidazolio se abordó la metodología de la cuaternización. Esta es una ruta que generalmente es llevada a cabo con excelentes resultados por sustitución directa ( $S_N2$ ) de un halogenuro de alquilo por el imidazol monosustituido. Sin embargo, cuando se requiere hacer la sustitución del precursor de imidazol con un halogenuro de arilo por esta ruta, se hace una “tarea imposible”, como bien lo han citado distintos autores,<sup>15</sup> con la excepción de los halogenuros de arilo fuertemente deficientes en electrones, que no es nuestro caso.

Por ello, consideramos que la mejor opción para la síntesis de las sales **9** y **10** podría ser la propuesta por Gao y colaboradores,<sup>15a</sup> que consiste en la cuaternización del imidazol con una sal de diariliodonio en presencia de cobre (II) como catalizador (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3.** Síntesis de las sales **9** y **10** mediante cuaternización del imidazol **16** con sales de diariliodonio

En primer lugar decidimos ensayar la cuaternización con la sal de diariliodonio **17a** y el imidazol **16** con el fin de obtener la sal de imidazolio **9**.

El 1-(4-*alil*-2,6-diisopropilfenil)imidazol (**16**)<sup>16</sup> fue obtenido con un rendimiento moderado a partir del aldehído **15** y posterior ciclación con formaldehído, cloruro de amonio y ácido fosfórico. Ni el empleo de otras condiciones ni de otras rutas de síntesis permitieron mejorarlo. El aldehído **15**, a su vez, se obtuvo con rendimiento cuantitativo por tratamiento de 4-*alil*-2,6-diisopropilanilina (**5**) con glioxal en metanol.

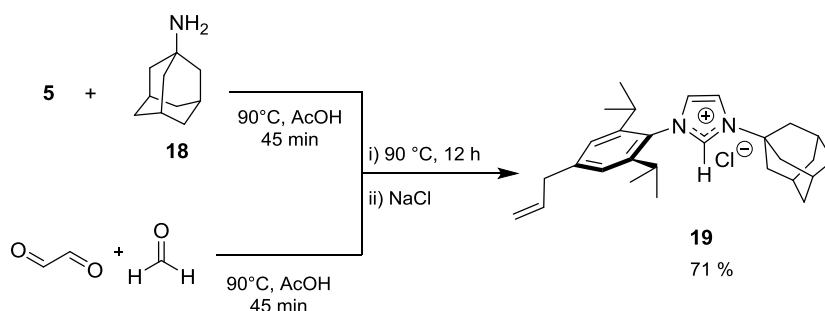
Por su parte, la sal de diariliodonio **17a** fue sintetizada siguiendo el procedimiento reportado en la literatura,<sup>17</sup> haciendo reaccionar el correspondiente areno con su yoduro de arilo correspondiente, en presencia de ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) y ácido trifluorometanosulfónico.

La cuaternización se intentó sin éxito haciendo reaccionar **17a** con el imidazol **16** en una disolución en DMF a 100°C. Por ello, y con el fin de evaluar si el empleo de otra sal facilitaría la cuaternización, se sintetizó la sal de diariliodonio **17b** y se hizo reaccionar con el imidazol **16** bajo las condiciones antes descritas. La sal de imidazolio **9a** fue obtenida satisfactoriamente como tetrafluoroborato, con un rendimiento moderado (60%), después de transcurridos 2 días.

Partiendo de estos resultados se decidió abordar la síntesis de **10**, que posee dos grupos isopropilo a semejanza del IPr, realizando la cuaternización con la sal de diariliodonio **17c**. Sin embargo, los resultados no fueron positivos y no se llegó a la formación de **10**. Se realizaron múltiples intentos modificando las condiciones de reacción tales como la sal de cobre, la concentración y los disolventes de la reacción (basados en la optimización hecha por Gao), pero todos los ensayos fueron infructuosos. Probablemente el impedimento estérico que generan los grupos isopropilo en las posiciones 2,6 es el factor principal que impide la formación de **10**.

Paralelamente al desarrollo de este trabajo, Baslé y Maudit<sup>18</sup> publicaron un método que proporciona el acceso a una amplia gama de sales de imidazolio no simétricas con buenos rendimientos y excelente selectividad a partir de una reacción multicomponente de anilinas impedidas estéricamente y cicloalquilaminas. A partir de este trabajo decidimos reenfocar nuestros esfuerzos hacia la síntesis de un NHC que tuviera un grupo voluminoso, no necesariamente aromático como se había pretendido inicialmente, pero que ejerciera un efecto estérico similar alrededor del centro catalítico. Para ello seleccionamos al grupo adamantilo. La elección de este ligando no simétrico se realizó teniendo en cuenta que los valores de *buried volume* % $V_{bur}$  para el IPr y el IAd son bastante similares en complejos del tipo Au(NHC)Cl.<sup>19</sup>

Aplicando esta metodología, se hizo reaccionar una mezcla de 2,6-diisopropil-4-propenilanilina (**5**) y la adamantilamina (**18**) con una mezcla de glicoxal y formaldehído a 90°C, calentadas ambas mezclas previamente en ácido acético por separado, y se lavó posteriormente con una disolución saturada de cloruro sódico. El resultado fue una mezcla del cloruro de 1-(adamant-1-il)-3-(4-alil-2,6-diisopropilfenil)imidazolío (**19**) y la sal de imidazolío simétrica con dos grupos adamantilo, precursora del carbeno de Arduengo. La purificación pudo ser realizada fácilmente obteniéndose **19** con buen rendimiento. (Esquema 3.4)



**Esquema 3.4.** Ruta de síntesis de ciclación multicomponente para la obtención de **19**.

Debemos indicar aquí que bajo esta metodología se llevó a cabo también la síntesis del ligando para el complejo homólogo IAdPrAuCl (**1b**), que posee en los átomos de nitrógeno un grupo adamantilo y un grupo 2,6-diisopropilfenilo no sustituido, y que se usará como referencia en la valoración de la actividad catalítica.

Haciendo un balance de los resultados obtenidos, y considerando que para que puedan resultar interesantes los catalizadores heterogeneizados el procedimiento sintético de los precursores a inmovilizar no debe superar en mucho el valor de los análogos homogéneos, para la síntesis de los ligandos NHC precursores para la inmovilización se decidió continuar el estudio con las sales de imidazolío **7** y **19**. En lo que respecta a la sal de imidazolío **10**, a pesar de que también se había podido obtener, se decidió no continuar con la síntesis del correspondiente carbeno, pues la síntesis de **10** requiere numerosos

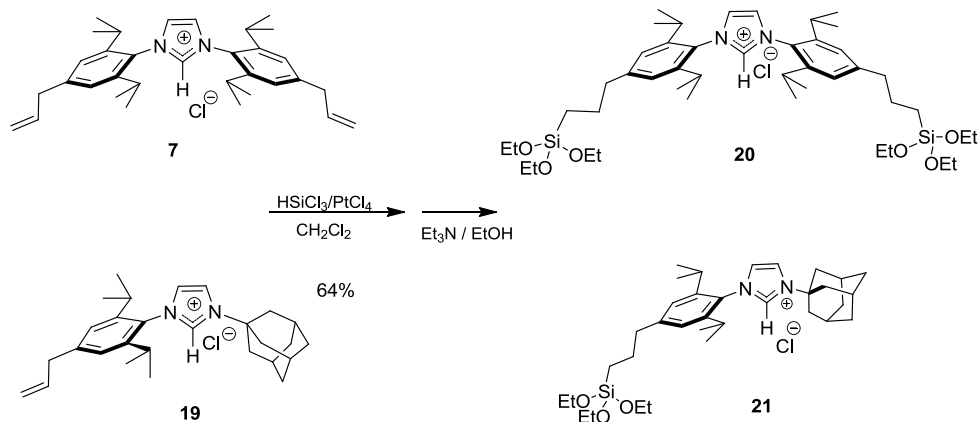
pasos, con tiempos de reacción muy largos y rendimientos bajos, lo que no resulta interesante si se desea un catalizador heterogéneo que pueda tener aplicación en síntesis.

Una vez obtenidas las sales de imidazolio precursoras de los carbenos, las siguientes tres etapas debían consistir en:

- i) la hidrosililación en la posición terminal de los dobles enlaces de **7** y **19**, que permite incorporar los grupos necesarios para la formación de los enlaces covalentes con la sílice;
- ii) la formación de los correspondientes carbenos y la metalación
- iii) la correspondiente inmovilización vía grafting.

El orden en que se llevaron a cabo estos procesos resultó determinante para la consecución de resultados satisfactorios.

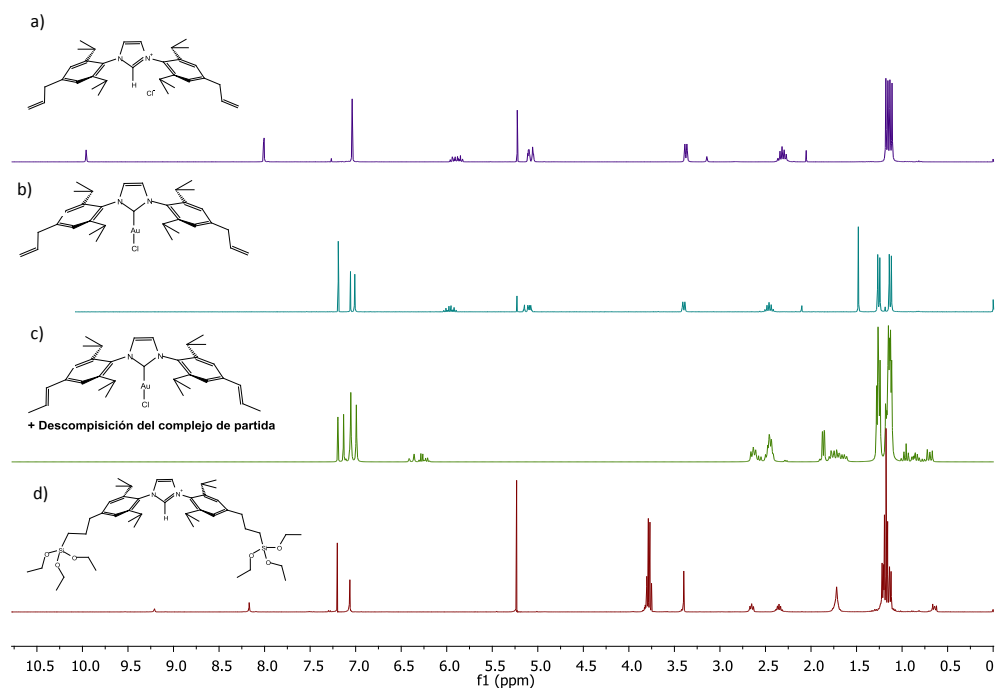
La hidrosililación<sup>20</sup> de las sales de imidazolio **7** y **19** se llevó a cabo de forma regioselectiva usando  $\text{PtCl}_4$  catalítico y triclorosilano seguido de etanolisis con una mezcla etanol / trietilamina (1:1), lo que proporcionó las correspondientes sales de imidazolio **20** y **21**, sustituidas con los necesarios grupos trietoxisililo. (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Ruta de síntesis para la sililación de las sales de imidazolio **7** y **19**.

Cabe mencionar que en otros sustratos similares el orden de las etapas de hidrosililación y metalación puede invertirse.<sup>21</sup> En nuestro caso se comprobó que la sililación debía llevarse

a cabo en una etapa previa a la formación del carbeno y metalación, pues cuando se realizó en el orden inverso, al intentar sililar el complejo de oro previamente formado éste sufrió descomposición parcial con probable isomerización en el doble enlace. En la figura 3.3 se muestran los espectros de RMN-1H de la sal de imidazolio **7**, del correspondiente complejo de oro y del producto resultante del intento de hidrosililación de este complejo, junto con el del compuesto hidrosililado **20** derivado de la sal **7**. Como puede verse, en el espectro del producto resultante de la hidrosililación del complejo de oro (Figura 3.3c) se observó que las señales propias del doble enlace terminal, que aparecen en la sal **7** y en el complejo de oro derivado a 5.0 y 5.9 ppm, no desaparecen, sino que son desplazadas a campo más bajo (6.2 y 6.3 ppm), y aparece una nueva señal cerca de 2 ppm.

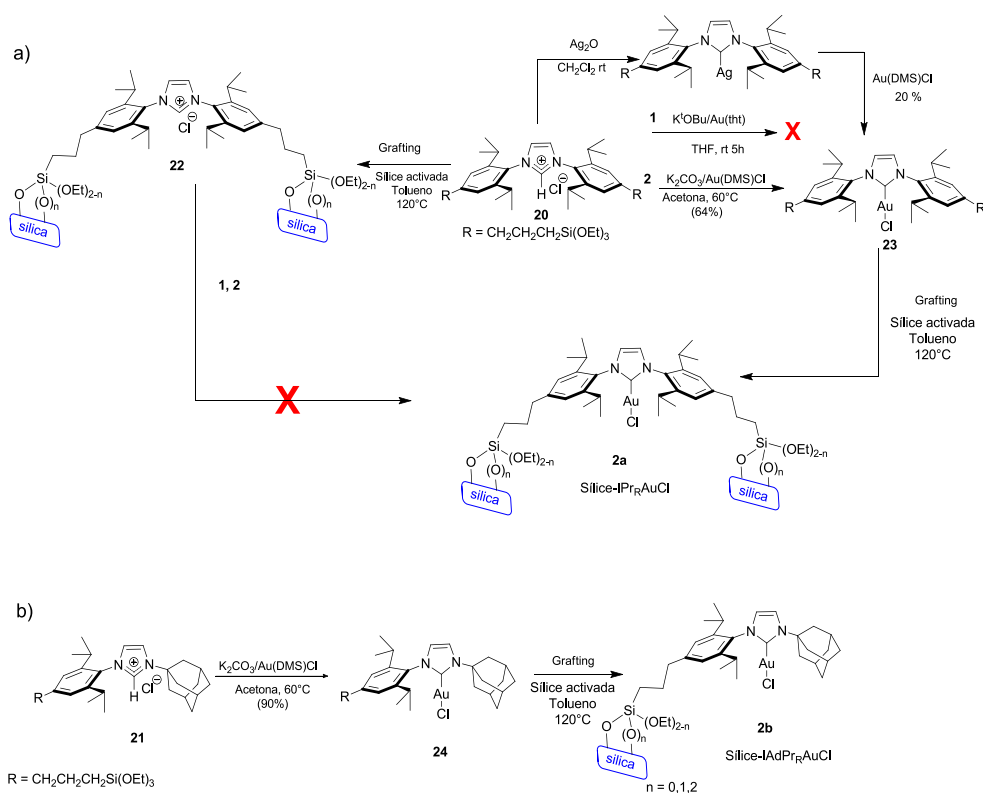


**Figura 3.3.** Espectros <sup>1</sup>H-RMN correspondientes a: (a) sal **7**; (b) complejo de Au(I) derivado de **7**; (c) producto de la hidrosililación del complejo de Au(I) derivado de **7**; (d) sal de imidazolio **20**.

### 3.2.1.2. Obtención de los complejos NHC de Au(I) inmovilizados Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**) y Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl (**2b**)

Por analogía con los correspondientes complejos empleados en fase homogénea los complejos de oro **2a** y **2b** inmovilizados sobre sílice son denominados Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl y Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl, respectivamente.

La formación del complejo inmovilizado de oro a partir de la sal de imidazolio sililada **20** fue abordada a través de dos estrategias que difieren en el orden en que se realiza la formación del complejo de oro y el proceso de anclaje (Esquema 3.6a). La primera alternativa consistió en la inmovilización del ligando para realizar después la formación del carbeno y la metalación.



Esquema 3.6. Complejación e inmovilización de las sales de imidazolio **20** y **21**.

Para sintetizar el complejo de oro inmovilizado deseado Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**), la sal de imidazolio **20** se hizo reaccionar con la sílice en las condiciones adecuadas para el “grafting” para dar lugar a la sal de imidazolio inmovilizada sobre sílice **22**.

Antes de llevar a cabo la inmovilización se deshidrató previamente la sílice utilizada como soporte, tratándola con ácido sulfúrico a alta temperatura, seguido de un posterior calentamiento a vacío. Este proceso permite aumentar la concentración de los grupos hidroxilos en la superficie, al eliminar las interacciones vecinales, junto con la eliminación de las posibles moléculas de agua adsorbidas en sus canales o poros, lo que nos aseguraría una mejor distribución de los ligandos a anclar.<sup>5b</sup>

Así pues, se hizo reaccionar la sal de imidazolio **20** con la sílice activada para formar los grupos sililéter bajo condiciones de ausencia de humedad, para evitar la autocondensación de los grupos sililados. Este proceso se llevó a cabo calentando la mezcla a reflujo en tolueno durante una noche en un sistema Dean-Stark y permitió la formación de la sal de imidazolio inmovilizada **22** precursora del complejo de oro inmovilizado **2a**.

La formación del complejo fue abordada a continuación mediante generación “in situ” del carbeno con KO<sup>t</sup>Bu y con la sal de oro Au(tht)Cl. El resultado no fue satisfactorio, por lo que, en un ensayo paralelo, la sal de imidazolio inmovilizada fue tratada con Au(DMS)Cl y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>22</sup> lo que tampoco permitió obtener el material híbrido **2a**. Ambos ensayos llevaron a la formación de materiales de color morado intenso, que asociamos a la formación de especies de Au(0) y con ello a nanopartículas de oro. Aunque fueron modificadas distintas variables como la cantidad de base empleada, el tiempo y la temperatura de reacción, ninguno de los ensayos dió resultados positivos. Por otra parte, el uso de la transmetalación a partir del complejo de plata, también empleado en la formación de complejos de Au(I), fue descartado debido a que el uso de esta metodología en ligandos inmovilizados no permite controlar la total transmetalación de los NHC-Ag, obteniéndose mezclas de complejos.<sup>23</sup>



Con base en esos resultados decidimos abordar la formación del complejo antes de la inmovilización, a partir de sal de imidazolio sililada **20**. La primera opción fue mediante la transmetalación de complejos de plata (NHC-Ag). Para ello **20** fue tratado con óxido de plata durante 4 horas a temperatura ambiente y posteriormente se realizó el paso de transmetalación con la sal de oro Au(DMS)Cl. Se obtuvo una mezcla de productos que se intentó separar por cristalización y por cromatografía en columna de gel de sílice, lo que permitió llegar a obtener el complejo de oro sililado **23**, pero con un rendimiento muy bajo.

Decidimos entonces aplicar la metodología de generación del carbeno “in situ”. En un primer intento se utilizó como base el KO<sup>t</sup>Bu, sin embargo, se obtuvo un producto de color rosa, que se degradó con el tiempo.

Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron tratando **20** con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Au(DMS)Cl en acetona a 60°C<sup>22</sup> y, en tan solo una hora, se obtuvo satisfactoriamente el complejo de oro sililado **23** con un rendimiento del 64%.

Esta metodología de metalación fue empleada igualmente para la síntesis del complejo **24** a partir de la sal de imidazolio **21** (esquema 3.6 b), así como de su análogo homogéneo IAdPrAuCl (**1b**), en ambos casos con excelente rendimiento (90%).

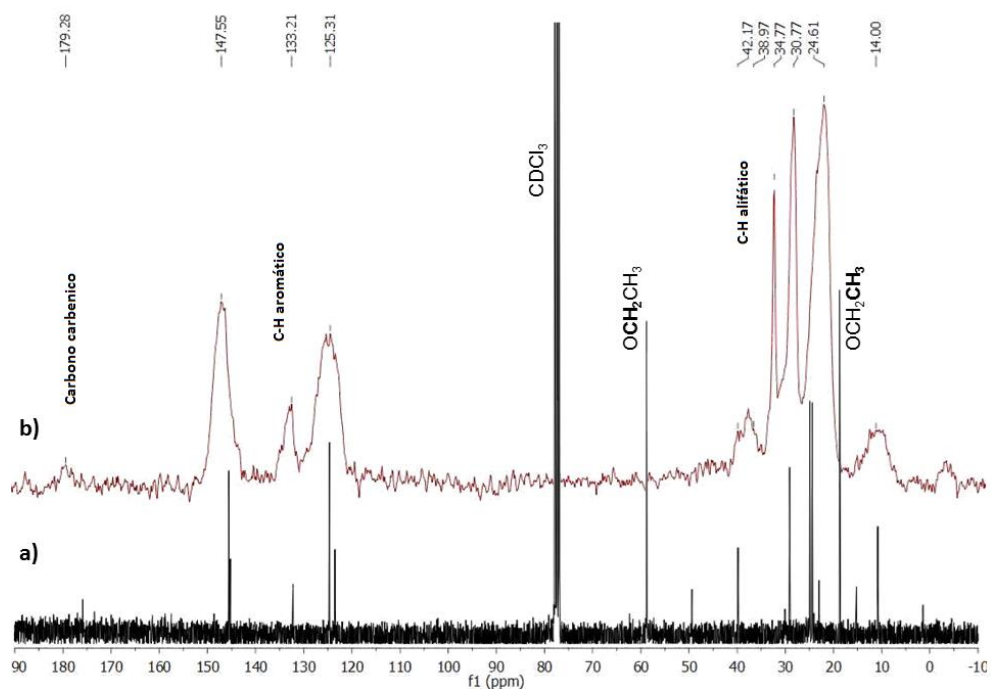
Finalmente, los materiales híbridos **2a** y **2b** que contienen los complejos NHC-AuCl anclados covalentemente sobre sílice fueron obtenidos de forma satisfactoria mediante la reacción de los correspondientes complejos de oro **23** y **24** con la sílice activada en las condiciones descritas anteriormente para la inmovilización de la sal de imidazolio **20**; es decir, bajo condiciones de ausencia de humedad y calentando la mezcla a reflujo en tolueno durante una noche en un sistema Dean-Stark.

### 3.2.1.3 Caracterización de los materiales híbridos **2a** y **2b**

La carga de oro presente fue determinada por espectrometría de absorción atómica, obteniéndose un valor de 12,37 mg (0,063 mmol) por gramo de sólido correspondiente a **2a** y de 9,85 mg (0,05 mmol) para **2b**.

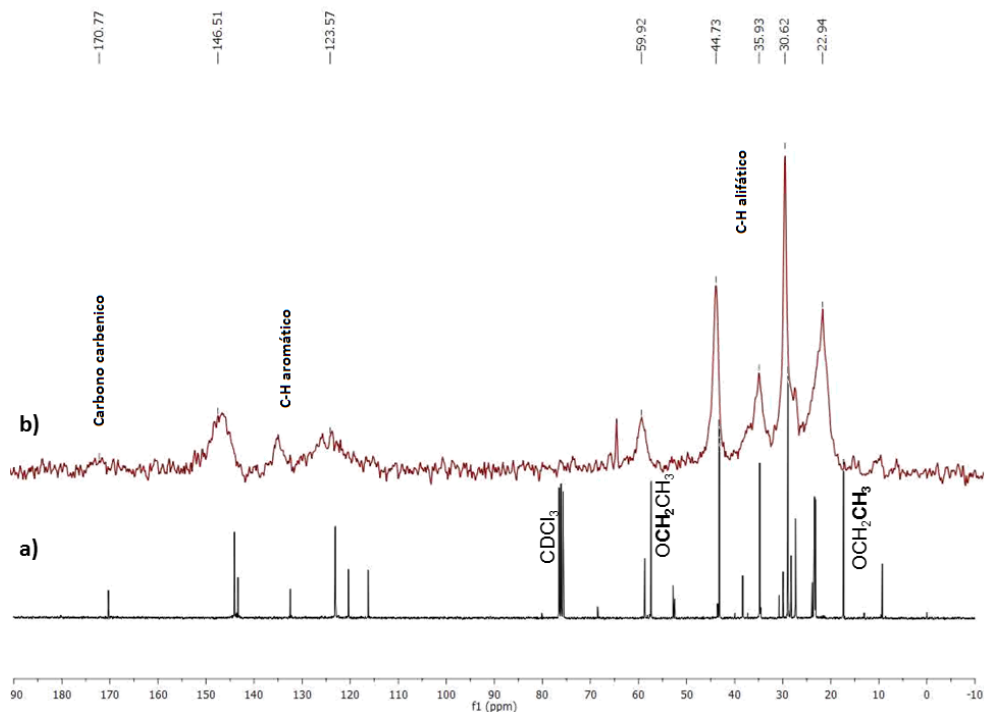
Los materiales de sílice híbridos **2a** y **2b** se analizaron por RMN de sólidos, tanto de  $^{13}\text{C}$  como de  $^{29}\text{Si}$ , mediante experimentos CP-MAS (*cross polarization – magic angle spinning*). En las Figuras 3.4 y 3.5 se muestran los espectros de  $^{13}\text{C}$  de sólidos de los complejos soportados **2**, respectivamente, y se comparan con los realizados en disolución correspondientes a sus complejos precursores **23** y **24**. La figura 3.6 corresponde a los espectros de  $^{29}\text{Si}$ .

En la figura 3.4b, correspondiente al espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  CP-MAS de **2a**, se observa la presencia de las señales correspondientes al anillo de imidazolio ( $\delta = 125\text{-}147$  ppm) y a las cadenas alifáticas ( $\delta = 14 - 42$  ppm), llegándose a apreciar la señal característica del carbeno ( $\delta = 179$  ppm). Como puede verse, todas estas señales concuerdan con las observadas en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de disolución en  $\text{CDCl}_3$  del complejo sin anclar (**23**) (figura 3.4 a). Un aspecto adicional que destacar en este espectro del sólido es la ausencia de las señales a  $\delta = 57,7$  y  $18,6$  ppm correspondientes a los grupos etoxilo, que aparecen en el espectro del complejo precursor. Este dato podría significar que los grupos sililo del ligando se encuentran anclados a la superficie mediante los tres puentes sililéter. Esta hipótesis debe corroborarse en el espectro de silicio, que permite distinguir los diferentes entornos de los Si unidos al soporte, y con ello poder deducir la presencia o ausencia de grupos alcoxilo o hidroxilo enlazados a esos átomos de silicio.



**Figure 3.4.** a) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **23** en  $\text{CDCl}_3$  b) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  CP-MAS del material híbrido Sílice-IPrAuCl (**2a**).

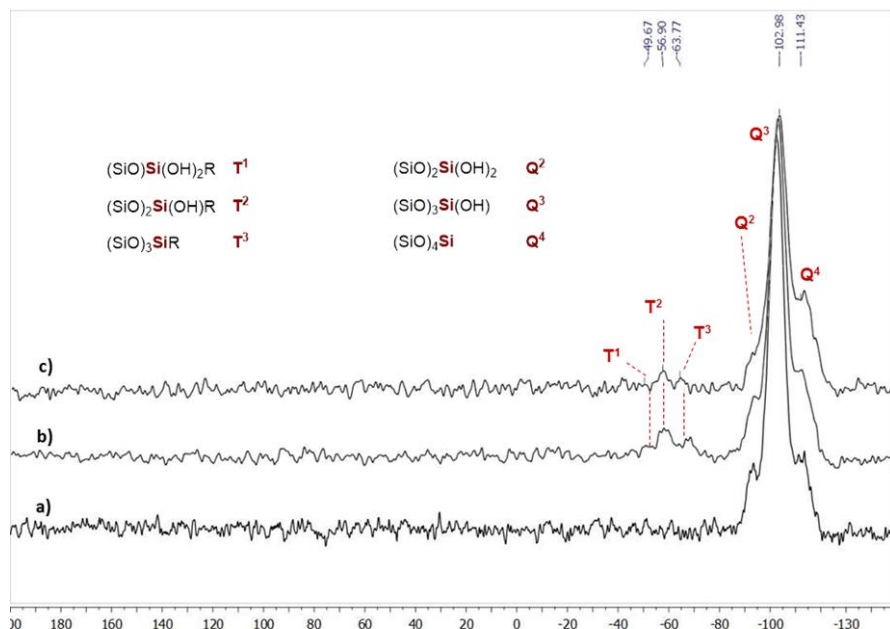
De igual forma, en la figura 3.5, correspondiente al catalizador Sílice-IA $\text{dPr}_R\text{AuCl}$  (**2b**), se observan bandas en las mismas regiones que en el espectro del complejo precursor **24**, pudiéndose detectar también a 170 ppm la señal del carbono correspondiente al carbeno. En este caso es más difícil evidenciar la desaparición de la señal propia de los grupos etoxilo, puesto que las señales de esos dos carbonos se encuentran muy próximas a las correspondientes al grupo adamantilo.



**Figure 3.5.** a) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **2a** en  $\text{CDCl}_3$  b) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  CP-MAS del material Sílice- $\text{IAdPr}_R\text{AuCl}$  (**2b**)

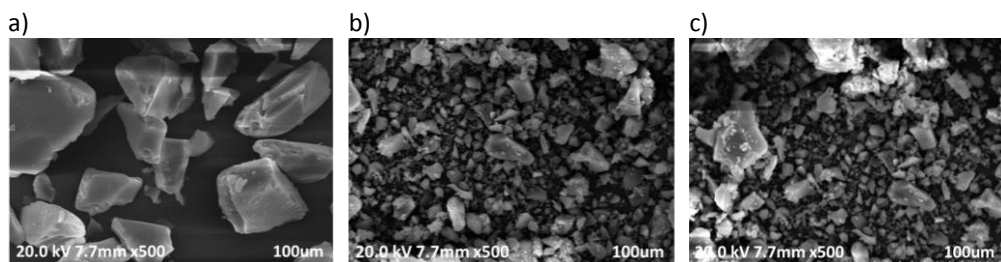
Respecto al espectro CP-MAS de  $^{29}\text{Si}$ , en la figura 3.6 se muestran los espectros del soporte, sílica gel, (espectro a), Sílice- $\text{IPr}_R\text{AuCl}$  (**2a**) (espectro b) y Sílice- $\text{IAdPr}_R\text{AuCl}$  (**2b**) (espectro c). Tanto en el espectro b como en el c se observa la aparición de las señales entre  $\delta$  -56 y  $\delta$  -68 ppm, características de átomos de silicio que poseen sustituyentes carbonados. Estas señales corresponderían a los núcleos de silicio de tipo  $\text{T}^2$  y  $\text{T}^3$ , es decir,  $\text{R-Si}(\text{OSi})_2(\text{OH})$  y  $\text{R-Si}(\text{OSi})_3$ , respectivamente, y constituyen la evidencia de la inmovilización del complejo de oro sobre el soporte inorgánico mediante uniones de tipo covalente. En cualquier caso, la presencia de la señal correspondiente a silicios de tipo  $\text{T}^2$  sugiere que se ha podido producir la hidrólisis de algún grupo etoxisilano ( $\text{RSi-OEt}$ ), formándose algún grupo silanol ( $\text{RSi-OH}$ ) ya que, como se ha comentado previamente, al menos en el espectro de carbono de **2a** no se observan señales correspondientes al grupo etoxilo. Por otro lado, las señales que aparecen entre -90 y -112 ppm corresponden a los

átomos de silicio del soporte tetrasustituidos por átomos de oxígeno sin funcionalizar, en concreto núcleos de tipo Q<sup>2</sup>, Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup>. Como es de esperar, la señal correspondiente a los núcleos tipo Q<sup>3</sup>, (HO)-Si(OSi)<sub>3</sub>, a aproximadamente -102 ppm es la que presenta mayor intensidad, confirmando que la superficie de la sílice activada contiene los grupos silanol necesarios para el anclaje.



**Figure 3.6.** Espectro de RMN <sup>29</sup>Si CP-MAS de: a) sílice activada, b) material híbrido **2a** and c) material híbrido **2b**.

Para caracterizar la morfología de los materiales híbridos **2a** y **2b** también se capturaron imágenes de microscopía electrónica (SEM). La Figura 3.7a muestra la morfología laminar típica de las partículas de sílice antes del grafting. En las figuras b y c se encuentran las imágenes de las sílices funcionalizadas **2a** y **2b** en las que se pone de manifiesto una reducción significativa del tamaño de partícula, debido probablemente a la agitación necesaria para llevar a cabo el “grafting”. No se evidenciaron morfologías con característica de nanopartículas.



**Figura 3.7.** Imágenes SEM de a) Sílice activada antes del grafting b) Sílice funcionalizada **2a**, c) Sílice funcionalizada **2b**.

### 3.2.2 Estudio del perfil catalítico.

Para evaluar la actividad catalítica de los complejos **2a** y **2b** se realizó un estudio comparativo de estos nuevos complejos inmovilizados con respecto a sus correspondientes homólogos en disolución IPrAuCl (**1a**) y IAdPrCl (**1b**). Para ello se seleccionaron varias reacciones de funcionalización de enlaces C-H y C-C modelo, como son la adición nucleofílica a alquinos y la funcionalización de alcanos poco activados. Sobre estas reacciones se estudió la posibilidad de reciclado y reutilización, así como la utilización de los complejos heterogeneizados en condiciones de flujo.

Si no se indica otra cosa, el porcentaje de catalizador para cada reacción corresponde a la cantidad de Au presente en cada material. Así mismo, para obtener los correspondientes catalizadores de Au (I) catiónicos, en las reacciones de activación de triples enlaces se emplearon 2 equivalentes de  $\text{AgSbF}_6$  con respecto al complejo NHC-Au inmovilizado, mientras que en el caso de la inserción en C-H de alcanos fueron necesarios 3 equivalentes de  $\text{NaBAR}'_4$  ( $\text{Ar}' = 3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil}$ ). Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo sellado bajo atmósfera de nitrógeno si no se indica otra cosa, adicionando la carga de catalizador junto con la sal de plata en el disolvente indicado, manteniendo la agitación durante 10 minutos. A continuación, fueron adicionados los reactivos, bajo las condiciones especificadas en cada caso. Las reacciones fueron seguidas por cromatografía de gases utilizando un patrón externo. El rendimiento de cada reacción se obtuvo a partir del análisis de  $^1\text{H}$  RMN únicamente en el primer ciclo de la reacción.

Para el análisis de la capacidad de recuperación y reutilización en batch de los catalizadores **2a** y **2b**, al finalizar cada reacción el complejo inmovilizado fue filtrado bajo atmósfera de nitrógeno, lavando con diclorometano, a través de varios ciclos de agitación y sedimentación, y retirando el sobrenadante, por canulación hasta eliminar los residuos de productos o reactivos remanentes. El último lavado del catalizador fue analizado por GC comprobando que efectivamente no quedaba presente ningún reactivo o producto del ciclo anterior. Finalmente, el catalizador fue secado a vacío hasta peso constante en el mismo tubo en que se llevó a cabo la reacción. A continuación, se añadió de nuevo el sustrato y el disolvente para cada ciclo, determinándose la actividad del catalizador.

#### 3.2.2.1 *Hidratación de alquinos*

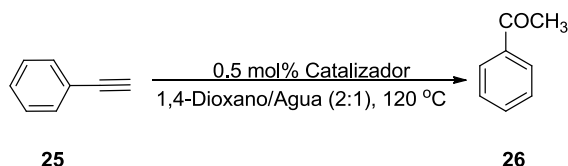
La hidratación de los alquinos catalizada por complejos de oro<sup>24</sup> es quizás una de las reacciones más estudiadas en la química de este metal, debido a su gran potencial por ser considerada muy interesante bajo criterios de química sostenible. Esta reacción requiere sólo el agua como reactivo y una carga muy baja de catalizador. En nuestro estudio se seleccionó fenilacetileno (**25**) como sustrato para probar esta transformación.

Se han descrito diferentes condiciones de reacción para la hidratación de alquinos catalizada por Au (I) en fase homogénea. Entre ellas se encuentra el empleo de una mezcla MeOH / H<sub>2</sub>O 2:1 como disolvente a 65°C.<sup>25</sup> Cuando la adición de agua al alquino se llevó a cabo bajo las condiciones mencionadas, utilizando una carga de los complejos inmovilizados en sílice previamente activados correspondiente a 0,5 mol% de Au, se requirieron largos tiempos de reacción (20 h) para lograr una conversión completa en la cetona correspondiente **26**. Un resultado similar se obtuvo al sustituir el metanol empleado como disolvente por el 1,4-dioxano. Sin embargo, cuando la temperatura se elevó a 120°C, con la misma carga de catalizador en una mezcla de dioxano/agua 2:1, la conversión completa del alquino se consiguió en sólo 2 h (ver Tabla 3.2, ciclo 1). Las reacciones se controlaron por cromatografía de gases usando benzaldehído como patrón.

Como puede observarse en la tabla, las reacciones de hidratación catalizadas por **2a** fueron ligeramente más rápidas que las llevadas a cabo usando **2b** como catalizador.

Aunque ambos catalizadores anclados sobre sílice fueron eficientes para promover la transformación esperada y podían ser recuperados por filtración, las reacciones realizadas a 65 °C son demasiado lentas para permitir el diseño de ningún proceso de reciclaje práctico o su uso en condiciones de flujo continuo. Por ello, se examinó la posibilidad de reutilizar **2a** o **2b** para catalizar la hidratación de **25** en una mezcla 2: 1 dioxano / agua a 120°C. Se realizaron cinco ciclos de reacción sucesivos recuperando cada vez el catalizador por filtración para su reutilización en el ciclo siguiente después de haberse alcanzado la conversión completa del alquino (véase Tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Hidratación catalizada por los complejos NHC-Au inmovilizados en sílice **2a** y **2b**.



Ciclo	Cataliz.	Tiempo, % Rendimiento					
		1h	2h	3h	4h	5h	20h
1	<b>2a</b>	77	>99				
	<b>2b</b>	57	>99				
2	<b>2a</b>		73	>99			
	<b>2b</b>		57	97			
3	<b>2a</b>			70	87	>99	
	<b>2b</b>				80	87	>99
4	<b>2a</b>					80	>99
	<b>2b</b>					80	>99
5	<b>2a</b>					76	>99
	<b>2b</b>					73	>99



La actividad, tanto de **2a** como de **2b**, sigue siendo muy elevada durante los primeros ciclos de reacción, aunque son necesarios tiempos cada vez un poco más largos para conseguir altos grados de conversión del fenilacetileno **25** (Tabla 3.2). Así, frente a la conversión completa en acetofenona **26** que se consigue en 2h en el primer ciclo de cada sistema, con ambos catalizadores son necesarias 5 horas para alcanzar una conversión de cerca del 75% en el quinto ciclo (figura 3.8). Con el catalizador **2a** se realizaron hasta 19 ciclos de recuperación y reutilización, aunque para obtener una conversión total del fenilacetileno en el último ciclo se requirieron 20 horas de reacción.

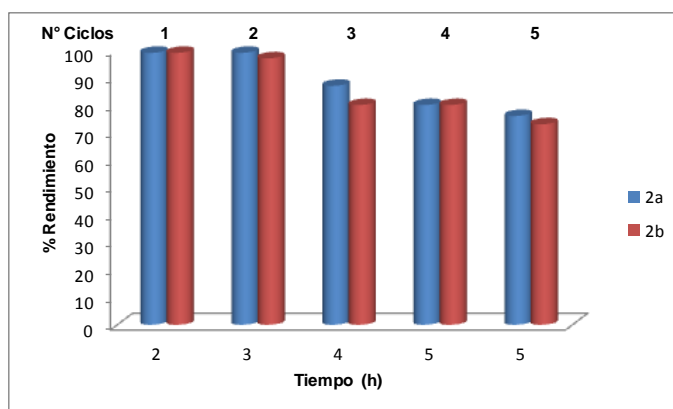


Figura 3.8. Reutilización de los catalizadores **2a** y **2b** en la reacción de hidratación de **25**

En este punto se decidió investigar las causas de la paulatina pérdida de actividad que se observa al reutilizar el catalizador inmovilizado. Por una parte, para determinar si el líquido del filtrado del complejo inmovilizado podía presentar actividad catalítica, el filtrado correspondiente al cuarto ciclo de reciclaje de **2a** y **2b** fue utilizado como posible catalizador en una nueva reacción, pero no se observó la formación del producto de hidratación. Este resultado está de acuerdo con el hecho de que no se observan cantidades detectables de oro en las diferentes disoluciones obtenidas tras separar por filtración el complejo inmovilizado, según se deduce del análisis por ICP-MS. Por otra

parte, también se determinó mediante esta técnica la cantidad de oro presente en el sólido funcionalizado recuperado tras el último ciclo de reacción y se comprobó que se mantenía prácticamente invariable la cantidad de oro inicial presente.

Antes de continuar con el estudio de la actividad catalítica, decidimos llevar a cabo un experimento a modo blanco de reacción, con el fin de justificar el diseño de los ligandos que se han anclado covalentemente a la sílice. Dado que, como se comentó en la parte de introducción, la adsorción de complejos metálicos en soportes sólidos es una opción para la obtención de catalizadores heterogeneizados,<sup>26</sup> se decidió llevar a cabo un ensayo que consistió en heterogeneizar el complejo IPrAuCl (**1a**) comercial en sílice previamente activada, bajo las condiciones que fueron empleadas en la obtención de **2a** y **2b**. (Esquema 3.7)



**Esquema 3.7.** Dispersión del complejo IPrAuCl comercial en sílice previamente activada.

Con el material sólido obtenido se procedió a evaluar la hidratación del alquino **25**. Se emplearon 5 mol % (suponiendo que este material contenía una carga de metal similar a la de **2a** en una mezcla de dioxano / agua 2:1 a 120 °C. Bajo estas condiciones se encontró que fue necesaria sólo una hora para llevar a cabo la transformación completa de **25**, pero en un nuevo ciclo de reacción tan solo se obtuvo un 42 % de **26** en 24 h. Así mismo se observó un cambio de color del material a morado dando lugar el complejo **1a** a nuevas especies que no fueron suficientemente activas en el segundo ciclo.

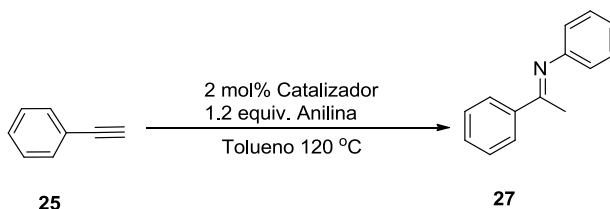
Este resultado demuestra la efectividad del diseño y anclaje que se ha realizado por grafting para la obtención de los catalizadores **2**, que permite mantener activa a la especie catalítica durante ciclos sucesivos de la reacción de hidratación.

### 3.2.2.2 Hidroaminación de alquinos

Otra de las reacciones útiles que catalizan los complejos de oro es la formación de nuevos enlaces C-N a través de la adición directa de una amina a un enlace múltiple, proporcionando compuestos nitrogenados de un elevado valor sintético.<sup>27</sup> Se han descrito distintas condiciones para esta reacción de hidroaminación cuando es catalizada por Au (I) en fase homogénea.<sup>28</sup> En el presente trabajo nos propusimos evaluar la actividad de **2a** y **2b** en la hidroaminación intermolecular del fenilacetileno (**25**) con anilina.

Cuando **25**, solubilizado en acetonitrilo, fue puesto a reaccionar con anilina a 70 °C en presencia de 2 mol% de **2a** o **2b** previamente activado con AgSbF<sub>6</sub>, fueron necesarias cerca de 6 h para conseguir la transformación total de **25**. Sin embargo, cuando este disolvente fue sustituido por tolueno, y se aumentó la temperatura a 120°C, la misma carga de los catalizadores **2a** y **2b**, dio lugar a la obtención de la imina **27** en mucho menos tiempo. Como puede apreciarse en la tabla 3.3, en este caso, la transformación en presencia de **2a** es también ligeramente más rápida que con **2b**, si bien es algo menos lenta hasta alcanzar una conversión completa que cuando se emplea la misma cantidad de los catalizadores análogos no soportados **1a** y **1b** (ver tabla 3.3, ciclo 1)

En cuanto a la posibilidad de reutilizar los catalizadores **2a** y **2b** bajo estas condiciones de reacción, se pudo comprobar en sucesivos ciclos que la actividad de los catalizadores permanece inalterada en los primeros cuatro ciclos de reacción; sin embargo, en el quinto ciclo la actividad decrece y es necesario emplear más tiempo para alcanzar la conversión completa de **25** con los dos catalizadores.

**Tabla 3.3.** Hidroaminación catalizada por los complejos NHC-Au immobilizados en sílice **1** y **2**.

Ciclo	Catalizador.	Tiempo (min), % Conversion			
		30	60	90	120
1	<b>1a</b>	>99			
	<b>1b</b>	95			
	<b>2a</b>		>99		
	<b>2b</b>		60	>99	
2	<b>2a</b>		>99		
	<b>2b</b>			95	
3	<b>2a</b>		>99		
	<b>2b</b>			90	>99
4	<b>2a</b>		>99		
	<b>2b</b>				>99
5	<b>2a</b>		80	>99	
	<b>2b</b>				>99

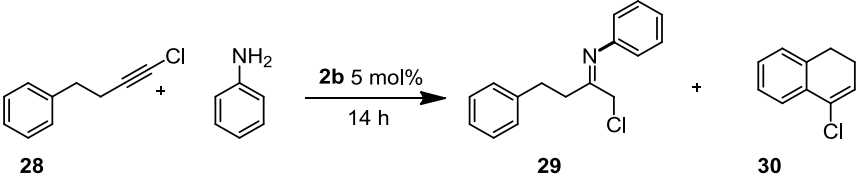
A la vista de los buenos resultados obtenidos con los catalizadores **2a** y **2b** en esta reacción de hidroaminación, se consideró que sería interesante ampliar el estudio al uso de otro sustrato más exigente y a la vez que ofreciera un producto de mayor interés en síntesis orgánica, por lo que se decidió utilizar el 1-cloroalquino **28**. La elección de este sustrato se basó en otras investigaciones de nuestro grupo dirigidas a la síntesis de compuestos de elevado valor sintético, y en las que se había mostrado que la obtención de este compuesto no estaba siendo satisfactoria al emplear otras rutas sintéticas. Este sustrato permitió valorar la reactividad del catalizador frente a dos posibles vías de reacción: la formación de la  $\alpha$ -cloroimina **29**, producto propio de la hidroaminación intermolecular, o a la formación de **30**, producto de la hidroarilación intramolecular del alquino, e igualmente catalizada por complejos de oro homogéneos (ver tabla 3.4).

Para este estudio se utilizó únicamente el catalizador **2b**, ya que la diferencia en actividad catalítica que había mostrado en la hidroaminación de **25** difiere en poco de la de **2a**, pero su síntesis es mucho más sencilla lo que representa una gran ventaja a nivel sintético. Este alquino demostró ser algo menos reactivo para la hidroaminación, por lo que se empleó una carga algo más alta de catalizador (Tabla 3.4).

Así, cuando **28** fue puesto a reaccionar con 1.2 equivalentes de anilina en tolueno a 120°C en presencia de 5 mol% de **2b**, tras 14 h de reacción se obtuvo una mezcla 30:70 de los productos **28** y **29** con conversión completa del alquino (Tabla 3.4 entrada 1). A partir de este resultado nos propusimos optimizar las condiciones de reacción para intentar la obtención de **28** como único producto. Para ello fue necesario disminuir la cantidad de anilina para que la relación de productos **29** y **30** estuviera favorecida hacia la obtención de la cloroimina **29** (entrada 3).

Con la idea de llevar a cabo un estudio de reutilización, como puede observarse en la tabla, se evaluaron también otros disolventes y temperaturas de reacción, pero no se obtuvieron mejores resultados que los obtenidos en tolueno

**Tabla 3.4.** Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de la cloroimina **29**.



Entrada	Anilina (equiv)	Disolvente	Conv (%) <sup>[a]</sup>		% Prod. Secundarios
			<b>29</b>	<b>30</b>	
1	1.2	Tolueno	30	70	
2	2	Tolueno	60	40	
3	3	Tolueno	>99	-	
4	3	1,4 Dioxano	10	-	50 <sup>[b]</sup>
5	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	-	20 <sup>[b]</sup>
6	3	CH <sub>3</sub> CN	20	-	-
7	3	THF	10	-	60 <sup>[c]</sup>

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura de reflujo del disolvente.

<sup>[a]</sup> Porcentajes calculados por GC <sup>[b]</sup> Porcentaje de 1-cloro-4-fenilbutan-2-ona. <sup>[c]</sup> productos no identificados.

Con las condiciones ya establecidas, se estudió también la reutilización de **2b**, pero no se pudieron realizar ciclos sucesivos debido a la mayor reactividad de esta  $\alpha$ -haloimina **29** frente a la imina no halogenada **27** y a la estructura del material de soporte del catalizador. La naturaleza higroscópica de la sílice hace que las trazas de agua presentes en el medio de reacción den lugar a la hidrólisis de la imina halogenada y también a que coordinadas con la superficie de la sílice reaccionen con el haloalquino **28** transformándolo en la cetona monohalogenada.

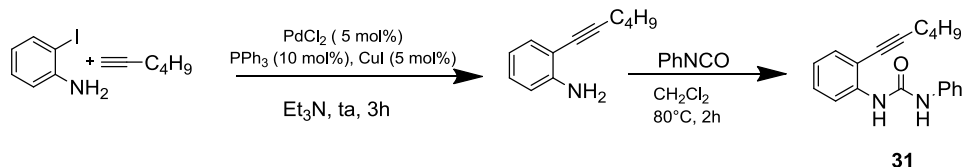
Si bien los resultados obtenidos con el catalizador inmovilizado en la formación de la cloromimina **29** mostraron que no se puede utilizar en ciclos continuos, sí que es útil para sintetizar iminas monohalogenadas en un solo ciclo. Constituye esta la primera síntesis de iminas  $\alpha$ -halogenadas mediante un proceso catalítico de hidroaminación. Hay que destacar que la síntesis de estos compuestos por otras metodologías implica numerosos pasos de síntesis y peores rendimientos, como se había puesto de manifiesto en experiencias previas en nuestro grupo. Por ello, a partir de estos resultados, se decidió estudiar con más profundidad esta nueva vía de obtención de cetiminas  $\alpha$ -monocloradas a partir de 1-cloroalquinos catalizada por complejos NHC de oro. El desarrollo de esta metodología constituye el siguiente capítulo de esta memoria.

### 3.2.2.3 Hidroamidación intramolecular

La hidroamidación intramolecular de alquinos internos en 1-(*o*-alquililaril)ureas ha sido otra de las reacciones seleccionadas para evaluar la actividad catalítica de los complejos inmovilizados **2a** y **2b**.

En condiciones homogéneas, la hidroamidación de 1-[2-(1-hexinil)fenil]-3-fenilurea (**31**) es catalizada por 5 mol% de IPrAuCl (**1a**), conduciendo al indol **32** en 1 h en DMF a 60°C.<sup>29</sup>

Esta urea fue preparada mediante una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira entre iodoanilina y el hexino correspondiente y posterior formación de la urea. (Esquema 3.8)



**Esquema 3.8.** Síntesis de la urea **31**

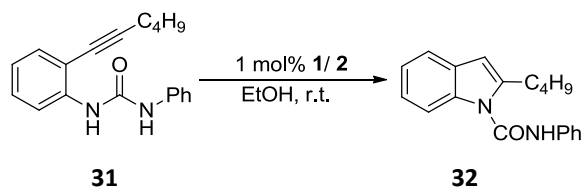
Los complejos soportados Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**) y Sílice-IA<sub>D</sub>Pr<sub>R</sub>AuCl (**2b**) activados con AgSbF<sub>6</sub>, fueron también bastante activos en esta transformación. Las condiciones de reacción se optimizaron de manera que, empleando etanol como disolvente, a temperatura ambiente y con tan solo una carga de catalizador de 1 mol%, la conversión fue completa después de 2h o 2,5 h respectivamente. En ambos casos ese tiempo fue superior al requerido cuando se emplearon los catalizadores análogos **1a** y **1b** en fase homogénea (ver datos en la Tabla 3.5, ciclo 1).

Además, ambos catalizadores pudieron ser recuperados por filtración. Así, se ensayaron cinco ciclos de reacción sucesivos recuperando cada vez el catalizador por filtración para su reutilización en el ciclo siguiente, después de haberse logrado la conversión completa del alquino **31**

Los datos de la tabla muestran que, tanto para **2a** como para **2b**, se evidencia una disminución progresiva de la velocidad de reacción. Si bien en todas las reacciones la transformación de **31** en **32** es completa, esta requiere un mayor tiempo de reacción que se ve incrementado en los últimos ciclos de reacción. En la figura 3.9 se puede observar el descenso en los valores de TOF<sup>1</sup> que tiene lugar para esos cinco ciclos.

<sup>1</sup> TOF (del inglés *turn over frequency*), frecuencia de conversiones. Se calculan a partir de la fórmula TOF = (mmol sustrato convertido/mmol cat)/tiempo de reacción a diferentes datos de conversión, por lo que se emplean a título orientativo

**Tabla 3.5.** Ciclación de 1-(*o*-alquinilaril)urea **31** catalizada por los complejos NHC-Au.

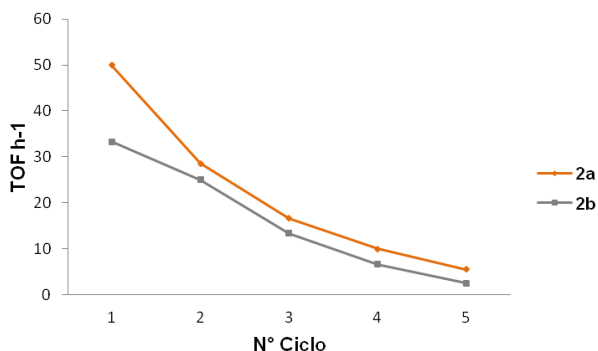


Ciclo	Catalizador	Tiempo, % conversión					
		1h	2h	3h	4h	5h	6h
1	<b>1a</b>	>99					
	<b>1b</b>	70	100				
	<b>2a</b>	56	>99				
	<b>2b</b>	67	85	>99			
2	<b>2a</b>		78	84	>99		
	<b>2b</b>			75	83	>99	
3	<b>2a</b>				59	83	>99
	<b>2b</b>				50	78	90 <sup>[a]</sup>
4	<b>2a</b>					50	70 <sup>[b]</sup>
	<b>2b</b>					30	50
5	<b>2a</b>						64 <sup>[b]</sup>
	<b>2b</b>						30

La conversión fue completa después <sup>[a]</sup>10 h. <sup>[b]</sup> 18 h

Con el fin de evaluar las causas de la posible pérdida de actividad, se realizó un análisis de los filtrados por ICP-MS, y los resultados indicaron que no se encuentran en ellos cantidades apreciables de metal.





**Figura 3.9.** Relación de la eficiencia catalítica representada por la frecuencia de conversión (TOF) en el reciclaje de los catalizadores inmovilizados **2a** y **2b** en la reacción de hidroamidación intramolecular de **31**.

Como una alternativa explicación a esta desactivación de la especie catalítica, se consideró que podía deberse, más que a una pérdida de metal, a los fenómenos de adsorción que tienen lugar en la interfase sólido-líquido de las reacciones heterogéneas. Es conocido que la superficie del material de soporte no es una barrera inerte frente a las especies implicadas en la reacción, de tal forma que la organización del disolvente alrededor del sistema reactivo está determinado en gran medida por sus interacciones con los grupos funcionales superficiales de soporte, y como consecuencia los disolventes generan estructuras que modifican sus propiedades en la proximidad de la interfase.<sup>30</sup> Estos cambios pueden ser responsables de la disminución de la velocidad de las reacciones, lo cual ha sido reportado con este tipo de soportes y evidenciado de manera singular en investigaciones realizadas previamente en este grupo.<sup>31</sup>

Si consideramos este fenómeno presente en las reacciones heterogéneas, la fuerte interacción de la superficie activa de la sílice (los silanoles libres) con el etanol pudo dificultar el desplazamiento de **31** para que se coordinara al complejo inmovilizado. Por ello, la reacción puede ser más lenta que cuando es realizada por los análogos homogéneos **1a** y **1b**. Además, el fenómeno se ve incrementado con el mayor tiempo de permanencia del disolvente con el sólido, lo que podría verse reflejado en una

disminución en la velocidad de la reacción conforme aumentan los ciclos de reacción, que conduciría a una disminución considerable del TOF. Este fenómeno se vería intensificado en el catalizador **2b** dado que este posee menos carga de ligando por unidad de sílice, y en consecuencia tiene mayor número de grupos silanoles libres que pueden interactuar fácilmente con el disolvente.

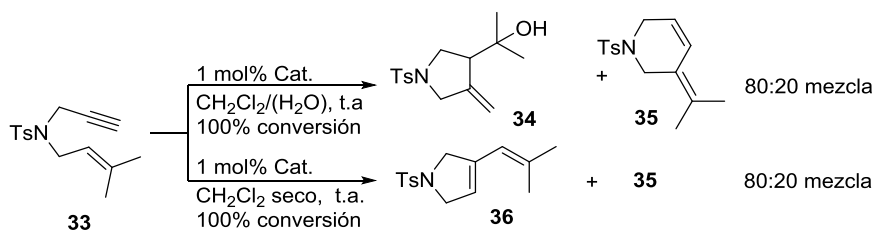
#### 3.2.2.4 Cicloisomerización de eninos

Para continuar estudiando la actividad y la selectividad de los catalizadores inmovilizados en sílice **2a** y **2b** se seleccionó la reacción de cicloisomerización de eninos. Esta reacción ha encontrado numerosas aplicaciones tanto en la síntesis de estructuras carbocíclicas como heterocíclicas. Además de su interés práctico, la reacción ofrece diferentes alternativas desde el punto de vista mecanístico con y sin reordenamiento del esqueleto y, consecuentemente, se pueden seguir varios caminos de reacción a lo largo de los procesos de ciclación. La reacción de cicloisomerización catalizada por complejos de oro con ligandos de tipo fosfina y NHC en condiciones homogéneas ha sido ampliamente estudiada y revisada.<sup>32</sup> Además, existen antecedentes de reacciones realizadas con catalizadores de oro soportados. Así, Yu y Cao<sup>33</sup> reportaron el uso de un catalizador reciclable basado en un complejo triazol-Au(I) soportado en poliestireno en la cicloisomerización del 1,6-enino **33** para dar la tetrahidropiridina **35**, resultante de una ciclación 6-*endo* del enino precursor, con un rendimiento del 93% en 30 min con una carga de catalizador de 6 mol%. Teniendo en cuenta este precedente, decidimos seleccionar este sustrato para examinar la capacidad de **2a** y **2b** para catalizar este tipo de transformaciones. Debemos indicar que los mismos autores reportaron recientemente la síntesis de otro complejo de PPh<sub>3</sub>AuCl (I) igualmente inmovilizado en poliestireno para llevar a cabo la transformación de **33**, si bien esta vez la transformación dio lugar en 10 minutos a los productos **35** y **34** en relación 82:13 (relación variable en cada ciclo), con la misma carga de catalizador.<sup>34</sup>

En nuestro caso, los resultados fueron diferentes dependiendo de si las reacciones se realizaron en condiciones estrictamente anhidras o si no se excluía completamente el agua. Los experimentos preliminares se llevaron a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que no había sido secado previamente, y en ellos la cicloisomerización de **33** catalizada por 1 mol% de **2a** dio lugar a una mezcla 80:20 del alcohol de hidrox ciclación 5-*exo-digonal* **34** y la tetrahidropiridina **35**. La conversión completa fue alcanzada a temperatura ambiente en solo 15 minutos (esquema 3.9). Con respecto a la selectividad observada, se puede concluir que la correspondiente al catalizador basado en el complejo triazol-Au (I) soportado se asemeja a la observada con complejos de fosfina<sup>35</sup> y difiere de la que proporciona el uso del catalizador heterogéneo **2a** donde está presente el ligando semejante al IPr.

En una nueva serie de experimentos **2a** y **2b** se secaron cuidadosamente al vacío en un desecador usando P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como agente desecante. La reacción de cicloisomerización fue llevada a cabo entonces a temperatura ambiente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo atmósfera de argón. La conversión completa de **33** en una mezcla 80:20 de los dienos **36** y **35**, respectivamente, tuvo lugar en 15 minutos con una carga de catalizador de 1 mol%. (Esquema 3.9).

Con el fin de realizar una comparación con los análogos homogéneos, la cicloisomerización de **33** fue ensayada con 5mo% de IPrAuCl (**1a**) y IAdPrCl (**1b**), activados previamente con plata, en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Agua (6:1) a temperatura ambiente. La conversión completa del sustrato para dar **34** se observó en 5h y 4h.



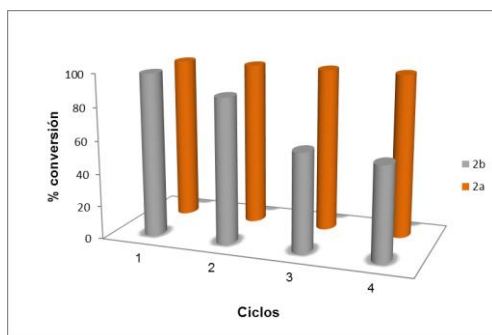
**Esquema 3.9.** Cicloisomerización del 1,6 enino **33**.

**Tabla 3.6.** Conversión de **33** en la mezcla 80:20 de **36** + **35** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a t. a

Ciclo	Catalizador	Tiempo, % conversión				
		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
1	<b>1a</b>	80	>99			
	<b>1b</b>	>99				
	<b>2a</b>	60	80	>99		
	<b>2b</b>		74	>99		
2	<b>2a</b>			>99		
	<b>2b</b>			80	>100	
3	<b>2a</b>			>99		
	<b>2b</b>			60	87	>99
4	<b>2a</b>			76	>99	
	<b>2b</b>			57	87	99
5	<b>2a</b>				90	>99
	<b>2b</b>					80

Así pues, los complejos inmovilizados en sílice **2a** y **2b** se comportaron bajo estas condiciones como su homólogo NHC-AuCl en cuanto a selectividad, pero fueron bastante más activos en esta transformación. No es la primera vez que se reporta que un catalizador heterogéneo sea más activo que su análogo.<sup>36</sup> Esta observación se considera asociada al hecho que los centros activos de los catalizadores inmovilizados, al estar dispersos en el material de soporte, están más aislados entre sí, por lo que son menos propensos a la autodegradación. Esto no sucede en la catálisis homogénea con **1a** y **1b**, lo que permite observar incremento en la velocidad de reacción cuando se emplean **2a** y **2b**.

Para su posterior reutilización, los catalizadores se recuperaron fácilmente después de completar cada reacción mediante filtración bajo una atmósfera inerte. En todos los ciclos se pudo alcanzar la transformación completa como una mezcla 80:20 de **36** y **35**. El progreso en el tiempo de la conversión de **33** en los productos fue monitorizado por GC. (tabla 3.6)



**Figura 3.10.** Datos de conversión en 15 minutos para los primeros 4 ciclos de reacción de cicloisomerización del enino **33** catalizadas por **2a** y **2b**.

En la figura 3.10 se puede observar que el catalizador soportado **2a** mantiene intacta su capacidad catalítica en esta reacción durante los tres primeros ciclos, disminuyendo en parte para el cuarto. Aunque no está indicado en la tabla se llevaron a cabo un total de 11 ciclos con el catalizador **2a**, observándose otra importante pérdida de actividad en el octavo ciclo. En cuanto al catalizador **2b**, solo se realizaron los cinco ciclos recogidos en la tabla 3.6

Considerando estos resultados decidimos llevar a cabo un estudio de la cantidad de oro presente en los filtrados después de cada ciclo y en los sólidos recuperados, mediante ICP-MS en las etapas en las que se pierde más actividad. A diferencia de las reacciones anteriores, en este caso sí se observa una disminución de la cantidad de oro presente y también se comprobó la presencia de pequeñas cantidades de oro en los líquidos filtrados.

Cuando se comparan estos resultados con los reportados por Cao y Yu para esta misma reacción, hay de destacar que los catalizadores **2a** y **2b** son mucho más activos que los

complejos soportados en poliestireno. Al comparar los valores de TOF para el primer ciclo que se pueden deducir a partir de los datos de conversión que se incluyen en la tabla, y que por tanto son orientativos, se observa que la actividad de los catalizadores **2a** y **2b** supera con diferencia a la de los reportados por estos autores (ver tabla 3.7). De igual forma, en cuanto a la posibilidad de reutilización, si bien **2a** y **2b** muestran una ligera disminución en los últimos ciclos, los catalizadores soportados en polímeros presentan una pérdida de actividad mucho más acusada. Así, al ser comparados los valores de TOF para el ciclo 5 de reacción, de nuevo los catalizadores **2a** y **2b** representan valores mayores, que son incluso superiores a los del primer ciclo de los previamente reportados.

**Tabla 3.7** Valores de TOF para la cicloisomerización catalítica de **29** con catalizadores inmovilizados de Au (I).

Entrada	Catalizador	Ciclo 1		Ciclo 5	
		% Conversión	TOF h <sup>-1</sup> [c]	% Conversión	TOF h <sup>-1</sup>
1	PS-triazol-Au (I) [a]	93	31	78	2
2	PS-PPh <sub>3</sub> AuCl (I) [a]	95	95	75	15
3	Sílice-IPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2a</b> ) [b]	>99	396	>99	132
4	Sílice-IAdPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2b</b> ) [b]	>99	396	80	106

Condiciones de reacción: [a] **33** (0.3 mmol) y 6 mol% de PS-soportado Au (I). [b] **33** (0.5 mmol) y 1 mol% de **2a** o **2b** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. [c] Los valores de *turnover* (TOF) se han calculado a partir de la ecuación TOF = (mmol sustrato convertido/mmol cat)/tiempo de reacción a esos datos de conversión, por lo que que se emplean a título orientativo.

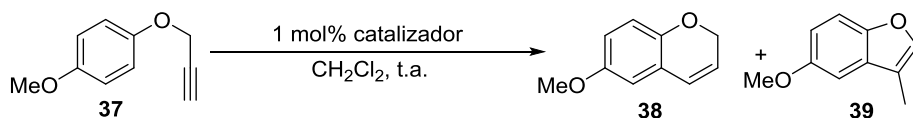
### 3.2.2.5 Hidroarilación intramolecular de alquinos

Los complejos de oro catalizan reacciones de hidroarilación intermolecular de alquinos,<sup>37</sup> siendo la versión intramolecular de esta reacción también de gran importancia por la utilidad que presentan sus productos. Por ello, esta fue otra de las reacciones seleccionadas para evaluar la efectividad de los catalizadores **2a** y **2b**.

En síntesis, descritas previamente se encontró que los éteres arilpropargílicos, en condiciones homogéneas y con cargas de catalizador bajas (1 mol%), proporcionan un fácil acceso a benzopiranos (2H-cromenos), cumarinas y benzofuranos, producto de las ciclaciones *6-endo-dig* o *5-exo-dig*. Cuando se usan complejos de Au (I) que contienen

ligandos de fosfina se reporta la formación de 2H-cromenos y benzofuranos en una proporción variable dependiendo del patrón de sustitución en el precursor de aril-éter.<sup>38</sup> A partir de (prop-2-in-1-iloxi)benceno (**37**) se obtiene sólo el correspondiente 2H-cromeno.<sup>38b</sup>

Para esta reacción tampoco se encontraron ejemplos en la bibliografía para poder establecer la comparación de la hidroarilación de **37** entre **2a** y **2b** y los complejos NHC-Au(I) análogos en fase homogénea. Por esta razón, en primer lugar, se ensayó esta reacción en condiciones homogéneas con 1 mol% de los complejos previamente activados con plata IPrAuCl (**1a**) y IAdPrAuCl (**1b**), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La reacción fue muy selectiva dando en ambos casos una mezcla 95:5 de 2H-cromeno **38** y benzofurano **39** (Esquema 3.10). Curiosamente, la reacción de hidroarilación con el complejo **1b** fue más rápida y la conversión completa se logró en sólo 7 minutos mientras que **1a** requirió 15 min en las mismas condiciones. En la tabla 3.8 se incluyen los valores de TOF para el primer ciclo de los cuatro catalizadores, que se deducen de los datos de conversión y tiempo que se recogen en la tabla 3.9.



Catalizador: **1a** or **1b** : **38** + **39** (mezcla 95:5)

Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**): **38** + **39** (mezcla 88:12)

Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl(**2b**): **38** + **39** (mezcla 95:5)

**Esquema 3.10** Hidroarilación de **37** catalizada por los catalizadores **1** y **2**.

**Tabla 3.8.** Valores de TOF para la hidroarilación catalítica de **37** utilizando los diferentes catalizadores NHC- Au (I).

Entrada	Catalizador <sup>[a]</sup>	% Conversión	TOF h <sup>-1</sup> [b]
1	IPrAuCl ( <b>1a</b> )	>99	400
2	IAdPrAuCl ( <b>1b</b> )	>99	600
3	Sílice-IPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2a</b> )	>99	198
4	Sílice-IAdPr <sub>R</sub> AuCl ( <b>2b</b> )	>99	198

Condiciones de reacción: <sup>[a]</sup> **37** (0.5 mmol) y 1 mol% de catalizadores NHC Au (I) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. <sup>[b]</sup> Los valores de Turnover (TOF) se han calculado a partir de TOF = (mmol sustrato convertido/mmol cat)/tiempo de reacción a esos datos de conversión, por lo que se emplean a título orientativo.

En lo que se refiere a la actividad de los complejos soportados, como puede observarse en la tabla 3.9, la ciclación de **37** catalizada con los complejos inmovilizados **2a** (1 mol%) o **2b** (1 mol%) activados previamente con plata, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a temperatura ambiente, fueron algo más lentas que cuando se emplearon los catalizadores análogos en condiciones homogéneas en las mismas condiciones, permitiendo conversiones completas de **37** en 30 minutos. La selectividad *5-exo/6-endo* en la ciclación fue ligeramente inferior para **2a**, dando en este caso una mezcla 88:12 de **38** y **39** mientras que **2b** mostró la misma selectividad que la encontrada con los catalizadores homogéneos. Los catalizadores pudieron ser fácilmente recuperados y pudieron ser reutilizados en ciclos sucesivos de reacción (Tabla 3.9). Como puede observarse en la tabla, al igual que en los ejemplos anteriores, las reacciones se hacen más lentas en los sucesivos ciclos, siendo necesarias seis horas para conseguir una conversión completa ya en el tercer ciclo de reacción. De la misma manera, las reacciones fueron un algo más lentas cuando fueron catalizadas por el complejo inmovilizado **2b**.



**Tabla 3.9.** Datos de conversión en la hidroarilación catalítica de **37** utilizando los diferentes catalizadores NHC- Au (I) y de la reutilización de los catalizadores inmovilizados **2a** y **2b**.

Ciclo	Catalizador	Tiempo (min), % Conversión								
		10	15	30	60	90	120	180	240	360
1	<b>1a</b>	52	>99							
1	<b>1b</b>	>99								
1	<b>2a</b>	43	84	>99						
1	<b>2b</b>		70	>99						
2	<b>2a</b>			61	73	86	>99			
2	<b>2b</b>			34	60	72	>99			
3	<b>2a</b>						70	78	90	>99
3	<b>2b</b>						60	70	85	>99
4	<b>2a</b>								57	80 <sup>a</sup>
4	<b>2b</b>								40	60 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Se alcanzó la conversión completa después de 10 h.

### 3.2.2.6 Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H no activados

Los complejos N-heterocíclicos de Au(I) han mostrado una interesante actividad catalítica para la funcionalización de hidrocarburos poco activados, como fue puesto de manifiesto por primera vez por Pérez.<sup>39</sup> En particular, se ha evidenciado que mediante la utilización de complejos NHC-Au(I) en presencia de NaBAR<sub>4</sub> se cataliza de manera eficiente la transferencia de carbenos a partir de diazocompuestos a enlaces C-H de alcanos como ciclohexano, pentano, hexano, 2,3-dimetilbutano, entre otros.

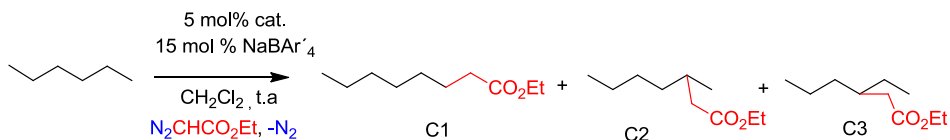
Para ampliar el estudio de actividad catalítica de los complejos soportados **2a** y **2b**, en este trabajo se ha utilizado también como modelo de reacción la funcionalización de hexano con diazoacetato de etilo (EDA) como fuente de unidad carbénica.

Cuando se hizo reaccionar n-hexano con EDA a temperatura ambiente en presencia de los catalizadores inmovilizados **2a** y **2b**, así como de sus análogos homogéneos activados con NaBAR<sub>4</sub>, se observó la formación de una mezcla de tres productos derivados de la

inserción de la unidad de carbeno (:CHCO<sub>2</sub>Et) en los enlaces C-H primarios (C-1 y C-6) y en las dos posiciones distintas en los secundarios (C-2 y C-5 o C-3 y C-4, respectivamente).

Como disolvente de la reacción se empleó una mezcla de n-Hexano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1: 3) con el fin de realizar la transformación bajo las mismas condiciones en que se han descrito<sup>40</sup> los mejores resultados para complejos similares NHC-Au(I) (esquema 3.11). La reacción fue monitorizada por cromatografía de gases usando naftaleno como patrón interno.

En cuanto a la adición de EDA, cabe mencionar que los catalizadores de oro no propician la descomposición del diazoacetato en los productos de acoplamiento del carbeno (dímeros); por consiguiente, la adición se suele realizar en una sola porción al comienzo de la reacción. Aun así, con el fin de evaluar los posibles efectos cuando el oro está inmovilizado, se realizaron ensayos adicionando la disolución del compuesto diazo lentamente con ayuda de una bomba de adición. En ninguna de las mezclas de reacción empleando los dos métodos de adición se observó la presencia de estos productos, ni se observó ningún otro efecto que modificara apreciablemente el transcurso de las reacciones.



**Esquema 3.11.** Funcionalización de hexano con EDA, catalizada por complejos NHC-Au (I)

Como puede observarse en la tabla 3.10, los porcentajes de inserción de EDA en hexano en presencia de los catalizadores inmovilizados **2a** y **2b** son similares a los de sus análogos homogéneos, siendo **1b** ligeramente más activo.

Es de resaltar que en ninguno de los ensayos realizados con los catalizadores inmovilizados **2a** y **2b**, se observó la presencia del EDA remanente sin reaccionar, ni de otros productos, como sucedió con **1a** y **1b**. Al no detectar EDA junto a los productos de inserción en el alcano con los catalizadores soportados nos llevó a pensar que de nuevo

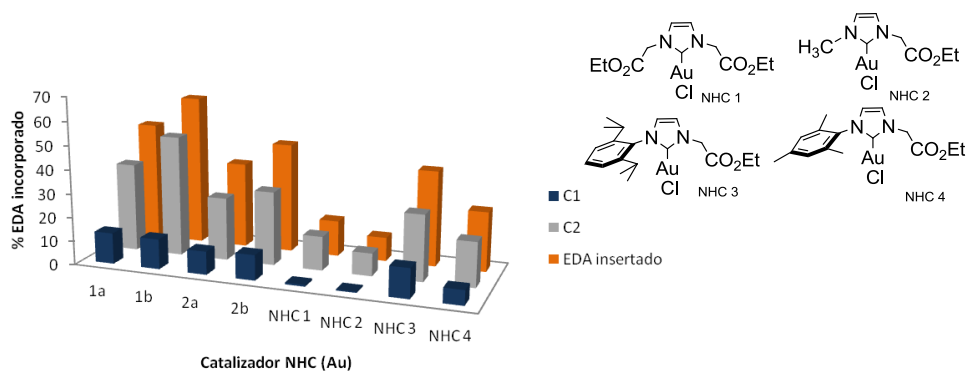
los grupos superficiales del soporte podrían ser los responsables de este resultado, y consideramos que el EDA pudo reaccionar con los hidroxisilanos presentes en el soporte. En la bibliografía se encuentran ejemplos de la actividad de los complejos NHC-Au (I) en la inserción de carbenos en enlaces OH, que tiene lugar con excelentes resultados.<sup>41</sup>

**Tabla 3.10.** Resultados de la funcionalización de *n*-hexano con los catalizadores inmovilizados **2** y sus análogos homogéneos **1**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalizador	% EDA consumido	% EDA recuperado	% EDA incorporado al <i>n</i> -hexano	% distribución de productos		
					C-H Primario	C-H secundario	
					C1	C2	C3
1	<b>1a</b>	50	50	50	26	55	19
2	<b>1b</b>	63	37	63	20	47	33
3	<b>2a</b>	100	-	36	27	49	24
4	<b>2b</b>	100	-	46	23	46	21

<sup>[a]</sup> Reacciones llevadas a cabo en 20 horas. Los porcentajes fueron calculados por GC empleando como patrón externo *p*-clorobenzoato de metilo.

Los resultados de inserción obtenidos con estos catalizadores son superiores a los reportados en la bibliografía con otros complejos NHC-Au (I).<sup>40</sup> En la figura 3.11 se recogen los datos de incorporación de EDA en los dos tipos de enlaces C-H del hexano (primarios y secundarios) para los catalizadores **1a**, **1b**, **2a** y **2b**, frente a los que se habían descrito previamente. En lo que se refiere a la regioselectividad, no se encontraron diferencias muy significativas entre los cuatro ensayados por nosotros, aunque también se ve más favorecida la activación de enlaces C-H primarios en comparación a otros metales que han sido empleados anteriormente en esta transformación.



**Figura 3.11.** Funcionalización catalítica de *n*-hexano con complejos NHC-Au (I) objeto de estudio de este trabajo y reportados en la bibliografía.<sup>40</sup>

Los anteriores resultados indican que los complejos inmovilizados **2a** y **2b** son capaces de catalizar la reacción de inserción en hidrocarburos poco activados. Aunque no se observan diferencias muy significativas en cuanto a selectividad y rendimiento si se comparan los resultados obtenidos con **2a** y **2b** a diferencia de lo observado en las reacciones con alquinos, el catalizador **2b** fue superior para la incorporación de EDA en el hexano.

Debido a los largos tiempos de reacción (20h) y a la pérdida de EDA que se observa, no se evaluó el reciclaje del catalizador en esta reacción de inserción. No obstante, dado el interés que presenta la reacción, se pensó en evaluar el efecto de emplear un metal diferente, tanto en la actividad catalítica como en la selectividad. Por ello, se consideró interesante abordar la síntesis de un nuevo catalizador inmovilizado con el mismo ligando que **2b**, y cobre, ya que se ha reportado con otros ligandos que es capaz de promover de manera activa y selectiva la inserción intermolecular de carbenos en enlaces C-H. Esta nueva aproximación a la funcionalización de alcanos será abordada en un capítulo posterior.

### **3.2.3 Estudio de la reutilización en flujo continuo.**

En todas las reacciones analizadas en que se ha estudiado la recuperación y reutilización de los catalizadores **2a** o **2b** se observa generalmente que, en menor o mayor medida, dependiendo de la naturaleza del sustrato, las reacciones se hacen progresivamente más lentas cuando se usan catalizadores reciclados. Como se ha comentado previamente, este fenómeno podría atribuirse a un proceso de lixiviación del catalizador. Sin embargo, la pérdida de actividad se investigó cuantificando mediante ICP el contenido de metal en el filtrado resultante de la recuperación y lavado del catalizador para su reutilización. Excepto en el caso de la cicloisomerización, en el resto de ensayos se encontró que la pérdida era <1% del contenido inicial de oro del catalizador. Esto permite descartar la lixiviación para justificar la desactivación progresiva de los catalizadores soportados con sílice a lo largo de los ciclos de reacción sucesivos. También debe indicarse que los cambios de color asociados con la presencia de nanopartículas de oro nunca se observaron. En el protocolo seguido para recuperar los catalizadores se realizaron todas las operaciones bajo una atmósfera inerte y se utilizó en cada caso el mismo disolvente seco en el que se llevaron a cabo las reacciones estudiadas para lavar el sólido.

Ante estos hechos, y dado que todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética, se consideró que el sólido podría sufrir alguna modificación en su estructura durante el tiempo de agitación. Este efecto mecánico no parecía afectar de forma importante a los enlaces covalentes entre el soporte de sílice y el ligando ni promover la disociación del complejo metálico, pues la cantidad de oro presente se mantiene a lo largo del proceso, pero sí que puede modificar la morfología del sólido.

Para probar esta hipótesis se seleccionó la hidroarilación de **37** catalizada por **2b** y se llevó a cabo de nuevo la reacción empleando en este caso agitación mecánica orbital. El catalizador se recuperó por filtración siguiendo el mismo protocolo que el descrito anteriormente y se realizaron varios ciclos como los realizados mediante agitación magnética.

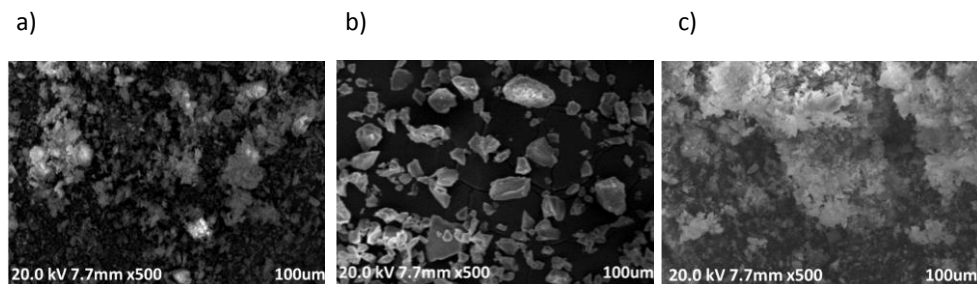
En la tabla 3.11 se muestran los resultados de los ciclos ensayados con estas dos formas de agitación. Como puede observarse, los ciclos que corresponden a las reacciones llevadas a cabo por agitación mecánica orbital fueron más rápidos que los realizados con agitación magnética.

**Tabla 3.11** Conversión de **37** en la mezcla **38 + 39** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a t.a., bajo agitación magnética y mecánica.

Ciclo	Catalizador	Tiempo (min), % Conversión									
		10	15	30	60	90	120	180	240	360	
1	<b>2b</b>		70	>99							
1	<b>2b</b> <sup>[a]</sup>		95	>99							
2	<b>2b</b>			34	60	72	>99				
2	<b>2b</b> <sup>[a]</sup>		70	92	>99						
3	<b>2b</b>						60	70	85	>99	
3	<b>2b</b> <sup>[a]</sup>				71	94					
4	<b>2b</b>								40	60 <sup>b</sup>	
4	<b>2b</b> <sup>[a]</sup>						82	96			

<sup>[a]</sup> Agitador mecánico orbital. <sup>[b]</sup> Se alcanzó la conversión completa después de 10 h.

Tras la anterior observación, se decidió realizar una captura de imágenes SEM de los catalizadores después de ser utilizadas en varios ciclos en algunas de las reacciones ensayadas. Como puede observarse en la figura 3.12, en el complejo inmovilizado **2b** se aprecia una reducción severa del tamaño de partícula después de cuatro ciclos de la reacción de hidroarilación catalítica con agitación magnética (figura 3.12a), mientras que el catalizador que se ha empleado en las reacciones llevadas a cabo con un agitador orbital (figura 3.12b) mantiene una morfología mucho más parecida a la del sólido **2b** obtenido tras el grafting (figura 3.7c). La reducción que se observa en el tamaño de partícula también es muy apreciable en el sólido **2a** después de 12 ciclos en la reacción de hidratación (figura 3.12 c) cuando se compara con la morfología del complejo inmovilizado **2a** obtenido tras el grafting (figura 3.7b).



**Figure 3.12.** Imágenes SEM of a) Material *híbrido* Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl (**2b**) después de 4 ciclos de la hidroarilación de **37**; b) material *híbrido* Sílice **2b** después de 4 ciclos de catálisis de **37** con agitador mecánico orbital material; c) *híbrido* Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**) después de 12 ciclos en la reacción de hidratación de alquinos.

Estos resultados claramente apuntan a que la trituración del sólido puede ser responsable, al menos en parte, de la pérdida progresiva de actividad observada en los ciclos sucesivos ensayados en las reacciones en batch.

A partir de esta idea, decidimos probar el rendimiento de **2b** en condiciones de flujo, ya que de esta manera se evita cualquier agitación o manipulación del catalizador. La reacción de hidroarilación de **37** se seleccionó también para realizar el experimento en condiciones de flujo, dado que esta transformación es bastante rápida a temperatura ambiente en batch y la actividad catalítica de **2b** disminuyó sensiblemente cuando se usó en ciclos sucesivos.

Las reacciones de flujo se llevaron a cabo utilizando un instrumento H-Cube Pro (ThalesNano) equipado con una bomba de micro HPLC que permite controlar un flujo de 0,3-3 mL / min con incrementos de 0,01 mL / min. El cartucho que contiene el catalizador se cargó con **2b** (98 mg del material híbrido sólido, correspondiente a una carga de 0,0049 mmol de oro), colocando alúmina y celita en ambos extremos del cartucho para evitar el eventual arrastre del catalizador por el disolvente. Se ensayaron diferentes concentraciones de **37** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y velocidades de flujo para optimizar las condiciones. (Tabla 3.12).

Las condiciones óptimas para conseguir la conversión completa del sustrato se lograron usando una disolución 0,05 M de **37** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y una velocidad de flujo de 0,5 mL / min. Se recogieron muestras separadas durante 40 min con intervalos de 4 min correspondientes a la transformación de 0,1 mmol de sustrato analizadas por CG. La actividad de **2b** (0,0049 mmol) permaneció inalterada en el cartucho a lo largo de todo el experimento y por lo tanto se obtuvo 1 mmol de una mezcla 95: 5 de 2H-cromeno **38** y benzofurano **39** en 40 min, lo que correspondería, como mínimo, a un TOF del orden de 300 mmol producto. mol Au<sup>-1</sup>. h<sup>-1</sup>.

**Tabla 3.12** Optimización de las condiciones de flujo para la transformación de **37** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con **2b**

Entrada	Velocidad de flujo (mL.min <sup>-1</sup> )	Concentración (M)	Conversión (%)
1	1	0,1	5
2	0.5	0,1	20
3	1	0,05	45
4	0.8	0,05	70
5	0.5	0,05	>99

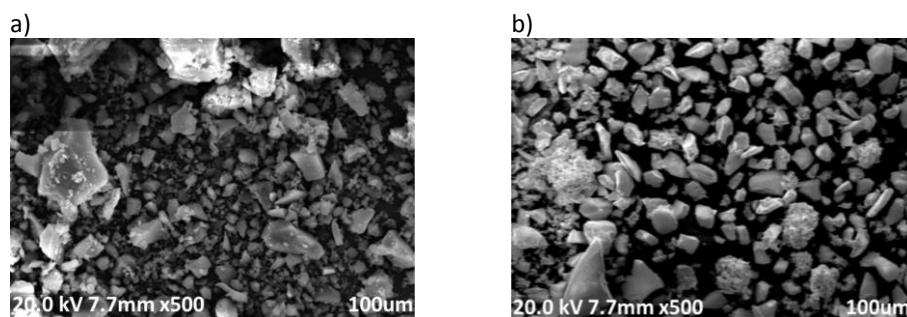
En un segundo experimento se empaquetó un nuevo cartucho como se ha descrito anteriormente para explorar adicionalmente el tiempo de vida de **2b** en condiciones de flujo continuo. Se usó la misma concentración de **37** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con la misma velocidad de flujo, pero en este caso el progreso de la reacción fue seguido por GC con intervalos de 1 h. Después de 12 h se obtuvieron 18 mmol de la mezcla de productos de hidroarilación con conversión completa del sustrato en este tiempo, manteniendo así el TOF de 306 mmol producto. mol Au<sup>-1</sup>. h<sup>-1</sup>. Sin embargo, en la muestra analizada que correspondía a un tiempo de 13h se observó que aparentemente la actividad del catalizador había disminuido, ya que la conversión fue sólo del 86%. Esta pérdida aparente de actividad de **2b** pudo revertirse lavando el cartucho con 45 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, durante 40 minutos a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Después de realizar esta operación, se continuó realizando la transformación de **37** usando el mismo cartucho y fue posible transformar 4 mmol más de **37** en 160 min nuevamente con una conversión completa. En este punto de la transformación, con un valor de TON de 4753, se decidió interrumpir el experimento.



Estos resultados muestran que el catalizador de oro soportado sobre sílice **2b** es adecuado para realizar reacciones de hidroarilación en condiciones de flujo sin pérdida de actividad.

Para asegurar aún más la idoneidad del catalizador **2b** para usarse en condiciones de flujo, decidimos reutilizar este mismo cartucho para llevar a cabo una transformación diferente. El cartucho se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 30 minutos a una velocidad de flujo de 1 mL/min y luego se ensayó para catalizar la reacción de cicloisomerización. Se disolvió el enino **33** (1 mmol) en 20 mL de una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / agua 6: 1 y se hizo pasar a través del cartucho reciclado con un flujo de 1 mL/min. El resultado fue la conversión completa del sustrato en una mezcla 80:20 de los compuestos **34** y **35** en 20 min, lo que implica un valor de TOF de, al menos, 600 mmol producto. mol  $\text{Au}^{-1}$ . h<sup>-1</sup>.

En este punto se decidió suspender el experimento de flujo para poder valorar la morfología del sólido utilizado en estos ensayos. Para ello, se retiró el sólido soportado del cartucho y se adquirieron las imágenes de SEM del material híbrido como se ha descrito anteriormente, confirmando que el tamaño de partícula permanece prácticamente sin cambios durante los experimentos de hidroarilación y cicloisomerización realizados bajo condiciones de flujo (véase la Figura 3.13) como se esperaba.



**Figura 3.13.** Imágenes SEM de a) Material híbrido **2b** antes de ser utilizado en las reacciones. b) Material híbrido **2b** después de todas las transformaciones realizadas en flujo.

### 3.3 Parte experimental

#### Consideraciones generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo en bulbos de reacción o reactores de tipo Schlenck bajo atmósfera de Argón. Los disolventes utilizados se destilaron previamente empleando desecantes adecuados conforme a la bibliografía.<sup>42</sup> Los disolventes deuterados proceden de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los espectros de RMN se registraron, a menos que se indique lo contrario, a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker DPX-300, Bruker 400 AV o DRX-500. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están referenciados a los disolventes deuterados y al TMS (TMS 0.000 ppm ( $^1\text{H}$ ) y  $\text{CHCl}_3$  (77.16 ppm  $^{13}\text{C}$ ). Los espectros de RMN de sólidos se realizaron en un equipo Bruker Avance III 400 WB (9,4 T) equipado con una sonda de 4mm mediante experimentos CP-MAS (*cross polarization – magic angle spinning*). Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando láminas de aluminio comerciales (espesor de 0.2 mm) con sílice 60 F254 (E. Merck), y se visualizaron con luz UV (254 nm). Las reacciones fueron seguidas mediante cromatografía de gases (cromatógrafo de gases Agilent 6850, con detector FID calentado a 280 °C e inyector en modo split calentado a 300°C, equipado con una columna capilar HPL (longitud: 30 m, diámetro interno: 0.32 mm, espesor del film: 0.25  $\mu\text{m}$ )). La purificación de los productos se realizó por cromatografía flash utilizando sílice de Merck (230-400 mesh). Los puntos de fusión se midieron en un aparato Cambridge. El contenido orgánico (% en peso de C, H, N) de los sólidos se determinó mediante análisis de combustión utilizando un analizador orgánico elemental CHNS Fisons EA-1110. La carga de oro fue determinada por espectrometría de absorción atómica: para el sólido **2a** se empleó un horno de grafito AAS utilizando la tecnología de fuente continua de alta resolución junto con un muestreador de sólidos SSA 600L equipado con una unidad de dosificación líquida y para el sólido **2b** se realizó mediante un espectrómetro de absorción atómica Perkin-Elmer modelo 1100B equipado con una corrección de fondo de arco de deuterio y un atomizador electrotérmico HGA-400, medidas realizadas por el grupo del profesor Manuel

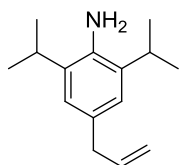
Hernández Córdoba en la Universidad de Murcia. Las imágenes de microscopía fueron tomadas en un microscopio electrónico de barrido S-4800 (HITACHI), con cañón de emisión de campo (FEG), con una resolución de 1,4nm a 1kV, equipado con un detector de electrones retrodispersados y un detector de rayos X Bruker. El análisis del metal presente en los estudios de reciclado se llevó a cabo por Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente en un equipo HP500EI con un límite de detección de 0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , medidas realizadas por el grupo del profesor Jesús de la Rosa del Centro de Investigación en Química Sostenible de la Universidad de Huelva.

### Materiales de partida

Los compuestos de proveedores comerciales empleados en la presente tesis fueron previamente purificados; en el caso de los líquidos, destilados, y en el de los sólidos, cristalizados. Todos los catalizadores comerciales utilizados se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co y fueron usados sin purificación.

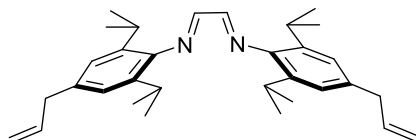
### **3.3.1 Procedimiento de Síntesis de los complejos NHC inmovilizados en sílice.**

#### 3.3.1.1 Síntesis de las sales de imidazolio precursoras de los carbenos N-Heterocíclicos.



**4-Alil-2,6-diisopropilanilina (5)** fue preparada acorde a la literatura.<sup>43</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  6.83 (s, 2H), 6.00 – 5.80 (m, 1H), 5.07 – 4.92 (m, 2H), 3.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.07 – 2.87 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.19 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.64, 138.46, 132.81, 129.91, 123.08, 115.09, 40.25, 28.14, 22.63.

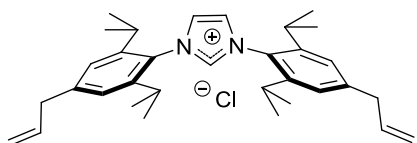


#### **N,N'-bis-(4-alil-2,6-diisopropilfenil)etanodiimina**

**(6)**. Se sintetizó acorde con la metodología descrita en la literatura.<sup>44</sup> Sobre una disolución 2M de 4-alil-2,6-diisopropilanilina (1 eq.) en

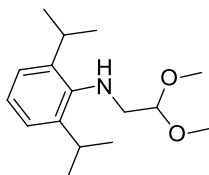
metanol se adicionaron glicoxal (0.5 eq.) en forma de solución acuosa al 40% y, lentamente, 3 mol % de ácido acético. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 minutos. La suspensión

amarilla obtenida fue agitada durante 18 horas más a temperatura ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción se obtuvo un sólido de color amarillo, que fue recogido por filtración y lavado con éter frío hasta que se obtuvo un sólido de color amarillo brillante. El producto (**6**) fue secado a vacío hasta peso constante obteniéndose un rendimiento del 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 8.01 (s, 2H), 6.92 (s, 4H), 6.08 - 5.81 (m, 2 H), 5.12 - 4.97 (m, 4H), 3.32 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.86 (sept, J = 6.9 Hz, 4H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.42, 146.37, 137.84, 136.99, 136.66, 123.50, 115.82, 40.38, 28.21, 23.56. Los datos corresponden a los reportados previamente.<sup>45</sup>



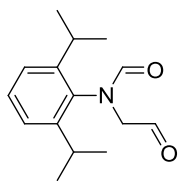
**Cloruro de 1,3-bis-(4-allyl-2,6-diisopropilfenil)imidazolio (7).** Se sintetizó de acuerdo con la metodología descrita en la literatura.<sup>44</sup>

En un tubo sellado con agitación constante y bajo atmósfera inerte, la diimina **6** se disolvió en AcOEt para obtener una concentración 2M. Sobre esta disolución se adicionó paraformaldehído (1.1 eq.) y, gota a gota, TMSCl (1.1 eq) durante 45 minutos. La reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 2 h, formándose un precipitado, que fue filtrado, lavado con metanol y purificado por columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 10:1) obteniendo **7** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 53%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 9.82 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.06 (s, 4H), 5.96 - 5.83 (m, 2 H), 5.12 - 5.06 (m, 4H), 3.39 (d, J = 6. Hz, 4H), 2.41 - 2.47 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 12H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.96, 144.4, 138.75, 136.18, 128.09, 126.92, 124.91, 117.12, 40.31, 29.17, 24.78, 23.79. HRMS (E.I) m/z calculado para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>2</sub> 504.32, encontrado [M-Cl]<sup>+</sup> 469.3838.



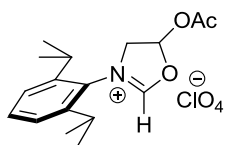
**N-(2,2-dimetoxietil)-2,6-diisopropilanilina (11).** Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito por Fürstner y colaboradores.<sup>14</sup> Sobre una disolución de 2,6-diisopropilanilina en THF (0,5 M) que se encontraba a 0°C, se adicionó lentamente n-BuLi (1,6 M en hexano) bajo atmósfera de argón. Cuando la adición

se completó la mezcla fue agitada por un periodo de 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1.3 equiv) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. La mezcla fue adicionada sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua (1:1). Las fases fueron separadas, y la fase acuosa extraída con acetato de etilo. Finalmente, las fases orgánicas fueron juntas y secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas y evaporadas a presión reducida. El crudo de reacción obtenido fue purificado por columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 7:1), obteniéndose **11** como un aceite amarillo con un 42% de rendimiento.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 – 7.07 (m, 3H), 4.64 (td,  $J = 5.4, 0.8$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (sept,  $J = 6.8$ , Hz, 2H), 3.12 (s,  $J = 5.5, 1.1$  Hz, 2H), 1.35 (d,  $J = 6,8$  Hz, 12H).

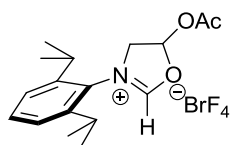


**N-(2,6-diisopropilfenil)-N-(2-oxoetil)formamida (12)**. Fue preparada conforme a lo descrito en la literatura.<sup>14</sup> Una mezcla de anhídrido acético (10 mmoles) y ácido fórmico (25 mmoles) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se adicionó

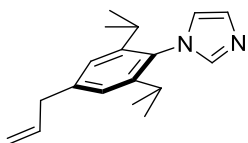
lentamente a una solución de **11** (5,1 mmol) en THF a 0°C. El resultado de la mezcla fue agitado durante 8 h a temperatura ambiente y a continuación se adicionó una solución acuosa de NaOH (10%). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con dietiléter. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con solución salina y se secó con  $\text{MgSO}_4$ . Después de evaporar los disolventes, al residuo se le adicionó ácido fórmico (7,5 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Los disolventes de la mezcla de reacción se evaporaron y el residuo se disolvió en dietiléter, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  y solución salina, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por columna de gel de sílice (hexano/ acetato de etilo 7:1), obteniendo **12** como un sólido de ligero color amarillo con un rendimiento del 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 4.09 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H), 3.01 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.14 (d,  $J = 6.9$ , 12H).



**Perclorato de 1-(2,6-diisopropilfenil)-3-acetoxioxazolio (13a).** Fue preparado conforme a lo descrito en la literatura, la sal de oxazolio (**12**) (1 mmol) se disolvió en anhídrido acético (1ml), y sobre esta disolución se adicionó lentamente HClO<sub>4</sub> (70% w/w en agua, 1,15 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche. La adición de Et<sub>2</sub>O y agitación por más de 24 horas dio lugar a la precipitación de **13a**, que fue recogido por filtración y secado a vacío. El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 65 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.95 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 4.69 (ddd, *J* = 14.5, 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 14.5, 3.2, 1.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 12H).

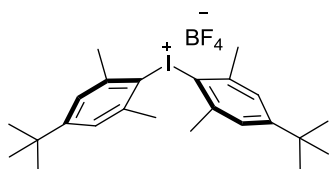


**Tetrafluoroborato de 1-(2,6-diisopropilfenil)-3-acetoxioxazolio (13b).** Fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito previamente para el oxazolio **13a**, sustituyendo el ácido HClO<sub>4</sub> por HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O. El producto **13b** se obtuvo como un producto de color amarillo pálido, con un rendimiento del 20%. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8.85 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 1H), 4.60 (ddd, *J* = 14.5, 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 14.5, 3.1, 1.0 Hz, 1H), 2.81 (sept *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.75 (sept *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).



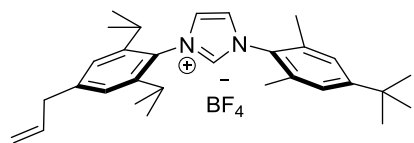
**1-(4-allyl-2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol (16).** Se sintetizó de acuerdo con lo descrito en la literatura para la síntesis de imidazoles semejantes.<sup>46</sup> Se hizo reaccionar la anilina **5** (10 mmol) disuelta en MeOH (25 mL) con 30% de glioxal (3,74 mL, 20 mmol) durante 16 h a temperatura ambiente. Sobre la mezcla se adicionó NH<sub>4</sub>Cl (20 mmoles) seguido de formaldehído al 37% (20 mmol), se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. A continuación, se añadió H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,4 mL, 85%) durante un periodo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 14 h. Después de la eliminación del disolvente el residuo se vertió sobre hielo (150 g) y se neutralizó con una solución de KOH al 40% hasta

que el pH alcanzó 9. La mezcla resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O. El conjunto de las fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto **16** fue purificado mediante cristalización con dietil éter para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 45 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.93 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.15 – 4.97 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.83, 141.79, 139.00, 137.24, 129.71, 124.28, 122.05, 116.76, 40.70, 28.49, 24.80, 24.73. HRMS (E.I) *m/z* (M+H<sup>+</sup>), calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> 269.2012, encontrado 269.3013.



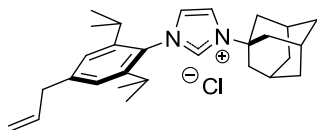
**Tetrafluoroborato de bis(4-(terc-butil)-2,6-dimetilfenil)yodonio (17b).** Fue sintetizada siguiendo el

procedimiento reportado en la literatura.<sup>47</sup> A una solución de 5-(terc-butil)-2-yodo-1,3-dimetilbenceno (10 mmol) en anhídrido acético (20 mL) se adicionó *m*-CPBA (15 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. A continuación se añadió 1-(terc-butil)-3,5-dimetilbenceno (12 mmol). La solución se enfrió a 0°C y sobre ello se adicionó ácido tetrafluorobórico (50% acuoso, 20 mmol) a lo largo de 15 minutos, dejando después la mezcla de reacción bajo agitación a 0°C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 10 h. La mezcla resultante se volvió a enfriar a 0°C y lentamente se adicionó agua (50 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunto de fases orgánicas se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. El yodonio **17b** se precipitó a partir de una solución concentrada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> caliente con posterior adición de Et<sub>2</sub>O. El sólido obtenido fue lavado varias veces con este mismo disolvente para dar **17b** como un sólido blanco. Rendimiento de la reacción 65%; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (s, 4H), 2.49 (s, 12 H), 1.22 (s, 18H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.13, 142.25, 127.82, 116.43, 35.01, 31.12, 26.67. HRMS (E.I) *m/z* (M-BF<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>I<sup>+</sup>, 449.1700, encontrado 449.1704.



**Tetrafluoroborato de 3-(4-allyl-2,6-diisopropilfenil)-1-(4-(tercbutil)-2,6-dimetilfenil)-1H-imidazol-3-io. (10).** Fue sintetizado siguiendo

el procedimiento descrito en la literatura, para la cuaternización de sales de imidazolio.<sup>15a</sup> El imidazol **16** (5,0 mmol), la sal iodada **17b** (15 mmol y Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (5 mol %) fueron suspendidos en DMF (10 mL). A continuación la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h. La formación del producto fue seguido por RMN. Después de enfriar la mezcla de reacción esta se diluyó con 15 mL de acetato de etilo y se filtró a través de Celita. Se evaporó el disolvente y posteriormente el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1), proporcionando el imidazolio **9** con un 52% de rendimiento. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.95 – 5.86 (m, 1H), 5.21 – 5.00 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.27 (s, 9H), 1.16 (dd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 12H). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.02, 145.12, 144.63, 137.07, 136.20, 133.84, 130.32, 128.07, 126.69, 125.56, 125.06, 124.26, 117.23, 40.36, 34.99, 31.26, 29.13, 28.35, 24.51, 24.43, 24.02, 17.67. **HRMS** (E.I) *m/z* (M-BF<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>H<sup>+</sup>, 429.3236, encontrado 429.3270.

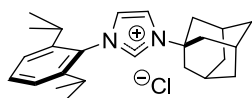


**Cloruro de 1-(adamantan-1-il)3-(4-allyl-2,6-dimetilfenil)-1H-imidazol-3-io (19).** Se realizó siguiendo la metodología

descrita previamente.<sup>18</sup> En un matraz de Schlenk se introdujo una mezcla de 1,3-bis-4-allyl-2,6-diisopropilamina (**5**) (1,0 eq), 1-adamantilamina, (1,0 eq) y ácido acético (0.4 M) (Mezcla A). En otro matraz de Schlenk se colocaron en ácido acético (0.4 M) glioxal (1,0 eq, como solución acuosa al 40%), formaldehído (41 eq) como solución acuosa al 37%). (Mezcla B). Las mezclas A y B se calentaron a 90°C bajo agitación durante 45 min. A esa temperatura se adicionó la mezcla B sobre la mezcla A y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La mezcla se lavó con salmuera (2 x 20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases

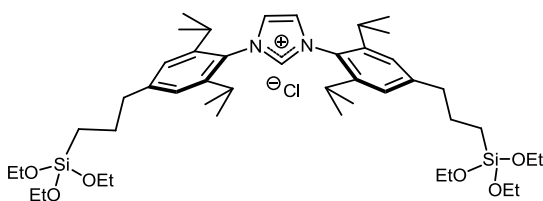


orgánicas combinadas se secaron utilizando  $\text{MgSO}_4$  anhidro, posteriormente se filtró y los productos volátiles se eliminaron a presión reducida. La sal de cloruro de imidazolio **19** se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 10:1), obteniéndose el producto correspondiente en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 71%.  **$^1\text{H-RMN}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.81 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.37 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.97-5.80 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.28 (br s, 6H), 2.23 (br s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.69 (br q,  $J = 12.1$ , 6H), 1.11 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.05 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 44.17, 142.76, 135.26, 135.18, 127.81, 123.73, 123.65, 119.91, 115.93, 60.70, 41.74, 39.27, 34.21, 28.60, 27.78, 23.26, 23.20. **HRMS** (E.I) m/z (M-Cl)<sup>+</sup>, calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2^+$ , 403.3108, encontrado 403.3167.



**Cloruro de 1-(adamantan-1-il)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazolio. (IAdPr<sub>R</sub>Cl)** Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para los complejos anteriores. La sal IAdPrCl fue

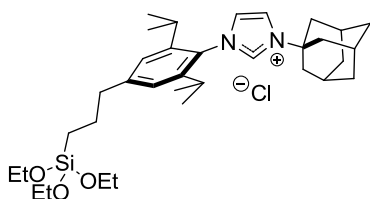
obtenida como un sólido blanco pálido con un rendimiento del 90%.  **$^1\text{H-RMN}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.24 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.35 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.28-7.10 (m, 3H), 2.37 (d,  $J = 2.6$  Hz, 6H), 2.29 (br s, 3H), 2.20 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.77 (br q,  $J = 12.1$  Hz, 6H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145.38, 136.64, 131.87, 130.74, 124.72, 124.53, 120.69, 62.04, 42.96, 35.32, 29.75, 28.96, 24.41, 24.34. **HRMS** (E.I) m/z (M-Cl)<sup>+</sup>, calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2^+$ , 363.2795, encontrado 363.2799



**Cloruro de 1,3-bis[2,6-diisopropil-4-(3-trietoxisililpropil)fenil]imidazolio (20).** Se preparó acorde con el procedimiento descrito.<sup>48</sup> Bajo atmósfera inerte, la sal de imidazolio

**7** (1 eq.) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05M) en un tubo sellado. Sobre esta disolución se adicionó gota a gota  $\text{HSiCl}_3$  (40 eq) y  $\text{PtCl}_4$  (10 mol%). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo el producto de reacción fue enfriado a

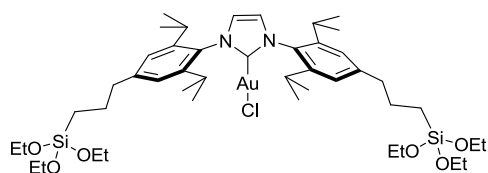
temperatura ambiente y los productos volátiles removidos a vacío, empleando una trampa fría para eliminar el exceso de  $\text{HSiCl}_3$ . El residuo fue disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y enfriado a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A esta mezcla se le adicionó lentamente una mezcla de etanol y  $\text{NEt}_3$  1:1 (0.2 M con referencia a **7**). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 6 h y posteriormente se sometió a evaporación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 10: 1) para obtener el correspondiente derivado sililado **20** en forma de un sólido pegajoso con un rendimiento del 62 %.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.06 (s, 4H), 3.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 12H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.35 (sept,  $J = 6.8$ , 4H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.75 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 18H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 0,66 - 0,62 (m, 4H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146.82, 144.80, 137.15, 127.76, 127.67, 126.03, 124.83, 58.35, 39.32, 29.05, 24.77, 24.73, 23.88, 18.42, 10.38. **HRMS** (E.I)  $m/z$  (M-Cl) $^+$  calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2^+$  797.5315, encontrado 797.5386.



**Cloruro de 1-(adamantan-1-il)-3-[2,6-diisopropil-4-(3-(trietoxisililpropil)fenil)]imidazolio (**23**)**. Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **22**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice

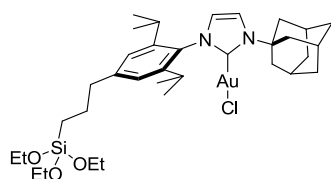
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 10:1), obteniéndose el producto correspondiente en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 62 %;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.85 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.51 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 3.77 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.61 (m, 2H), 2.35 (br s, 6H), 2.26 (br s, 3H), 2.15 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 8H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.64 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146.32, 144.95, 135.25, 128.36, 125.10, 124.60, 121.08, 61.67, 58.46, 50.21, 42.80, 39.20, 35.21, 29.59, 28.73, 24.68, 24.27, 24.15, 18.32, 10.29. **HRMS** (E.I)  $m/z$  (M-Cl) $^+$ , calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$ : 567.3197, encontrado 567.3139.

### 3.3.1.2. Preparación de los complejos de oro a partir de las sales de imidazolio



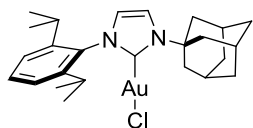
**Complejo IPr<sub>R</sub>AuCl (22).** El complejo de oro derivado del precursor del ligando **20** se obtuvo siguiendo como referencia el método descrito.<sup>22</sup> En un tubo sellado,

bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo **20** (1 eq), [Au (DMS)Cl] (1 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq). La mezcla fue disuelta en acetona (0.2M) y agitada durante 2 h a 60°C. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla fue filtrada sobre Celita y lavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El crudo de reacción se purificó por columna de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexano = 6: 1) para dar el correspondiente complejo **22**, como un sólido marrón claro, con un rendimiento del 64%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 7.19 (s, 2H), 6.99 (s, 4H), 3.79 (q, J = 7.0 Hz, 12H), 2.69 – 2.57 (m, 4H), 2.44 (sept J = 6.8, 4H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.18 (t, J = 8.0 Hz, 18H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 0.71 – 0.56 (m, 4H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.42, 145.32, 144.90, 131.71, 123.79, 123.22, 58.37, 39.17, 28.87, 24.69, 23.50, 18.42, 10.29. HRMS (E.I) m/z calculado para [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> C<sub>45</sub>H<sub>81</sub>AuN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si<sup>+</sup>, 1012.5168, encontrado 1012.5159.



**Complejo IAdPr<sub>R</sub>AuCl (24).** Se sintetizó siguiendo el procedimiento antes descrito para la preparación de **22**, con la diferencia de ser calentado a 60° por 10 h. El complejo **24** se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento del 90%; <sup>1</sup>H-RMN: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 7.0 Hz, 6H), 2.63-2.56 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 6H), 2.23 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 15H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.68 (m, 2H). <sup>13</sup>C-RMN: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.36, 144.13, 143.39, 132.50, 123.16,

120.41, 116.30, 68.56, 58.72, 57.42, 43.24, 38.36, 34.82, 29.95, 28.94, 28.29, 27.38, 23.88, 23.53, 23.41, 23.23, 17.36, 9.30. HRMS (E.I) m/z calculado para [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>AuN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 782.3360 encontrado 782.3356.



**Complejo IAdPrAuCl (1b).** Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para los complejos anteriores. **1b** fue obtenido como un sólido blanco pálido con un rendimiento del

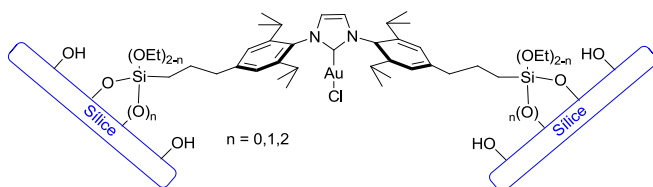
90%;  $^1\text{H-RMN}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.14 (br s, 6H), 2.06 (br s, 3H), 1.97 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.46 – 1.61 (m, 6H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C-RMN}$ : 171.99, 145.92, 136.02, 130.77, 124.54, 121.54, 117.58, 60.20, 44.63, 36.18, 30.31, 28.85, 24.80, 24.56. **HRMS** (E.I)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{AuN}_3$ : 576.2648, encontrado 576.2651.

### 3.3.1.3. Inmovilización de los complejos de oro. Método de Grafting

El material de soporte empleado corresponde a la sílice de Aldrich: tamaño de poro 60 Å ( $0.75 \text{ cm}^3/\text{g}$ ), tamaño de partícula 200-400 mesh, área superficial  $480 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Antes de realizar la inmovilización de los complejos, la sílice fue activada secándola a  $60^\circ\text{C}$  hasta peso constante, tratada luego con unas gotas de ácido sulfúrico y agua destilada calentando a reflujo toda la noche. Finalmente se seco a vacío hasta peso constante.

En un matraz de reacción que contenía 100 mL de tolueno se adicionó 1g de sílice. Sobre esta mezcla, bajo agitación constante, se adicionó el complejo **23** o el complejo **24** (0.12 mmoles). La mezcla se colocó en un sistema Dean- Stark, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a reflujo durante una noche. El material sólido obtenido fue centrifugado y lavado con una mezcla de tolueno y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Finalmente, el sólido obtenido fue secado a vacío hasta peso constante y los lavados analizados por  $^1\text{H-RMN}$ .

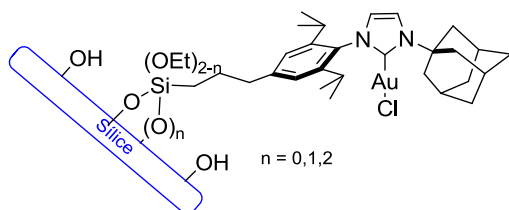


**Silice-IPrAuCl (2a).** Se obtuvo como un sólido de color marrón. La carga de oro de **2a** fue determinada por absorción atómica de

sólidos, encontrándose un valor de 12.37mg de Au por gramo de material híbrido, que

corresponde a una concentración de oro de 0.063 mmol /g por gramo de material híbrido.

**Análisis elemental:** C (3.13%); H (0,56%); N (0.31%). **RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS sólido (75 MHz):**  $\delta$  179.28, 147.55, 133.21, 125.31, 42.17, 38.97, 34.77, 30.77, 24.61, 14.00. **RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS sólido (80 MHz):**  $\delta$  -50.79, -57.78, -66.54, -93.39, -102.98, -112.33.



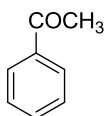
**Sílice-1AdPrAuCl (2b).** Se obtuvo como un sólido de color marrón. La carga de oro de **2b** fue determinada por absorción atómica de sólidos encontrándose un valor de 9.85 mg Au

por gramo de  $\text{SiO}_2$ , que corresponde a una concentración de oro de 0.05 mmol / g de material híbrido. **Análisis elemental:** C (3.33%); H (0,63%); N (0.33%). **RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS sólido (75 MHz):**  $\delta$  170.77, 146.51, 123.57, 59.92, 44.73, 35.93, 30.62, 22.94. **RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS (80 MHz):**  $\delta$  -49.67, -56.90, -63.77, -102.98, -111.43.

### 3.3.2 Procedimientos generales en el estudio del perfil catalítico.

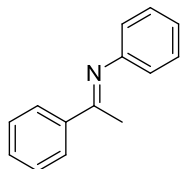
Todos los complejos catiónicos fueron generados adicionando en el matraz de reacción la correspondiente carga de **2a** o **2b** junto con 2 equivalentes de  $\text{AgSbF}_6$  o 3 equivalentes de  $\text{NaBAR}'_4$  (según el tipo de reacción) en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos. A continuación, se dejó precipitar el sólido y se decantó el líquido, se lavó el sólido dos veces más con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y se secó a vacío.

#### 3.3.2.1. Hidratación de alquinos.



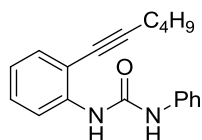
Sobre el complejo catiónico se adicionó 1,4-dioxano (660  $\mu\text{l}$ ), fenilacetileno (0,5 mmol) y agua destilada (330  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla fue calentada a 120  $^\circ\text{C}$ . La formación del producto fue monitorizada por cromatografía de gases empleando como patrón externo benzaldehído. El mismo procedimiento fue empleado en las reacciones llevadas a cabo con diferente carga de catalizador, temperatura y disolvente.

### 3.3.2.2. Hidroaminación de alquinos.

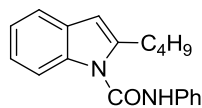


Sobre el complejo catiónico se adicionó tolueno (0.1 M), fenilacetileno (0,5 mmol) y anilina (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción fue calentada a 120 °C. El producto fue monitorizado por cromatografía de gases. El mismo procedimiento fue empleado en las reacciones llevadas a cabo con diferente carga de catalizador, temperatura y disolvente.

### 3.3.2.3 Hidroamidación intramolecular.



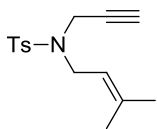
La 1-(o-alquinilaril) urea de partida se preparó conforme con el procedimiento de la literatura<sup>29</sup> para dar el correspondiente producto como un sólido blanco.



**Heterociclación de la 1-(o-alquinilaril) urea 31.** Sobre el complejo catiónico derivado de **1** o **2** (1 mol %), bajo atmósfera inerte, se adicionó etanol anhidro (0,125 M) y la 1-(o-alquinilaril) urea **31** (0,5

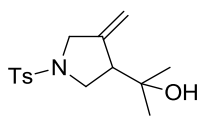
mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por cromatografía de capa fina (hexano - acetato de etilo 10:1.) y se siguió por cromatografía de gases. Cuando la reacción terminó, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2-3 mL), el catalizador se filtró bajo atmósfera inerte y luego se lavó varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo 20:1). La butil-N-fenil-1H-indol-1-carboxamida (**32**) fue obtenida para el primer ciclo con un 98% de rendimiento. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.49 (bs, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 6.41 (d, J= 0.9 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.43 (dq, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.74, 142.52, 137.18, 135.61, 129.60, 129.54, 125.07, 122.70, 121.91, 120.61, 119.83, 111.61, 104.92, 31.09, 28.14, 22.64, 14.07.

### 3.3.2.4 Cicloisomerización de eninos.



La **4-metil-N-(3-metilbut-2-en-1-il)-N-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida (33)**, se preparó por reacción de 4-metil-N-(prop-2-in-1-il)benzenosulfonamida con el bromuro de alilo comercial, siguiendo el

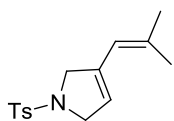
procedimiento descrito.<sup>49</sup> El rendimiento fue del 90% y el producto se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido. **Punto de fusión:** 68 - 69°C; **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 143.50, 139.17, 136.33, 129.53, 127.95, 118.07, 73.46, 44.07, 35.54, 26.00, 21.68, 17.98.



**2-(4-metilen-1-tosilpirrolidin-3-il)propan-2-ol (34)**. Sobre los complejos catiónicos derivados de **1** o **2** (1 mol %) en atmósfera inerte, se adicionó una disolución del enino **33** (0,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y

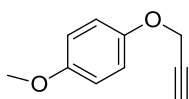
H<sub>2</sub>O 6:1 (0,1M). a mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y su evolución de siguió por cromatografía de capa fina (hexano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1) y por cromatografía de gases, empleando como patrón interno adamantano. Cuando ya no quedaba producto de partida, el producto fue recogido por filtración por cánula y el sólido fue lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hasta que no se pudo observar ningún producto. A continuación, se evaporó a vacío el disolvente del crudo de reacción y de los lavados. El primer ciclo de reacción fue controlado, purificando el producto obtenido por columna sílice gel (hexano: AcOEt 20:1). En alcohol **34** fue obtenido como un aceite incoloro. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 3.82 (ddd, *J* = 13.8, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (dt, *J* = 13.8, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 7.8, 3.3, 1.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.99, 143.96, 129.84, 128.00, 111.24, 72.13, 53.98, 53.02, 50.25, 27.32, 26.99, 21.70. Los datos espectroscópicos corresponden a los reportados previamente.<sup>50</sup>

Para la obtención de los derivados de cicloisomerización **35** y **36** evitando el ataque del agua que conduce a la formación del alcohol **34**, antes de preformar el catalizador los complejos soportados **2a** y **2b** fueron secados a vacío hasta peso constante en un desecador con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.



Sobre el complejo catiónico (1 mol %), bajo atmósfera inerte, se adicionaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1M) y el 1,6 enino **33** (0,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente. La formación del producto se siguió por cromatografía de capa fina (Hexano-AcOEt 20:1) y cromatografía de gases (empleando como patrón interno adamantano). Cuando ya no se observó producto de partida, el producto fue recogido por filtración por cánula y el sólido fue lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hasta no observar producto alguno. El primer ciclo de reacción fue controlado, purificando el producto por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano-AcOEt 20:1). El producto **36** fue obtenido como un sólido incoloro con un rendimiento del 83% <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.16 (dd, *J* = 6.3, 3.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.67 (s, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.55, 137.05, 135.46, 133.36, 128.89, 126.56, 120.01, 117.14, 55.38, 53.61, 52.56, 26.34, 20.63, 19.00. Los datos espectroscópicos corresponden a los reportados previamente.<sup>51</sup>

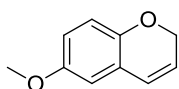
### 3.3.2.5 Hidroarilación intramolecular de alquinos.



**1-Metoxi-4-(prop-2-in-1-ilo)benzeno (37)**. Se sintetizó siguiendo el método descrito en la literatura.<sup>52</sup> Un tubo sellado fue cargado bajo atmósfera de argón con 1 equivalente de *p*-Cresol y se disolvió en DMF seca (1M). Sobre esta mezcla se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq). Después de 20 minutos de agitación se adicionaron 1,3 eq de 3-bromopropin-1-ilo y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó entonces



con una solución salina y los productos volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (Hexano: AcOEt, 4:1), para dar el correspondiente éter propargílico **37** como un aceite incoloro con un rendimiento del 90 %;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  6.81 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 4.51 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.44, 151.65, 116.09, 114.57, 78.98, 75.38, 56.48, 55.54.



**6-Metoxi-2H-cromeno (38)** Sobre los complejos catiónicos **1** o **2**, bajo atmósfera inerte, se adicionó el éter propargílico **37** (0,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1M) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por cromatografía de capa fina (Hexano-AcOEt, 4:1) y por cromatografía de gases. Cuando ya no se observó producto de partida, el producto fue recogido por filtración por cánula y el sólido fue lavado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , hasta que no se observó ningún producto. El primer ciclo de reacción fue controlado purificando el residuo crudo por columna de sílice gel, para dar el compuesto **38** como un aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  6.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.74 (dt,  $J = 9.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J = 3.6, 1.9$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.57, 148.38, 125.12, 123.54, 123.45, 116.61, 114.50, 112.23, 65.80, 56.06. Los datos espectroscópicos corresponden a los reportados previamente.<sup>53</sup>

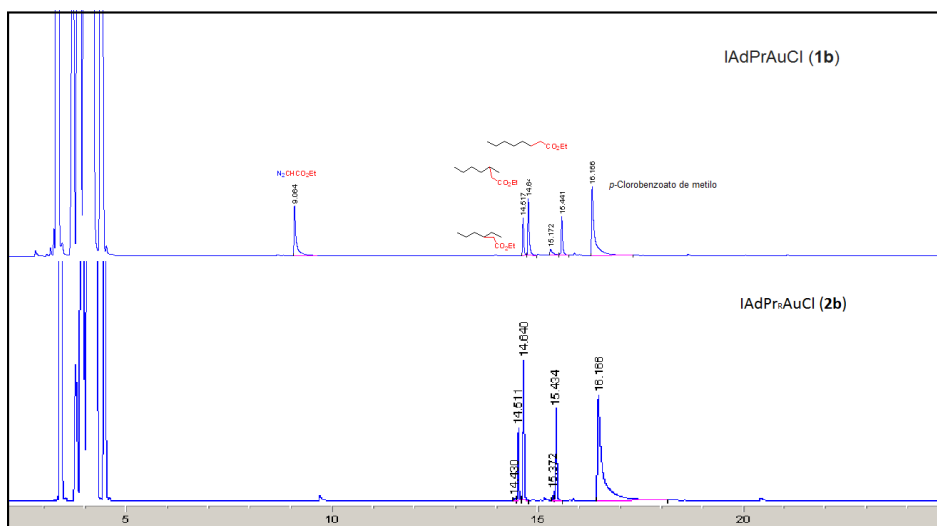
### 3.3.2.6 Reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H no activados.

Bajo atmosfera de argón, a temperatura ambiente, sobre el correspondiente complejo **1** o **2** previamente activado (5 mol%) con  $\text{NaBAR}'_4$  (15 mol%) se adicionó una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y *n*-hexano (15 mL). A continuación, se adicionó el diazoacetato de etilo (EDA) (0.5 mmol). Al terminar la reacción, se dejó sedimentar el catalizador y la mezcla fue filtrada a través de una cánula con filtro a un nuevo matraz de reacción. El sólido fue entonces lavado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  por varios ciclos de filtrado con cánula. Sobre los filtrados y el lavado se adicionó *p*-clorobenzoato de metilo como patrón y la mezcla se llevó a un matraz aforado.

La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de gases y la cantidad exacta de conversión a productos de inserción y remanente de EDA se determinó por curvas de calibrado previamente registradas.

Método Cromatográfico: i) Temperatura inicial de la columna: 40 °C ii) Temperatura final de la columna: 250 °C. iii) Rampa de temperatura: 15 °C/min

A continuación se muestran dos cromatogramas como ejemplo de la reacción de inserción con los catalizadores **1b** y **2b**.



**Figura 3.14.** Cromatogramas correspondientes a la reacción de inserción de EDA en hexano catalizada por: a) IAdAuCl (**1b**) b) Sílica-[Au(IAdPr)]Cl (**2b**).

### 3.3.3 Procedimientos de reciclaje del catalizador

Al finalizar cada reacción, el catalizador soportado se filtró bajo atmósfera inerte tras la sedimentación del sólido, pasando el sobrenadante por cánula a un nuevo matraz, realizándose ciclos de lavados con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , agitando y dejando en reposo hasta la sedimentación del sólido. Estos lavados fueron realizados hasta eliminar cualquier resto de producto o reactivo (analizando por cromatografía de gases). Finalmente, el complejo catiónico inmovilizado se secó a vacío y se utilizó en el siguiente ciclo de reacción.

### 3.3.3.1 Procedimiento empleando la tecnología en flujo continuo

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando el equipo H-Cube Pro (ThalesNano), equipado con una bomba micro HPLC que conectada al equipo restringe su velocidad de flujo de 0,3 - 3 mL/ min, pudiendo incrementar la velocidad de 0,01 mL/ min (figura 3.15 ) y un cartucho donde se encuentra el catalizador, que consiste en una columna de 30 mm de alto en la cual se pueden depositar aproximadamente 140 mg de sólido. La columna fue cargada con 98 mg de **2b** (corresponden a 0,0049 mmol de oro), activado previamente como en las reacciones llevadas a cabo en batch y en la entrada y salida se introdujo alúmina y Celita, con la finalidad de retener cualquier pérdida de metal que pudiese afectar al equipo. Para evaluar el correcto empaquetamiento del cartucho se hizo pasar etanol durante 10 minutos a una velocidad de 1mL/min, con el fin de evaluar la presión dentro del sistema, ya que un incremento de esta es indicativo de un fallo en el empaquetamiento.

#### *Ensayo de flujo 1: Hidroarilación intramolecular (1 mmol)*

La columna fue lavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 15 minutos a una velocidad de 1 mL/ min, y a continuación se hizo pasar una disolución de 1 mmol de **37** disuelta 20 mL en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a una velocidad de flujo de 0,5 mL/min. Se recogió en un vial diferente cada 4 minutos (correspondientes a 0.1 mmol), y se evaluó cada alícuota por cromatografía de gases, observándose transformación completa del sustrato en una mezcla de 2H-cromeno **38** (>95%) y benzofurano **39** (<5%). Finalmente, todas las fracciones se juntaron, se eliminó el disolvente y el residuo se analizó por RMN, que confirmó la completa desaparición del alquino **37** y su transformación en **38**, no apreciándose el isómero **39**.

#### *Ensayo de flujo 2: Hidroarilación intramolecular (22 mmol)*

Se preparó una disolución 0,5M de **37** en diclorometano que se hizo pasar bajo las mismas condiciones de velocidad de flujo del ensayo anterior (0,5 mL/min) durante 12 horas, recogiendo cada hora en viales diferentes. Se observó que el catalizador se mantuvo activo todo el tiempo, con conversión completa de 18 mmoles (CG). En la siguiente alícuota se observó una conversión del 86%, por lo que se procedió a lavar el

sistema con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una velocidad de flujo mayor (1 mL/min) y se procedió a convertir 4 mmoles más con conversión completa. Al finalizar, todas las fracciones en las que la conversión fue total se reunieron y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo se analizó por  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$ -RMN comprobándose la transformación en **38**.

### Ensayo de flujo 3: hidroarilación - cicloisomerización de eninos

La columna cargada con el complejo catiónico **2b** usado previamente en la reacción de hidroarilación de **37** se utilizó para llevar a cabo la reacción de cicloisomerización del 1,6-enino **33** estudiada previamente en batch. La columna fue lavada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 30 minutos a un flujo de 1 mL/min previo a la introducción de la disolución del enino. Se disolvió 1 mmol de enino **13** en 20 mL de una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / agua 6:1 y se pasó a través de la columna a un flujo de 1 mL/min, observándose en esas condiciones conversión completa en **34** tanto por CG como por RMN.

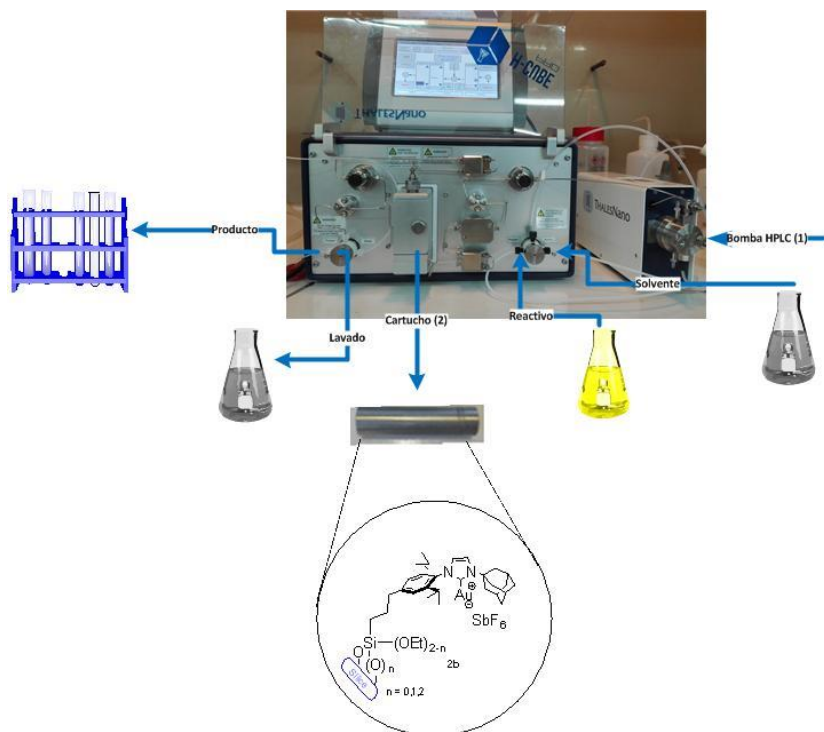


Figura 3.15. Equipo utilizado para llevar a cabo las reacciones en flujo.

### 3.4 Bibliografía

<sup>1</sup> (a) Regulation (EC) N. 1333/2008 of the European Parliament of the Council, L 354/16, Official Journal of the European Union, **2008**. (b) Reglament 231/**2012**, Official Journal of the European Union L 83/1, **2012**.

<sup>2</sup> Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysis or Metal Reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. London, **2008**.

<sup>3</sup> Hashmi, A.S.K.; Toste, D.F. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*. Ed. Wiley\_VCH: Weinheim, Germany, **2012**. b) Slaughter, L. M. *Homogeneous Gold Catalysis*. Ed., Topics in Current Chemistry 357, Springer International Publishing, Switzerland, **2015**. c) Echavarren, A.M.; Hashmi, A. S. K.; Toste, F.D. *Adv.Synth.Catal.* **2016**, 358, 1347.

<sup>4</sup> a) Marchione, D.; Belpassi, L.; Bistoni, G.; Macchioni, A.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Organometallics* **2014**, 33, 4200. b) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2010**, 49, 6940. c) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612.

<sup>5</sup> a) Benaglia, M. Ed. *Recoverable and Recyclable Catalysts*; John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, **2009**. b) Barbaro, P.; Liguori, F. *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production: Materials and Processes*. Springer. Heidelberg, **2010**.

<sup>6</sup> Hübner, S.; de Vries, J. G.; Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3.

<sup>7</sup> Cantillo, D.; Cope, C.O. *ChemCatChem*, **2014**, 6, 3286.

<sup>8</sup> Como ejemplo ver: a) Villaverde, G. ; Corma, A. ; Iglesias, M. ; Sánchez, F. *ACS Catal.* **2012**, 2, 399. b) G Villaverde, G. ; Corma, A. ; Iglesias, M. ; Sánchez, F. *ChemCatChem*, **2011**, 3, 1320. c) Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez- Ferreras, S.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1899.

<sup>9</sup> a) Zhong, R.; Lindhorst, A. C.; Groche, F. J.; Kühn, F. E. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1970. b) Ranganath, K. V. S.; Onitsuka, S.; Kumar, A. K.; Inanaga, J. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2161. c) Cazin, C. S. J. *C. R. Chim.* **2009**, 12, 1173. d) Sommer, W. J.; Weck, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 860. e) Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Cattoen, X.; Wong Chi Man, M. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1544.

<sup>10</sup> Wang, W.; Zheng, A.; Zhao, P.; Xia, C.; Li, F. *ACS Catal.* **2014**, 4, 321.

<sup>11</sup> Izquierdo, F.; Manzini, S.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14926.

- 
- <sup>12</sup> a) Wang, Y.-M.; Zhang, W.-Z.; Qu, J.-P.; Lu, X.-B. *Green Chem.* **2011**, *13*, 644. b) Martinez, A.; Krinsky, J. L.; Penafiel, I.; Castillon, S.; Loponov, K.; Lapkin, A.; Godard, C.; Claver, C. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 310.
- <sup>13</sup> Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705.
- <sup>14</sup> Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehman, C. *Chem Commun.* **2006**, 2176.
- <sup>15</sup> a) Lv, T.; Wang, Z.; You, J.; Lan, G.; Gao, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5723. b) Yoshida, H.; Sugiura, S.; Kunai, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2767.
- <sup>16</sup> Liu, J. P.; Chen, J. B.; Zhao, J. F.; Zhao, Y. H.; Li, L.; Zhang, H. B. *Synthesis* **2003**, *17*, 2661.
- <sup>17</sup> Robert, J.; Phipps, R.; Grimster, M.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- <sup>18</sup> Queval, P.; Jahier, C.; Rouen, M.; Artur, I.; Legeay, J.-C.; Falivene, L.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Cavallo, L.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14103.
- <sup>19</sup> Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.
- <sup>20</sup> Allen, D. P.; Van Wingerden, M. M.; Grubbs, R. H. *Organic Letters* **2009**, *11*, 1261.
- <sup>21</sup> Ferré, M.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M.; Pleixats, R. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2824.
- <sup>22</sup> Collado, A.; Gómez-Suárez, A.; Martin, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5541.
- <sup>23</sup> Zeng, X.; Zhang, T.; Qin, Y.; Wei, Z.; Luo, M. *Dalton Trans.* **2009**, 39, 8341.
- <sup>24</sup> Corma, A.; Leyva-Pérez, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067 y referencias
- <sup>25</sup> Xu, X.; Kim, S. H.; Zhang, X.; Das, A. K.; Hirao, H.; Hong, S. H. *Organometallics.* **2013**, *32*, 164.
- <sup>26</sup> Shu, X.-Z.; Nguyen, S. C.; He, Y.; Oba, F.; Zhang, Q.; Canlas, C.; Somorjai, G. A.; Alivisatos, A. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7083.
- <sup>27</sup> a) Li, H.; Lee, S. D.; Widenhofer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 316. b) Hesp, K.; Stradiotto, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18026. c) Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5674. d) Liu, X.-Y.; Guo, Z.; Dong, S. S.; Li, X.-H.; Che, C.-M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12932. e) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. f) Suzuki, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 326. g) Dash, C.; Shaikh, M. M.; Butcher, R. J.; Ghosh, P.; *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4972.
- <sup>28</sup> Alvarado, E.; Badaj, A.; Larocque, T.; Lavoie, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12112.

- <sup>29</sup> Gimeno, A.; Medio-Simón, M.; Ramirez de Arellano, C.; Asensio, G.; Cuenca, A.B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900.
- <sup>30</sup> Zhang, X.; Cunningham, M. M.; Walker, R. A. *J. Phys Chem. B.* **2003**, *107*, 3183.
- <sup>31</sup> Mello, R.; Sarmiento-Monsalve, J. T.; Vargas-Oviedo, D.; Acerete, R.; Gonzalez-Nuñez, M. E.; Asensio, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3246.
- <sup>32</sup> a) Dorel, R.; Echavarren, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.
- <sup>33</sup> Cao, W.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1903.
- <sup>34</sup> Zhu, Y.; Laval, S.; Tang, Y.; Lian, G.; Yu, B. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1034.
- <sup>35</sup> Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.
- <sup>36</sup> Corma, A.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, A.; Pérez-Ferreras, S.; Sánchez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899.
- <sup>37</sup> a) Reetz, M.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485. b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.
- <sup>38</sup> a) Nevado C.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155. b) Lykakis, I.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2334. c) Menon, R.; Findlay, A.; Bissember, A.; Banwell, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.
- <sup>39</sup> Fructos, M.R.; Frémont, P.; Díaz-Requejo, M.M.; Pérez, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
- <sup>40</sup> Delgado-Rebollo, M.; Beltrán, Á.; Prieto, A.; Mar Díaz-Requejo, M.; Echavarren, A. M.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 1380.
- <sup>41</sup> a) Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506. b) 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.
- <sup>42</sup> In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Chai, C. L. L., Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **2009**, p 717.
- <sup>43</sup> Elliott, M.; Janes, N. F. *J. Chem. Soc. C.* **1967**, 1780.
- <sup>44</sup> Hintermann, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 22.
- <sup>45</sup> Zhou, H.; Wang, Y.-M.; Zhang, W.-Z.; Qu, J.-P.; Lu, X.-B. *Green Chem* **2011**, *13*, 644.

- 
- <sup>46</sup> Liu, J. P.; Chen, J. B.; Zhao, J. F.; Zhao, Y. H.; Li, L.; Zhang, H. B. *Synthesis* **2003**, *17*, 2661-2666.
- <sup>47</sup> Robert J. Phipps R.; Grimster, M.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- <sup>48</sup> Allen, D. P.; Van Wingerden, M. M.; Grubbs, R. H. *Organic Letters* **2009**, *11*, 1261.
- <sup>49</sup> Wang, W.; Yang, J.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3859.
- <sup>50</sup> Schröder, F.; Tugny, C.; Salanouve, E.; Clavier, H.; Giordano, L.; Moraleda, D.; Gimbert, Y.; Mouriès-Mansuy, V.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Organometallics* **2014**, *33*, 4051.
- <sup>51</sup> Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J* **2007**, *13*, 8029.
- <sup>52</sup> R. Menon, A. Findlay, A. Bissember, M. Banwell. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.
- <sup>53</sup> Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *2011*, 2334.





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

***SÍNTESIS  
DE  $\alpha$ -CLOROIMINAS  
CATALIZADA POR  
COMPLEJOS NHC-Au(I)***

---



## 4.1 Introducción

Las iminas monohalogenadas en posición  $\alpha$  son compuestos dielectrofilicos cuyo interés en síntesis ha sido reconocido desde hace mucho tiempo.<sup>1</sup> Se han utilizado sobre todo en la síntesis de heterociclos nitrogenados siguiendo dos aproximaciones diferentes:

- Por un lado, se caracterizan por reaccionar de forma selectiva con nucleófilos<sup>2</sup> o con reductores<sup>3</sup> para dar los correspondientes  $\beta$ -haloamino derivados, que, entre otras posibles reacciones, pueden generar las correspondientes aziridinas.<sup>4</sup> Las aziridinas, por su parte, tienen interés en sí mismas al estar presentes en numerosos productos con propiedades biológicas,<sup>5</sup> pero son también muy utilizadas como intermedios en la síntesis de heterociclos nitrogenados de mayor tamaño.<sup>6</sup> Asimismo, las  $\alpha,\omega$ -diclorocetiminas han sido empleadas recientemente en la construcción de diversos heterociclos nitrogenados.<sup>7</sup>
- Por otra parte, las  $\alpha$ -haloiminas, y en especial las  $\alpha$ -clorocetiminas, también presentan mayor selectividad que las iminas no halogenadas en el tratamiento con bases para formar los correspondientes aniones 3-cloro-1-azaalílicos, que pueden dar lugar a diferentes heterociclos por reacción con los electrófilos adecuados.<sup>8</sup>

Además, las  $\alpha$ -haloiminas constituyen una alternativa muy interesante a las cetonas o aldehídos equivalentes cuando se desean sustituciones selectivas en el carbono  $sp^3$  halogenado, evitando reacciones secundarias.<sup>9,2b</sup> Ello es debido a que el carbono  $sp^2$  de las iminas  $\alpha$ -halogenadas es menos reactivo frente a nucleófilos que el de sus correspondientes análogos carbonílicos mientras que la hidrólisis del enlace C=N por tratamiento con ácidos acuosos es más fácil que en las iminas análogas no halogenadas. También se observan diferencias entre las  $\alpha$ -halocetonas y las  $\alpha$ -haloiminas en reacciones inducidas por iones plata.<sup>10</sup>

Finalmente, las  $\alpha$ -cloroiminas han sido empleadas recientemente en la síntesis de derivados de  $\beta$ -enaminoácidos mediante carbonilación catalizada por Pd en presencia de aminas o alcoholes.<sup>11</sup>

La síntesis de cetiminas halogenadas se ha llevado a cabo principalmente mediante dos estrategias :<sup>12</sup>

- Por halogenación de la correspondiente imina (o enamina) a través de agentes donadores de halógeno, de forma similar a la halogenación de cetonas. Aunque sobre algunos sustratos especiales la monobromación con NBS puede dar buenos resultados,<sup>13</sup> no ocurre lo mismo en la monocloración de cetiminas sencillas debido a la baja regioselectividad, posibilidad de sobrehalogenación y la formación de compuestos inestables de tipo imonio.<sup>2</sup>
- Mediante la condensación entre una cetona monohalogenada y una amina. Esta ruta es la más empleada actualmente, si bien se observan a veces reacciones laterales que pueden dar lugar a la formación de productos indeseados. El tamiz molecular y el tetracloruro de titanio han sido muy utilizados para llevar a cabo de forma más eficaz estas condensaciones. El primero de ellos fue propuesto por Westheimer y Taguchi para la síntesis de iminas convencionales,<sup>14</sup> pero los rendimientos no son muy altos para haloiminas estéricamente impedidas.<sup>10</sup> Tampoco el empleo de ácido p-TsOH, excesos de amina y/o cetona y tiempos de reacción más largos han permitido alcanzar rendimientos cuantitativos en esos casos.<sup>15</sup> Por lo que respecta al  $\text{TiCl}_4$ , fue propuesto para la obtención de iminas  $\alpha$ -halogenadas por De Kimpe<sup>16</sup> y ha sido ampliamente utilizado por su grupo y otros desde hace décadas, si bien el alcance del método también se ve limitado por factores estéricos en el caso de las cetonas. Más recientemente se ha empleado  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  para la obtención de N-sulfinil- $\alpha$ -clorocetiminas.<sup>17</sup>

Cuando el rendimiento no es cuantitativo, lo que ocurre en muchos de los casos descritos, se presenta un problema en la purificación, ya que muchas de las cetiminas  $\alpha$ -halogenadas

son demasiado reactivas para poder ser purificadas. Por esta razón, en la mayoría de las aplicaciones mencionadas las iminas halogenadas son generadas y empleadas *in situ*.

Dado que las rutas sintéticas descritas hasta el momento no se pueden considerar completamente satisfactorias para algunas cetiminas  $\alpha$ -halogenadas, se ha considerado interesante el desarrollo de una nueva estrategia que, a ser posible, permita conversiones completas, con total selectividad y alta economía atómica.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y los resultados que habíamos obtenido en relación a la transformación de alquinos halogenados con los complejos inmovilizados, decidimos plantear un nuevo método de síntesis de cetiminas  $\alpha$ -monohalogenadas mediante hidroaminación catalizada por complejos de oro de 1-haloalquinos.

Los 1-haloalquinos son fácilmente accesibles y su utilidad en síntesis ha sido revisada recientemente, incluyendo las reacciones catalizadas por metales de transición.<sup>18</sup>

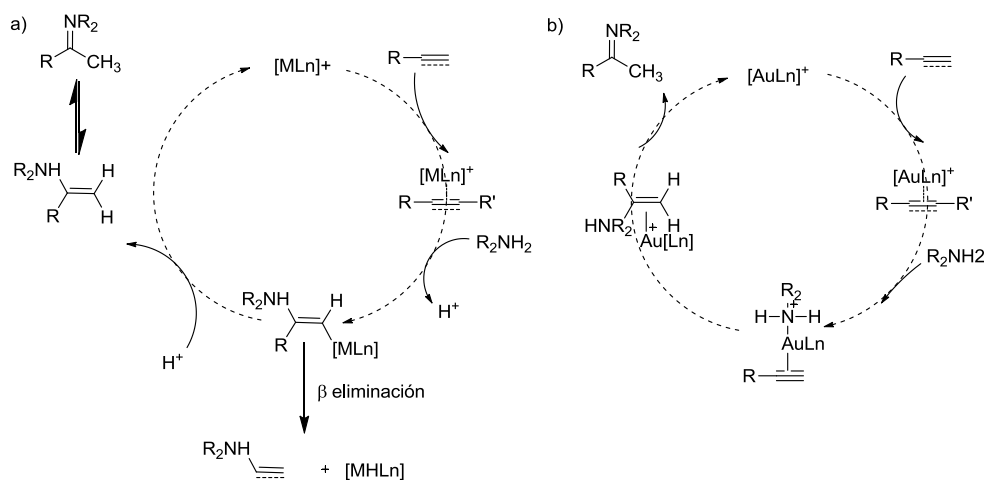
Por otro lado, la hidroaminación intermolecular de alquinos ha destacado recientemente como una de las mejores alternativas para la síntesis de iminas y enaminas convencionales.<sup>19</sup> Esta reacción presenta una elevada energía de activación, aunque termodinámicamente es viable. Se trata de una reacción exotérmica debido a la formación del enlace C-N pero entrópicamente desfavorecida por un aumento en el orden. La adición directa de aminas a enlaces múltiples no se produce de manera espontánea, debido a la repulsión electrostática que se genera cuando los dos componentes de la reacción se aproximan, ya que ambos son electrónicamente ricos. El empleo de elevadas temperaturas tampoco puede vencer esta barrera de activación, por el contrario desfavorece la transformación debido al factor entrópico, que desplaza el equilibrio hacia los reactivos.<sup>20</sup> Así mismo, como consecuencia de la gran diferencia de energía entre los orbitales  $\pi$  del enlace múltiple y  $\sigma$  del enlace N-H, la ruta alternativa de una cicloadición [2+2] tampoco es posible.<sup>21</sup> De este modo, la adición directa de aminas a enlaces múltiples únicamente es posible en presencia de metales. Por ello, existen en la literatura numerosos antecedentes en los que se lleva a cabo esta transformación catalizada por casi todos los metales de la tabla periódica.

Los catalizadores basados en sales de mercurio como  $\text{HgCl}_2$  o  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  demostraron hace más de 4 décadas tener una gran capacidad para llevar a cabo esta transformación;<sup>22</sup> sin embargo, debido a la elevada toxicidad de las sales de este metal y de los compuestos organometálicos generados como intermedios de reacción, el uso de este metal como catalizador está desaconsejado incluso a pequeñas escalas. Afortunadamente otros metales han demostrado gran actividad para catalizar esta transformación, entre los que se encuentran los metales lantánidos,<sup>23</sup> actínidos<sup>24</sup> (más utilizados en las reacciones intramoleculares) y catalizadores basados en metales del grupo IV (Ti y Zr) que han demostrado ser altamente selectivos, a elevadas temperaturas y cargas de catalizador que oscilan alrededor de 10 mol%.<sup>25</sup> Las reacciones catalizadas por complejos de los metales comentados hasta ahora se caracterizan por llevarse a cabo a través de la activación de la amina. En la mayoría de los casos el metal presenta afinidad por el grupo amino, lo que lleva a fenómenos de saturación del centro metálico, que generan especies catalíticamente inactivas. Así mismo, su aplicabilidad está limitada por el tipo de disolvente en el que transcurren las hidroaminaciones catalizadas por estos complejos y la elevada oxofilia de estos metales.

Otros catalizadores basados en metales de transición tardíos han sido desarrollados como alternativa a los antes nombrados, y se caracterizan por activar los sustratos mediante la coordinación al sistema insaturado. Entre estos metales están el Ru, Rh, Ir, Pd, Pt, Ni, Ag o Cu,<sup>26</sup> siendo el Au uno de los últimos metales en utilizarse, y destacando gracias a su alta actividad catalítica en reacciones que implican la activación de sistemas insaturados de enlaces C-C, especialmente triples enlaces.<sup>27</sup> Como ya se ha comentado en los capítulos anteriores, otras interesantes ventajas frente a otros metales consisten en que los complejos de oro son compatibles con distintos grupos funcionales y que el oro es un metal que posee muy baja sensibilidad al aire y es estable a la  $\beta$ -eliminación.<sup>28</sup>

Este último factor se pone de manifiesto en la propuesta del ciclo catalítico descrito para la hidroaminación de alquinos terminales (figura 4.1) catalizada por metales, en la cual inicialmente se produciría la coordinación del alquino al centro metálico de la especie activa. A partir de ahí pueden desarrollarse dos caminos. En el primero se produciría

directamente el ataque nucleofílico de la amina al alquino (figura 4.1 a) seguido de la subsecuente protonólisis que liberaría la imina y regeneraría el catalizador. En la segunda vía, propuesta por Tanaka para catalizadores de oro,<sup>29</sup> (figura 4.1 b), se propone que inicialmente tiene lugar la coordinación de la amina al centro de oro, para dar lugar después a la formación del enlace C-N, que formaría una enamina; este intermedio, a través de una reacción de eliminación reductiva, generaría la imina y regeneraría el catalizador. Debido a la alta capacidad de coordinación de las aminas con el centro metálico, los metales de transición tardíos son a menudo resistentes a la protonólisis o susceptibles a la  $\beta$ -eliminación; sin embargo, los complejos de oro son altamente reactivos a la protonólisis del enlace Au-C y estables con respecto a la  $\beta$ -eliminación.<sup>30</sup>



**Figura 4.1.** a) Mecanismo de reacción propuesto para la hidrogenación de alquinos. b) Mecanismo de hidrogenación de alquinos catalizada por oro según Tanaka.

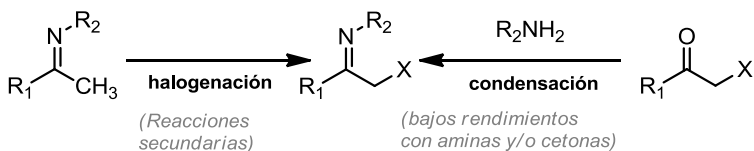
Estas características hacen del oro un metal muy interesante para catalizar la hidrogenación de alquinos, lo que se pone de manifiesto en los numerosos estudios reportados en la literatura basados en el uso de complejos homogéneos y heterogéneos

de Au(I) y Au(III) en los que esta transformación<sup>31</sup> presenta excelentes resultados. Según nuestro conocimiento, sin embargo, ninguna de las metodologías descritas ha ido dirigida a la formación de iminas halogenadas, a pesar de su interesante valor sintético.

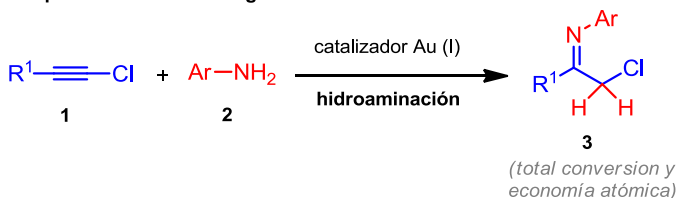
En la mayor parte de los ejemplos de reacciones de haloalquinos catalizadas por oro que han sido descritos,<sup>32</sup> los bromo y los yodoalquinos han sido más utilizados, pero los cloroderivados se ha demostrado que también son buenos sustratos en la reacción de hidratación.<sup>33</sup>

Considerando todos estos antecedentes, en este capítulo, nos propusimos desarrollar un sistema catalítico adecuado para la síntesis de  $\alpha$ -cloroiminas, que son altamente reactivas, a través de la reacción de hidroaminación de cloroalquinos catalizada por complejos Au-NHC. (Esquema 4.1)

**Síntesis empleadas actualmente**



**Propuesta de esta investigación**



**Esquema 4.1** Síntesis de  $\alpha$ -halocetiminas.

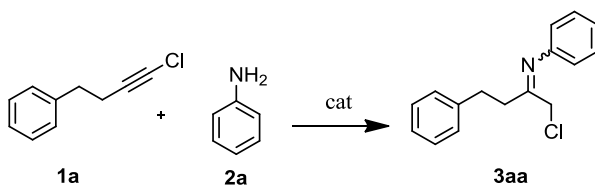


## 4.2 Resultados y discusión

### 4.2.1 Optimización de las condiciones de reacción

Antes de comentar los resultados que corresponden a esta sección debemos señalar aquí que en nuestro grupo se habían realizado previamente sin éxito algunos ensayos de hidroaminación del alquino **1a** con anilina, empleando complejos de oro y fosfinas en diclorometano. Tal y como se recoge en la tabla 4.1, los resultados no fueron muy positivos ya que los rendimientos en imina clorada **3aa** fueron bajos y en algunos casos se obtuvieron mezclas complejas de productos.

**Tabla 4.1.** Resultados previos de la reacción de hidroaminación catalizada por complejos de fosfina.<sup>[a]</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo	<b>3aa</b> Rend. <sup>[b]</sup> (%)
1	PPh <sub>3</sub> AuCl (3 mol%) / AgNTf <sub>2</sub> (4 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	48h	26 <sup>[c]</sup>
2	PPh <sub>3</sub> AuCl (3 mol%) / AgNTf <sub>2</sub> (4 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	14h	30 <sup>[c]</sup>
3	PPh <sub>3</sub> AuCl (3 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (4 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	48h	24 <sup>[c] [d]</sup>
4	PPh <sub>3</sub> AuCl (3 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (4 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	14h	34 <sup>[d]</sup>
5	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	14h	0

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: **1a** (0.3 mmol), disolvente (3 mL), **2a** (3 equiv.).

<sup>[b]</sup> Los rendimientos fueron determinados por GC.

<sup>[c]</sup> Diferentes productos no identificados en la mezcla de reacción.

<sup>[d]</sup> Se observa la formación de 4-cloro-1,2-dihidronaftaleno

En un primer experimento la reacción de hidroaminación de **1a** se ensayó con PPh<sub>3</sub>AuCl (3 mol%) y triflimida de plata (4 mol %) como sistema catalítico, con 3 equivalentes de anilina, en diclorometano y a temperatura ambiente. En estas condiciones la reacción fue muy lenta pues tras 48 horas de reacción tan solo se observó un 26% de imina **3aa**, que

además estaba acompañada de un gran número de productos secundarios que no fueron identificados (tabla 4.1, entrada 1).

El aumento de temperatura a 60° con este sistema catalítico permitió incrementar la velocidad de reacción, ya que en 14 horas el rendimiento en imina subió a un 30%, pero la mezcla de reacción seguía siendo muy compleja (entrada 2), lo que no resulta interesante dada la gran reactividad de las iminas cloradas y los problemas de purificación que plantean.

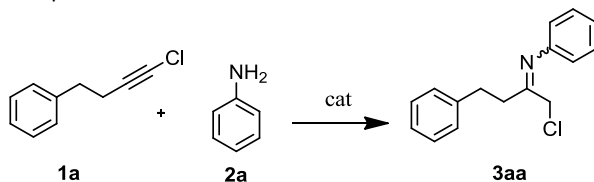
El cambio de sal de plata no supuso un cambio importante en rendimiento (entrada 3) ya que cuando se utilizó  $\text{AgSbF}_6$  a temperatura ambiente la imina **3aa** se formó sólo con un 24% en 48h, si bien el producto principal en este caso fue el 4-cloro-1,2-dihidronaftaleno resultante de la hidroarilación del alquino clorado (38%). El aumento de temperatura hasta 80 °C permitió obtener un 34% de imina en 14 h pero, de la misma forma que en la reacción con la triflimida, la mezcla de reacción seguía siendo muy compleja (entrada 4).

El empleo del catalizador  $\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$ , con un ligando más voluminoso, no condujo a la formación de la imina ni siquiera a 80 °C en el mismo disolvente (entrada 5).

Nosotros decidimos llevar a cabo el estudio de la búsqueda de condiciones para la hidroaminación en condiciones homogéneas con complejos NHC con este sustrato, dado que el empleo de este alquino permite valorar la efectividad de la deseada reacción intermolecular de hidroaminación frente a la reacción intramolecular de hidroarilación, que también es catalizada por oro.

Los resultados de esta fase de optimización del complejo catalítico y las condiciones se recogen en la tabla 4.2. La transformación de **1a** en la correspondiente imina **3aa** fue seguida por CG, y analizada por gases masas. Los datos de rendimiento que se recogen en esa tabla corresponden a la suma de los dos isómeros.

Tabla 4.2. Optimización de las condiciones de reacción.<sup>[a]</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Temp (°C)	<b>3aa</b> Rend. <sup>[b]</sup> (%)
1	IPrAuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	40
2	IPrAuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	THF	80	2
3	IPrAuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	CH <sub>3</sub> CN	70	10
4	IPrAuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	1,4-dioxano	120	10
5	IPrAuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	tolueno	120	90 <sup>[c]</sup>
6	IPrAuNTf <sub>2</sub> (5 mol %)	tolueno	120	60
7	IPrAuCl (5 mol%) / NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub> (7,5 mol%)	tolueno	120	50
8	IPrCuCl (5 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (7,5 mol%)	tolueno	120	60
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub> (3% mol%)	tolueno	120	2
10	PPh <sub>3</sub> AuCl (3 mol %) / AgNTf <sub>2</sub> (4 mol %)	tolueno	120	47 <sup>[d]</sup>
11	IPrAuCl (2 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (3 mol%)	tolueno	120	98 <sup>[c]</sup>
12 <sup>[e]</sup>	IPrAuCl (2 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (3 mol%)	tolueno	120	82 <sup>[f]</sup>
13 <sup>[g]</sup>	IPrAuCl (2 mol%) / AgSbF <sub>6</sub> (3 mol%)	tolueno	120	10 <sup>[f]</sup>

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: **1a** (0.3 mmol), disolvente (3 mL), **2a** (3 equiv.), 14 h.

<sup>[b]</sup> Los rendimientos fueron determinados por GC.

<sup>[c]</sup> En el CG se observó un único pico correspondiente a la imina **3aa**.

<sup>[d]</sup> Diferentes productos no identificados en la mezcla de reacción.

<sup>[e]</sup> Fueron empleados 2 equiv. de **2a**

<sup>[f]</sup> Se observa la formación de 4-cloro-1,2-dihidronaftaleno.

<sup>[g]</sup> Fueron empleados 1.2 equiv. de **2a**.

En el capítulo anterior ya se comentaron las condiciones que podrían ser las más adecuadas para la obtención de la imina **3aa** en el contexto de la catálisis heterogénea,

pero se decidió comenzar con un estudio similar, evaluando la influencia del disolvente en el sistema homogéneo.

Como puede verse en la tabla 4.2, en presencia de un 5% de IPrAuCl activado con AgSbF<sub>6</sub> en diclorometano a 80°C se obtuvo un 40% de la imina **3aa** (entrada 6) sin observarse la formación de ningún otro producto secundario.

En este caso, el cambio a disolventes más polares y coordinantes, como el CH<sub>3</sub>CN, THF o el 1,4-dioxano, condujo a una disminución clara del rendimiento de la reacción, incluso a temperaturas elevadas (entradas 2-4). Además, si bien las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte para evitar la posible reacción de hidratación del alquino, en estas reacciones se observó con el tiempo la aparición de nuevos productos derivados de otras reacciones colaterales, con lo que el rendimiento en imina no mejoraba.

De forma análoga a lo observado con el catalizar heterogéneo, se encontró que el mejor disolvente para esta reacción fue el tolueno. Cuando la mezcla de reacción se calentó a 120°C en este disolvente el alquino **1a** se transformó casi completamente en la imina clorada **3aa** sin observarse la formación del producto de hidroarilación ni ningún otro producto secundario (entrada 5).

El cambio a otros contraiones, representado por el empleo de IPrAuNTf<sub>2</sub>, o del sistema IPrAuCl y la sal de sodio NaBAr'<sub>4</sub> (Ar' = 3,5-bis(trifluorometil)fenil), condujo a peores rendimientos en las mismas condiciones (entradas 6 y 7), lo que parece indicar que el contraión presente en el complejo de oro (I) con el ligando IPr también tiene influencia. Así pues, el sistema IPrAuCl y AgSbF<sub>6</sub> en tolueno a 120°C resultó ser el más eficaz para la hidroaminación de este alquino clorado **1a** con anilina.

Dado que esta reacción puede ser catalizada también por otros metales se realizaron ensayos con IPrCuCl y Pd(OAc)<sub>2</sub> (entradas 8 y 9, respectivamente). En ninguno de estos ensayos se superaron los rendimientos obtenidos con IPrAuCl/AgSbF<sub>6</sub> en las mismas condiciones de disolvente y temperatura.

Decidimos entonces verificar si el empleo del complejo de oro derivado de la trifenilfosfina resultaría adecuado en estas nuevas condiciones de disolvente y temperatura, pero tras 14h en tolueno a 120<sup>o</sup> se consiguió solo un 47% de imina acompañada de muchos productos secundarios (entrada 10).

El resultado obtenido con el complejo derivado del carbeno IPr en tolueno pudo ser optimizado reduciendo la cantidad de especie catalítica empleada, ya que, inesperadamente, con tan sólo 2 mol % de IPrAuCl y 3 mol % de AgSbF<sub>6</sub> se consiguió convertir completamente el alquino **1a** en la cloroimina **3aa** (entrada 11) en 14h.

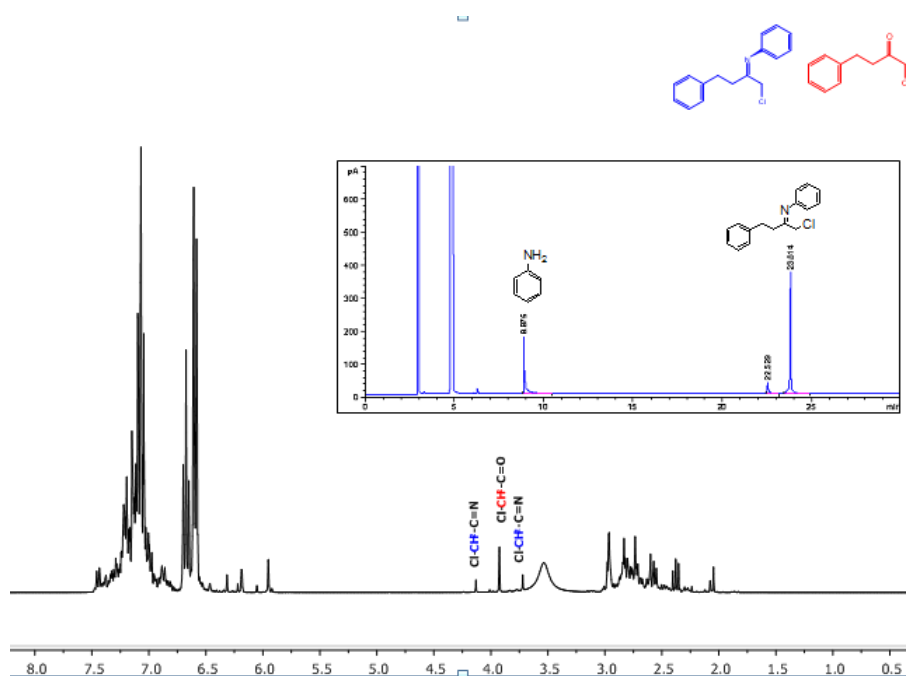
Con la idea de optimizar aún más la reacción se evaluó la influencia del empleo de menores cantidades de anilina, observándose que la disminución de la cantidad de este reactivo reduce el rendimiento de imina clorada por formación del producto de hidroarilación (entradas 12 y 13). No obstante, esta es una limitación aplicable únicamente a este tipo de alquinos que, como **1a**, pueden sufrir la reacción de hidroarilación intramolecular. Como veremos posteriormente, con tan sólo 1,2 equivalentes de anilina se consigue la conversión completa de otros alquinos aromáticos y alifáticos.

#### **4.2.2. Estudio del alcance de la reacción**

Así pues, empleando las condiciones descritas en la entrada 5 de la tabla 4.2, procedimos a valorar el alcance y las limitaciones de la reacción de hidroaminación utilizando una variedad de alquinos **1** y de aminas **2**, con sustituyentes de diferentes características electrónicas y estéricas, cuyas estructuras se recogen en la figura 4.3. Por su parte, los resultados obtenidos en estas reacciones, se encuentran recogidos en la tabla 4.3.

De la misma forma que en el proceso de optimización, la transformación de los alquinos clorados **1** en las correspondientes iminas **3** fue seguida por CG, y los crudos fueron analizados por gases-masas. Si bien no se pudieron realizar curvas de calibrado con un patrón, dado que, como se verá más adelante, las iminas son muy inestables y no se pueden purificar, sí que se observó en los cromatogramas que, esas condiciones de

reacción, las iminas cloradas son los únicos productos de reacción cuando las muestras son analizadas por CG inmediatamente después de tomarlas, no observándose la presencia de las correspondientes cetonas. Desgraciadamente, en las muestras procesadas para el análisis por RMN no se pudo evitar en la mayoría de los casos la hidrólisis parcial de las iminas cloradas para dar las correspondientes cetonas, especialmente para los alquinos sustituidos por grupos alquilo. En la figura 4.2 se muestran el cromatograma de gases y el espectro de RMN de protón del crudo de la reacción de formación de la imina **3aa** tras filtrar, eliminar el tolueno y redissolver en  $\text{CDCl}_3$ . En el espectro se aprecia que la imina mayoritaria es la Z, pero también se ve el pico que correspondería a la imina E, lo que no es apreciable en el cromatograma.



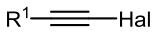
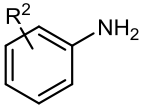
**Figura 4.2.** Espectro  $^1\text{H-NMR}$  y Cromatograma del crudo de reacción de la cloroimina **3aa**.

Siguiendo con el alquino clorado **1a** la reacción se ensayó con la 2,6-diisopropilanilina (**2b**), que contiene dos grupos voluminosos cerca del nitrógeno, observándose que la conversión completa en la imina **3ab** requirió solo 7h, la mitad de tiempo que con anilina.

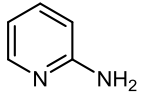
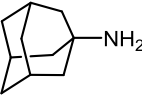
En lo que respecta a la estereoselectividad, se apreció una mayor tendencia hacia la formación de la imina Z como producto claramente mayoritario (95:5).

Se decidió a continuación emplear otros alquinos clorados alifáticos que no presentaran el problema de hidroarilación derivado de la presencia de grupo fenilo. En la obtención de la imina **3ba**, derivada del 1-cloro-1-decino (**1b**), se observó conversión completa en el mismo tiempo de reacción que en el caso anterior, a pesar de emplear solo 1,2 equivalentes de anilina. La estereoselectividad no pudo ser deducida en este caso por CG al observarse un único pico correspondiente a la imina en el cromatograma. En el espectro de RMN del crudo de esta reacción se observó una importante cantidad de cetona y una proporción aproximada de 1:1 entre las dos iminas estereoisoméricas.

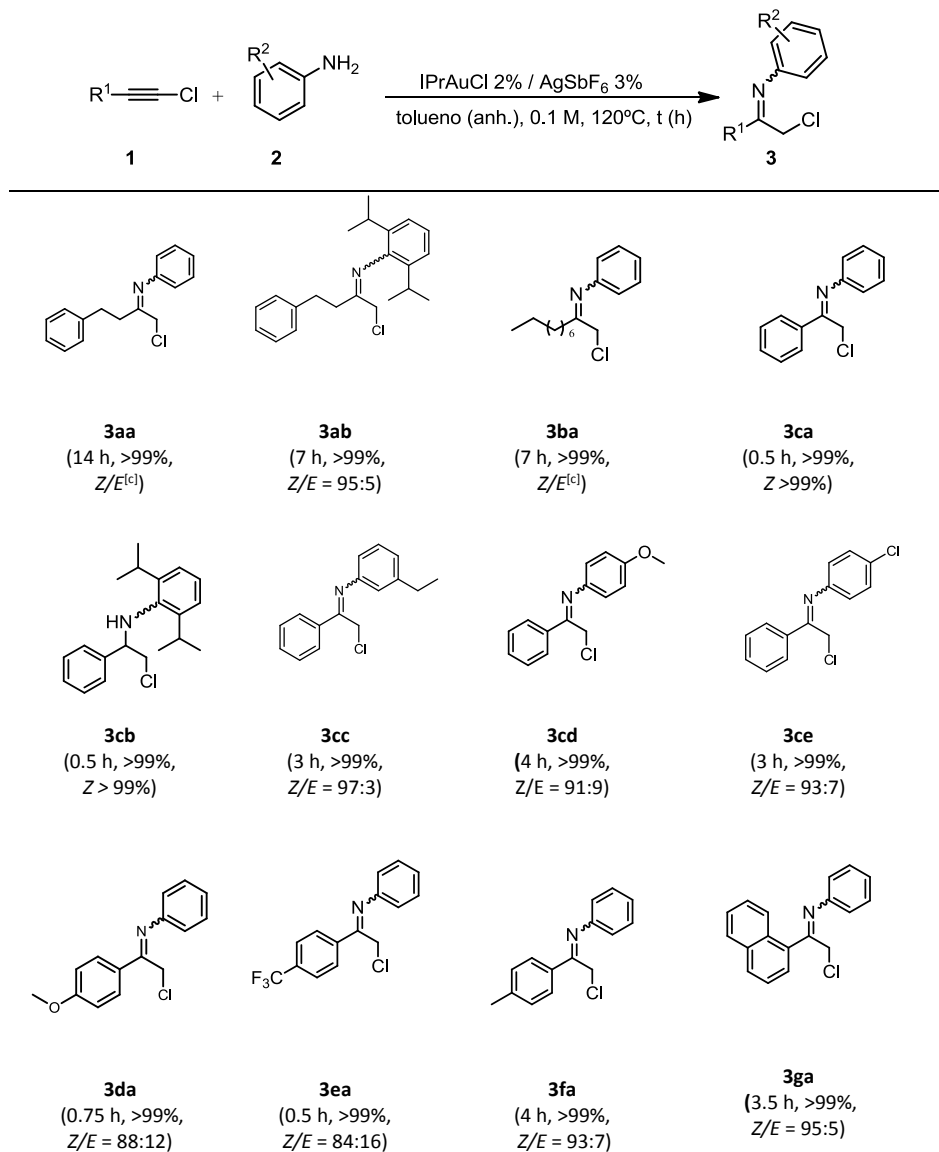
Figura 4.3. Haloalquinos (**1**) y aminas (**2**) utilizadas en la obtención de las haloiminas (**3**).

 <b>1</b>			 <b>2</b>	
R <sup>1</sup>	Hal		R <sup>2</sup>	
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Cl	<b>1a</b>	H	<b>2a</b>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	Cl	<b>1b</b>	2,6-( <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub>	<b>2b</b>
Ph	Cl	<b>1c</b>	3-Et	<b>2c</b>
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	<b>1d</b>	4-MeO	<b>2d</b>
4-F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	<b>1e</b>	4-Cl	<b>2e</b>
4-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	<b>1f</b>		
1-naphtyl	Cl	<b>1g</b>		
2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	Cl	<b>1h</b>		
4-OCH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	<b>1i</b>		
4-PhN=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	<b>1j</b>		
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	Br	<b>1k</b>		
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	I	<b>1l</b>		

 <b>2f</b>	
 <b>2g</b>	

**Tabla 4.3.** Síntesis de 1-cloroiminas **3**, catalizada por [Au(I)-IPr] <sup>[a]</sup>, <sup>[b]</sup>



<sup>[a]</sup> Se emplearon 1.2 equiv de la imina con excepción de **3aa** y **3ab** donde fue necesario utilizar 3 equiv. <sup>[b]</sup> La estereoselectividad Z:E está basada en GC. <sup>[c]</sup> No fue posible distinguir los estereoisómeros por GC. En RMN se observó una mezcla de ambos estereoisómeros junto a una cantidad importante de la cetona correspondiente.

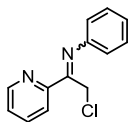


El paso siguiente fue analizar si la reacción funcionaría de forma tan satisfactoria partiendo de cloroalquinos conjugados con sistemas aromáticos, y ver cómo afectarían los sustituyentes presentes en la amina y en el alquino sobre el rendimiento y la selectividad de su conversión en las iminas cloradas. Como puede observarse, la reacción también fue cuantitativa y muy estereoselectiva en los ensayos realizados para dar lugar a las iminas cloradas **3ca-3ce** a partir de 1-cloroetilbenceno (**1c**) tanto con anilina como con otras aminas aromáticas sustituidas: 2,6-diisopropilanilina (**2b**), 3-etilanilina (**2c**), p-metoxianilina (**2d**) y p-cloroanilina (**2e**). En todos estos casos se alcanzó la conversión completa en tiempos de reacción bastante más cortos que en el caso de los acetilenos clorados alifáticos y la selectividad se mantuvo igual o superior a 90:10, dando lugar preferentemente a la formación de las iminas con estereoquímica Z.

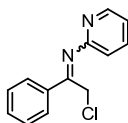
La reacción de anilina sobre otros arilacetilenos que contienen grupos dadores o aceptores de electrones también resultó muy satisfactoria, siendo destacable la rapidez con que se forman las iminas **3da** y **3ea**, correspondientes a la reacción de anilina con los arilacetilenos clorados derivados del 4-metoxibenceno **1d** y su análogo trifluorometilado **1e**, respectivamente. Si bien en este último caso se observó un ligero incremento en la formación de la imina E, la estereoselectividad se mantuvo elevada (84:16). Por otra parte, la reacción fue también altamente estereoselectiva cuando estaba presente un grupo metilo en la posición *para* del fenilacetileno clorado, aunque fueron necesarias 4 horas para que el rendimiento en la imina **3fa** fuera cuantitativo. El cambio de un benceno por un naftaleno en el alquino clorado **1g** también condujo a la formación cuantitativa de la correspondiente imina clorada **3ga**, derivada de la anilina, en tan solo tres horas y media y con muy buena estereoselectividad.

Es importante indicar que no se observó ninguna reacción con anilina en esas condiciones cuando el alquino clorado estaba conjugado con un grupo 2-piridilo (**1h**). Tampoco tuvo lugar la hidroaminación cuando se emplearon 2-aminopiridina (**2f**) o adamantilamina (**2g**) en lugar de las anilinas **2a-e** en la reacción con el fenilacetileno clorado **1c**. Así, ninguna de las tres posibles iminas cloradas **3ha**, **3cf**, o **3cg** pudieron ser obtenidas en esas

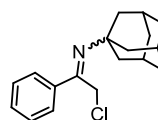
condiciones. El hecho de que se recupere en estos tres casos el alquino inalterado hace pensar en la existencia de algún proceso de inactivación del catalizador.



**3ha**

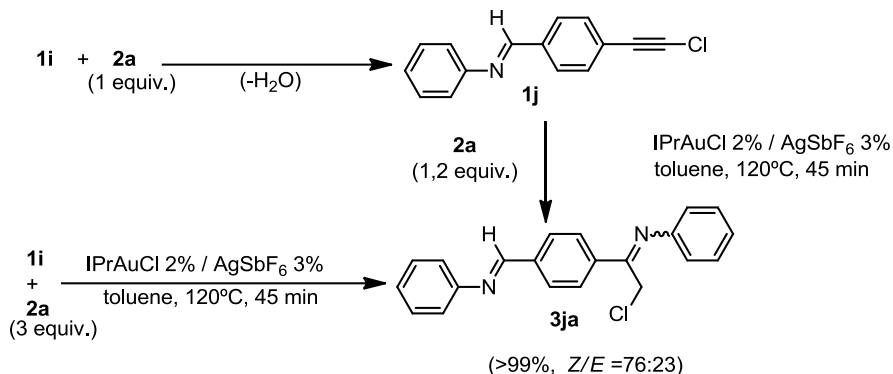


**3cf**



**3cg**

Como un caso singular, la hidroaminación del alquino clorado **1i**, que contiene un grupo aldehído en posición *para*, también fue investigada empleando las condiciones descritas con anilina (esquema 4.2). Cuando se utilizaron solo 1,2 equivalentes de amina se observó que se obtenía principalmente el producto **1j** en el que se mantenía intacto el grupo alquino clorado pero se había formado la imina correspondiente al grupo aldehído. Al emplear 3 equivalentes de **2a** se obtuvo únicamente el producto **3ja** que contiene los dos grupos imina, en tan solo 45 min y con conversión total. Alternativamente, se sintetizó por condensación en un Dean-Stark el alquino clorado **1j** a partir del alquino **1i** y 1 equivalente de anilina. Una vez aislado, se sometió a hidroaminación con 1,2 equivalentes de anilina en las condiciones descritas observándose la conversión completa en la doble imina **3ja** en el mismo tiempo de reacción. Se realizaron ensayos partiendo de **1j** y añadiendo otras anilinas, pero en todos los casos se observó la formación de una mezcla de productos derivados de la interconversión de las dos aminas en los grupos imina.



Esquema 4.2. Hidroaminación de los haloalquinos **1i** y **1j**.

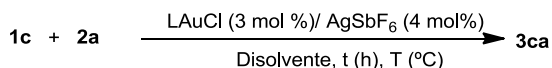
Como los alquinos alifáticos clorados demostraron ser menos reactivos que los correspondientes aromáticos, se ensayó también la reacción de anilina con 1-bromo-1-decino (**1k**) y su análogo yodado (**1l**) en las condiciones descritas en la tabla 4.4. En ninguno de los dos casos la reacción fue satisfactoria, pues se observaron mezclas de reacción complejas con rendimientos muy bajos en las correspondientes iminas halogenadas, deducidos a partir de los datos de CG-MS. La disminución de la temperatura de reacción a 60°C tampoco permitió obtener las iminas bromadas o yodadas como únicos productos.<sup>2</sup> Así pues, los mejores resultados para la formación de las iminas se obtuvieron con los alquinos clorados, probablemente por su menor reactividad.

Por otro lado, y dada la excelente reactividad mostrada por los alquinos clorados conjugados con grupos aromáticos, que pudieron ser transformados completamente en las correspondientes iminas cloradas en tiempos de reacción muy cortos en las condiciones descritas en la tabla 4.3, para completar este estudio decidimos comprobar si esta reacción funcionaría igual de bien sobre estos sustratos con el complejo de trifenilfosfina en las mismas condiciones. Los resultados se recogen en la tabla 4.4. Cuando se ensayó la reacción del fenilacetileno (**1c**) con anilina en presencia de Ph<sub>3</sub>PAuCl (3 mol%)/ AgSbF<sub>6</sub> (4 mol%) en tolueno a 120°C, al igual que lo observado con el alquino **1a**,

<sup>2</sup> Los datos sugieren la concurrencia de reacciones de deshalogenación y de acoplamiento de estos fenilacetilenos, descrita en condiciones similares (ref 32 c).

la hidroaminación también fue más lenta y menos selectiva con este sistema, pues en 30 min solo se obtuvo un 46% de imina **3ca**, frente a la conversión completa que se observa con el complejo derivado de IPr, además de que de nuevo se observa la formación de muchos productos secundarios (entradas 1 y 2, tabla 4.4).

**Tabla 4.4** Conversión del alquino **1c** en la imina clorada **3ca**



Entrada	L	Disolvente	Temp (°C)	t (h)	Conversión <sup>[a]</sup> (%)
1	IPr	Tolueno	120	0.5	>99
2	PPh <sub>3</sub>	Tolueno	120	0.5	46 <sup>[b]</sup>
3	PPh <sub>3</sub>	Tolueno	120	1.5	55 <sup>[b]</sup>
4	IPr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	24	>99 <sup>[c]</sup>
5	PPh <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	24	>99 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Determinada por GC.

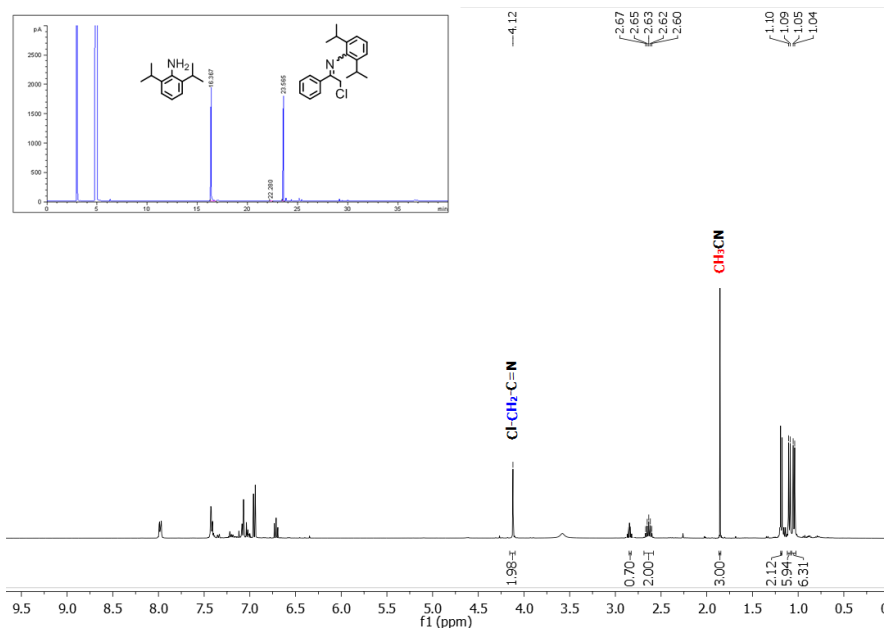
<sup>[b]</sup> Se observa una mezcla de otros productos no identificados.

<sup>[c]</sup> La imina **3ca** fue también identificada como el estereoisómero Z.

El aumento de tiempo de reacción apenas tuvo efecto, pues en 90 min el rendimiento en imina clorada aumentó solo hasta el 55% (entrada 3, tabla 4.4). Dado que las iminas cloradas suelen utilizarse en sus aplicaciones sintéticas sin purificar, para estudiar el alcance de esta nueva ruta de síntesis en otros disolventes, decidimos también comparar la efectividad del complejo de IPr en diclorometano a temperatura ambiente para este alquino, que fue el más reactivo. Como puede observarse en la entrada 4, la transformación del alquino **1c** en la imina **3ca** también se puede realizar de forma satisfactoria en esas condiciones, si bien la reacción es mucho más lenta que en tolueno a alta temperatura, pues requirió 24 horas para completarse. Por otro lado, cuando se empleó el complejo de trifenilfosfina en estas condiciones (entrada 5) el resultado fue totalmente comparable al obtenido con el NHC en diclorometano, pues con la misma carga de catalizador se consiguieron rendimientos y estereoselectividad similares con los dos tipos de ligando.

Llegados a este punto, decidimos comprobar que el análisis realizado por cromatografía de gases se correlaciona con la cantidad real de imina **3** formada en la reacción. Para ello se decidió realizar una valoración cuantitativa mediante RMN con la ayuda de un patrón externo. En el análisis por esta técnica de los crudos de reacción, la imina **3cd** había mostrado ser la más estable, apreciándose muy baja proporción de hidrólisis para dar la correspondiente cetona. Considerando el espectro de protón de esta imina, se decidió emplear  $\text{CH}_3\text{CN}$  como patrón, pues su única señal debe aparecer bastante lejos de las presentes en el espectro de **3cd**. Así, al crudo obtenido en la reacción de formación de esta imina se adicionó una cantidad de  $\text{CH}_3\text{CN}$  equivalente a la de alquino de partida y se evaluó por RMN-1H.

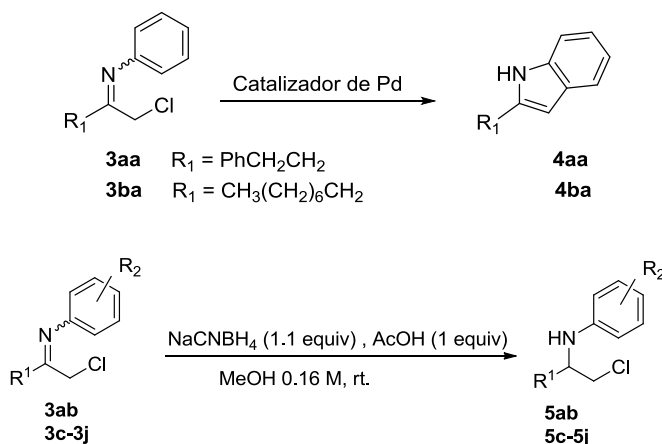
El resultado obtenido, recogido en la figura 4.4, corrobora que la formación de la imina clorada es prácticamente cuantitativa, ya que se observa un área de 1,98 para el  $\text{CH}_2$  de la imina, frente a un área de 3,00 para el  $\text{CH}_3$  del acetonitrilo.



**Figura 4.4.** Cromatograma de gases del crudo de reacción de formación de la imina **3cd** y el correspondiente espectro  $^1\text{H}$ -RMN tras adición de 1 equiv. de  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

### Caracterización de las iminas 3

Respecto a la caracterización de las cloroiminas que se recogen en la tabla 4.3 debemos decir que lamentablemente todos los intentos de purificación por cromatografía llevados a cabo fueron infructuosos.<sup>3</sup> Las iminas cloradas son rápidamente hidrolizadas, dando lugar a mezclas de productos difíciles de separar. Por ello, se ensayaron diferentes métodos para la reducción *in situ* de las cloroiminas para dar las correspondientes  $\beta$ -cloroaminas. Tras numerosas pruebas se encontró que las iminas cloradas **1aa** y **1ba**, derivadas de alquinos alifáticos y anilina, no se pudieron reducir de forma eficaz con ninguno de los métodos ensayados, por lo que finalmente fueron caracterizadas mediante la transformación en los conocidos indoles **4aa** y **4ba**, una reacción que ha sido puesta a punto en nuestro grupo de investigación y que puede ser catalizada por Pd. Por su parte, las iminas cloradas derivadas de los arilacetilenos **1c-1g**, así como las iminas **3ba** y **3ja**, pudieron ser reducidas con cianoborohidruro de sodio, siguiendo el procedimiento descrito por De Kimpe,<sup>34</sup> para ser transformadas en las correspondientes aminas **5**, que pudieron aislarse en cantidad suficiente para ser caracterizadas.



**Esquema 4.3.** Transformación de las cloroiminas **3** para su caracterización.

<sup>3</sup> La purificación de las cloroiminas **3da** y **3dd** por cromatografía en columna de sílice desactivada con trietilamina ha sido reportada previamente (ref 3b). En el material suplementario ofrecido por los autores no se incluyen las figuras de los espectros de estos compuestos ni datos de punto de fusión ni de ninguna otra técnica de caracterización. En nuestras manos no fue posible obtener estas iminas purificadas.

### **4.3 Parte experimental**

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón en bulbos de reacción o reactores de tipo Schlenk, secados por calentamiento en estufa a 120°C, y purgados mediante ciclos de argón-vacío. Los disolventes se sometieron a reflujo y se destilaron de nuevo a partir de desecantes adecuados conforme con la bibliografía.<sup>35</sup> Las reacciones se controlaron mediante cromatografía de gases (CG) en un sistema FINNIGAN FOCUS GC equipado con una columna capilar de vidrio SGE PBX5 (30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 0,25  $\mu$ m de espesor de película) y detección de ionización de llama con un flujo constante de 1 ml / gas. La cromatografía analítica en capa fina se llevó a cabo en láminas de aluminio comerciales previamente recubiertas (espesor de capa de 0,2 mm) con sílice 60 F254 (E.Merck) y se visualizó con luz UV. Los espectros de RMN se registraron a temperatura ambiente en los espectrómetros Bruker DPX-300, Bruker 400 AV o Bruker DRX-500. Los desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se indican en ppm con respecto al pico de TMS a 0,000 ppm ( $^1\text{H}$ ) y pico de  $\text{CHCl}_3$  a 77,16 ppm ( $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz). Las multiplicidades se indican de la forma siguiente: singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (q), quinteto (quint), septeto (sept), multiplete (m) y ancho (br). Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, EE.UU.).

#### *Materiales*

Todas las aminas y alquinos fueron adquiridos de casas comerciales. Los líquidos se destilaron y los sólidos se cristalizaron previamente. Los catalizadores de oro / plata se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co, y se usaron sin purificación adicional.

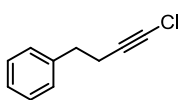
#### **4.3.1 Preparación y caracterización de materiales de partida.**

##### *4.3.1.1 Síntesis de cloroalquinos. Procedimiento general.*

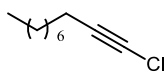
Los haloalquinos **1** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito previamente en la bibliografía:<sup>36</sup> el correspondiente alquino (10 mmol, 1 equiv.) fue disuelto en THF (25 mL) y cuidadosamente se adicionó una solución de n-BuLi (2,4 M, 13 mmol) en hexano a -78 °C

bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a la misma temperatura y después se añadió gota a gota una solución de N-clorosuccinimida (10 mmol) en THF (10 mL). Seguido a ello fue retirado el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se hidrolizó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El conjunto de las fases orgánicas se secaron utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano) a través de gel de sílice desactivado con trietilamina, para dar los correspondientes cloruros de alquínilo **1a-j**.

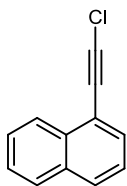
Los datos de RMN de cloroetilbenceno (**1c**),<sup>37</sup> 1-(cloroetil)-4-metoxibenceno (**1d**),<sup>38</sup> 1-(cloroetil)-4-(trifluorometil)benceno(**1e**),<sup>39</sup> 1-(cloroetil)-4-metilbenceno (**1f**),<sup>37</sup> 2-(cloroetil)piridina (**1i**),<sup>40</sup> y 4-(cloroetil)benzaldehído (**1j**),<sup>37</sup> coinciden con los decritos previamente.



**(4-clorobut-3-in-1-il)benceno (1a)**. Rendimiento del 85 %, aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.41, 128.56, 128.51, 126.52, 69.07, 58.13, 34.88, 21.06. HRMS (E.I) m/z (M+H<sup>+</sup>), calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl, 165.0563, encontrado 165.0537.



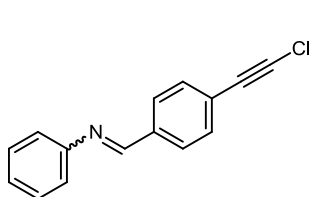
**1-clorodec-1-ino (1b)**: Rendimiento: 87 %, aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) δ 2.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.15 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 69.95, 57.06, 31.98, 29.32, 29.21, 28.95, 28.53, 22.80, 18.90, 14.24.



**1-(cloroetil)naftaleno (1g)**: Rendimiento: 50 %, aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73- 7.59 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.20, 133.68, 131.63, 129.61, 128.88, 127.50, 127.05, 126.43, 125.64, 120.33, 72.95, 68.48.



**N-[(4-cloroetil)fenilmetiliden]anilina (1j)**: bajo atmósfera de argón se suspendieron 4-(cloroetil)benzaldehído (2 mmol) y anilina (2 mmol) en tolueno (0,5 M). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniendo la imina (**1j**) sin necesidad de ser purificada.



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.23, 151.72, 136.16, 132.35, 129.21, 128.67, 126.27, 125.07, 120.89, 70.58, 69.21.

1-bromodec-1-ino (**1k**)<sup>41</sup> Y 1-iododec-1-ino (**1l**)<sup>42</sup> fueron sintetizados siguiendo el procedimiento descrito en la literatura y los datos espectroscópicos de los productos obtenidos coinciden con los descritos.

#### 4.3.2 Procedimiento general para la síntesis de las cloroiminas.

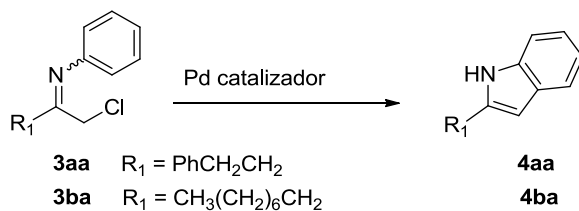
Un bulbo de reacción fue cargado con una mezcla de IPrAuCl (2% en moles) y  $\text{AgSbF}_6$  (3% en moles) en tolueno seco (1 mL). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadieron posteriormente el cloroalquino 1 correspondiente (0,3 mmol) y la amina **2**. La reacción se calentó a 120 °C y se agitó hasta la conversión completa de cloroalquino (de 30 min a 14 h). El progreso de la reacción se controló por GC. Una vez completado, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre óxido de aluminio activado-celita bajo argón. El disolvente se eliminó a presión reducida y las cloroiminas se analizaron por  $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ , evidenciando la presencia de la cetona correspondiente en diferentes cantidades en la mayoría de los casos.

Para la caracterización en los correspondientes productos, las mezclas de reacción obtenidas a partir de reacciones paralelas se filtraron sobre óxido de aluminio - celita, se transfirieron a un tubo de Schlenck por canulación bajo atmósfera de argón y se lavaron con tolueno seco. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y los residuos se

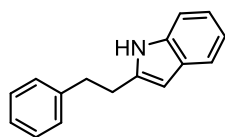
sometieron a las condiciones descritas a continuación para obtener los correspondientes indoles (**4aa** y **4ba**), o las correspondientes β-cloroaminas (**5ab**, **5ca-5de**, **5ea**, **5fa**, **5ga**, **5ja**, **5ka**).

#### 4.3.2.1 Procedimientos para la caracterización de las cloroaminas

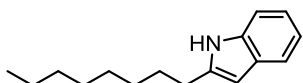
##### Procedimiento general para la síntesis de los indoles **4aa** y **4ba**



A los crudos de reacción correspondientes a las iminas **3aa** y **3ba**, obtenidos después de filtración y evaporación de tolueno, se adicionó un sistema catalítico correspondiente a la formación de indoles catalizado por paladio. El disolvente se eliminó a presión reducida y los indoles se aislaron y purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente hexano-acetato de etilo (20:1)). Los datos de RMN coinciden con los informados previamente para 2-(2-feniletíl)-1H-indol (**4aa**)<sup>43</sup> y 2-octil-1H-indol (**4ba**).<sup>44</sup>



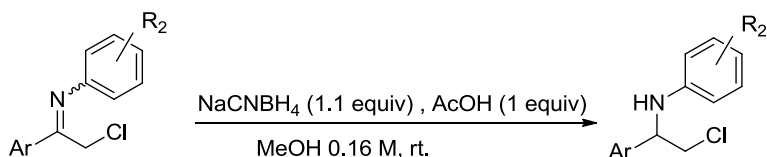
**2-feniletíl-1H-indol (4aa).** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (br, s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 6H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.34, 139.14, 135.98, 128.83, 128.70, 128.56, 126.43, 121.26, 120.01, 119.79, 110.47, 99.99, 35.78, 30.28. HRMS (ESI): m/z Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N [M+H]<sup>+</sup>, 222.1277; encontrado 222.1275.



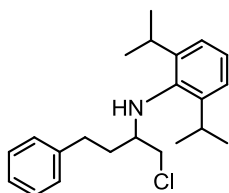
**2-octil-1H-indol (4ba).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (br s, 1H), 7.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.16 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.34 (m, 10H) 0.81 (t, J = 6.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.21, 136.03,

128.83, 121.04, 119.81, 110.41, 99.77, 32.01, 29.57, 29.49, 29.37, 28.44, 29.4, 28.44  
22.81, 14.24. HRMS (ESI):  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{24}N$   $[M+H]^+$ , 230.1903, encontrado  
230.1902.

Procedimiento general para la reducción de iminas



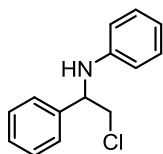
La reducción fue llevada a cabo siguiendo el procedimiento descrito por De Kimpe para la reducción de iminas.<sup>45</sup> El residuo de la reacción de hidroaminación de **1** llevada a cabo como se ha descrito anteriormente, obtenido después de la filtración y la evaporación de tolueno, se disolvió en metanol seco (0,16 M) y se dejó en un baño a 0°C. A continuación, sobre esta solución se añadieron ácido acético (1 eq) y cianoborohidruro de sodio (1,1 equiv). La mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla obtenida se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , se adicionó una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml). El conjunto de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y el disolvente fue evaporado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: hexano - acetato de etilo (20:1)) para dar la correspondiente amina. Los datos de los espectros de RMN de **5ca** y **5cd** coincidieron con los reportados previamente.<sup>46</sup>



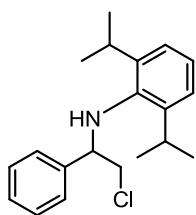
**N-(1-cloro-4-fenilbutan-2-il)-2,6-diisopropilanilina (5ab).** <sup>1</sup>H-

RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27 – 7.06 (m, 5H), 7.04 - 6.99 (m, 2H),  
6.97 – 6.90 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 338. (qd,  $J = 11.1, 3.5$  Hz, 2H),  
3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 2H), 1.11  
(d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz,

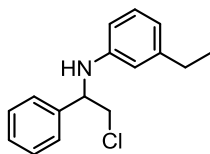
CDCl<sub>3</sub>) δ 141.67, 140.75, 128.88, 128.69, 126.42, 124.03, 123.79, 59.23, 48.15, 32.62, 31.99, 28.05, 24.55, 24.46. HR-MS (ESI.): m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> 344.2106, encontrado 344.2154.



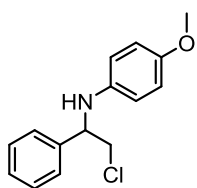
**N-(2-cloro-1-feniletíl)anilina (5ca).** Fue preparado siguiendo el procedimiento general; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 – 7.19 (m, 5H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.65 - 660 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.90, 140.10, 129.32, 129.03, 128.19, 126.88, 118.39, 114.00, 59.49, 49.18. HR-MS (E.S.I.): m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN 232.0888 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 232.0886.



**N-(2-cloro-1-feniletíl)-2,6-diisopropilanilina (5cb).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.22 (m, 5H), 7.01 – 6.97 (m, 3H), 4.17 (dd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 6.6 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.11 (hept, 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.76, 140.97, 140.50, 128.67, 127.93, 127.10, 124.11, 123.83, 65.30, 48.10, 27.87, 24.30. HR-MS (ESI.): m/z calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> 246.1034 encontrado 246.1049.

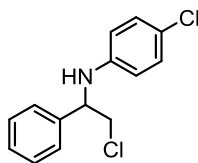


**N-(2-cloro-1-fenil)etil-3-etilanilina (5cc).** <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.21 (m, 5H), 6.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (m 1H), 6.28 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, ) δ 146.95, 145.51, 145.43, 140.23, 130.50, 128.97, 128.10, 126.87, 118.11, 113.80, 111.11, 59.48, 49.12, 29.00, 28.68, 15.48, 15.38. HR-MS (ESI.): m/z calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN [M+H]<sup>+</sup> 260.1200, encontrado 260.1201.



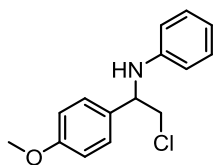
**N-(2-cloro-1-feniletíl)-4-metoxianilina (5cd).**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz)  $\delta$  7.46 - 7.30 (m, 5H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.59 - 6.53 (m, 2H), 4.54 (dd,  $J$  = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J$  = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.77, 140.98, 140.33, 129.01, 128.16, 126.95, 115.46, 114.90, 60.41, 55.82, 49.32.

HR-MS (ESI.):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}$  262.0990  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 262.0993.



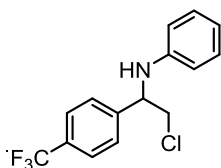
**4-cloro-N-(2-cloro-1-feniletíl) anilina (5ce).**  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 - 7.22 (m, 5H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.38 - 6.32 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J$  = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 11.4, 7.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  145.39, 139.54, 130.47, 129.10, 129.09, 128.33, 126.76, 115.10, 59.49, 49.10. HR-MS (ESI.):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  266.0494, encontrado 266.0493.



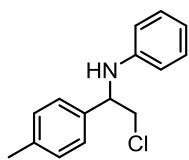
**N-[2-cloro-1-(4-metoxifenil)etil]anilina (5da).**  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 4.49 (dd,  $J$  = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.71 (s,  $J$  = 2.0

Hz, 3H), 3.62 (dd,  $J$  = 11.3, 7.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.49, 147.00, 132.05, 129.30, 127.98, 118.34, 114.43, 114.03, 58.96, 55.40, 49.26. HR-MS (ESI.) calculado para  $m/z$   $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0982, encontrado 262.0975.



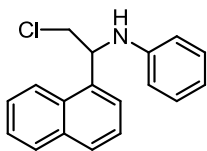
**N-[2-cloro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil]anilina (5ea).**  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), (7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.63 (dd,  $J$  = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 4.4 (br s, 1H), 3.83 (dd,  $J$  = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.66

(dd,  $J$  = 11.4, 7.2 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.39, 144.39, 129.45, 127.38, 126.10 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 126.07 (q,  $J$  = 272.1 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.84, 114.03, 58.97, 48.94.  $^{19}\text{F-RMN}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.00 ppm. HR-MS (ESI.):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.0761, encontrado 300.0752.



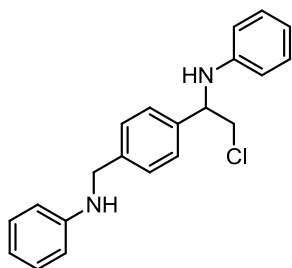
**N-[2-cloro-1-(4-metoxifenil)etil]anilina (5fa).**  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 6.67 – 6.59 (m, 1H), 6.51 – 6.45 (m, 2H), 4.51 (dd,  $J = 7.7, 4.5$  Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.3, 4.5$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 11.3, 7.7$  Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.01, 137.93, 137.09, 129.75, 129.31, 126.78, 118.32, 113.99, 59.26, 49.24, 21.27. HR-MS (ESI): calculado por  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  246.1034, encontrado 246.1049.



**N-(2-cloro-1-(1'-naftil)etil)anilina (5ga).**  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J = 8.1, 7.4$  Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.61 (ddt,  $J = 8.4, 7.6, 1.1$  Hz, 1H),

6.49 – 6.36 (m, 2H), 5.34 (dd,  $J = 8.1, 3.9$  Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.99 (dd,  $J = 11.6, 3.9$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 11.6, 8.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, )  $\delta$  145.84, 134.47, 134.33, 130.78, 129.58, 129.35, 128.79, 125.89, 124.44, 121.94, 120.77, 118.40, 113.91, 55.84, 47.95. HR-MS (ESI): m/z calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}$  282.1044  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 282.1043.



**N-[2-cloro-1-(4-((fenilamino)metil)fenil)etil]anilina (5ja):**

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.17 – 6.97 (m, 4H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 6.59 – 6.54 (m, 2H), 6.51 – 6.46 (m, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.80 (dd,  $J = 11.3, 4.4$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.3, 7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.48, 147.13, 139.80,

139.41, 129.68, 129.60, 128.48, 127.45, 118.69, 118.06, 114.26, 113.23, 59.45, 49.44, 48.39. HR-MS (ESI): m/z calculado parar  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.1420, encontrado 337.1621.

#### 4.4 Bibliografía

1. De Kimpe, N.; Verhé, R. In *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones,  $\alpha$ -Haloaldehydes and  $\alpha$ -Haloimines*. Chapter 2 and Appendix p. 225 -386. Eds. S. Patai and Z. Rappoport. Wiley, Chichester, **1988**.

<sup>2</sup> a) De Kimpe, N.; D'Hondt, L. *Synthesis* **1993**, 1013. b) De Kimpe, N.; de Cock, W.; Stevens, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2739. c) Florio, S.; Troisi, L.; Capriati, V.; Suppa, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3793.

<sup>3</sup> a) De Kimpe, N. ; Stevens, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3407. b) Malkov, A.V.; Stoncius, S.; Kocovsky, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3722.

<sup>4</sup> Síntesis asimétrica: Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881 y citas incluidas.

<sup>5</sup> Ismail, F. M.D.; Levitsky, D.O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 3373.

<sup>6</sup> a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 247. b) Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080. c) Cardoso, A. L.; Pinho T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6479. d) Mack D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272. e) Callebaut, G.; Meiresonne, T. ; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7954. f) Huang, C.-Y. Doyle, A.G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153. g) Rotstein, S B.; Zaretsky, H.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.

<sup>7</sup> Piens, N.; Aelterman, W.; D'hooge, M.; De Kimpe, N. *Synlett.* **2017**, *28*, 207.

<sup>8</sup> Mangelinckx, S.; Giubellina, N.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2353 y citas incluidas.

<sup>9</sup> Yasuda, M.; Katoh, Y.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4386-.

<sup>10</sup> a) De Kimpe, N.; Stevens, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6753. b) Kende, A.S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353.

<sup>11</sup> Perrone, S.; Capua, M.; Cannazza, G.; Salomone, A.; Troisi, L. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1421–1424.

<sup>12</sup> a) Katrizky, A.R.; Meth-Cohn, O. Robertson in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, chap. 3.10 *Imines and Their N-Substituted Derivatives: NH, NR and N-Haloimines*, Rees Eds., Pergamon, **1995**. b) Dobbs, A.P.; Rossiter, S. in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, vol 3, chap. 3.10 *Imines and Their N-Substituted Derivatives: NH, NR and N-Haloimines*, A.R. Katrizky, and R.J Taylor, Eds, Elsevier, **2005**.

<sup>13</sup> a) Yamada, M.; Nakao, K.; Fukui, T.; Naunami, K.-I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5751. b) Coleman R. S.; Kong, J.S. ; Richardson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9088.

- 
- <sup>14</sup> Westheimer, F. H.; Taguchi, K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
- <sup>15</sup> Malkov, A. V.; Vranková, K.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839.
- <sup>16</sup> De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Moens, L.; Schamp, N. *Synthesis* **1982**, *3*.
- <sup>17</sup> a) Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211-3217. b) Pablo, O.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9181.
- <sup>18</sup> Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2483.
- <sup>19</sup> a) Isaeva, V. I.; Kustov, L. M. *Topics in Catalysis* **2016**, *59*, 1196. b) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892. d) Severin, R. Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407-1420.
- <sup>20</sup> Straub, T.; Haskel, A.; Neyroud, T.; Kapon, M.; Botoshansky, M.; Eisen, M. *Organometallics*, **2001**, *20*, 5017.
- <sup>21</sup> Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368-3398.
- <sup>22</sup> Barluenga J.; Aznar F. *Synthesis*, **1977**, 195.
- <sup>23</sup> Li, Y.; T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *120*, 1757
- <sup>24</sup> Stubbert, B.; Marks, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253.
- <sup>25</sup> Zhang, Z.; Schafer, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4733.
- <sup>26</sup> Schafer, L. L.; Yim, J. C. H.; Yonson, N. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2014, p 1135.
- <sup>27</sup> a) Dorel R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. (y referencias). b) Yamamoto, Y.; Gridnev, I.D.; Patil, N.T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075 c) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325.
- <sup>28</sup> a) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1759. b) Hashmi, A.S.K.; Toste, D.F. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Ed.; Wiley\_VCH: Weinheim, Germany, **2012**.
- <sup>29</sup> Mizhusima E.; Hayashi T.; Tanaka, M. *Org.Lett.* **2003**, *5*, 3350.
- <sup>30</sup> Widenhofer, R. A.; Han, X. *Eur. J.Org. Chem.* **2006**, 4555-4563
- <sup>31</sup> a) Anokhin, M. V.; Murashkina, A.V.; Averin, A. D.; Beletskaya, I. P. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 332 b) Alvarado, E.; Badaj, A.C.; Larocque, T.G.; Lavoie, G.G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12112. c) Hesp, K.D.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 18026 d) Dash, C.; Shaikh, M.M.; Butcher, R.J.; Ghosh, P. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4972. e) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. A. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690. f) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056. g) Leyva, A.; Corma, A. *Adv. Synth.*



- Catal.* **2009**, *351*, 2876. h) Liu, X.-Y., Ding, P., Huang, J.-S., Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645.
- <sup>32</sup> a) Guo, P. *Catal. Commun.* **2015**, *68*, 58. b) Morán-Poladura, P.; Rubio, E.; González, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052. c) Mader, S.; Molinari, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, S. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3910. d) Nösel, P.; Müller, V. Mader, S.; Moghimi, S.; Rudolph, M.; Braun, I.; Rominger, F.; Hashmi, A.S.K. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 500 e) Ghosh, N.; Nayak, S.; Prabagar, B.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2453.
- <sup>33</sup> Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190.
- <sup>34</sup> Van Hende, E.; Verniest, G.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2935-2937.
- <sup>35</sup> In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Chai, C. L. L., Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **2009**.
- <sup>36</sup> Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190.
- <sup>37</sup> Gulia, N.; Pigulski, B.; Charewicz, M.; Szafert, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2746.
- <sup>38</sup> Li, M.; Li, Y.; Zhao, B.; Liang, F.; Jin, L.-Y. *RSC Advances* **2014**, *4*, 30046
- <sup>39</sup> Taniguchi, Y.; Sakaguchi, T.; Shiotsuki, M.; Sanda, F.; Masuda, T. *Macromolecules* **2006**, *39*, 243.
- <sup>40</sup> Abele, É.; Abele, R.; Rubina, K.; Lukevics, E. *Chem Heterocycl Comp.* **1988**, *34*, 122.
- <sup>41</sup> (a) Rosenthal, M.; Li, L.; Hernandez, J. J.; Zhu, X.; Ivanov, D. A.; Möller, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4300; (b) Rajbongshi, K. K.; Hazarika, D.; Phukan, P. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 4151.
- <sup>42</sup> Lehnher, D.; Alzola, J. M.; Lobkovsky, E. B.; Dichtel, W. R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18122.
- <sup>43</sup> García-Rubia, A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511
- <sup>44</sup> Soni, V.; Jagtap, R. A.; Gonnade, R. G.; Punji, B. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 5666.
- <sup>45</sup> Van Hende, E.; Verniest, G.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Organic Letters* **2007**, *9*, 2935.
- <sup>46</sup> Malkov, A. V.; Stončius, S.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3722.





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

***FUNCIONALIZACIÓN DE  
ALCANOS A TRAVÉS DE  
COMPLEJOS NHC-Cu(I)  
INMOVILIZADOS EN SÍLICE***

---



## 5.1 Introducción

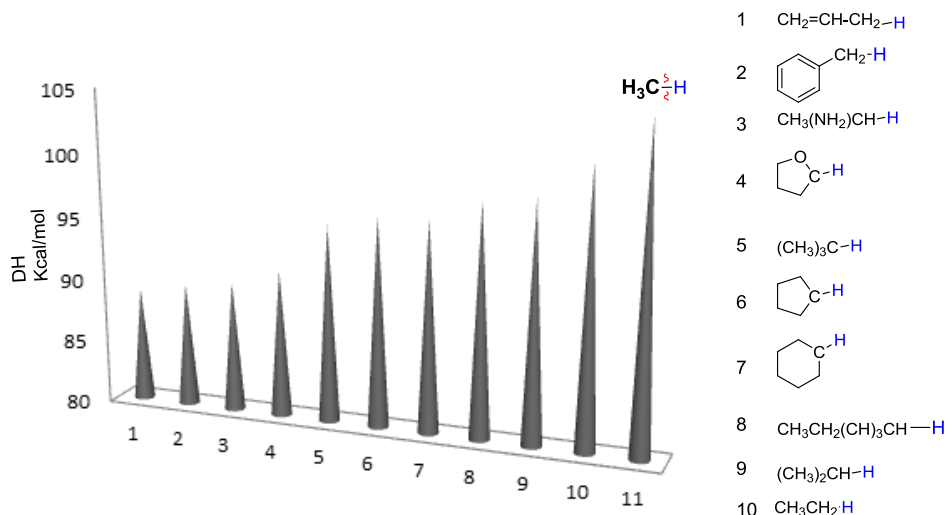
La activación y funcionalización directa de enlaces C-H se ha convertido en un interesante campo de estudio dado que la búsqueda de nuevas moléculas que posean un alto valor para la sociedad requiere el empleo de rutas sintéticas altamente selectivas, con elevada economía atómica y con residuos menos tóxicos. Sin embargo, los métodos empleados para funcionalizar este tipo de enlaces incluyen generalmente en las rutas de síntesis funcionalidades altamente reactivas que requieren de protección y desprotección a lo largo de los procesos, lo que ocasiona más pasos de síntesis, bajos rendimientos, mayor generación de residuos y costos energéticos.

Por ello, la posibilidad de realizar directamente la funcionalización de enlaces C-H poco activados se convierte en una interesante alternativa al poder disminuir de manera significativa los pasos de síntesis, ya que por sí mismo no es una función reactiva, y no requerirá de protección alguna a lo largo de la síntesis total. Así mismo, el poder lograr la funcionalización de estos enlaces permitirá la obtención de productos de mayor valor añadido a partir de compuestos tan abundantes y de fácil acceso como son los alcanos, presentes en el gas natural y el petróleo.<sup>1</sup>

### ***5.1.1 Aspectos generales en la inserción de enlaces C-H poco activados.***

A pesar de los esfuerzos dedicados a la activación intermolecular de enlaces C-H, la activación de enlaces de alcanos simples se ha convertido en un constante desafío debido a la naturaleza inerte de los carbonos C(sp<sup>3</sup>)-H, que es consecuencia de los elevados valores de energía de disociación<sup>2</sup> (figura 5.1), y de la baja polaridad que poseen estos enlaces en comparación con otros, características que los hace poseer una elevada estabilidad. Esta propiedad, junto con el difícil control de regio- y estereoselectividad de este tipo de transformaciones, debido a la presencia de distintos tipos de enlaces C-H en los hidrocarburos, se convierte en un gran inconveniente. Sin embargo, la formación de enlaces Metal-Carbono representa una interesante alternativa y, probablemente, un enfoque único, para llevar a cabo estas transformaciones, ya que los catalizadores

basados en metales de transición disminuyen la barrera cinética de la reacción y permiten conservar el control sobre la selectividad.

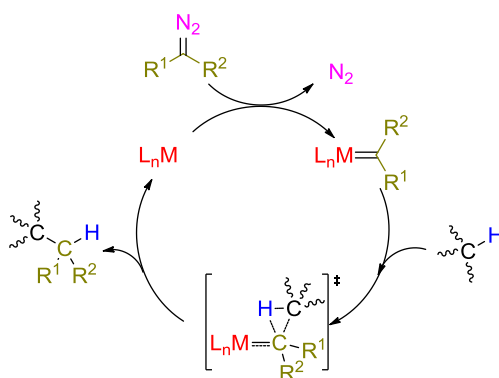


**Figura 5.1** Energías de disociación de enlaces carbono-hidrógeno de algunos alcanos lineales y cíclicos.

Los enlaces M-C originados son con frecuencia muy estables y su ruptura es difícil de inducir, dificultando la regeneración del complejo reactivo (M) y la funcionalización del alcano de partida R-H, por lo que son muy escasos los métodos catalíticos que permiten la activación y funcionalización de los enlaces C-H poco activados.<sup>3</sup> Entre estas activaciones vale la pena resaltar aquellas que se realizan mediante la adición oxidante de un metal a un enlace C-H o la formación de un enlace M-C asistida por la base, en la que la base puede coordinarse (o no) con los complejos metálicos, y que han resultado exitosas para la funcionalización catalítica de alcanos. Los trabajos más relevantes en este campo fueron los desarrollados por Hartwig y colaboradores<sup>4</sup> para la borilación de alcanos, considerado como un método selectivo hacia los enlaces C-H terminales, así como los procesos de deshidrogenación de alcanos descritos por Kaska y Jensen.<sup>5</sup>

Con el fin de subsanar la dificultad para regenerar las especies metálicas ha surgido una estrategia basada en la activación de C-H mediante la reacción con un intermedio metal-carbeno (metalcarbano).<sup>6</sup> Esta aproximación ha resultado la más adecuada dada la inexistencia de interacción alguna entre el enlace C-H y el metal, por lo que no se genera un enlace M-C difícil de romper.<sup>7</sup>

El anterior supuesto de la nula interacción entre el átomo del metal y el enlace C-H del alcano parte del hecho que su mecanismo de activación es diferente a las otras reacciones que involucran la activación de C-H. El ciclo catalítico de esta reacción comienza con la interacción de una fuente de carbeno, que es generalmente un diazocompuesto,<sup>8</sup> con un metal de transición para generar una especie metalcarbénica electrofílica. Este intermedio es generado por la capacidad que tienen el complejo metálico empleado para descomponer el diazocompuesto formando el enlace M-Carbano y eliminando una molécula de N<sub>2</sub> (Figura 5.2) Esta especie metalcarbénica reacciona con un nucleófilo (como son los enlaces C-H) para liberar el alcano funcionalizado, regenerando fácilmente el complejo metálico que inició la reacción.

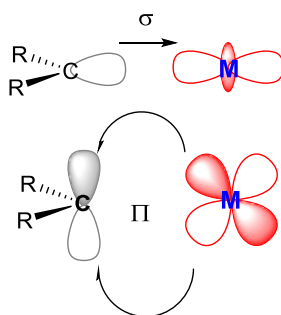


**Figura 5.2.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción de inserción de un carbeno en un enlace C-H catalizada por un complejo metálico.

Por lo tanto, si no existe una relación M-C directa, el orden en la reactividad se supone similar al de las energías de disociación de enlaces C-H, es decir,  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{metano}$ .

Es de resaltar que en esta estrategia de generación de intermedios carbénicos los carbenos libres son capaces de reaccionar también por otras rutas con los hidrocarburos, siendo procesos típicamente no selectivos, incontrolables y con poco valor añadido.<sup>7,9</sup> Por ello, se debe tener en consideración ciertos factores en su ciclo catalítico, ya que la asociación de un carbeno libre a un complejo metálico adecuado puede modular la reactividad de los carbenos y con ello lograr transformaciones selectivas. De este modo, una activación C-H adecuada está controlada por las características del intermedio metal-carbeno formado. Así, si el carbenoide es demasiado electrofílico exhibirá menos regio y stereocontrol y será susceptible de seguir otras vías de reacción competitivas, como el homoacoplamiento, pero si el carbenoide posee poca electrofilia no será suficientemente activo para insertarse en el enlace C-H. Este grado de electrofilia está determinado principalmente por la naturaleza tanto del complejo metálico inicial como de los sustituyentes del carbono del carbeno.<sup>10</sup>

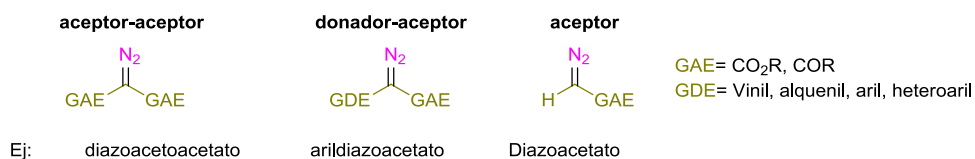
En lo que respecta al catalizador metálico que permitirá la formación del carbenoide, el metal debe tener un sitio de coordinación accesible para el compuesto diazo, uniéndose al carbeno generalmente a través de dos componentes: interacciones de carácter  $\sigma$ -aceptor fuerte desde el carbeno hacia el metal y retrodonación  $\pi$  más débil desde el metal hacia el carbeno, lo que dará estabilidad al carbenoide. De este modo, con frecuencia, con el empleo de ligandos del metal que retiren electrones se favorece la formación de un carbenoide con electrofilia adecuada, mejorando el carácter electrofílico del carbenoide. (Figura 5.3)



**Figura 5.3.** Enlace metalocarbeno



El siguiente factor relevante para la formación de un carbenoide adecuado es la influencia de los sustituyentes que acompañan el carbenoide, es decir, del diazocompuesto precursor.<sup>11</sup> Los diazocompuestos pueden clasificarse en tres grupos: aquellos que contienen dos grupos aceptores, los que poseen sustituyentes con grupos donador-aceptor y finalmente aquellos que solo contienen un grupo aceptor. Los sustituyentes con grupos aceptores en los diazocompuestos incrementan el carácter electrofílico del carbeno y con ello lo hacen más reactivo, mientras que los sustituyentes donadores hacen a los carbenoides más selectivos y estables. (Figura 5.4)



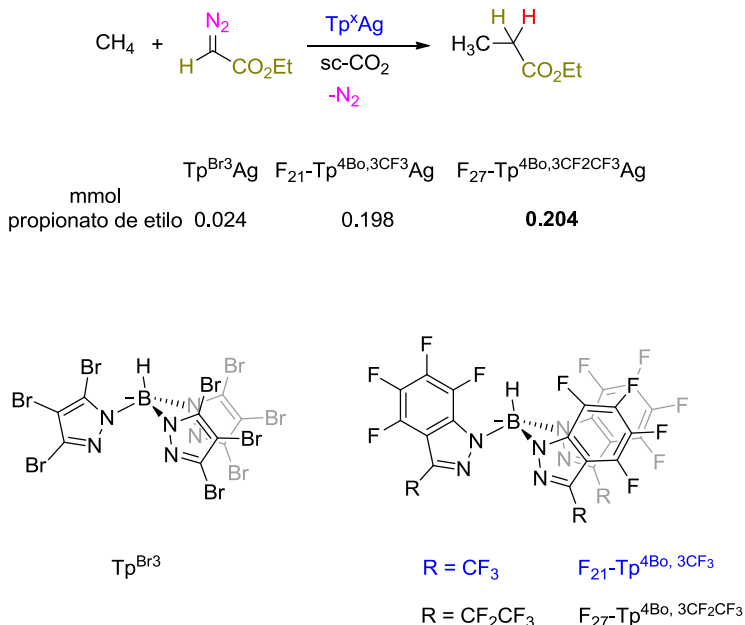
**Figura 5.4.** Clasificación de los diazocompuestos.

Los carbenos sustituidos con grupos aceptor-aceptor son derivados de compuestos diazo con dos grupos que retiran densidad electrónica (generalmente grupos carbonilos como los diazomalonatos), por consiguiente son compuestos muy estables pero requieren condiciones muy extremas para formar el metalocarbeno.<sup>7a</sup> En el segundo grupo está presente un sustituyente donador, como vinilo o arilo, que es capaz de estabilizar el carbenoide mediante resonancia, y, si bien su uso ha demostrado que son altamente quimioselectivos<sup>12</sup> también se requieren catalizadores muy activos para su descomposición. En el tercer grupo se encuentran los que poseen un solo grupo aceptor y, aunque son bastante estables, son más reactivos que los anteriores, pudiéndose descomponer a temperatura ambiente. El mayor problema que presentan estos diazocompuestos es que pueden generar dímeros del carbeno, aunque este factor puede ser controlado.<sup>13</sup> Dentro de este último grupo, los diazoacetatos han sido los compuestos más utilizados ya que son bastante estables, comerciales y reactivos, por lo que fueron seleccionados para nuestro estudio.

Así pues, la naturaleza de los complejos metálicos iniciales es uno de los factores que determina la generación de un adecuado metalocarbeno, de tal forma que se han propuesto una variedad de catalizadores homogéneos buscando la mejor combinación entre el metal y el ligando. En esta búsqueda son de resaltar los trabajos realizados por Callot y Metz,<sup>14</sup> quienes mostraron que las porfirinas de Rh son capaces de catalizar inserciones en C-H, demostrando una gran selectividad hacia los enlaces C-H primarios. Otros complejos de porfirinas basados en metales como Cu, Fe y Ag fueron ensayados también, demostrando menos eficiencia, pero permitieron abrir el estudio a nuevos ligandos.

Entre los ligandos que han tenido mayor acogida están los reportados por el grupo de Pérez, quienes han empleado complejos de tris(pirazolil)borato de cobre ( $\text{Tp}^x\text{Cu}$ )<sup>15</sup> y de plata ( $\text{Tp}^x\text{Ag}$ ).<sup>16</sup> En comparación a los catalizadores de Rh(II), estos metales resultaron en un principio menos eficientes, aunque son más económicos, pero en trabajos posteriores se encontró que la modificación de los grupos presentes en la estructura del ligando permitía aumentar considerablemente la reactividad en la funcionalización de alcanos, tanto de los complejos de plata como los de cobre.

El éxito de estos catalizadores de plata hizo que se centrara el interés en intentar la inserción de carbenos en alcanos de bajo peso molecular, especialmente en el metano, cuya dificultad radica tanto en la baja reactividad del enlace C-H, que es aún menor en comparación a otros compuestos alifáticos, como en la misma naturaleza gaseosa del alcano, lo que implica la necesidad de un disolvente para el carbeno precursor y el catalizador. En un intento de superar estas desventajas, nuestro grupo de investigación, junto al del profesor Pérez, decidió utilizar dióxido de carbono supercrítico ( $\text{scCO}_2$ ) como medio de reacción para funcionalizar el metano, empleando EDA (diazacetato de etilo) como fuente de carbeno y  $\text{F}_{27}\text{-Tp}^{4\text{Bo}}, {}^3\text{CF}_2\text{CF}_3\text{Ag}$  (THF) como catalizador de la reacción. Con este sistema se logró por primera vez funcionalizar este alcano para formar propionato de etilo (19 %).<sup>17</sup> (Esquema 5.1)



**Esquema 5.1** Funcionalización de metano a partir de la formación de un metalocarbenoide de plata.

Casi todos los metales del grupo 8 al 11 han sido utilizados con distintos ligandos para transferir una unidad carbenoide a compuestos saturados, encontrándose que en general los catalizadores a base de cobre son menos electrofílicos y sólo pueden promover la inserción en los enlaces C-H terciarios y secundarios más reactivos. Para lograr la funcionalización de los enlaces C-H primarios se necesitan complejos metálicos más reactivos, como son los basados en complejos de oro, plata y rodio.

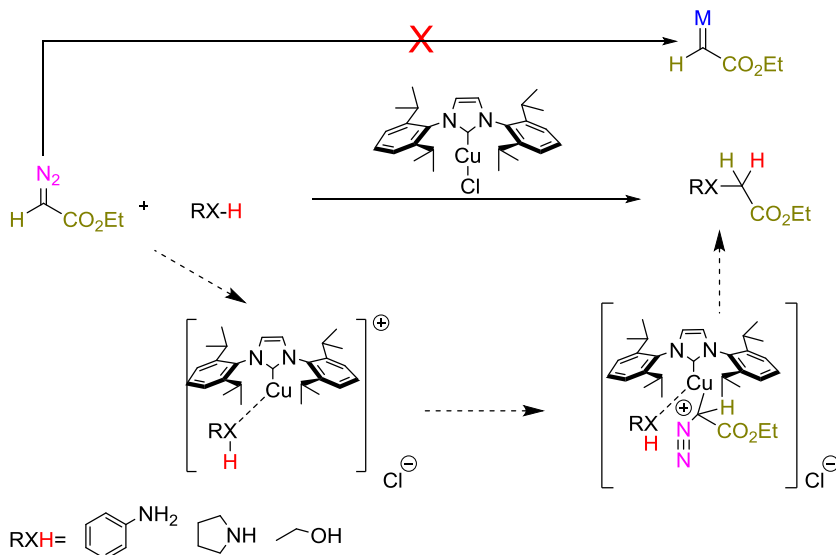
### 5.1.2 Complejos de Cu (I) en la Funcionalización de enlaces C-H

Los complejos de cobre fueron utilizados en las primeras reacciones de funcionalización de enlaces C-H del ciclohexano con diazoacetato de etilo, empleando sulfato de cobre (II) como catalizador, para dar lugar a un rendimiento moderado. Sin embargo, cuando el estudio fue ampliado a alcanos lineales y se ensayaron otras sales de este metal en todos los casos se observaron bajos rendimientos y selectividades.<sup>18</sup>

En la búsqueda del mejor catalizador se utilizaron los complejos de Rh citados anteriormente, que relegaron al cobre a un segundo plano, hasta que Pérez y colaboradores,<sup>19</sup> en la década de los 90, comenzaron a desarrollar los catalizadores de cobre basados en ligandos polidentados nitrogenados del tipo tris(pirazolil)borato (Tp<sup>x</sup>) y tris(pirazolil)metano (Tpm<sup>x</sup>). Con ellos se consiguió aumentar la quimioselectividad y regioselectividad de las reacciones de ciclopropanación de alquenos, lo que fue extendido a la funcionalización C-H de cicloalcanos y alcanos lineales con rendimientos moderados.

El poder modular los efectos electrónicos y estéricos de estos ligandos a través del número y posición de los sustituyentes en los anillos de pirazol que los componen permitió variar la reactividad, obteniéndose los mejores resultados cuando se emplearon ligandos Tp<sup>x</sup> de baja capacidad de donación de electrones, lo que disminuye la densidad electrónica en el cobre. El incremento de la electrofilia se tradujo en un aumento en los porcentajes de inserción para cicloalcanos y alcanos lineales, y, desde el punto de vista de la selectividad, la inserción fue mayor en carbonos terciarios y mínima para los primarios.<sup>20</sup>

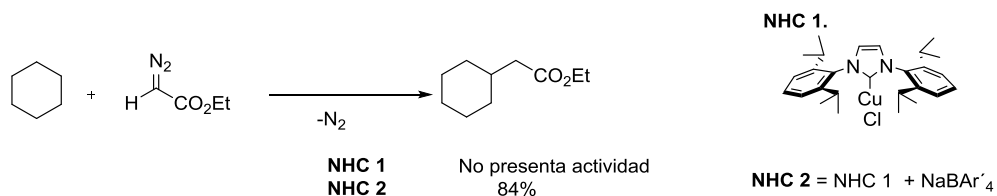
Con el fin de encontrar mejores ligandos que controlen la quimio y regio selectividad de las funcionalizaciones C-H, se han estudiado también los ligandos de tipo NHC, valorados en un principio para catalizar la transferencia del grupo CHCO<sub>2</sub>Et del diazoacetato de etilo a otros enlaces más reactivos, como los presentes en olefinas, aminas y alcoholes. En estos casos se obtuvieron altos rendimientos, y se demostró además que con este ligando se minimizaba la cantidad de los compuestos derivados de la dimerización del carbeno de partida.<sup>21</sup> Este completo control de quimioselectividad fue un avance importante en la química de la transferencia de carbenos, ya que la presencia de productos de homoacoplamiento es uno de los principales inconvenientes con la mayoría de metales de transición.<sup>7a</sup> La ausencia de dímeros que se observa con estos complejos metálicos podría deberse a que la activación del diazocompuesto puede tener lugar tras la coordinación del metal al sustrato, en lugar de en una etapa previa, como se representa en el esquema 5.2.



Esquema 5.2. Reacción de funcionalización con NHC-CuCl (I). Modificado de <sup>22</sup>

Considerando los excelentes resultados obtenidos con estos sustratos activados, y teniendo como precedente que este tipo de ligandos había sido previamente utilizado para la funcionalización de alcanos con una unidad de carbeno procedente del EDA con complejos de Au<sup>23</sup>, el grupo de Pérez continuó investigando el alcance de los complejos NHC-Cu (I) como precatalizadores en la inserción en alcanos.<sup>24</sup>

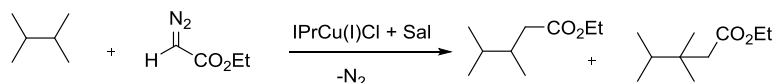
Inicialmente se consideró que el IPrCu(I)Cl que había sido empleado como catalizador en las anteriores inserciones de X-H (Esquema 5.2) podría catalizar también la inserción en ciclohexano, pero los resultados indicaron que este complejo, que lleva un cloruro como contraión, no es capaz de catalizar la transferencia del carbeno al enlace C-H y que se necesita la generación de una nueva especie iónica catalíticamente más activa. Esta especie fue generada a partir de la adición de la sal sódica del tetrakis-3,5-bis(trifluorometil)fenilborato, (BAR<sup>-</sup><sub>4</sub>), y con ello se consiguieron excelentes resultados para la inserción del carbeno en ciclohexano. (Esquema 5.3)



**Esquema 5.3.** Funcionalización de ciclohexano con EDA con complejos NHC-Cu (I).

Así mismo, este trabajo permitió conocer el efecto que ejercen otros contraiones en la quimio y regioselectividad en la funcionalización del 2,3-dimetilbutano con EDA, cuando son empleadas sales como  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ ,  $\text{AgBF}_4$  o  $\text{AgOTf}$  como aditivos para formar el precatalizador. (Tabla 5.1)

**Tabla 5.1.** Efecto de distintos contraiones en la funcionalización de 2,3 dimetilbutano con NHC(Cu)Cl



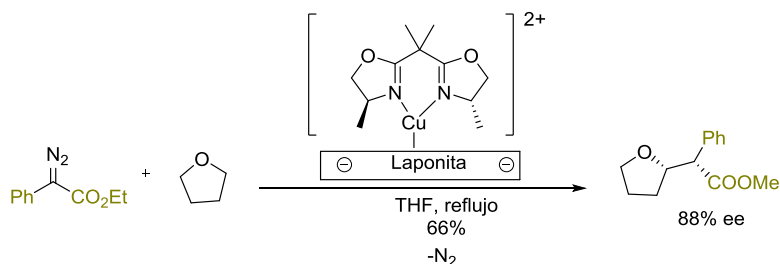
Entrada	Sal	% EDA incorporado al alcano	% distribución de productos	
			C-H Primario	C-H Terciario
1	$\text{NaBAR}'_4$	48	10	90
2	$\text{NH}_4\text{PF}_6$	99	3	97
3	$\text{AgBF}_4$	74	nd	99
4	$\text{AgOTf}$	55	nd	99

Como puede observarse, los mejores resultados en cuanto a inserción en C-H terciario se consiguieron con  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , pero para llevar a cabo la inserción en los enlaces C-H primarios, que son los menos reactivos, la mejor opción resultó ser el empleo de  $\text{NaBAR}'_4$ .

En un intento de superar las desventajas de la dimerización y los bajos rendimientos se han empleado un gran número de catalizadores homogéneos de Cu (I) para esta reacción, pero en general se ha encontrado siempre una gran selectividad hacia la inserción en los enlaces C-H terciarios y secundarios.

En cuanto a catalizadores heterogéneos, son pocos los catalizadores de cobre(I) reportados capaces de promover la transferencia de carbenos a enlaces C-H. Los primeros

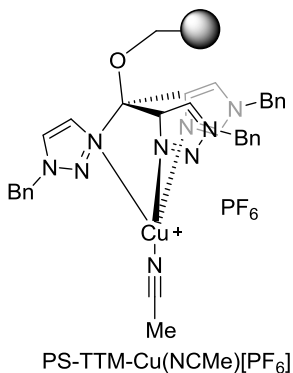
de ellos, descritos en 2007 por Fraile y Mayoral, son complejos de cobre (II) quirales.<sup>25</sup> El complejo basado en un ligando de tipo bis-oxazolona, inmovilizado sobre una arcilla denominada laponita aniónica a través de interacciones electrostáticas, cataliza eficazmente con alta enantioselectividad la inserción del carbeno a partir de fenildiazoacetato en enlaces C-H de tetrahidrofurano (88% ee). Los catalizadores pudieron ser recuperados y reutilizados únicamente en dos ciclos (Esquema 5.4). Posteriormente estos investigadores ampliaron el estudio al uso de nuevos ligandos igualmente inmovilizados en la funcionalización de enlaces C-H bencílicos, encontrándose mayor selectividad hacia los enlaces C-H terciarios que secundarios, y dando lugar a rendimientos de moderados a bajos. En cuanto a su reutilización, también estos son parcialmente reutilizados.<sup>26</sup> Los mismos autores habían reportado que especies de Cu(II) dispersados sobre alúmina y sobre SiO<sub>2</sub> promueven la inserción de carbenos en enlace C-H de tetrahidrofurano, aunque la reacción en esta ocasión es promovida por Cu (I), formado por reducción *in situ* de Cu (II) con el diazocompuesto. El catalizador sobre alúmina fue ligeramente más recuperable que el dispersado en sílice, y estos resultados se asociaron a las diferentes propiedades redox del complejo de Cu inmovilizado, que varían con la naturaleza del soporte.<sup>27</sup>



**Esquema 5.4.** Funcionalización enantioselectiva de enlaces C-H catalizada por Cu(II) inmovilizado.

Otro catalizador de cobre (I) inmovilizado que ha sido empleado con buenos resultados en la transferencia de carbenos es el derivado del tris(triazolil)metano (TTM) soportado sobre poliestireno. (Figura 5.5). Este catalizador funcionalizó enlaces C-H y C-X de una serie de sustratos, no solo con buenos rendimientos sino con excelente recuperación del

catalizador, lo que permitió su aplicación en continuo con un TON of 820 y una productividad de 17.1 mmol de producto/h.<sup>28</sup>



**Figura 5.5.** Catalizador de Cu (I) inmovilizado en poliestireno descrito por Pérez y colaboradores.

Adicionalmente, otros catalizadores heterogéneos, de cobre y otros metales, han sido también empleados en la transferencia de carbenos, pero a enlaces N-H y S-H.<sup>29</sup>

### 5.1.3 Dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) como medio de reacción.

Desde hace varias décadas el uso del scCO<sub>2</sub> ha despertado el interés como medio de reacción para una serie de transformaciones, gracias a sus propiedades como fluido supercrítico.<sup>30</sup> Dado que las condiciones de presión y temperatura son superiores a su punto crítico (figura 5.6) presenta la capacidad de difundirse como un gas y disolver como un líquido, a la vez que la introducción de cambios en la presión y la temperatura permiten modificar las propiedades de esta sustancia. (Tabla 5.2). No menos importante es su carácter no tóxico, no inflamable, termodinámicamente estable y de bajo costo. Estas propiedades han propiciado que el CO<sub>2</sub> en la actualidad sea empleado como disolvente en diferentes procesos industriales, tales como la extracción de la cafeína, procesos de cristalización, o en la síntesis y procesado de polímeros, entre muchos.<sup>31</sup>



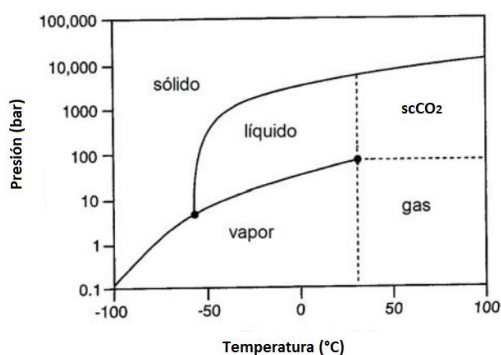


Figura 5.6 Diagrama de fases de CO<sub>2</sub>: PC = 73.8 bar, TC = 31.1 °C.

Tabla 5.2. Propiedades de los fluidos supercríticos.

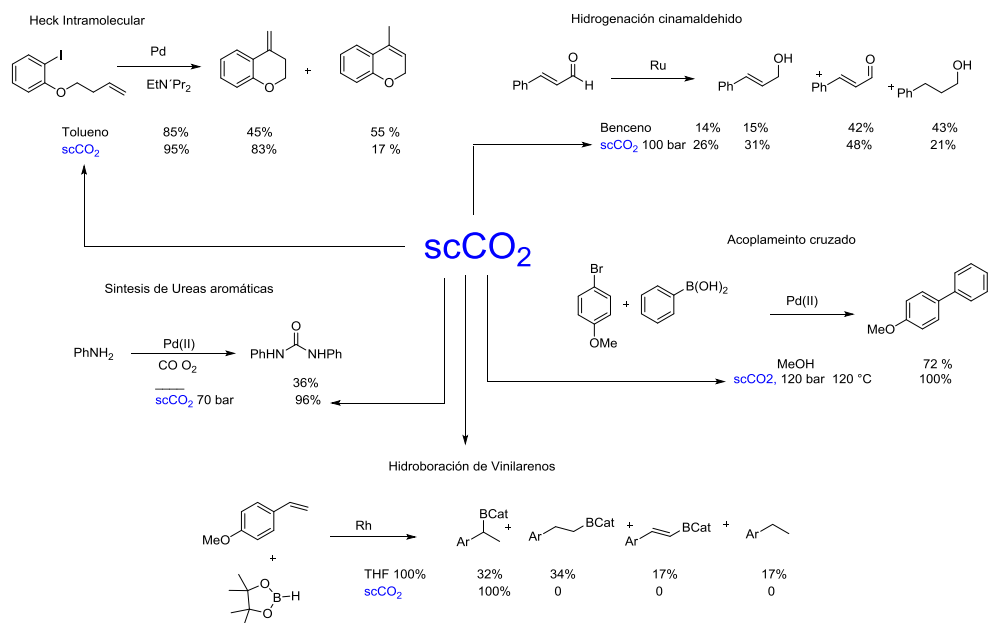
Propiedad	Gas	FSC	Líquido
Densidad (g cm <sup>-3</sup> )	10 <sup>-3</sup>	0.1 - 1	1
Viscosidad (g cm <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup> -10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-2</sup>
Difusividad (cm <sup>-2</sup> s <sup>-1</sup> )	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-3</sup> -10 <sup>-4</sup>	<10 <sup>-5</sup>

En general, el scCO<sub>2</sub> se considera como un disolvente de polaridad similar a la de los hidrocarburos (apolar), momento dipolar cero y baja constante dieléctrica, aunque todo ello sea algo cuestionable en cierto sentido. Por ejemplo, difiere en ocasiones de los disolventes apolares en cuanto a que puede establecer interacciones polares con los solutos y disolventes (un ejemplo de ello es la elevada solubilidad del agua y compuestos fluorocarbonados)<sup>32</sup>. Aunque es una molécula lineal, con enlaces orientados en sentidos opuestos, posee un momento cuadrupolar elevado<sup>33</sup> y posee propiedades de ácido de Lewis, que están determinadas por la deslocalización de los pares de electrones de los átomos de oxígeno sobre el grupo carbonilo.<sup>34</sup>

En general las propiedades del scCO<sub>2</sub> como disolvente giran en torno a la interacción soluto-CO<sub>2</sub>, de tal forma que el elevado momento cuadrupolar y el carácter ácido de Lewis del CO<sub>2</sub> da lugar a establecer interacciones intermoleculares significativas con los

componentes de las reacciones, principalmente con los centros básicos y de densidad de carga negativa de moléculas polares.

En cuanto al uso del  $\text{scCO}_2$  para la síntesis de moléculas de mayor complejidad, el empleo de este fluido ha generado gran interés en los últimos 30 años, al presentar ventajas en distintas reacciones en cuanto a mayores rendimientos, mejores diastereo- y enantioselectividad o fácil separación de los productos, en comparación a cuando son llevadas a cabo en disolventes convencionales<sup>35</sup> (Figura 5.7).



**Figura 5.7.** Ejemplos de algunas reacciones en las que se observan cambios con el empleo del  $\text{scCO}_2$  como medio de reacción.<sup>35</sup>

El primer ejemplo que se tiene referenciado que emplee el  $\text{scCO}_2$  como medio para llevar a cabo una transformación fue el desarrollado por Rathke y colaboradores en la reacción de hidroformilación de olefinas.<sup>36</sup> Posteriormente han sido estudiadas en este medio reacciones de hidrogenación, acoplamiento cruzado, metátesis de olefinas, cicloadición, oxidación de alquenos (para la obtención de productos de gran interés a nivel industrial como alcoholes, dioles, o cetonas), reacciones que transcurren a través de intermedio

iónicos<sup>37</sup> y la reacción de inserción de carbenos.<sup>17,39,40</sup> Por ejemplo, se ha reportado que la alta solubilidad de los compuestos diazo en este fluido permite la producción de  $\beta$ -lactamas mediante la inserción en C-H catalizada con complejos de rodio (II) fluorados.<sup>38</sup>

En cuanto a la inserción de carbenos en alcanos, en la que se centra este apartado, únicamente se tienen como antecedentes los estudios llevados a cabo por nuestro grupo en colaboración con el del profesor Pérez. El primero de ellos fue el que condujo a la ya mencionada activación de enlaces C-H del metano y otros alcanos de bajo peso molecular mediante el uso de complejos  $Tp^xAg$ . Por su parte, en uno de los trabajos más recientes, mediante el empleo de ligandos fluorados de tipo trispirazoliborato y haciendo uso del  $scCO_2$  como medio de reacción, se ha logrado realizar la funcionalización de metano con un complejo de cobre, conduciendo por primera vez con este metal a un pequeño, pero relevante, porcentaje de inserción.<sup>39</sup> Este mismo complejo ha sido empleado posteriormente para la funcionalización de alcanos con EDA observándose que, cuando el  $scCO_2$  es el medio de reacción, aumenta el porcentaje de inserción de la unidad carbénica en el C-H primario, en comparación a cuando la reacción es llevada a cabo empleando el alcano como medio de reacción.<sup>40</sup>

Estos últimos resultados serán comentados con más detalle posteriormente, en el apartado siguiente de este capítulo, junto con los obtenidos con los catalizadores inmovilizados de tipo NHC-cobre que se presentan a continuación.

En la parte 1 de la presente memoria se mostró que el complejo inmovilizado Sílice- $IPr_RAuCl$ , nombrado entonces como **2a**, puede catalizar la inserción del carbeno derivado del EDA en enlaces C-H de alcanos no activados, y que no se encontraron diferencias entre este y el catalizador Sílice- $IAdPr_RAuCl$ , nombrado como **2b**.

## 5.2 Resultados y discusión

### 5.2.1. Síntesis de los complejos Carbenos N-Heterocíclicos de Cu(I) inmovilizados en sílice

Considerando los antecedentes descritos y los resultados anteriores, se decidió ampliar el estudio usando el cobre como metal, pero empleando únicamente el ligando NHC no simétrico IAdPr<sub>R</sub> por su mayor facilidad de síntesis. Es de resaltar que la inmovilización de catalizadores puede presentar ventajas, no solo por la posible recuperación y reutilización de los mismos y mayor facilidad de purificación de los productos obtenidos, sino también por la diferencia en selectividad que ha sido observada en la funcionalización de enlaces C-H con otros complejos de cobre inmovilizados. Para tener interés, la síntesis de los catalizadores no debe ser mucho más complicada que la de los correspondientes homólogos empleados en catálisis homogénea.

Por otro lado, debemos recordar que, aunque el complejo Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl (**2b**) resultó ser activo para la inserción, el balance de masas indicaba que probablemente los silanoles libres del material del soporte son capaces de reaccionar con los diazocompuestos conduciendo a una pérdida considerable de EDA. Por ello, se pensó que la protección de los grupos silanoles libres de la sílice podría ser útil para disminuir la pérdida de EDA, al mismo tiempo que esta modificación permitiría también evaluar el posible efecto que los grupos protectores del soporte pueden ejercer en cuanto a rendimiento y selectividad en la reacción.

Considerando lo expuesto anteriormente nos propusimos la síntesis de los catalizadores Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) y Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**) (Figura 5.8), con la finalidad de evaluar su actividad en la funcionalización de enlaces C-H de alcanos con EDA y valorar los efectos que puede tener el CO<sub>2</sub> cuando es utilizado como medio en esta reacción, tanto en la reactividad como en la selectividad de la inserción.

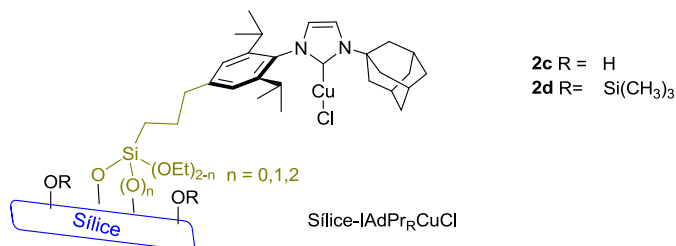
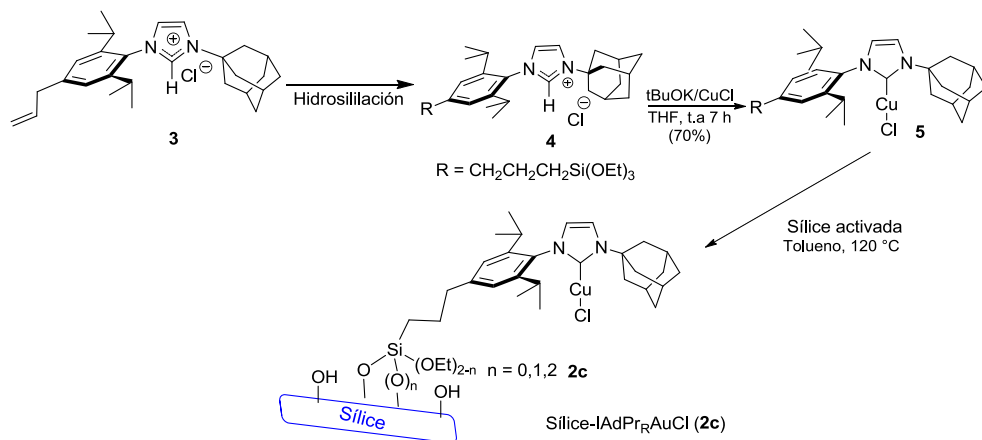


Figura 5.8 Estructura de los complejos de cobre **2** inmovilizados sobre sílice.

La síntesis del complejo Sílice-IAdPr<sub>R</sub>Cu(I)Cl (**2c**) se realizó siguiendo la metodología descrita previamente para la obtención del complejo Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl. La estrategia consistió en tres etapas: 1) síntesis del precursor del ligando, 2) metalación, 3) inmovilización. (Esquema 5.5)



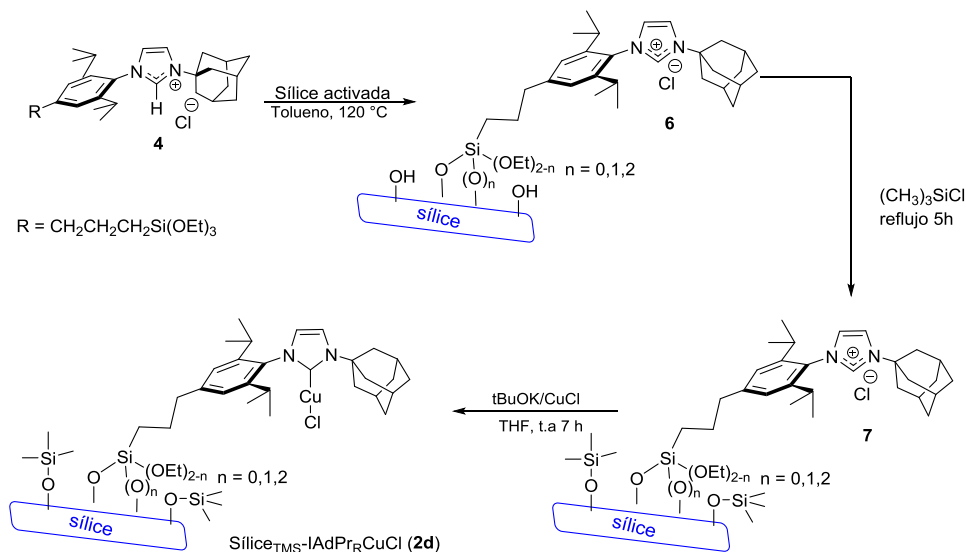
Esquema 5.5. Síntesis del complejo Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**)

La síntesis de la sal de imidazolío no simétrica **3** se realizó, como fue descrito previamente, siguiendo el método de ciclación multicomponente<sup>41</sup> entre la 2,6-diisopropil-4-propenilánilina y la adamantilamina con una mezcla de glioxal y formaldehído. A continuación, se procedió a hidrosililar catalíticamente el doble enlace terminal de **3**, obteniendo la sal de imidazolío **4**, que fue desprotonada y metalada,<sup>42</sup> mediante

tratamiento con  $t\text{BuOK/CuCl}$  en THF, para dar lugar al complejo sililado **5**. Finalmente, el complejo anclado **2c** fue obtenido por *grafting* del complejo **5** sobre sílice activada, en tolueno a reflujo usando un equipo Dean-Stark, y empleando 0,12 mmol de complejo por gramo de sílice.

Por otra parte, la síntesis del complejo **2d** requiere una etapa adicional de protección de los grupos silanoles libres. En este caso se alteró el orden de las etapas de síntesis procediendo a la metalación en último lugar con objeto de prevenir cualquier posible degradación del complejo inmovilizado **2c** en la reacción de protección de los silanoles libres del soporte. Es de mencionar que si bien cuando se sintetizó el complejo simétrico de oro los intentos de metalar después de inmovilizar el ligando no dieron buenos resultados, por formarse un material de color morado asociado muy probablemente a la presencia de partículas de Au (0), el mismo proceso con cobre no presenta este inconveniente debido a que este metal es menos susceptible de generar agregados metálicos. Así pues, para el cobre primero se inmovilizó la sal de imidazolio no simétrica **4**, luego se realizó la desactivación de los grupos silanoles que no reaccionaron con el ligando y finalmente se formó el complejo a partir del ligando inmovilizado. (Esquema 5.6)

El precursor del ligando inmovilizado **6** se obtuvo a través del *grafting* de la sal de imidazolio **4** sobre la sílice activada suspendida en tolueno en un sistema Dean Stark a reflujo durante 16 h. En este caso, dado que se trataba de inmovilizar el precursor del ligando en lugar del complejo, se emplearon 0.28 mmol de sal de imidazolio por gramo de sílice. Para pasivar la superficie de la sílice, el ligando precursor inmovilizado **6** se puso a reflujo con clorotrimetilsilano durante 5 h, el material obtenido se lavó con varios ciclos de diclorometano anhidro, una mezcla de agua: acetona 1: 1, y acetona, y finalmente el material fue secado para dar lugar a la sal inmovilizada sobre sílice modificada **7**. El complejo inmovilizado **2d**, nombrado como Sílice<sub>TMS</sub>-IAdIPr<sub>R</sub>Cu(I)Cl, fue sintetizado empleando el mismo procedimiento descrito anteriormente, es decir, **7** fue suspendido en THF y tratado con  $t\text{BuOK/CuCl}$ , para dar satisfactoriamente **2d**.

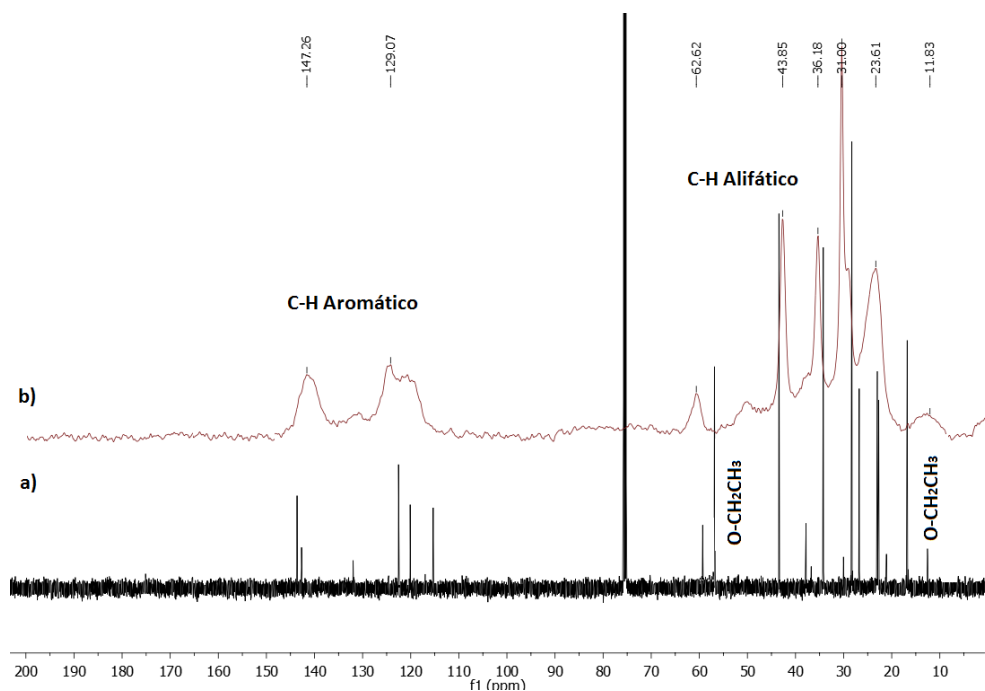


Esquema 5.6. Síntesis del complejo Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**)

#### 5.2.1.1. Caracterización de los materiales híbridos Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) y Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**)

La carga de complejo de cobre presente en Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) y Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**) fue determinada por ICP-MS, obteniéndose un valor de 0,08 mmol por gramo de sólido para el material híbrido **2c** y 0,12 mmol para **2d**.

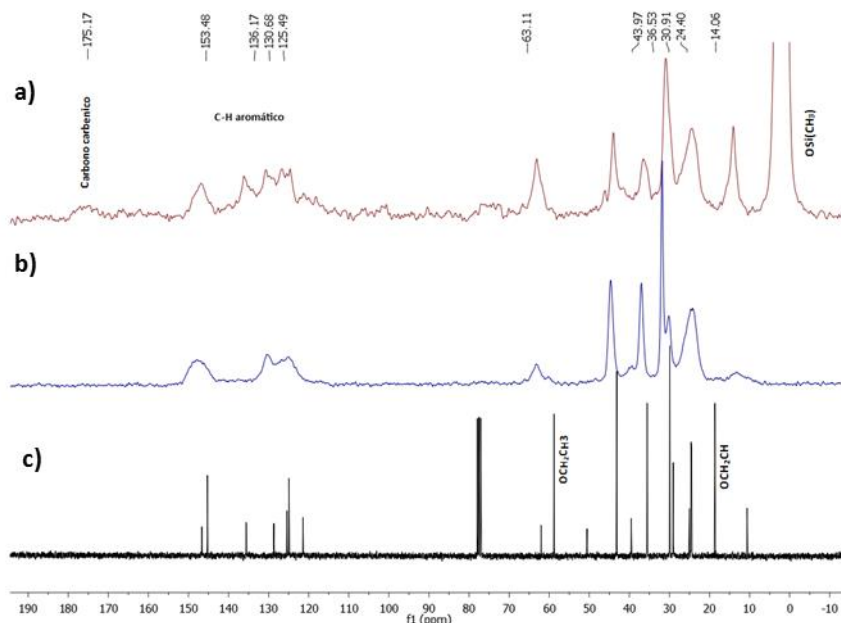
Los materiales de sílice híbridos **2c** y **2d** se analizaron por RMN de sólidos, tanto de <sup>13</sup>C como de <sup>29</sup>Si, mediante experimentos CP-MAS. En las Figuras 5.9 y 5.10 se muestran los espectros de <sup>13</sup>C de sólidos de los complejos soportados **2c** y **2d**, respectivamente. El espectro de **2c** es comparado con el complejo homogéneo antes de ser anclado **5** mientras que para **2d** se realiza una comparación con el ligando homogéneo antes de ser anclado **4** y después de su heterogeneización **6**. La figura 5.11, por su parte, corresponde a los espectros de <sup>29</sup>Si.



**Figura 5.9** a) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **5** en  $\text{CDCl}_3$  b) Espectro  $^{13}\text{C}$  CP-MAS del complejo anclado Sílice-IADPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**)

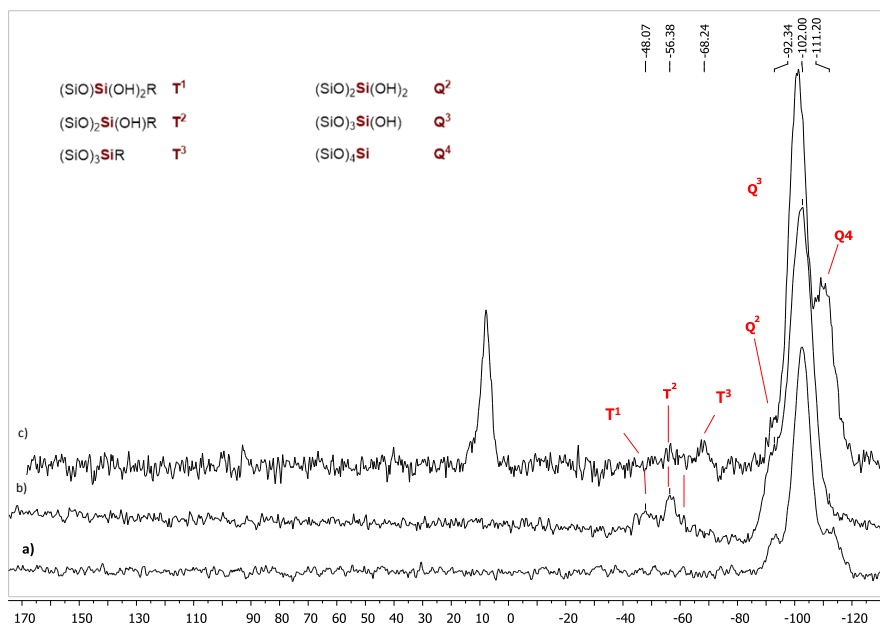
En la figura 5.10 b, correspondiente al espectro  $^{13}\text{C}$  CP-MAS de **2c**, se observa la presencia de las señales correspondientes al anillo de imidazolio ( $\delta = 125\text{-}147$  ppm) y a las cadenas alifáticas del grupo adamantilo, así como de la cadena carbonada que actúa como espaciador en el ligando ( $\delta = 14\text{-}60$  ppm). Todas las señales concuerdan con las observadas en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de disolución en  $\text{CDCl}_3$  del complejo sin anclar **5** (figura 5.10 a). Por otro lado, dado que no se observan en el espectro de sólidos de **2c** las señales a  $\delta 18,6$  y  $57,7$  ppm que corresponden a los grupos etoxilo, se puede deducir que los grupos sililo del ligando se encuentran anclados a la superficie, o bien alguno de ellos ha podido ser hidrolizado a  $\text{Si}(\text{OH})$ .





**Figura 5.10** a) Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligando **4** en  $\text{CDCl}_3$  b) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS correspondiente al ligando anclado en sílice **6**. c) Espectro  $^{13}\text{C}$  CP-MAS del complejo anclado Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**)

De igual forma en la figura 5.11a, correspondiente al espectro  $^{13}\text{C}$  CP-MAS del catalizador Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**), se observan las bandas en las mismas regiones correspondientes a las señales aromáticas y alifáticas de los ligandos **4** y el inmovilizado **6** (figuras 5.11a y 5.8b respectivamente). Así mismo se puede detectar una señal cerca de 180 ppm correspondiente al carbono, lo que indica que la reacción de metalación sobre el soporte inmovilizado ha sido efectiva. Por otro lado, en el espectro de sólidos del complejo se aprecia claramente una señal muy intensa a campos muy altos, cerca de 3 ppm, que corresponde a los grupos metilo unidos a silicio, ( $\text{O-Si}(\text{CH}_3)_3$ ), demostrando que parte de los silanoles terminales se transformaron en grupos trimetilsililo, reduciendo considerablemente la cantidad de grupos silanoles libres, como se pretendía. Esta deducción se corrobora si se observa el espectro de silicio, que permitió distinguir los diferentes entornos de los átomos de Si presentes en los materiales híbridos **2c** y **2d**.

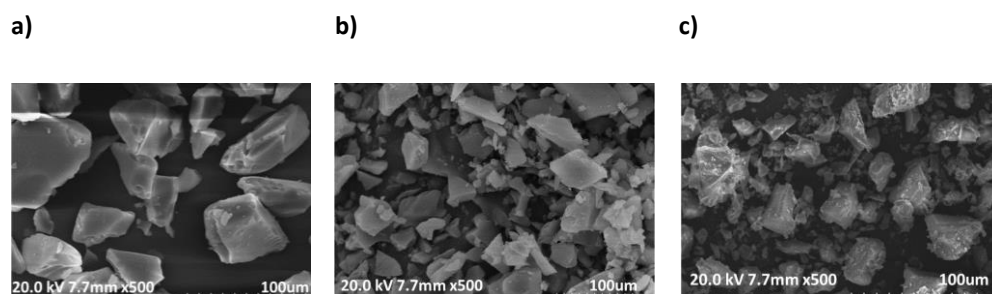


**Figura 5.11.** Espectro  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS de: a) sílice activada, b) material híbrido **2c** y c) material híbrido **2d**.

En la figura 5.9 se muestran los espectros CP-MAS de  $^{29}\text{Si}$  del soporte, sílice gel, (espectro a), Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) (espectro b) y Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**) (espectro c). En los espectros de **2c** y **2d** se observa la aparición de las señales entre  $\delta$  -48 y  $\delta$  -68 ppm, características de átomos de silicio que poseen un sustituyente carbonado. Estas señales corresponderían a los núcleos de silicio de tipo  $\text{T}^1$ ,  $\text{T}^2$  y  $\text{T}^3$ , es decir,  $\text{R-Si}(\text{OSi})(\text{OH})_2$ ,  $\text{R-Si}(\text{OSi})_2(\text{OH})$  y  $\text{R-Si}(\text{OSi})_3$ , que indican que los ligandos se han unido a la matriz de la sílice por uno, dos o tres enlaces Si-O respectivamente, y constituyen la evidencia de la correcta inmovilización sobre la sílice. Al comparar esta región en los dos espectros se observan diferencias interesantes, apreciándose la desaparición casi total de  $\text{T}^1$  y el aumento de intensidad de  $\text{T}^3$  en **2d**, lo que es compatible con el hecho de haber formado derivados sililados de los grupos OH libres, incluso probablemente de los posibles grupos Si-OH que se pudieran haber generado por hidrólisis de los Si-OEt del ligando precursor. En cuanto a las señales de los átomos de silicio del soporte, correspondientes a los núcleos de tipo  $\text{Q}^2$ ,  $\text{Q}^3$  y  $\text{Q}^4$ , en todos los espectros se observa con gran intensidad la señal -102 ppm, que corresponde a los átomos de silicio con un grupo silanol libre, que puede ser interno y

externo ( $Q^3$ ,  $(HO)\text{-Si}(\text{OSi})_3$ ). Por otro lado, en el espectro 5.9c se observa que la señal correspondiente a  $Q^2$  ha desaparecido casi por completo mientras que  $Q^4$  ha aumentado considerablemente con respecto al tamaño que tiene en el espectro de la sílice funcionalizada con el ligando **6** y de la sílice patrón. Esta observación también es coherente con el hecho de que la protección de los silanoles libres se haya llevado a cabo con grupos trimetilsililo, ya que implica un aumento de los silicios tetrasustituidos del tipo  $\text{Si}(\text{OSi})_4$ . Finalmente, en el espectro 5.9c se puede observar una señal intensa en 11 ppm, que corresponde precisamente a los átomos de silicio sustituidos por tres grupos metilo. Todas estas características del espectro de Si del complejo inmovilizado **2d** confirman que tanto el anclaje como la protección se han llevado a cabo con éxito.

Los materiales heterogeneizados **2c** y **2d** también fueron caracterizados por medio de imágenes de microscopía electrónica. En las figuras 5.12b y c, que corresponden a los materiales de sílice funcionalizados, se aprecia una reducción notable de tamaño de partícula en comparación con la figura a, que muestra las partículas de sílice antes del grafting, de forma similar a lo observado con los materiales híbridos de oro **2a** y **2b**. Esta reducción se debe probablemente al tratamiento del “grafting” que requiere agitación mientras se produce el calentamiento y hace cambiar la morfología del material de soporte.



**Figura 5.12.** Imágenes SEM de a) Sílice activada antes del *grafting* b) Sílice funcionalizada **2c**, c) Sílice funcionalizada **2d**

### 5.2.2 Estudio del perfil catalítico.

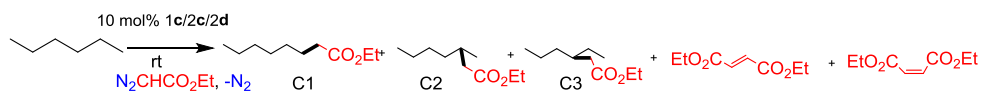
Se ha realizado un estudio comparativo entre los dos catalizadores inmovilizados complejos **2c** y **2d** y su homólogo homogéneo, denominado IAdPrCuCl (**1c**), analizando en cada caso el rendimiento, la aparición de productos resultantes de la dimerización y la selectividad de la reacción de inserción del carbeno derivado del diazoacetato de etilo (EDA) en hexano, empleando este alcano como disolvente.

Como fue comentado en la introducción, en la funcionalización de alcanos poco activados partiendo de los complejos de cloro, es necesaria la adición de una sal que por intercambio aniónico incremente el carácter catiónico del cobre para obtener un complejo que sea activo en la transferencia de carbeno. Dado que estamos interesados en la funcionalización de los enlaces C-H primarios, que son los menos reactivos, para determinar la actividad catalítica de los complejos las reacciones se realizaron en presencia de NaBAR<sup>4</sup>.

Así pues, la especie catiónica, que es la especie activa para la activación de enlaces C-H, fue generada "in situ" a partir de cantidades catalíticas de los precatalizadores **1** y **2** y tres equivalentes de NaBAR<sup>4</sup>, que se agitaron en diclorometano seco durante cerca de 1h, para eliminar después el disolvente y llevar a sequedad. El catalizador se suspendió entonces sobre 5 mL de una mezcla de hexano: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 y se adicionaron 0,5 mmoles de EDA disueltos en 5 mL de hexano a lo largo de 12 horas bajo agitación magnética a temperatura ambiente, empleando una jeringa de adición automática con la intención de evitar en lo posible la dimerización del diazoacetato de etilo.

La mezcla de reacción se analizó por cromatografía de gases y, a partir de curvas de calibración previamente registradas, se determinó al finalizar la reacción la cantidad exacta de EDA que quedaba sin reaccionar, de los productos de la reacción, y de los subproductos de homoacoplamiento de EDA. (Tabla 5.3)

Como ya se ha comentado, se pueden distinguir tres productos de reacción, que corresponden a la inserción del carbeno en los tres diferentes tipos de enlaces C-H presentes en el sustrato (ver esquema 5.7).



**Esquema 5.7** Funcionalización de hexano con EDA empleando **2** como catalizador

**Tabla 5.3.** Resultados de la funcionalización de *n*-hexano con los catalizadores inmovilizados **2c** y **2d**, y su análogo homogéneo **1c**.<sup>[a]</sup>

Precatalizador	% EDA consumido	% EDA recuperado	% de dímeros <sup>[b]</sup>	% EDA incorporado al <i>n</i> -hexano	% distribución de productos		
					C-H		C-H
					Primario	secundario	terciario
					C1	C2	C3
<b>1c</b>	47	53	10	37	3	68	29
<b>2c</b>	100	0	3	15	3	64	32
<b>2d</b>	45	55	0	45	3	61	35

<sup>[a]</sup>Reacciones llevadas a cabo en 14 horas, a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte (caja seca). <sup>[b]</sup> Corresponde a la suma de porcentaje de dímeros (fumarato y maleato de dietilo).

En la tabla 5.3, se puede evidenciar la efectividad del tratamiento realizado para la protección de los grupos silanoles superficiales ya que al emplear el complejo inmovilizado **2d** sobre sílice protegida con TMS el balance de masas fue más positivo que utilizando el complejo inmovilizado sobre sílice sin tapizar **2c**. Probablemente la presencia de los grupos trimetilsililo parece dificultar la interacción entre el diazoacetato y la superficie y, además, el carácter hidrofóbico de la sílice protegida pudo favorecer la desorción rápida del producto de inserción.

Por otro lado, como se puede observar en la tabla 5.3, el porcentaje de inserción resultante de la reacción catalizada con **2d** es superior al de los otros dos catalizadores **1c** y **2c**. Asimismo, se puede ver cómo disminuye la formación de dímeros respecto a la

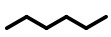


formación de productos de inserción con el catalizador **2d** por lo que este catalizador inmovilizado parece ser menos activo para dar lugar a la reacción colateral de dimerización, que suele ocurrir preferentemente en las reacciones de inserción llevadas a cabo con otros catalizadores de Cu.

En cuanto a la selectividad de la reacción, no se observa gran diferencia entre los tres catalizadores, lo que parece indicar que la protección de los grupos del soporte no afecta al entorno catalítico del complejo.

A partir de este momento se decidió extender el estudio hacia la inserción del carbeno procedente del EDA en otros alcanos empleando únicamente **2d** por las ventajas que presenta. Así mismo se evaluó la posibilidad de recuperación y reutilización del catalizador de cobre mediante un proceso equivalente al descrito en las reacciones en batch catalizadas por oro estudiadas en la primera parte de esta memoria.

En la Tabla 5.4 se muestran los resultados obtenidos para los tres sustratos seleccionados en cuatro ciclos sucesivos de utilización del sistema catalítico. Los resultados muestran que el catalizador **2d** presenta una notable selectividad hacia la inserción del carbeno (:CHCO<sub>2</sub>Et) en enlaces C-H secundarios y terciarios, como había sido reportado previamente por Pérez<sup>43</sup> para catalizadores IPrCu(I)Cl en condiciones homogéneas; sin embargo, a diferencia de este, en ninguna de las reacciones de los tres alcanos empleados se observó dimerización significativa del carbeno derivado del EDA a lo largo de las 14 h de transformación.

**Tabla 5.4.** Resultados de la funcionalización de alcanos con EDA usando el catalizador **2d** + NaBAr'<sub>4</sub>.<sup>[a]</sup>

Ciclo	Sustrato	% EDA incorporado al alcano	% distribución de productos		
			C-H Primario	C-H secundario C2    C3	C-H terciario
1		45	>3	62	35
2		29	>3	67	30
3		25	>4	62	34
4		8	>4	64	32
1			45	>2	72
2		37	>2	76	22
3		28	>2	74	24
4		11	>4	76	20
1			50	>2	
2		45	>1		99
3		41	>3		97
4		19	>3		97

<sup>[a]</sup> Se adicionaron 0,25 mmoles de EDA disuelto en una mezcla 3:1 de alcano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con jeringa de adición durante 12 h y dejando en agitación por 2 horas más, bajo atmósfera inerte (caja seca).

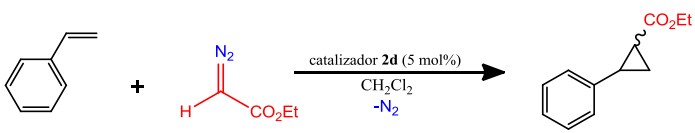
En cuanto a la recuperación y reutilización del catalizador, se observa una pérdida significativa de actividad durante los sucesivos ciclos, que es más acusada en el cuarto ciclo para los tres alcanos ensayados. El residuo resultante de los filtrados del segundo y cuarto ciclo de las tres reacciones fue analizado por ICP-MS pero en ninguno de los casos se encontró una pérdida de metal superior al 1%.

Una de las posibles explicaciones de la pérdida de actividad frente a la inserción podría ser la regeneración del complejo Sílice-AdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) debido a los sucesivos lavados realizados con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que se realizan en la recuperación. Esta especie, según resultados previos de Pérez, no sería capaz de catalizar esta transformación, pero sí la

ciclopropanación de alquenos.<sup>44</sup> Con el fin de corroborar o descartar esta posibilidad nos planteamos evaluar la reacción de ciclopropanación de estireno con este catalizador.

El catalizador **2d**, sin ninguna activación previa, fue suspendido en diclorometano y a continuación se adicionaron 5 mmoles de estireno, seguidos de la adición lenta de 0.5 mmoles de EDA, a lo largo de 3h. La mezcla se analizó por RMN a la cuarta hora. El catalizador fue filtrado, lavado, secado y se volvió a utilizar realizando la misma secuencia durante tres ciclos más. Se observó que, al igual que en las reacciones anteriores, el catalizador pierde significativamente actividad en el cuarto ciclo de reacción.

**Tabla 5.5** Resultado de la ciclopropanación de estireno con EDA usando **2d**

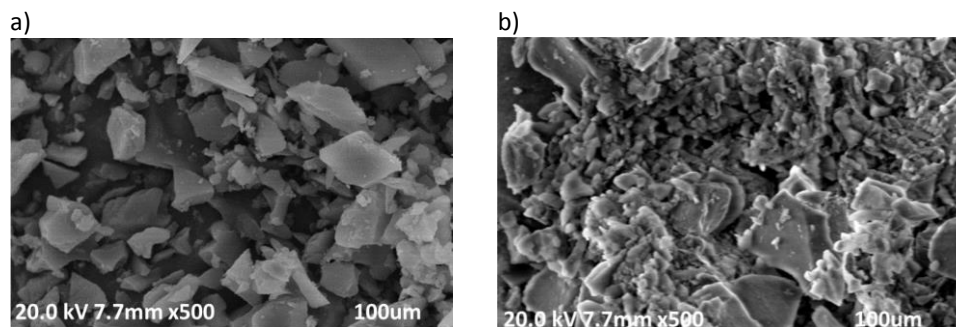


Ciclo	% producto de inserción (Cis +trans)
1	90
2	83
3	72
4	50

La reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente con 5 mol% de **2d** con respecto al EDA, bajo atmósfera inerte (caja seca).

Teniendo en mente el análisis llevado a cabo con los complejos inmovilizados de oro reciclados, para evaluar si la posible pérdida de la actividad podía asociarse al cambio de morfología al agitarse magnéticamente el complejo inmovilizado por periodos largos, se analizaron también en este caso por microscopía electrónica los sólidos obtenidos tras llevar a cabo varios ciclos de la reacción de inserción en hexano. El material cambia totalmente de aspecto, con una reducción de tamaño de partícula notable como puede apreciarse en la figura 5.13. Así pues, la pérdida de actividad podría deberse en este caso a la misma causa que en los catalizadores de oro inmovilizados. En el caso de la catálisis con oro esta degradación pudo ser evitada llevando a cabo las reacciones en condiciones de flujo continuo, pero en este caso, dado el tiempo de reacción tan largo que requiere la transformación, consideramos que no constituía una alternativa adecuada.





**Figura 5.13.** a)  $\text{Sílice}_{\text{TMS}}\text{-[IAdPrCu(I)]Cl}$ , b)  $\text{Sílice}_{\text{TMS}}\text{-[IAdPrCu(I)]Cl}$  (**2d**) después de 4 ciclos en la reacción de inserción de EDA en Hexano.

### 5.2.3 Funcionalización de hexano con EDA en $\text{CO}_2$ como medio de reacción

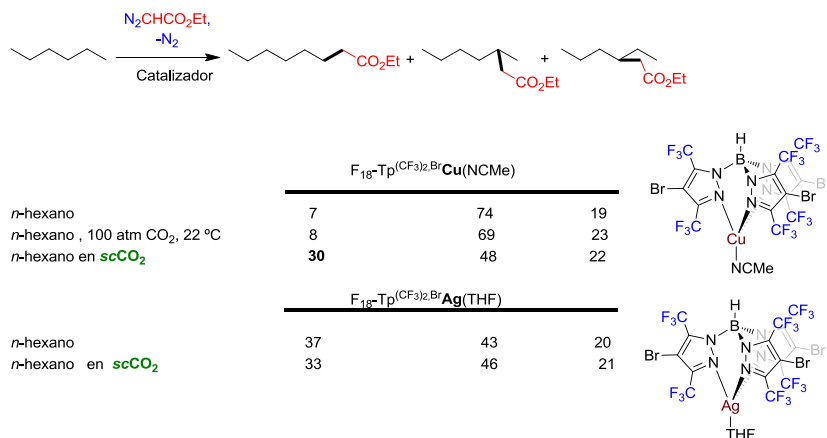
A pesar de que los resultados obtenidos en batch muestran que el catalizador soportado **2d** es un catalizador que presenta limitaciones para ser reutilizado en la reacción de funcionalización de alcanos, sí que podría ser útil para evaluar el interés del empleo de otro medio de reacción, como es el  $\text{CO}_2$ , cuyas propiedades pueden modularse variando simplemente la presión y la temperatura.

Como se ha comentado previamente, buena parte de los resultados conocidos de los procesos de inserción de carbenos utilizando catalizadores metálicos están limitados al uso como disolvente del propio hidrocarburo en cuyos enlaces C-H va a tener lugar la reacción de inserción. La razón para ello reside en que cualquier disolvente orgánico aporta o bien enlaces C-H siempre más reactivos que los presentes en los alcanos o bien enlaces C-X (siendo X un heteroátomo), que también son más reactivos frente a los carbenos que el propio alcano que se pretende funcionalizar. Adicionalmente, al usar el propio alcano como disolvente sus productos de inserción de EDA se obtienen disueltos en una gran cantidad de alcano. Disolvente y producto de reacción tienen muchas veces polaridades similares y un peso molecular o punto de ebullición no muy diferentes, lo que hace complicado la separación y aislamiento de los productos de reacción para dar lugar a un proceso sintético con interés práctico.

Los problemas mencionados anteriormente se pueden resolver con el uso de CO<sub>2</sub> como disolvente que, de inicio, presenta ciertas ventajas evidentes como el ser inerte frente a la inserción, al carecer de enlaces C-H, y ser fácilmente separable de los productos de reacción, por ser un gas incluso a baja temperatura. De hecho, el uso de CO<sub>2</sub> como disolvente permite realizar reacciones de inserción que serían imposibles, como las que tienen lugar con hidrocarburos gaseosos de bajo peso molecular incluido el metano y, en el extremo opuesto, con hidrocarburos sólidos. Otro aspecto ventajoso por considerar respecto al uso de CO<sub>2</sub> como disolvente es que sus propiedades son modulables. Podemos usar CO<sub>2</sub> líquido como disolvente o en estado supercrítico, modificar su densidad en un amplio margen simplemente variando la presión o modificar su viscosidad variando la temperatura. Además, no hay que olvidar su naturaleza de ácido de Lewis, lo que se pone de manifiesto de manera obvia al disolverlo en agua generando ácido carbónico. Todas estas características hacen del CO<sub>2</sub> un disolvente en el que previsiblemente pueda modularse la reactividad de los compuestos disueltos en él mediante cambios de parámetros físicos como la presión y temperatura.

También se ha comentado previamente que la modulación de la reactividad es un aspecto fundamental en los procesos de funcionalización de C-H de hidrocarburos utilizando EDA y catalizadores metálicos pues de ella depende la selectividad con que va a ocurrir el proceso de inserción en los distintos tipos de enlace (primario, secundario o terciario) de los alcanos. Así, está claramente establecido que la selectividad en las reacciones de inserción C-H depende como primer factor de la electrofilia del carbeno metálico y esta de la naturaleza del metal y del ligando que la modula. Una mayor electrofilia se traduce en una mayor capacidad de inserción en los enlaces C-H primarios del alcano y una menor electrofilia da lugar a una mayor selectividad hacia la funcionalización de los enlaces terciarios, que puede llegar a ser prácticamente exclusiva. La funcionalización más extensiva de los enlaces C-H primarios o del metano, se ha conseguido con catalizadores tipo TpAg, mientras que los catalizadores de Cu son mucho más selectivos conduciendo preferentemente a la funcionalización de los enlaces C-H terciarios.

La utilización de CO<sub>2</sub> como disolvente en las reacciones de inserción C-H ha ampliado las perspectivas de cómo modificar la selectividad de los catalizadores metálicos más allá de cambiar el metal y/o el ligando para modificar bien la electrofilia del carbeno metálico o el volumen del complejo para dificultar mediante un argumento estérico la funcionalización de los sitios más impedidos, aunque más reactivos, como son las posiciones terciarias de los alcanos. En publicaciones anteriores de nuestro grupo de investigación que fueron brevemente nombradas al comienzo de este capítulo pudo comprobarse como la selectividad de los catalizadores Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Cu(NCMe) disminuía al aumentar su reactividad al utilizar CO<sub>2</sub> líquido o supercrítico como medio de reacción, aumentando la proporción de los productos de inserción en los enlaces C-H primarios respecto a la inserción en los enlaces secundarios o terciarios. Paralelamente, al catalizar la misma reacción de inserción de EDA en hexano con un complejo análogo de plata, la selectividad no se modificaba por utilizar el propio hexano o CO<sub>2</sub> como disolvente, tanto en estado líquido como supercrítico. De esta forma la actividad catalítica de los complejos de Cu y Ag, significativamente distinta en hexano, se hace prácticamente idéntica en CO<sub>2</sub>. Este efecto se corroboró al comprobar por vez primera que un catalizador tipo TpCu era capaz de activar metano en CO<sub>2</sub> supercrítico. (Esquema 5.8)

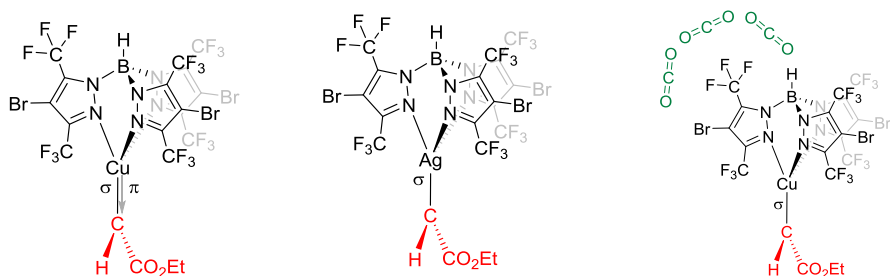


**Esquema 5.8** Diferencia de regioselectividad observada entre el uso del alcano y de scCO<sub>2</sub> como medio de reacción en la inserción de EDA en *n*-hexano con catalizadores Tp<sup>x</sup> de plata y cobre.

Estas observaciones se consideraron de gran interés para la funcionalización de hidrocarburos, dado que el encontrar cómo aumentar la reactividad de los catalizadores

hacia la inserción en los enlaces C-H primarios, la más difícil de conseguir, es siempre uno de nuestros objetivos. Por ello, nos planteamos distintas hipótesis para justificar esta observación y una serie de experimentos encaminados a corroborarlas en alguna medida.

El primer efecto que se consideró en estos trabajos anteriores de nuestro grupo fue el efecto del CO<sub>2</sub> como ácido de Lewis. La reactividad de los carbenos formados por interacción de complejos tipo Tp<sup>x</sup>M y diazoalcanos (EDA) se incrementa con el carácter electrofílico del carbeno y este al disminuir la retrodonación del metal hacia el carbeno. La capacidad de retrodonación del metal vendrá determinada por el carácter electrón-donador del ligando, siendo más baja cuanto peor electrón-donador sea. Asumiendo que la electronegatividad del flúor presente en el ligando indicado sea mayor en presencia de CO<sub>2</sub> por formación de un complejo donador-aceptor entre ambos, la capacidad electrón-dadora del ligando debe disminuir y, consecuentemente, la retrodonación del Cu hacia el carbeno, aumentando así su carácter electrofílico y su reactividad. Una situación similar debería darse en el complejo de Ag; sin embargo, dado que está bien establecido que en ninguna circunstancia existe retrodonación en la plata, las reacciones de inserción catalizadas por este metal están controladas simplemente por la difusión.



**Figura 5.14.** a) Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Cu en hexano. b) Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Ag en hexano. d) Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Cu en CO<sub>2</sub>

Esta explicación de cómo la reactividad de los complejos tipo Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Cu y Tp<sup>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,Br</sup>Ag tienen distinta actividad y selectividad en hexano pero llega a ser la misma en CO<sub>2</sub> parece satisfactoria.

En este punto, nos preguntamos si también la actividad de catalizadores tipo NHC-Cu podría modularse mediante la adición de un ácido de Lewis convencional o utilizando CO<sub>2</sub>

como disolvente o co-solvente, bien en medio homogéneo, o con el catalizador soportado **2d**.

Se estudiaron en primer lugar las reacciones de inserción de EDA (0.5 mmol) en hexano a distintas temperaturas utilizando una 10 mol% de catalizador en presencia o ausencia de  $\text{ZnCl}_2$  como ácido de Lewis representativo. Como los ensayos previos realizados con el complejo comercial  $\text{IPrCuCl}$  y con el sintetizado por nosotros  $\text{IAdPrCuCl}$  empleando el alcano como disolvente habían conducido a resultados equivalentes en selectividad, decidimos emplear para estos ensayos el catalizador comercial  $\text{IPrCuCl}$  tras activarlo con la sal  $\text{NaBAR}'_4$ , usando hexano como disolvente (Tabla 5.6 entradas 1-3).

Como se vio anteriormente, los complejos de  $\text{Cu(I)}$  no son buenos catalizadores para la reacción de inserción, y al cabo de 14 horas con adición lenta del EDA (a lo largo de 12 horas), en ausencia de  $\text{ZnCl}_2$ , se observó a temperatura ambiente un porcentaje de inserción en el hexano del 37% del EDA (Tabla 5.6, entrada 1) con una incorporación en el C-H primario de tan solo un 3 %. El EDA no insertado se recuperó en un 53% junto con un 10% de productos de dimerización.

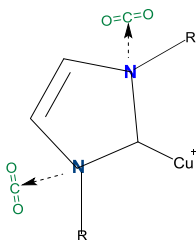
Se ensayó una reacción similar en las mismas condiciones (Tabla 5.6, entrada 2), adicionando al comienzo de la misma en una sola porción  $\text{ZnCl}_2$  (10 % mol). En estas condiciones no se recuperó EDA sin reaccionar y la inserción en el hexano disminuyó notablemente, siendo solamente del 15 %. Además, como resultado de adicionar el ácido de Lewis, la reacción fue menos selectiva, incrementándose por tanto el porcentaje de inserción en el enlace C-H primario, y formándose también diferentes productos de degradación del EDA que justifican que no fuera recuperado al final del proceso. No se profundizó en determinar la naturaleza de estos productos.

A continuación, se repitió la reacción anterior a  $40^\circ\text{C}$  (Tabla 5.6, entrada 3). En estas condiciones disminuyó la selectividad incrementando hasta un 20 % el porcentaje de inserción en los enlaces C-H primarios. Este incremento se puede correlacionar con una mayor actividad catalítica asociada al aumento de la temperatura, pero al producir un incremento en la velocidad de descomposición del EDA no da lugar a una mejora del

rendimiento neto de la reacción de inserción. Sin embargo, es de destacar que sí que se observa una disminución de la selectividad, lo que en términos prácticos hacia nuestros objetivos supone una mejora pues permite conseguir un mayor porcentaje de inserción en los enlaces C-H primarios.

De los resultados de los anteriores experimentos se puede deducir que la presencia de un ácido de Lewis es capaz de mejorar las prestaciones no solo en sistemas catalíticos fluorados, como se había visto anteriormente en las reacciones en medio  $\text{CO}_2$ , sino también en sistemas catalíticos con ligandos de tipo NHC.

Con los ligandos NHC se pueden modular de forma muy efectiva las propiedades de los metales en sus complejos sin más que, por ejemplo, introducir sustituyentes adecuados en el anillo heterocíclico. Esta modificación repercute en la capacidad electrón-donadora de los átomos de nitrógeno. El efecto observado al introducir un ácido de Lewis en el medio en que se llevan a cabo las reacciones de inserción puede relacionarse con la interacción de este con los átomos de nitrógeno, lo que debe suponer una limitación de la capacidad electrón-donadora del ligando hacia el metal. En definitiva, el efecto del  $\text{CO}_2$  sobre los átomos de nitrógeno,<sup>45</sup> sería similar en su naturaleza al ejercido por el  $\text{CO}_2$  sobre los ligandos Tp fluorados que se ha comentado anteriormente. (Figura 5.14d)



**Figura 5.15.** Posible interacción entre los átomos de Nitrógeno del NHC y las moléculas de  $\text{CO}_2$

Llegados a este punto nos propusimos evaluar el efecto del  $\text{CO}_2$  en las reacciones de inserción catalizadas por nuestros complejos con ligandos de tipo NHC. Como se describió anteriormente en este capítulo, el complejo Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**) se comporta en cuanto a su selectividad de manera análoga a como lo hace su homólogo IAdPrCu(I)Cl en condiciones homogéneas, con la ventaja de ser menos eficaz como catalizador de la

reacción de dimerización del EDA (ver tabla 5.3). Por esta razón se eligió el complejo **2d** para continuar este estudio.

En primer lugar, se consideró que el efecto del CO<sub>2</sub> como ácido de Lewis puede estar relacionado con la relación molar catalizador/CO<sub>2</sub> que se utilice, ya que cuanto menor sea este cociente mayor debe ser la concentración molar de catalizador asociado al CO<sub>2</sub>. La cantidad de CO<sub>2</sub> utilizado se puede modificar fácilmente incrementando la presión del reactor manteniendo constante su volumen y temperatura. El control de la presión y de la temperatura debe ser cuidadoso pues una modificación de estos puede conllevar un cambio de estado dentro del intervalo de presiones y temperaturas en que se realizan los experimentos, y es este un factor adicional que puede ser determinante. Este aspecto es importante pues, como es habitual, un incremento de la temperatura repercute en la actividad del catalizador, lo que ya se ha puesto de manifiesto anteriormente al usar ZnCl<sub>2</sub> como ácido de Lewis en las reacciones en hexano, pero también puede resultar en una variación muy significativa de la viscosidad del medio y, por tanto, de las propiedades del CO<sub>2</sub> como disolvente.

Los experimentos con CO<sub>2</sub> se realizaron utilizando una columna con una capacidad de 33 mL, 0,2 mmol de EDA, 1.3 mL de n-hexano (10 mmol) y 10 mol% de **2d** activado. En primer lugar, se utilizó CO<sub>2</sub> líquido como disolvente introduciendo en la columna 75 bares de CO<sub>2</sub> a una temperatura de 25 °C (Tabla 5.6, entrada 4). La selectividad observada en la reacción de inserción fue similar dentro de los límites de error de la medida a la que resultó activando el catalizador **1** con ZnCl<sub>2</sub> como ácido de Lewis utilizando el propio n-hexano como disolvente. Sin embargo, el porcentaje de inserción en CO<sub>2</sub> fue dos veces superior al obtenido con ZnCl<sub>2</sub> como ácido de Lewis, recuperándose además el EDA en parte sin reaccionar o formando sus productos de dimerización. Cabe destacar que la reacción en CO<sub>2</sub> tiene la limitación de que el EDA debe añadirse en una sola porción debido a limitaciones de nuestro equipamiento, siendo destacable que, pese a ello, sea mínimo el porcentaje en que ocurre la reacción de dimerización en este medio.

Seguidamente se estudió la reacción de inserción en CO<sub>2</sub> en fase gas. Para ello se utilizó el mismo equipamiento introduciendo idénticas cantidades de EDA, n-hexano y catalizador **2d** y 50 bares de CO<sub>2</sub> a una temperatura de 40 °C. La selectividad observada al emplear estas condiciones fue ligeramente inferior, aumentando el porcentaje de inserción en el enlace C-H primario al 9 % con una incorporación de EDA del 24 % (Tabla 5.6, entrada 5). Por su parte, la dimerización del EDA aumentó hasta el 60 % pudiendo aun así recuperarse un 16 % del EDA sin reaccionar. Este resultado pone de manifiesto que el incremento de la actividad catalítica en esta reacción es inducido no solo por los ácidos de Lewis sino también por el incremento de la temperatura. Si bien en este caso se consigue incrementar la proporción de inserción en los enlaces C-H primarios no lo hace el rendimiento global en productos de inserción, ya que también se favorecen los procesos de dimerización o descomposición del EDA.

A continuación, se estudió el efecto que tendría un aumento de la proporción de CO<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura a 40 °C y las restantes condiciones de reacción. Para ello, se presurizó el reactor a 150 bares lo que condujo a una incorporación del EDA en el alcano de 25%, esto es, en proporción prácticamente idéntica a la alcanzada cuando la presión era de 50 bares. Sin embargo, la proporción de EDA consumido en la formación de dímeros disminuyó considerablemente al incrementar la presión de trabajo, recuperándose un 37% del EDA sin reaccionar. El aspecto más significativo que puede destacarse de estos experimentos a distinta presión es el incremento en el porcentaje de inserción en los enlaces C-H primarios (Tabla 5.6, entradas 5 y 6) que alcanzó el 16% a mayor presión.



Tabla 5.6 Resultados de la funcionalización de Hexano con EDA, bajo distintas condiciones.

Entrada	Condiciones de reacción					% EDA consumido	% EDA recuperado	% de dímeros	% EDA incorporado al n-hexano	% distribución de productos		
	Catalizador	Disolvente	Temperatura °C	Presión CO <sub>2</sub> (bar)	C-H Primario					C-H secundario	C3	
												C1
1	1	n-hexano	t.a	-	47	53	10	37	3	68	29	
2	1 + ZnCl <sub>2</sub> (10 mol%)	n-hexano	t.a	-	100	0	0	15	6	50	44	
3	1 + ZnCl <sub>2</sub> (10 mol%)	n-hexano	40	-	100	0	0	10	20	49	31	
4	2d	CO <sub>2</sub> (l)	t.a	75	54	46	24	30	6	54	40	
5	2d	CO <sub>2</sub> (g)	40	50	84	16	60	24	9	59	32	
6	2d	CO <sub>2</sub> (sc)	40	150	63	37	38	25	16	46	38	
7	2d	N <sub>2</sub>	40	150	87	13	80	7	4	65	31	
8	2d	CO <sub>2</sub> (l)	t.a	250	70	30	33	37	15	46	39	
9	2d	CO <sub>2</sub> (l)	0	250	45	55	15	30	13	57	30	
10	2d	CO <sub>2</sub> (sc)	30	250	67	33	37	30	23	55	22	
11	2d	CO <sub>2</sub> (sc)	40	250	70	30	40	30	30	49	21	

No obstante, del resultado anterior no puede deducirse que el aumento de presión sea el único factor responsable del cambio observado en la selectividad, puesto que al operar a 150 bares y 40 °C se produce un cambio en el estado físico, al pasar el CO<sub>2</sub> de ser un gas a ser un fluido supercrítico. Para evaluar el efecto de la presión independientemente de estas variables se realizó un nuevo experimento en idénticas condiciones, presurizando el sistema a 150 bares con N<sub>2</sub> en ausencia de CO<sub>2</sub> u otro ácido de Lewis. En estas condiciones se consumió un 87 % del EDA, que se transformó en sus dímeros en un 80 %, dando lugar a la formación de tan solo un 7 % de productos de inserción. La selectividad fue prácticamente la misma que la observada utilizando el alcano como disolvente (Tabla 5.6, entradas 1 y 7), lo que permite asignar inequívocamente los cambios observados en la selectividad y la reactividad a la presencia o ausencia de un ácido de Lewis en el medio. Aun así, al utilizar CO<sub>2</sub> como disolvente, es ambiguo asignar un papel específico a la presión y/o la temperatura sobre estos parámetros, puesto que sus variaciones modifican un tercer factor que es el estado físico gaseoso, líquido o supercrítico, y que puede influir de manera importante en el transcurso de la reacción.

Con el fin de valorar estos aspectos se realizó una última serie de experimentos en condiciones análogas a las anteriores, pero aumentando la carga de CO<sub>2</sub> a 250 bares. En primer lugar se estudió la influencia de la temperatura con CO<sub>2</sub> en estado líquido (Tabla 5.6, entradas 8 y 9). La reacción de inserción a temperatura ambiente dio lugar a la formación de un 37 % de productos de inserción y de un 33 % de dímeros, consumiéndose un 70 % del EDA y recuperándose el resto. La formación de un 15 % del producto de inserción en el enlace C-H primario revela una vez más cómo este medio favorece la funcionalización en los carbonos primarios. Seguidamente se estudió la reacción en idénticas condiciones, pero a 0 °C de temperatura, dando lugar a la formación de un 30 % de productos de inserción y de un 15 % de dímeros, consumiéndose un 45 % del EDA y recuperándose el resto. El porcentaje de inserción en el carbono primario fue similar al obtenido a temperatura ambiente. Así pues, el principal efecto de llevar a cabo la reacción a temperatura más baja fue una disminución de la cantidad de productos de dimerización formados, que puede ser asociada a una menor actividad del catalizador en el proceso de dimerización del EDA.

En los siguientes experimentos se aumentó la temperatura de trabajo presurizando con CO<sub>2</sub> el reactor en las condiciones descritas anteriormente (Tabla 5.6, entradas 10 y 11). En primer lugar, se estudió la reacción a 30 °C lo que implica, además de un cambio de temperatura, que el CO<sub>2</sub> se encuentre en condiciones supercríticas. Se consumió así un 67 % de EDA, comparable al resultado obtenido en la reacción a temperatura ambiente, pero disminuyendo la formación de productos de inserción a un 30%, como resultado en este caso del incremento al 37 % de la formación de los productos de dimerización. Respecto a la selectividad se observó que la inserción en los carbonos primarios aumentó hasta alcanzar el 23 %.

Por último, se realizó un experimento en condiciones análogas aumentando la temperatura a 40°C. En estas condiciones el consumo de EDA fue del 70 %, con formación de un 30 % de los productos de inserción junto al 40 % de productos de dimerización. En lo que se refiere a la funcionalización de los enlaces C-H primarios en este caso se incrementó de forma satisfactoria, hasta alcanzar el 30 %, en detrimento de la formación de productos de inserción en los carbonos secundarios.

De los experimentos anteriores podemos concluir que los ácidos de Lewis como el ZnCl<sub>2</sub> o el CO<sub>2</sub> aumentan la actividad catalítica de los complejos NHC-Cu en la reacción de inserción del carbeno derivado del EDA en alcanos, con la ventaja en el caso del CO<sub>2</sub> de no dar lugar a la formación de productos de descomposición del EDA. Por otra parte, el empleo de CO<sub>2</sub> en sustitución del alcano como disolvente permite modular en alguna medida la actividad del catalizador **2d** en estas reacciones realizadas a presión. Aumentando la presión se puede incrementar la actividad del catalizador, disminuyendo la selectividad de la reacción de inserción en el alcano, lo que favorece la funcionalización de los carbonos primarios. De igual forma, un incremento de la temperatura favorece también la inserción en los enlaces C-H primarios, aunque el rendimiento global en los productos de funcionalización se ve disminuido por facilitar en mayor medida la reacción de dimerización de EDA.

Como consecuencia de esto, el CO<sub>2</sub> supercrítico, estado en el que se conjugan el aumento de la presión y la temperatura, cuando es usado como disolvente, en las reacciones de inserción utilizando Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**) como catalizador, conduce a un sustancial incremento de la capacidad de funcionalizar carbonos primarios en alcanos.

La reacción llevada a cabo bajo condiciones supercríticas fue igualmente reproducida en otro reactor de alta presión de capacidad de 100 mL, obteniendo iguales resultados de selectividad aunque un porcentaje ligeramente menor de rendimiento, debido a que este equipo requiere del uso de dos tubos adicionales de polipropileno donde se deposita el catalizador, para poder despresurizar sin atascar las válvulas de salida.

### 5.3 Parte experimental

#### Consideraciones generales

Los disolventes utilizados se destilaron previamente empleando desecantes adecuados conforme a la bibliografía.<sup>46</sup> Los disolventes deuterados proceden de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los espectros de RMN se registraron, a menos que se indique lo contrario, a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker DPX-300, 400-AV o DRX-500. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C están referenciados a los disolventes deuterados y al TMS (TMS 0.000 ppm (<sup>1</sup>H) y CHCl<sub>3</sub> (77.16 ppm <sup>13</sup>C). Los espectros de RMN de sólidos se realizaron en un equipo Bruker Avance III 400WB (9,4 T) equipado con una sonda de 4 mm mediante experimentos CP-MAS (*cross polarization – magic angle spinning*). Los datos de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA). La cromatografía de capa fina se llevó a cabo utilizando láminas de aluminio comerciales (espesor de 0.2 mm) con gel de sílice 60 F254 (E. Merck), y se visualizaron con luz UV (254 nm). Las reacciones fueron seguidas mediante cromatografía de gases (cromatógrafo de gases Agilent 6850, con detector FID calentado a 280 °C e inyector en modo split calentado a 300°C, equipado con una columna capilar HPI (longitud: 30 m, diámetro interno: 0.32 mm, espesor del film: 0.25 μm)). El contenido orgánico (% en peso de C, H, N) de los sólidos se determinó mediante análisis de combustión utilizando un analizador

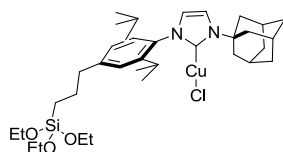
orgánico elemental CHNS Fisons EA-1110. La carga de cobre de **2c** y **2d**, al igual que el análisis del metal presente en los estudios de reciclado fue determinada por ICP-MS con un equipo HP500EI, por el grupo del profesor De la Rosa en el Centro de Investigación Química Sostenible de la Universidad de Huelva. Las imágenes de microscopía fueron tomadas en un microscopio electrónico de barrido S-4800 (HITACHI), con cañón de emisión de campo (FEG) con una resolución de 1,4nm a 1kV, equipado con un detector de electrones retrodispersados y un detector Bruker RX.

### Materiales de partida

Los compuestos obtenidos de proveedores comerciales empleados en el presente trabajo fueron previamente purificados, y los alcanos se destilaron con los desecantes adecuados. Los catalizadores comerciales utilizados se adquirieron de Aldrich o Strem Chemical Co y fueron usados sin purificación.

#### **5.3.1 Procedimiento de síntesis de los catalizadores inmovilizados Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**). Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**).**

El ligando precursor **4** fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito en el capítulo 1 para el compuesto **23**.



**Complejo IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**5**).** Fue sintetizado siguiendo el procedimiento.<sup>42</sup> En un tubo sellado, bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo la sal de imidazolio **4** (1 eq), CuCl (1 eq) y <sup>t</sup>BuOK (1 eq). La mezcla fue disuelta en THF (0.5 M) y agitada durante 7 h a t.a. A continuación, la mezcla fue filtrada sobre Celita y el disolvente fue evaporado. El crudo de reacción fue purificado por columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH = 10: 1), obteniéndose el producto correspondiente en forma de un sólido, marrón. Rendimiento 72 %; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 7H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.40 (br, s, 6H), 2.26 – 2.20 (5H), 1.74 (br, s, 6H), 1.24 – 1.22 (m, 15 H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) 0.74 – 0.58 (m,

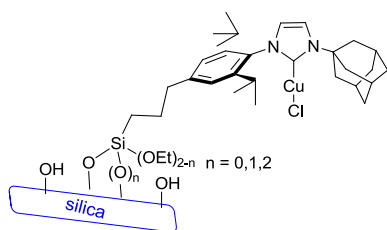
3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN: (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.93, 145.30, 144.37, 133.64, 124.21, 121.79, 117.00, 62.80, 58.53, 45.13, 39.48, 35.90, 29.96, 28.43, 24.67, 24.37, 18.46, 10.45.

#### Inmovilización del complejo 5 y el ligando precursor 4

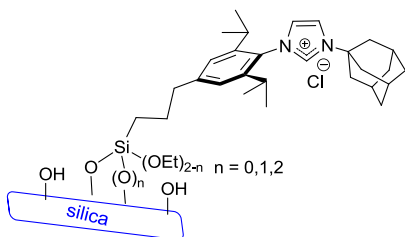
El material de soporte empleado corresponde a la sílice de Aldrich: tamaño de poro 60 Å ( $0.75 \text{ cm}^3/\text{g}$ ), tamaño de partícula 200-425 mesh, área superficial  $480 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Antes de realizar la inmovilización de los complejos, la sílice fue activada secándola a  $60^\circ\text{C}$  hasta peso constante, tratada luego con unas gotas de ácido sulfúrico y agua destilada calentando a reflujo toda la noche. Finalmente se secó a vacío hasta peso constante.

En un matraz de reacción que contenía 100 mL de tolueno se adicionó 1g de sílice. Sobre esta mezcla, bajo agitación constante, se adicionó el complejo 5 (0,12 mmoles) o la sal de imidazolio 4 (0.28 mmoles). La mezcla se colocó en un sistema Dean-Stark, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a reflujo durante una noche. El material sólido obtenido fue centrifugado y lavado con una mezcla de tolueno y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Finalmente, el sólido obtenido fue secado a vacío hasta peso constante y los lavados analizados por  $^1\text{H}$ -RMN.

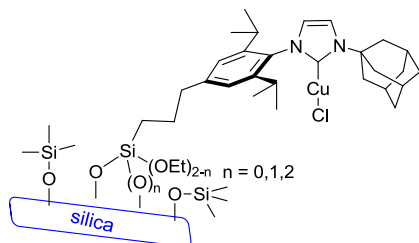


**Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2c).** Se obtuvo como un sólido de color gris. La carga de cobre de **2c** fue determinada por ICP-MS, encontrándose un valor de 0.083 mmol/g de sólido. **Análisis elemental:** C (3.17%); H (0,83%); N (0.32%). **RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS sólido (75 MHz):**  $\delta$  147.26, 129.07, 123.96, 62.62, 43.85, 36.18, 31.00, 23.61, 11.83. **RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS sólido RMN (80 MHz):**  $\delta$  -49.90, -56.38, -61.25, -91.16, -102.00.



**Sílice-(IAdPr<sub>R</sub>)Cl (6).** Se obtuvo como un sólido de color blanco. **RMN  $^{13}\text{C}$  CP-MAS sólido (75 MHz):**  $\delta$  147.26, 129.07, 123.96, 62.62, 43.85, 36.18, 31.00, 23.61, 11.83. **RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS sólido RMN (80**

MHz):  $\delta$  -49.90, -56.38, -61.25, -91.16, -102.00.



**Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (2d).** En atmósfera inerte sobre 1 g de Sílice-(IAdPr)Cl (**6**) previamente secada, se añadieron lentamente 4 mL de clorotrimetilsilano. La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. El sólido obtenido se filtró bajo argón, se lavó sucesivamente con diclorometano

anhidro, una mezcla de agua: acetona 1: 1, y acetona, y después se secó bajo vacío hasta peso constante para dar lugar a la sal soportada **7**. Este complejo inmovilizado fue metalado siguiendo el procedimiento.<sup>42</sup> Para dar lugar al híbrido **2d** como un sólido de color gris. La carga de cobre fue determinada por ICP-MS, encontrándose un valor de 0.126 mmol /g de sólido. **Análisis elemental:** C (5.64%); H (1,11%); N (0.24%). **RMN <sup>13</sup>C CP-MAS sólido (75 MHz):** 175.17, 153.48, 136.17, 130.68, 125.49, 105.89, 63.11, 43.97, 36.53, 30.91, 24.40, 14.06, 2.18. **RMN <sup>29</sup>Si CP-MAS sólido RMN (80 MHz):** 11.70, -55.77, -68.25, -102.65, -112.46.

### 5.3.2 Procedimiento general para la funcionalización de enlaces C-H utilizando el disolvente como medio de reacción

El catalizador fue activado adicionando bajo atmósfera inerte 10 mol % de **2d** y 30 mol% de NaBAR<sub>4</sub> a 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en un tubo sclenck. La mezcla fue agitada por 1 hora y a continuación se filtró con cánula y se secó el material obtenido.

Sobre el complejo obtenido Sílice<sub>TMS</sub>-[IAdPrCu(I)]BAR<sub>4</sub> se adicionó una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) y alcano (2.5 mL). El diazoacetato de etilo (EDA) (0.5 mmol) disuelto en 5 mL de alcano fue adicionado a continuación con ayuda de una bomba de adición automática por 12 horas dejando en agitación por 2 horas más. Al terminar la reacción, se dejó sedimentar el catalizador y la mezcla fue filtrada a través de una cánula con filtro a un nuevo matraz de reacción. El sólido fue entonces lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco por varios ciclos de filtrado con cánula. Los filtrados y el lavado se llevaron a un matríz aforado y la mezcla de reacción se analizó por cromatografía de gases y la cantidad exacta de conversión a

productos de inserción y remanente de EDA se determinó por curvas de calibrado previamente registradas.

Método Cromatográfico empleado para el análisis: i) Temperatura inicial de la columna: 40 °C ii) Temperatura final de la columna: 250 °C. iii) Rampa de temperatura: 15 °C/min

### **5.3.3 Procedimiento general para la funcionalización de enlaces C-H empleando el CO<sub>2</sub> como medio de reacción.**

#### **Método 1**

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un reactor de acero inoxidable con una capacidad de 33 mL (Figura 5.12)

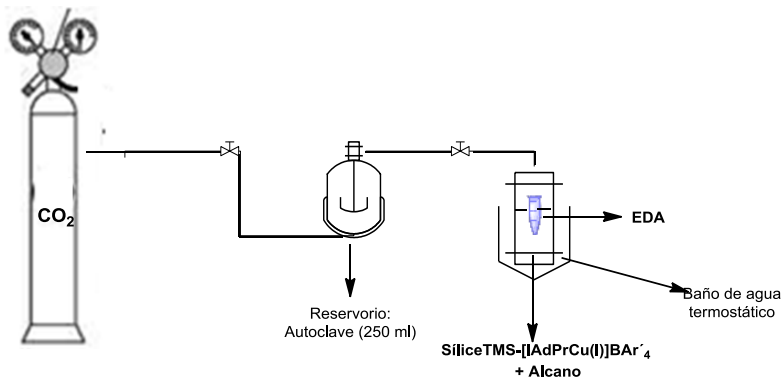


**Figura 5.12** Reactor utilizado para la funcionalización de alcanos en CO<sub>2</sub> como medio de reacción.

Bajo atmósfera de argón, en el reactor de acero inoxidable se introdujeron 1.5 mL de alcano, 10 mol% de catalizador **2d** activado y 0,2 mmoles de EDA depositado en un tubo de polipropileno, sujeto a las paredes del reactor. La parte superior de la columna fue cerrada con un filtro intermedio de acero inoxidable, y conectado a través de una válvula



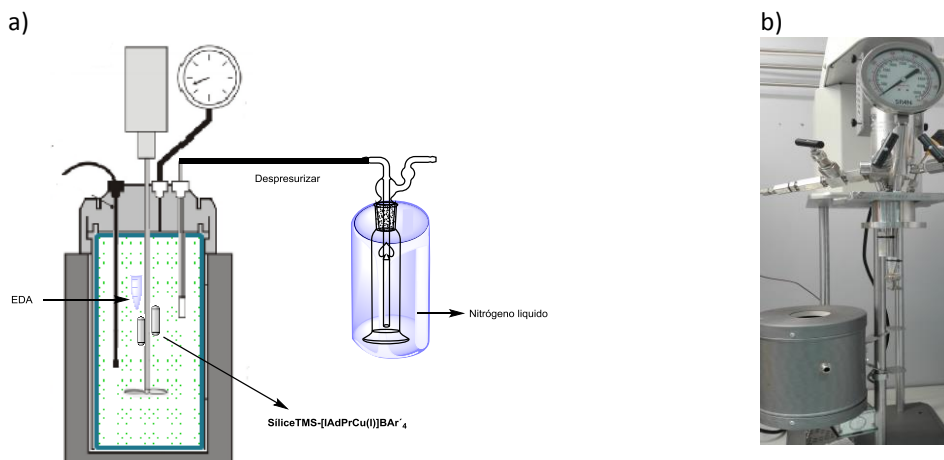
de alta presión a la válvula de salida del autoclave. El reservorio fue cargado con CO<sub>2</sub> y mediante la apertura de las llaves conectoras, el reactor fue presurizado a la presión seleccionada, luego se cerró y desconectó del reservorio. Finalmente, el reactor fue introducido en un baño de agua a la temperatura determinada para cada experimento y agitado por 14 horas. Posteriormente, para despresurizar, el reactor fue colocado en un Dewar que contenía nitrógeno líquido y dejado 20 minutos. Pasado este tiempo las llaves de salida fueron cuidadosamente abiertas asegurando que todo el CO<sub>2</sub> estaba totalmente congelado y se procedió a abrir el reactor y pasar la mezcla de reacción congelada a un Schlenk conectado a la salida de argón (Figura 5.13). Finalmente, cuando todo el CO<sub>2</sub> pasó a estado gaseoso, se filtró la mezcla de reacción bajo argón a un segundo Schlenk, lavando con hexano varias veces. La disolución obtenida fue analizada por cromatografía de gases y la conversión de los sustratos y la cantidad de los productos de homoacoplamiento fue determinada mediante la adición de adamantano como patrón externo, con curvas de calibrado previamente registradas.



**Figura 5.13** Esquema del sistema empleado para los experimentos en CO<sub>2</sub> bajo el método 1.

## Método 2

El procedimiento empleado consistió en introducir en el reactor de 100 mL en primer lugar 7.5 mL de alcano y 10 mol% de catalizador **2d** activado (depositado en dos pequeños recipientes de polipropileno ajustados con filtros permeables en los extremos y sujetos al eje del reactor). De igual forma, se introdujeron 0,5 mmoles de EDA en otro recipiente de polipropileno abierto en la parte superior. Tanto la presión como la temperatura fueron ajustadas a través de un equipo informático que comunica el reactor. La reacción se mantuvo durante 14 horas bajo las condiciones seleccionadas. Pasado este tiempo se enfrió el reactor y a través de un tubo de teflón, se ajustó a la válvula de salida una trampa enfriada con nitrógeno líquido y se dejó despresurizar lentamente. A continuación, se lavaron con hexano el reactor, las válvulas, la trampa y se filtró y analizó la disolución como en el procedimiento anterior.



**Figura 5.43** a) Esquema del sistema empleado para los experimentos en CO<sub>2</sub> en reactor de alta presión b) reactor empleado en el método 2.

## 5.4 Bibliografía

- <sup>1</sup> Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507.
- <sup>2</sup> Luo, Y. R.; *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, Boca Raton, FL, **2007**.
- <sup>3</sup> Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Petersen, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.
- <sup>4</sup> a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995; b) Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11358.
- <sup>5</sup> a) Gupta, M.; Hagen, C.; Kaska, W. C.; Cramer, R. E.; Jensen, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 840; b) Goldman, A. S.; Roy, A. H.; Huang, Z.; Ahuja, R.; Schinski, W.; Brookhart M. *Science* **2006**, *312*, 257.
- <sup>6</sup> a) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. b) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295. c) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- <sup>7</sup> a) Doyle, M.; McKervey, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley: New York, **1998**. b) Dorwald, F. Z. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1999**.
- <sup>8</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559.
- <sup>9</sup> Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411.
- <sup>10</sup> Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- <sup>11</sup> a) Davies, H. M. L.; Dick, A. R. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 303. b) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. c) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. d) Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Dalton Trans.* **2006**, 5559. e) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- <sup>12</sup> a) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 617. b) Davies, H. M. L. *J. Mol. Catal. A* **2002**, *189*, 125.
- <sup>13</sup> Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
- <sup>14</sup> Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4321.
- <sup>15</sup> a) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderraín, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1446. b) Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.;

---

Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145.

<sup>16</sup> Urbano, J.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2005**, *24*, 1528.

<sup>17</sup> Caballero, A.; Despagnet-Ayoub, E.; Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W.S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Science* **2011**, *332*, 835.

<sup>18</sup> Scott, L. T.; DeCicco, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 322.

<sup>19</sup> Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 896.

<sup>20</sup> Caballero, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4145.

<sup>21</sup> Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846.

<sup>22</sup> Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 4918.

<sup>23</sup> a) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284. b) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 778.

<sup>24</sup> M. R. Fructos, P. de Frémont, S. P. Nolan, M. M. DíazRequejo and P. J. Pérez, *Organometallics*, **2006**, *25*, 2237.

<sup>25</sup> Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Roldan, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 731.

<sup>26</sup> Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Muñoz, A.; Santafé-Valero, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7360.

<sup>27</sup> Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Ravasio, N.; Roldán, M.; Sordelli, L.; Zaccheria, F. *J. Catal.* **2011**, *281*, 273.

<sup>28</sup> Maestre, L.; Ozkal, E.; Ayats, C.; Beltran, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Pericas, M. *A. Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1510.

<sup>29</sup> a) Saha, P.; Jeon, H.; Mishra, P. K.; Rhee, H.-W.; Kwak, J. H. *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2016**, *417*, 10-18. b) Xu, L.; Zhai, M.-K.; Wang, F.; Sun, L.; Du, H.-B. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 17108-17112. c) Wang, Y.; Cui, W.; Wei, Z.-W.; Wang, W.-P.; Zhang, L.; Su, C.-Y. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 775-780.

- <sup>30</sup> a) M. A. McHug, V. J. Krukoniš, *Supercritical fluids Extraction: Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, MA, **1994**. b) P. G. Jessop, W. Leitner, *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- <sup>31</sup> a) Zosel, K. *Process for the decaffeination of coffee*, U.S. Patent 4247570, **1981**. b) Peter, S.; Brunner, G. *Process for decaffeinating coffee*, U.S. Patent 4322445, **1982**. c) Katz, S. N.; Spence, J. E.; O'Brien, M. J.; Skiff, R. H.; Vogel, G. J.; Prasad, R. *Decaffeination of coffee*, EU Patent 0424579B1, **1993**. d) Ramsey, E.; Sun, E.; Zhang, Z.; Zhang, C.; Wei, W. *J. Environ. Sci.* **2009**, *21*, 720. e) Beckman, E. J. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121. f) Fages, J.; Lochard, H.; Letourneau, J.-J.; Sauceau, M.; Rodier, E. *Powder Technol.* **2004**, *141*, 219. g) Huang, Z.; Sun, G.-B.; Chiew, Y. C.; Kawi, S. *Powder Technol.* **2005**, *160*, 127.
- <sup>32</sup> Cumings, S.; Trickett, K.; Enick, R.; Eastoe, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 1276.
- <sup>33</sup> Raveendran, P.; Ikushima, Y.; Wallen, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 478.
- <sup>34</sup> Lias, S. G.; Liebman, J. F.; Levin, R. D. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1984**, *13*, 695.
- <sup>35</sup> a) Olmos, A.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 4265. b) Rayner, C. M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 121–132.
- <sup>36</sup> Rathke, J. W.; Klingler, R. J.; Krause, T. R. *Organometallics* **1991**, *10*, 1350.
- <sup>37</sup> a) Cardona, A.; Boutureira, O.; Castellón, S.; Diaz, Y.; Matheu, M. I. *Green Chem.* **2017**. DOI.10.1039/c7gc00722a. b) Delgado-Abad, T.; Martínez-Ferrer, J.; Caballero, A.; Olmos, A.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Pérez, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 13298.
- <sup>38</sup> Zakrzewska, M. E.; Cal, P. M. S. D.; Candeias, N. R.; BogelLukasik, R.; Alfonso, C. A. M.; Ponte, M. N.; Gois, P. M. P. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 211.
- <sup>39</sup> Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Álvarez, E.; Belderráin, T. R.; Caballero, A.; Asensio, G.; Perez, P. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3726.
- <sup>40</sup> Gava, R.; Olmos, A.; Noverges, B.; Varea, T.; Funes-Ardoiz, I.; Belderrain, T. R.; Caballero, A.; Maseras, F.; Asensio, G.; Pérez, P. J. *ChemCatChem.* **2015**, *7*, 3254.
- <sup>41</sup> Queval, P.; Jahier, C.; Rouen, M.; Artur, I.; Legeay, J.-C.; Falivene, L.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Cavallo, C.; Baslé O.; Mauduit, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14103.
- <sup>45</sup> Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1157.
- <sup>43</sup> Fructos, M. R.; Frémont, P.; Nolan, S. P.; DíazRequejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics.* **2006**, *25*, 2237.

---

<sup>44</sup> Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10846.

<sup>45</sup> Vogiatzis, K. D.; Mavrandonakis, A.; Klopper, W.; Froudakis, G. E. *ChemPhysChem* **2009**, 10, 374.

<sup>46</sup> In *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)*; Chai, C. L. L., Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2009, p 717.



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

# ***CONCLUSIONES***

---





- Se ha realizado la síntesis y caracterización de dos nuevos complejos de Au(I) basados en ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC) inmovilizados sobre sílice por enlaces covalentes: Sílice-IPr<sub>R</sub>AuCl (**2a**) y Sílice-IAdPr<sub>R</sub>AuCl (**2b**). La actividad catalítica de estos complejos de oro inmovilizados ha sido evaluada frente a la de sus homólogos solubles IPrAuCl (**1a**) e IAdPrAuCl (**1b**) en reacciones sobre alquinos tales como: hidratación, hidroaminación, cicloisomerización, e hidroarilación, así como en la reacción de inserción de carbenos en enlaces C-H de alcanos, obteniéndose en ambos casos excelentes resultados. Estos catalizadores resultaron ser robustos en reacciones en batch, sin observarse lixiviación, aunque su actividad se reduce progresivamente, lo que va asociado a un cambio de morfología del material sólido debido a la agitación. Los excelentes resultados obtenidos cuando se ha utilizado **2b** en reacciones en flujo lo convierten en un catalizador interesante para una serie de transformaciones útiles, con potencial aplicación en procesos industriales.
- Se ha desarrollado una nueva metodología muy eficaz para la síntesis de cetiminas monocloradas en posición  $\alpha$  a partir de la hidroaminación intermolecular de una variedad de alquinos clorados con aminas aromáticas, empleando como catalizador el complejo IPrAuCl activado con AgSbF<sub>6</sub>. La reacción resulta ser más rápida en los alquinos conjugados con sistemas aromáticos.
- Se ha obtenido un nuevo complejo de Cu(I) con ligando NHC no simétrico unido covalentemente tanto a sílice, Sílice-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2c**) como a sílice modificada, Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl (**2d**). Comparado con el complejo análogo de oro **2b**, el cambio de metal y la modificación del soporte han permitido obtener mejores resultados en la reacción de inserción del carbeno derivado del EDA en los enlaces C-H de alcanos empleando el alcano como disolvente.
- Se ha observado que la actividad catalítica del catalizador **2d** aumenta en las reacciones de inserción llevadas a cabo en CO<sub>2</sub> como disolvente y se puede modular a través de cambios en la presión y temperatura del sistema. Un aumento de la presión incrementa la actividad del catalizador, disminuyendo la selectividad de la reacción de inserción en el alcano, lo que favorece la funcionalización de los carbonos primarios. De igual forma, un incremento de la temperatura favorece también la inserción de los enlaces C-H primarios, aunque

el rendimiento global en los productos de funcionalización se ve disminuido por facilitar en mayor medida la reacción de dimerización de EDA. Como consecuencia, el uso como disolvente de CO<sub>2</sub> supercrítico conduce a un sustancial aumento de la capacidad de funcionalizar carbonos primarios de alcanos utilizando Sílice<sub>TMS</sub>-IAdPr<sub>R</sub>CuCl **2d** como catalizador.