



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

*Programa de Doctorado “Síntesis y Reactividad Química”*

**“Nuevos complejos metálicos con ligandos hidrófilos de tipo bipyridina, carbeno *N*-heterocíclico y fosfina para el desarrollo de transformaciones catalíticas en medio acuoso.”**

**Eder Tomás González de Mendivil**

**Tesis Doctoral**

**2014**











## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: "Nuevos complejos metálicos con ligandos hidrófilos de tipo bipyridina, carbeno <i>N</i> -heterocíclico y fosfina para el desarrollo de transformaciones catalíticas en medio acuoso."	Inglés: "New metal complexes containing hydrophilic bipyridine, <i>N</i> -heterocyclic carbene and phosphine ligands for the development of catalytic transformations in aqueous media."
2.- Autor	
Nombre: EDER TOMÁS GONZÁLEZ DE MENDÍVIL	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

### RESUMEN (en español)

En la presente *Tesis Doctoral* se describe el diseño de nuevos complejos metálicos con ligandos hidrófilos y su aplicación como catalizadores en diferentes transformaciones orgánicas que transcurren en medio acuoso.

Así, en el *Capítulo 1* se aborda la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso promovida por complejos de paladio(II) con ligandos 2,2'-bipyridina funcionalizados con grupos hidrófilos. Entre los diferentes precatalizadores de Pd(II) empleados, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dihidroxi-2,2'-bipyridina)] ha resultado ser el más activo y selectivo en el proceso de adición conjugada, promoviendo dicha transformación con buenos rendimientos y en condiciones de reacción generalmente suaves. Se ha observado que durante la reacción catalítica se forman nanopartículas de paladio elemental activas en el proceso. Dichas nanopartículas pueden estabilizarse en presencia del surfactante dodecilsulfato sódico, permitiendo así su reciclaje durante varios ciclos catalíticos consecutivos.

En el *Capítulo 2* se estudia la formación catalítica de enol-lactonas en medio acuoso por cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos. Para promover dichos procesos de ciclación se han empleado como catalizadores nuevos complejos de oro(I) y oro(III) hidrosolubles que contienen ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) hidrófilos. Todos los complejos preparados han mostrado una alta actividad y selectividad en la reacción catalítica objeto de estudio, así como la capacidad de ser reciclados, no observándose procesos secundarios de hidratación de los sustratos/productos al emplear como medio de reacción una mezcla bifásica tolueno/agua.

En el *Capítulo 3* se presenta la hidratación de nitrilos en amidas en agua promovida por complejos de rodio(I) de fórmula general [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (COD = 1,5-ciclooctadieno) y complejos de rutenio(IV) de fórmula general [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PR<sub>2</sub>OH)] (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo). En cuanto a los derivados de Rh(I) se refiere, se ha observado que el complejo [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] es el más activo de todos los ensayados, siendo particularmente reactivo frente a sustratos heteroaromáticos y heteroalifáticos. Por otro lado, y en relación con los complejos de Ru(IV), hemos encontrado que el derivado [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] es el catalizador homogéneo de rutenio más activo descrito hasta la fecha en agua, siendo capaz de operar empleando cargas de metal bajas (1 mol%) y en condiciones de reacción suaves (60°C). Asimismo, dicho derivado es capaz de hidratar, a temperatura ambiente, sustratos tan problemáticos como son las cianhidrinas.





## RESUMEN (en Inglés)

This *PhD Thesis* is focused on the design of new metallic complexes with hydrophilic ligands and their application as catalysts in several organic transformations carried out in aqueous media.

Thus, the *First Chapter* deals with the conjugate addition of arylboronic acids to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonylic compounds in aqueous media catalyzed by palladium(II) complexes bearing 2,2'-bipyridine ligands functionalized with hydrophilic groups. Among the different Pd(II) precatalysts employed, complex *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dihydroxy-2,2'-bipyridine)] showed the highest activity and selectivity, promoting such transformation in good yields and under mild conditions. We have observed that during the catalytic reactions elemental palladium nanoparticles are formed. These catalytically active species can be stabilized in the presence of the surfactant sodium dodecyl sulfate, allowing their recycling during several consecutive runs.

In the *Second Chapter* we describe the catalytic formation of enol-lactones in water by cycloisomerization of the corresponding  $\gamma$ -alkynoic and bispropargylic acids. To promote such processes, new gold(I) and gold(III) hydrosoluble complexes bearing hydrophilic *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands have been employed. All the gold complexes synthesized have shown high activity and selectivity towards the reaction under study, as well as the ability of being recycled. Working under toluene/water biphasic conditions no competing hydration of the substrates or products has been observed.

The *Third Chapter* focuses on the catalytic hydration of nitriles to form primary amides in water promoted by rhodium(I) complexes of general formula [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (COD = 1,5-cyclooctadiene), and ruthenium(IV) complexes of general formula [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PR<sub>2</sub>OH)] (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> = 2,7-dimethylocta-2,6-dien-1,8-diyl). In relation to the Rh(I) derivatives, we have observed that the complex [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] is the most active one, being particularly reactive towards heteroaromatic and heteroaliphatic substrates. On the other hand, and regarding the Ru(IV) complexes, we have found that the [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] derivative is the most active ruthenium-based homogeneous catalyst described to date for the hydration of nitriles in water, being able to work at low metal loadings (1 mol%) and under mild reaction conditions (60°C). Furthermore, this catalyst is able to hydrate, at room temperature, challenging substrates as the cyanohydrins.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA











**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

*Programa de Doctorado "Síntesis y Reactividad Química"*

**"Nuevos complejos metálicos con ligandos hidrófilos de tipo bipyridina, carbeno N-heterocíclico y fosfina para el desarrollo de transformaciones catalíticas en medio acuoso."**

**Eder Tomás González de Mendivil**

**Tesis Doctoral**

**2014**



## ÍNDICE

	<b>INTRODUCCIÓN GENERAL: EL AGUA COMO DISOLVENTE EN REACCIONES ORGÁNICAS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN.</b>	1
<b>1</b>	<b>CAPÍTULO 1: ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS <math>\alpha,\beta</math>-INSATURADOS EN MEDIO ACUOSO CATALIZADA POR COMPLEJOS DE TIPO <i>cis</i>-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)].</b>	11
<b>1.1</b>	<b>Introducción</b>	12
<b>1.2</b>	<b>Resultados y Discusión</b>	21
1.2.1	Síntesis de los complejos <i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (x,x'-R <sub>2</sub> -2,2'-bpy)].	21
1.2.2	Caracterización de los complejos <i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (x,x'-R <sub>2</sub> -2,2'-bpy)].	23
1.2.2.1	<i>Solubilidad en agua de los complejos cis-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)].</i>	25
1.2.2.2	<i>Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos cis-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-dh-2,2'-bpy)] (3a-d), cis-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (4b) y cis-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (8).</i>	27
1.2.3	Estudio de la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por los complejos <i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (x,x'-R <sub>2</sub> -2,2'-bpy)] en medio acuoso.	38
1.2.3.1	<i>Evaluación de la actividad catalítica de los complejos cis-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona.</i>	38
1.2.3.2	<i>Optimización de las condiciones de reacción empleando el complejo cis-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona.</i>	44
1.2.3.3	<i>Estudio de la generalidad del proceso de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados en medio acuoso promovido por el complejo cis-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (3a).</i>	48
1.2.3.4	<i>Identificación de la especie catalíticamente activa en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona en medio acuoso catalizado por el complejo cis-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (3a).</i>	50
1.2.3.5	<i>Estudios acerca del reciclaje de las nanopartículas de Pd(0) en presencia de surfactantes.</i>	56
<b>1.3</b>	<b>Conclusiones</b>	60
<b>1.4</b>	<b>Parte Experimental</b>	62
1.4.1	Procedimiento general para la preparación de los complejos <i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (x,x'-R <sub>2</sub> -2,2'-bpy)].	63
1.4.2	Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos <b>3a-d</b> , <b>4b</b> y <b>8</b> .	66
1.4.3	Procedimiento general para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por el complejo <i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> ).	70
1.4.4	Procedimiento para el aislamiento de las nanopartículas de Pd(0) generadas en el transcurso de los ensayos catalíticos.	77
1.4.5	Reciclaje de las nanopartículas de Pd(0) con ayuda de un surfactante.	77
1.4.6	Preparación de las disoluciones reguladoras del pH.	78

<b>2</b>	<b>CAPÍTULO 2: CICLOISOMERIZACIÓN DE ÁCIDOS <math>\gamma</math>-ALQUINOICOS EN ENOL-LACTONAS CATALIZADA POR COMPLEJOS DE ORO(I) Y ORO(III) CON LIGANDOS CARBENO N-HETEROCÍCLICOS HIDROSOLUBLES.</b>	79
<b>2.1</b>	<b>Introducción</b>	80
<b>2.2</b>	<b>Resultados y Discusión</b>	91
2.2.1	Síntesis de nuevos complejos de oro(I) y oro(III) con ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHC) hidrosolubles.	91
2.2.1.1	<i>Síntesis de las especies zwitteriónicas precursoras de los ligandos NHC.</i>	91
2.2.1.2	<i>Síntesis de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)).</i>	92
2.2.1.3	<i>Síntesis de los complejos de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (6a), IPicH (6b), IPyetH (6c)).</i>	94
2.2.2	Caracterización de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl <sub>3</sub> (NHC-H)] (NHC-H = IPyH (6a), IPicH (6b), IPyetH (6c)).	95
2.2.2.1	<i>Solubilidad y estabilidad en agua de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (6a), IPicH (6b), IPyetH (6c)).</i>	96
2.2.2.2	<i>Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos [AuCl(IPyetH)] (5c), [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (6b), [AuCl<sub>3</sub>(IPyetH)] (6c) y cis-[AuCl<sub>2</sub>{<math>\kappa^2</math>-(C,N)-IPic}] (7b).</i>	101
2.2.3	Evaluación de la actividad catalítica de los nuevos complejos hidrosolubles de oro(I) y oro(III): Estudio del proceso catalítico de la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos en medio acuoso.	105
2.2.3.1	<i>Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico promovido por el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (6b).</i>	106
2.2.3.2	<i>Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de los ácidos <math>\gamma</math>-alquinoicos promovido por el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (6b).</i>	110
2.2.3.3	<i>Aplicación del complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (6b) en la cicloisomerización catalítica de ácidos bispropargílicos.</i>	112
2.2.3.4	<i>Estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC = IPicH (6b), IPyetH (6c)) para promover la cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico.</i>	115
2.2.3.5	<i>Estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC = IPicH (6b), IPyetH (6c)) para promover la cicloisomerización catalítica de otros ácidos <math>\gamma</math>-alquinoicos y bispropargílicos terminales.</i>	117
2.2.3.6	<i>Estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC = IPicH (6b), IPyetH (6c)) para promover la cicloisomerización catalítica de ácidos <math>\gamma</math>-alquinoicos y bispropargílicos internos.</i>	119
2.2.3.7	<i>Aspectos mecanísticos.</i>	121
2.2.3.8	<i>Estudios acerca del reciclaje de los complejos de oro(I) y oro(III) en la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en un sistema bifásico tolueno/agua.</i>	122
<b>2.3</b>	<b>Conclusiones</b>	125
<b>2.4</b>	<b>Parte Experimental</b>	127

2.4.1	Síntesis y caracterización de la 2-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)piridina ( <b>1c</b> ).	128
2.4.2	Procedimiento general para la preparación de los derivados imidazolío zwitteriónicos <b>2a-c</b> .	129
2.4.3	Síntesis y caracterización del complejo de plata(I) [TBA][AgCl(IPic)] ( <b>3b</b> ).	130
2.4.4	Procedimiento general para la preparación de los complejos [AuCl(NHC-H)] ( <b>5a-c</b> ).	131
2.4.5	Procedimiento general para la preparación de los complejos [AuCl <sub>3</sub> (NHC-H)] ( <b>6a-c</b> ).	133
2.4.6	Síntesis y caracterización del complejo <i>cis</i> -[AuCl <sub>2</sub> {κ <sup>2</sup> -(C,N)-IPic}] ( <b>7b</b> ).	134
2.4.7	Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos <b>5c</b> , <b>6b-c</b> y <b>7b</b> .	135
2.4.8	Síntesis y caracterización del dimetil éster del ácido 2-(2-butinil)-2-etil-malónico.	139
2.4.9	Síntesis y caracterización de los ácidos alquinoicos <b>8e</b> , <b>8i</b> , <b>8j</b> , <b>10f</b> , <b>10g</b> y <b>10h</b> .	139
2.4.10	Procedimiento general para la cicloisomerización catalítica de ácidos γ-alquinoicos y caracterización de las enol-lactonas resultantes.	142
2.4.11	Reciclaje de los complejos de oro(I) y oro(III) <b>5-6b-c</b> .	148
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO 3: HIDRATACIÓN DE NITRILOS EN AGUA CATALIZADA POR COMPLEJOS DE RODIO(I) DE TIPO [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)] Y COMPLEJOS DE RUTENIO(IV) DE TIPO [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PR<sub>2</sub>OH)].</b>	151
<b>3.1</b>	<b>Introducción</b>	152
<b>3.2</b>	<b>Resultados y Discusión</b>	163
3.2.1	Síntesis de los complejos [RhCl(COD)(PR <sub>3</sub> )].	163
3.2.2	Caracterización de los complejos [RhCl(COD)(PR <sub>3</sub> )].	165
3.2.3	Estudio de la hidratación catalítica de nitrilos promovida por los complejos [RhCl(COD)(PR <sub>3</sub> )] en agua.	167
3.2.3.1	<i>Evaluación de la actividad catalítica de los complejos [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)] en el proceso de hidratación de benzonitrilo en benzamida.</i>	167
3.2.3.2	<i>Estudio del proceso de hidratación del benzonitrilo catalizado por el complejo [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (<b>3h</b>) en presencia de una base.</i>	174
3.2.3.3	<i>Estudio de la generalidad del proceso de hidratación de nitrilos catalizado por el complejo [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (<b>3h</b>).</i>	177
3.2.4	Síntesis de los complejos [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>3</sup> :η <sup>3</sup> -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )(PR <sub>2</sub> OH)].	185
3.2.5	Caracterización de los complejos [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>3</sup> :η <sup>3</sup> -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )(PR <sub>2</sub> OH)].	186
3.2.6	Estudio de la hidratación catalítica de nitrilos promovida por los complejos [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>3</sup> :η <sup>3</sup> -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )(PR <sub>2</sub> OH)] en agua.	188
3.2.6.1	<i>Evaluación de la actividad catalítica de los complejos [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PR<sub>2</sub>OH)] en el proceso de hidratación de benzonitrilo en benzamida.</i>	188
3.2.6.2	<i>Estudio de la generalidad del proceso de hidratación de nitrilos catalizado por el complejo [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (<b>9b</b>).</i>	190
3.2.6.3	<i>Estudios acerca del reciclaje del complejo [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (<b>9b</b>).</i>	195
<b>3.3</b>	<b>Conclusiones</b>	197
<b>3.4</b>	<b>Parte Experimental</b>	199
3.4.1	Síntesis y caracterización de los complejos de Rh(I) [RhCl(COD)(PR <sub>3</sub> )] ( <b>3c-k</b> ).	200
3.4.2	Cálculos teóricos.	205
3.4.2.1	<i>Optimización de las estructuras de los complejos de rodio(I) <b>3h-m</b>.</i>	205
3.4.2.2	<i>Basicidad relativa de los átomos de nitrógeno de los fragmentos pirrolidina/pirrol en los complejos [RhCl(COD){P(N-pirrolidinil)<sub>3</sub>}] (<b>3j</b>) y [RhCl(COD){P(N-pirrolil)<sub>3</sub>}] (<b>3k</b>).</i>	206



3.4.2.3	<i>Cálculo de los ángulos cónicos de las fosfinas presentes en los complejos.</i>	206
3.4.3	Síntesis y caracterización de los complejos de Ru(IV) $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ <b>(9a-b)</b> .	208
3.4.3.1	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ <b>(9a)</b> .	208
3.4.3.2	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ <b>(9b)</b> .	209
3.4.4	Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ <b>(9a)</b> .	209
3.4.5	Procedimiento general para la hidratación de nitrilos promovida por los complejos $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ <b>(3h)</b> y $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ <b>(9b)</b> .	211
3.4.6	Preparación de las disoluciones reguladoras del pH.	224
3.4.7	Reciclaje del complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ <b>(9b)</b> .	224
	<b>CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS</b>	227

## LISTA DE ABREVIATURAS

AE		Análisis elemental
Ar		Arilo
BINAP		2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
bpy		Bipiridina
	4,4'-da-2,2'-bpy	Bromuro de 4,4'-bis(trimetilamonio)metil)-2,2'-bipiridina
	x,x'-dc-2,2'-bpy	Ácido 2,2'-bipiridil-x,x'-dicarboxílico
	x,x'-dh-2,2'-bpy	x,x'-Dihidroxi-2,2'-bipiridina
	4,4'-dhm-2,2'-bpy	4,4'-Bis(hidroximetil)-2,2'-bipiridina
<sup>n</sup> Bu		<i>n</i> -butilo
<sup>t</sup> Bu		<i>terc</i> -butilo
CG		Cromatografía de gases
	t <sub>R</sub>	Tiempo de retención
	FID	Detector de ionización de llama
COD		1,5-Ciclooctadieno
Conv.		Conversión
CSD		Cambridge Structural Database
CTAB		Bromuro de cetiltrimetilamonio
Cy		Ciclohexilo
DAPTA		3,7-Diacetil-1,3,7-triaza-5-fosfabciclo[3.3.1]nonano
DCC		<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
Desv.		Desviación
DFT		Teoría del funcional de la densidad
DMF		<i>N,N</i> -Dimetilformamida
dmphen		2,9-Dimetil-1,10-fenantrolina
DMSO		Dimetilsulfóxido
dppe		1,2-Bis(difenilfosfino)etano
ee		Exceso enantiomérico
Equiv.		Equivalentes
Et		Etilo
HOBt		Hidroxibenzotriazol
Ind		Indeno
IR		Infrarrojo
	$\nu$	Frecuencia
	d	Débil
	m	Medio
	f	Fuerte
	mf	Muy fuerte
L		Ligando
M		Metal
Me		Metilo
MS		Espectrometría de masas
	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	EI	Ionización electrónica
	<i>m/z</i>	Masa por carga

NHase		Nitrilo hidratasa
	Enz	Enzima
	Cys	Cisteína
	Ser	Serina
NHC		Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
	IPy	1-(2-Piridil)-3-(3-sulfonatopropil)-imidazol-2-ilideno
	IPic	1-(2-Picolil)-3-(3-sulfonatopropil)-imidazol-2-ilideno
	IPyet	1-(2-Piridiletil)-3-(3-sulfonatopropil)-imidazol-2-ilideno
NMM		<i>N</i> -Metilmorfolina
Nu		Nucleófilo
OAc <sup>-</sup>		Acetato
ORTEP		Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OTf		Triflato o trifluorometanosulfonato
Ph		Fenilo
<sup>i</sup> Pr		Isopropilo
PTA		1,3,5-Triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1 <sup>(3,7)</sup> ]decano
PTS		α-Tocoferol sebacato de polioxi-etileno
py		Piridilo
Rdto.		Rendimiento
RMN		Resonancia magnética nuclear
	s	Singlete
	sa	Singlete ancho
	d	Doblete
	dd	Doblete de dobletes
	dt	Doblete de tripletes
	dq	Doblete de cuádrupletes
	t	Triplete
	td	Triplete de dobletes
	q	Cuádruplete
	m	Multiplete
	δ	Desplazamiento químico
	ppm	Partes por millón
	<sup>n</sup> J <sub>XY</sub>	Constante de acoplamiento entre átomos X e Y a n enlaces
	COSY	Homonuclear Correlation Spectroscopy
	DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
SDS		Dodecilsulfato sódico
SEM/EDX		Microscopía electrónica de barrido/espectroscopía de energía dispersiva de rayos-X
T		Temperatura
t		Tiempo
TBA		Tetrabutilamonio
TEM		Microscopía electrónica de transmisión
THF		Tetrahidrofurano
THDP		Tris(1,2-dimetilhidracino)difosfina
THPA		Trihidracinofosfaadamantano

tht		Tetrahidrotiofeno
TLC		Cromatografía en capa fina
	R <sub>f</sub>	Ratio del frente
TOF		Frecuencia de repetición = (mol prod./mol cat.)/tiempo
TON		Número de ciclo = mol prod./mol cat.
TPPTS		Sal trisódica de la tris( <i>meta</i> -sulfonatofenil)fosfina
<i>p</i> -TsOH		Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
UV		Ultravioleta
v/v		Volumen por volumen
w/v		Peso por volumen

(En este listado no se recogen las abreviaturas referidas a las unidades admitidas por el Sistema Internacional; tampoco las referidas a la nomenclatura química aceptada por la IUPAC.)



## Introducción General

### **EL AGUA COMO DISOLVENTE EN REACCIONES ORGÁNICAS**

#### **CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN.**

*“El agua es el disolvente universal.”* Esta afirmación es a menudo citada y popularmente aceptada en todos los ámbitos de la sociedad, ya que, debido a sus propiedades físico-químicas, el agua tiene la capacidad de disolver la mayoría de moléculas sobre las que se sustenta la vida (proteínas, azúcares, etc.), multitud de sales inorgánicas que conforman la corteza terrestre, y otros tantos compuestos presentes en la naturaleza y nuestra vida cotidiana. Sin embargo, si planteásemos esta afirmación de manera interrogativa a un químico orgánico u organometálico la respuesta vendría acompañada de matices, dado que durante generaciones se ha considerado que la utilización del agua como disolvente para llevar a cabo reacciones orgánicas es como mínimo inapropiada. No obstante, éste no ha sido siempre el caso.<sup>1</sup> La síntesis de la urea por Friedrich Wöhler en 1828<sup>2</sup> se considera el nacimiento de la química sintética, o de la química orgánica

---

<sup>1</sup> E. L. O. Sauer, en *Green Organic Chemistry in Lecture and Laboratory*; Ed.: A. P. Dicks, CRC Press, Boca Raton, **2012**, cap. 4, pp. 103-130.

<sup>2</sup> (a) F. Wöhler, *Poggendorffs Ann.* **1828**, *12*, 253-256; (b) F. Wöhler, *Ann. Chim. Phys.* **1828**, *37*, 330-333.

moderna, y su descubrimiento se produjo mediante el calentamiento de una disolución acuosa de cianato de amonio.<sup>3</sup> De hecho, la utilización generalizada del agua como medio de reacción se prolongó hasta comienzos del siglo XX, y gran parte de las reacciones que se conocen a día de hoy experimentaron sus primeros pasos en dicho líquido. En este sentido, podemos destacar entre otras, la oxidación de Baeyer-Villiger,<sup>4</sup> el reordenamiento de Curtius,<sup>5</sup> la eliminación de Hofmann,<sup>6</sup> la reacción de Sandmeyer<sup>7</sup> y la reducción de Wolff-Kishner.<sup>8</sup>

Dada la relevancia del agua en las primeras décadas de la química orgánica moderna, el hecho de que a día de hoy su uso como disolvente sea anecdótico merece una reflexión. Son dos los factores clave que motivaron, a principios del siglo XX, la sustitución del agua por los disolventes orgánicos: la aparición de la química organometálica y la expansión de la industria petrolera.<sup>9</sup> Las primeras especies organometálicas, tales como los reactivos de organozinc<sup>10</sup> y de Grignard,<sup>11</sup> abrieron las puertas hacia nuevos métodos para la formación de enlaces C-C. La repercusión de estos hallazgos fue enorme y la comunidad científica rápidamente se decantó hacia su aplicación para las transformaciones sintéticas. Desafortunadamente, esta clase de derivados organometálicos son altamente sensibles a la hidrólisis y reaccionan violentamente en presencia de agua. Por este motivo, los químicos de la época se vieron obligados a descartar el agua como disolvente en favor de disolventes orgánicos secos y apróticos. Por otro lado, y de manera paralela, la industria del petróleo empezaba a experimentar su propia expansión, y la sociedad comenzó a reemplazar el carbón por el petróleo para sus necesidades energéticas. Una de las consecuencias directas del desarrollo de esta industria fue la inmediata accesibilidad de los subproductos derivados de la misma, es decir, la disponibilidad de hidrocarburos nuevos y baratos, ideales para ser empleados como disolventes en reacciones que involucraran especies sensibles a la hidrólisis.

Pese a estas circunstancias, la investigación acerca de transformaciones orgánicas en medio acuoso no se dejó de lado y continuó, aunque más discretamente, hasta 1980, año en el que

---

<sup>3</sup> P. S. Cohen, S. M. Cohen, *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 883-886.

<sup>4</sup> A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633.

<sup>5</sup> E. Buchner, T. Curtius, *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2371-2377.

<sup>6</sup> A. W. Hofmann, *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 2725-2736.

<sup>7</sup> (a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633-1635; (b) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2650-2653.

<sup>8</sup> (a) N. Kishner, *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582-595; (b) L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23-108.

<sup>9</sup> U. M. Lindström, en *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; Blackwell, Oxford, **2007**.

<sup>10</sup> E. Frankland, *Liebigs. Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171-213.

<sup>11</sup> V. C. R. Grignard, *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, 1322-1324.

Rideout y Breslow publicaron un artículo particularmente influyente en el describían la cicloadición Diels-Alder empleando agua como medio de reacción.<sup>12</sup> El proceso no sólo se producía, sino que su velocidad y selectividad se veían notablemente incrementadas en comparación con la misma transformación llevada a cabo en un disolvente orgánico. A este descubrimiento le siguieron muchos otros con el objetivo de profundizar y entender el origen de dicho efecto, renovando así el interés de numerosos grupos de investigación por la química en fase acuosa.

En este sentido, en el año 2005, Sharpless y col. introdujeron por vez primera el concepto de reacciones "on water", refiriéndose a aquellas transformaciones orgánicas que tienen lugar en una suspensión acuosa debido a la insolubilidad de los reactivos orgánicos en el medio de reacción, y que además transcurren de manera significativamente más rápida que cuando se llevan a cabo de forma homogénea empleando un disolvente orgánico clásico.<sup>13</sup> Son varios los efectos a considerar para la racionalización de esta clase de procesos, entre los que destacamos las interacciones hidrofóbicas (debido al carácter hidrófobo de las moléculas orgánicas, éstas tienden a agregarse incrementando sus concentraciones locales y por lo tanto la velocidad con la que reaccionan), la alta polaridad del medio (el agua tiene una constante dieléctrica ( $\epsilon_r$ ) de 80.1<sup>14</sup> y un valor del parámetro  $E_T(30)$  de 61.3 kcal/mol,<sup>15</sup> por lo que presenta la capacidad de estabilizar las diferentes cargas generadas en el medio reacción), y la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno (los estados de transición polarizados se ven estabilizados disminuyendo así la energía de activación requerida en las transformaciones). El conjunto de estos efectos ha sido objeto de discusión por numerosos autores dando como fruto una extensa literatura científica que sigue creciendo a día de hoy.<sup>9,16</sup>

Otra de las razones fundamentales que ha suscitado en las últimas décadas el interés por la utilización del agua como sustituto de los disolventes orgánicos clásicos, ha sido, sin lugar a dudas,

---

<sup>12</sup> (a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817; (b) P. A. Grieco, P. Garner, Z. He, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897-1900; (c) R. Breslow, U. Maitra, D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901-1904; (d) P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137-3139; (e) R. Breslow, U. Maitra, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239-1240.

<sup>13</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279.

<sup>14</sup> C. Wohlfarth, en *Handbook of Chemistry and Physics, 90th ed.*; Eds.: D. R. Lide, W. M. Haynes; Taylor and Francis, Boca Raton, **2010**, *6*, 148-6. 169.

<sup>15</sup> C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358.

<sup>16</sup> Véanse, por ejemplo: (a) S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365-1372; (b) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772; (c) J. E. Klijn, J. B. F. N. Engberts, *Nature* **2005**, *435*, 746-747; (d) M. C. Pirrung, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1312-1317; (e) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103-8104; (f) C. J. Li, T. H. Chan, en *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**; (g) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748; (h) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302-6337.



la creciente preocupación por el impacto medioambiental de la actividad humana y la consiguiente búsqueda de alternativas sostenibles. En este contexto ha surgido el concepto de la “*Química Verde*”, aunando una serie de principios y directrices para tratar de solventar esta problemática mediante la implicación de la sociedad científica.<sup>17</sup> Aunque el estudio de la selectividad de los procesos (químico-, regio- y estereoselectividad) es uno de los factores clave a la hora de minimizar los subproductos generados en una reacción química, también lo es la necesidad de desarrollar procedimientos de separación y almacenamiento o destrucción de los residuos producidos. Esta última necesidad se ve directamente ligada a la primera, es decir, cuanto más eficiente y selectivo sea el proceso incorporando el máximo número de átomos provenientes de los reactivos en los productos deseados (“*economía atómica*”),<sup>18</sup> menor será la cantidad de desechos producidos. De esta ecuación, sin embargo, no siempre es posible eliminar el disolvente y si tenemos en cuenta que supone aproximadamente el 80-90% de la masa involucrada en una reacción,<sup>19</sup> la elección del mismo ha de hacerse en base, no sólo a sus propiedades físico-químicas, sino también a una serie de condicionantes tales como el impacto medioambiental y la toxicidad del mismo, el gasto económico y energético que requiere su purificación, etc.

De acuerdo con este planteamiento, el agua se incluye entre las diferentes alternativas actualmente disponibles (líquidos iónicos, CO<sub>2</sub> supercrítico, compuestos perfluorados, biodisolventes, entre otros) para reducir o eliminar el uso de los disolventes orgánicos convencionales (generalmente volátiles, inflamables y tóxicos).<sup>20</sup> Aunque no existe un disolvente “alternativo” ideal, el agua presenta una serie de propiedades que la sitúan en una posición privilegiada. Así, entre sus virtudes encontramos que no es inflamable, es relativamente abundante

---

<sup>17</sup> Véanse, por ejemplo: (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, en *Green Chemistry Theory and Practice*; Oxford University Press, Oxford, **1998**; (b) A. S. Matlack, en *Introduction to Green Chemistry*; Marcel Dekker, New York, **2001**; (c) J. H. Clark, D. J. Macquarrie, en *Handbook of Green Chemistry and Technology*; Blackwell Publishing, Abingdon, **2002**; (d) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807-810; (e) M. Lancaster, en *Green Chemistry: An Introductory Text*; RSC Publishing, Cambridge, **2010**.

<sup>18</sup> Véanse, por ejemplo: (a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281; (c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705; (d) B. M. Trost, M. U. Freckericksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630-6666; (e) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 1273-1283; (f) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352-3365.

<sup>19</sup> D. J. C. Constable, C. Jiménez-González, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133-137.

<sup>20</sup> Véanse, por ejemplo: (a) W. M. Nelson, en *Green Solvents for Chemistry: Perspectives and Practice*; Oxford University Press, New York, **2003**; (b) J. H. Clark, S. J. Taverner, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 149-155; (c) F. M. Kerton, en *Alternative Solvents for Green Chemistry*; RSC Publishing, Cambridge, **2009**; (d) E. Genin, L. Leseurre, V. Michelet, en *Génie des Procédés Verts et Durables: Outils et Méthodes*; Dunod, Paris, **2010**; (e) *Handbook of Green Chemistry*; Eds.: P. T. Anastas, C.-J. Li; Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; vol. 5; (f) *Water in Organic Synthesis*; Ed.: S. Kobayashi; Thieme, Stuttgart, **2012**.

y barato, inocuo y respetuoso con el medioambiente. Por otro lado, la mayor limitación del agua es que, dada su alta polaridad, no es capaz de disolver compuestos de baja polaridad. No obstante, hay que decir que este hecho no es completamente negativo, dado que permite una sencilla purificación de los productos de reacción (mediante precipitación o extracción, por ejemplo), y además puede conducir a transformaciones “*on water*”, discutidas anteriormente, que podrían mejorar la velocidad/selectividad de los procesos. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que, pese a que el agua en sí misma es inocua, el agua proveniente de un proceso químico no lo es, es decir, va a estar contaminada por una serie de compuestos que pueden ser perjudiciales para el medioambiente. Los procesos de purificación, desgraciadamente, requieren de grandes cantidades de energía debido al alto calor específico del agua, y por lo tanto el coste económico puede ser muy alto. Evidentemente, a la hora de poner a punto un proceso químico, especialmente a escala industrial, se necesita encontrar un compromiso y buscar la mejor opción.

Siendo como es en química orgánica la utilización de metales de transición una de las piedras angulares para el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas,<sup>21</sup> no es de extrañar que el estudio de dichos procesos en medio acuoso no se haya mantenido al margen. A pesar de que la base fundamental de las aplicaciones de los complejos de metales de transición radica en las transformaciones estequiométricas, la capacidad de los mismos para promover reacciones orgánicas de manera catalítica constituye una de las estrategias más poderosas para el diseño de nuevas metodologías sintéticas,<sup>22</sup> llegando al extremo de que a día de hoy es difícil encontrar síntesis avanzadas en las que no se empleen metales de transición en alguna de sus etapas.<sup>21d</sup> De hecho, la variada disponibilidad de procesos catalíticos eficientes y selectivos descritos en la literatura científica se ve reflejado en la multitud de aplicaciones industriales existentes a día de hoy.<sup>23</sup>

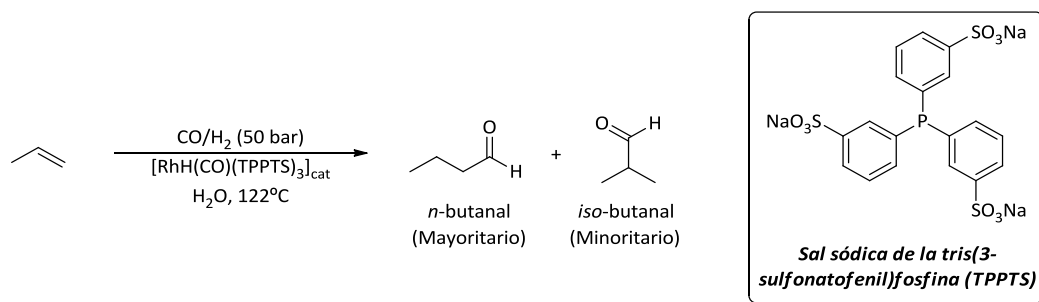
---

<sup>21</sup> Véanse, por ejemplo: (a) I. M. Beller, C. Bolm, en *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (b) W. Carruthers, I. Coldham, en *Modern Methods of Organic Synthesis*; Academic Press, Cambridge, **2004**; (c) G. S. Zweifel, M. H. Nantz, en *Modern Organic Synthesis: An Introduction*; W. H. Freeman & Co., New York, **2007**; (d) L. S. Hegedus, B. Soderberg, en *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books, Sausalito, **2009**; (e) J. F. Hartwig, en *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*; University Science Books, Sausalito, **2010**.

<sup>22</sup> Véanse, por ejemplo: (a) P. W. N. M. van Leeuwen, en *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, **2004**; (b) D. Steinborn, en *Fundamentals of Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.

<sup>23</sup> Véanse, entre otros: (a) *Metal Catalysis in Industrial Organic Processes*; Eds.: G. P. Chiusoli, P. M. Maitlis; RSC Publishing, Cambridge, **2008**; (b) *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*; Eds.: M. L. Crawley, B. M. Trost; John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**; (c) *Sustainable*

Desde la puesta en marcha en 1984, por las compañías químicas Rhône-Poulenc y Ruhrchemie AG, de la producción de *n*-butanal en fase acuosa mediante la hidroformilación de propeno catalizada por complejos de rodio hidrosolubles (véase el Esquema IG.1),<sup>24</sup> muchas han sido las aportaciones realizadas por grupos de investigación en el ámbito académico e industrial a este campo de trabajo.<sup>1,9,25</sup> Este precedente no sólo demostró que era posible adaptar la catálisis organometálica a un medio acuoso, sino que además ésta podía ser económicamente viable.<sup>26</sup>



Esquema IG.1: Hidroformilación de propeno en medio acuoso empleando el proceso industrial desarrollado por Rhône-Poulenc y Ruhrchemie AG.

En el contexto de la catálisis promovida por metales de transición, la utilización del agua como disolvente se ve directamente asociada al diseño de catalizadores hidrosolubles que, además de promover el proceso, suelen facilitar la separación y purificación de los productos de reacción orgánicos (generalmente hidrófobos), permitiendo incluso en algunos casos el reciclaje de las especies catalíticamente activas (téngase en cuenta que metales como Ru, Rh, Ir, Pd, Pt y Au, entre otros, son caros y relativamente poco abundantes).<sup>25,27</sup> En este sentido, la aproximación

*Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemicals Industries*; Eds.: P. J. Dunn, K. K. Hii, M. J. Krische, M. T. Williams; John Wiley & Sons Hoboken, **2013**.

<sup>24</sup> B. Cornils, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 121-127.

<sup>25</sup> K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.

<sup>26</sup> *Applied Homogeneous Catalysis by Organometallics Compounds*; Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

<sup>27</sup> Véanse, por ejemplo: (a) P. Kalck, F. Monteil, *Adv. Organomet. Chem.* **1992**, *34*, 219-284; (b) I. T. Horváth, F. Joó, en *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*; Kluwer, Dordrecht, **1995**; (c) F. Joó, Á. Kathó, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 3-26; (d) F. Joó, en *Aqueous Organometallic Catalysis*; Kluwer, Dordrecht, **2001**; (e) N. Pinault, D. W. Bruce, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 1-25; (f) A. D. Phillips, L. Gonsalvi, A. Romerosa, F. Vizza, M. Peruzzini, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 955-993; (g) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis, 2nd ed.*; Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (h) J. Bravo, S. Bolaño, L. Gonsalvi, M. Peruzzini, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 555-607; (i) M. Zablocka, A. Hameau, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Adv. Synth.*

comúnmente empleada a la hora de desarrollar nuevos sistemas catalíticos activos en agua consiste en introducir, en la esfera de coordinación del metal, ligandos hidrofílicos capaces de interactuar con las moléculas de agua. Así, los ligandos con sustituyentes iónicos (sulfonatos, fosfatos, etc.) o sustituyentes capaces de establecer enlaces de hidrógeno (grupos amino, alcohol, etc.) son habituales para alcanzar dicho propósito. Este campo de investigación se encuentra dominado principalmente por los ligandos P-dadores (véanse, por ejemplo, el Esquema IG.1 y la Figura IG.1),<sup>27</sup> aunque también pueden encontrarse en la bibliografía numerosos ejemplos de ligandos N-dadores<sup>25</sup> o carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) hidrosolubles,<sup>25,28</sup> entre otros.

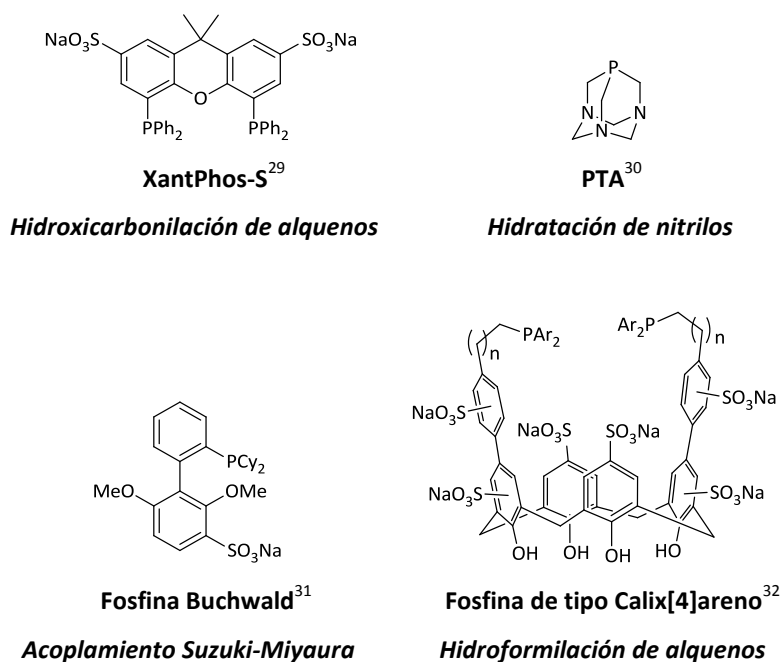


Figura IG.1: Estructura molecular de algunas fosfinas hidrosolubles empleadas en catálisis organometálica.

*Catal.* **2010**, 352, 2341-2358; (j) *Metal-Catalyzed Reactions in Water*; Eds.: P. Dixneuf, V. Cadierno; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

<sup>28</sup> (a) H. D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7032-7060; (b) L.-A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 270-289.

<sup>29</sup> M. S. Goedheijt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **1998**, 2431-2432.

<sup>30</sup> V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6601-6605.

<sup>31</sup> K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173-6177.

<sup>32</sup> S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1256-1259.

Hemos mencionado hasta ahora algunas de las ventajas e inconvenientes que podemos encontrarnos a la hora de plantear la utilización del agua como disolvente, así como los esfuerzos realizados en la síntesis de complejos organometálicos hidrosolubles que operen en dicho medio, sin embargo, el papel directo que juegan las moléculas de agua en el mecanismo de las reacciones catalíticas es un campo de trabajo que ha comenzado a dar sus primeros pasos tan sólo en los años más recientes. La alta polaridad del medio, el entramado de enlaces de hidrógeno existente y la posibilidad de modificar el pH abre las puertas a reactividades y selectividades nunca halladas en disolventes orgánicos, y la racionalización de la actuación de las moléculas de agua en los mecanismos catalíticos abrirá las puertas al desarrollo de nuevos catalizadores más eficientes.<sup>25</sup>

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha trabajado activamente el campo de la catálisis, describiendo procesos catalíticos que tienen lugar en medio acuoso de manera eficiente, y aportando al campo el diseño de nuevos complejos organometálicos y de coordinación hidrosolubles.<sup>27,30,33</sup>

La presente *Tesis Doctoral* pretende continuar con esta línea de investigación, profundizando en el diseño de nuevos catalizadores basados en metales de transición ricos en densidad electrónica que sean capaces de promover transformaciones orgánicas en medio acuoso. En particular, en esta *Memoria* se describe:

---

<sup>33</sup> Véanse, por ejemplo: (a) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Chem. Commun.* **2004**, 232-233; (b) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.* **2005**, 4086-4088; (c) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1360-1370; (d) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15094-15095; (e) V. Cadierno, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6590-6594; (f) A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J.-P. Mayoral, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 786-794; (g) B. Lastra-Barreira, J. Díez, P. Crochet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1681-1686; (i) R. García-Álvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2010**, *29*, 3955-3965; (h) V. Cadierno, J. Francos, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1552-1555; (i) V. Cadierno, J. Díez, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9808-9817 (j) R. García-Álvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2011**, *30*, 5442-5451; (k) R. García-Álvarez, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4218-4220 (l) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Organometallics* **2011**, *30*, 852-862; (m) S. E. García-Garrido, J. Francos, V. Cadierno, J. M. Basset, V. Polshettiwar, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 104-111; (n) R. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4218-4230; (o) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2012**, *31*, 6482-6490; (p) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3190-3196; (q) M. L. Buil, V. Cadierno, M. A. Esteruelas, J. Gimeno, J. Herrero, S. Izquierdo, E. Oñate, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6861-6867; (r) L. A. Adrio, J. Gimeno, C. Vicent, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8320-8322; (s) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vicent, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6533-6542; (t) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5889-5894; (u) R. García-Álvarez, M. Zablocka, P. Crochet, C. Duhayon, J.-P. Majoral, V. Cadierno, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2447-2456.

- (i) En el *Capítulo 1*, la preparación y caracterización de complejos de coordinación de paladio que contienen ligandos bipyridina funcionalizados con grupos hidrofílicos, así como su aplicación en la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso.
  
- (ii) En el *Capítulo 2*, la síntesis de complejos de oro hidrosolubles, estabilizados mediante ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC), y su posterior estudio como catalizadores en la ciclosimerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en un sistema bifásico tolueno/agua. Este trabajo se ha realizado en colaboración con el Dr. Salvador Conejero del Instituto de Investigaciones Químicas del CSIC-Universidad de Sevilla y la Dra. Véronique Michelet del École Nationale Supérieure de Chimie de Paris-ChimieParisTech.
  
- (iii) Y, en el *Capítulo 3*, el diseño de complejos organometálicos de rodio y rutenio potencialmente bifuncionales que, por mediación de ligandos fosfina cooperativos, sean capaces de llevar a cabo la hidratación selectiva de nitrilos en amidas primarias empleando directamente agua como disolvente.



## Capítulo 1

### **ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS**

#### **A COMPUESTOS CARBONÍLICOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS EN MEDIO ACUOSO**

#### **CATALIZADA POR COMPLEJOS DE TIPO *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(*x,x'*-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)]**

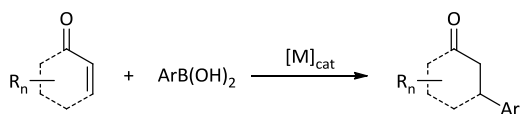
### *Resumen*

En el *Capítulo 1* de la presente *Memoria* se ha estudiado la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso promovida por complejos de paladio(II) con ligandos 2,2'-bipiridina funcionalizados con grupos hidrófilos. Dichos complejos han sido caracterizados en algunos casos mediante difracción de rayos-X de monocristal, con objeto de estudiar las interacciones débiles predominantes en la red cristalina de los mismos. Por otro lado, entre los diferentes precatalizadores de Pd(II) empleados, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dihidroxi-2,2'-bipiridina)] ha resultado ser el más activo y selectivo en el proceso de adición conjugada, promoviendo dicha transformación con buenos rendimientos y en condiciones de reacción generalmente suaves. Se ha observado que durante la reacción catalítica se forman nanopartículas de paladio elemental que también son activas en el proceso. Las nanopartículas generadas por descomposición del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dihidroxi-2,2'-bipiridina)] pueden estabilizarse en presencia del surfactante dodecilsulfato sódico, permitiendo así su reciclaje durante varios ciclos catalíticos consecutivos.



## 1.1. INTRODUCCIÓN

La adición de reactivos organometálicos a olefinas electrónicamente deficientes representa una de las herramientas sintéticas más poderosas actualmente disponibles para la creación de nuevos enlaces carbono-carbono.<sup>1</sup> En particular, desde los trabajos pioneros de Miyaura y colaboradores en 1997,<sup>2</sup> la adición 1,4-conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por complejos de metales de transición (véase el Esquema 1.1) ha recibido una atención creciente por parte de los químicos orgánicos, ya que, en comparación con reactivos organometálicos más clásicos (organocupratos, zincatos, aluminatos, etc.), el uso de estos derivados borados presenta una serie de ventajas. Por una parte, muestran una mayor estabilidad frente al aire y la humedad, y por otra, una gran tolerancia a un amplio abanico de grupos funcionales.<sup>3</sup> De hecho, la madurez adquirida por esta reacción en un período tan corto de tiempo es tal, que su versión asimétrica es considerada hoy en día como uno de los métodos más eficaces para la introducción enantioselectiva de grupos arilo en la posición  $\beta$  de olefinas activadas.<sup>3</sup>



Esquema 1.1: Adición catalítica 1,4-conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

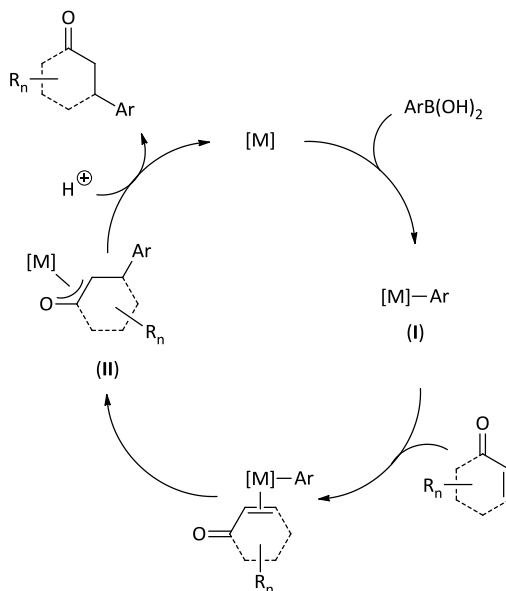
Desde un punto de vista mecanístico (véase el Esquema 1.2),<sup>3</sup> estos procesos de adición suelen involucrar la transmetalación inicial del grupo arilo desde el ácido borónico al catalizador, generándose así una especie intermedia I de tipo metal-arilo. La coordinación posterior de la olefina al centro metálico, seguida de un proceso de inserción del doble enlace C=C en el enlace metal-arilo,

<sup>1</sup> Véanse, por ejemplo: (a) P. Perlmutter, en *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**; (b) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806; (c) B. H. Lipshutz, en *Organometallics in Synthesis*; Ed.: M. Schlosser; John Wiley & Sons: New York, **1994**, pp. 283-382; (d) M. P. Sibi, S. Manyen, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061; (e) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171-196; (f) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279-1300; (g) C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306.

<sup>2</sup> M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

<sup>3</sup> Revisiones cubriendo este campo: (a) T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879-887; (b) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196; (c) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; (d) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-475; (e) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21; (f) H. Yoshida, T. Hayashi, en *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Ed.: P. A. Evans; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, pp. 55-77.

conduce a la formación de un complejo  $\pi$ -oxo-alilo **II**. La protonólisis final de **II** libera el producto de adición conjugada y regenera la especie metálica catalíticamente activa.



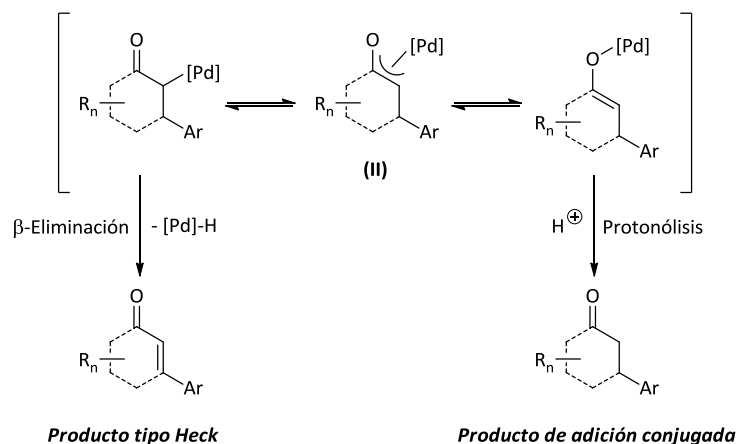
Esquema 1.2: Ciclo catalítico comúnmente propuesto para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Hasta la fecha, los catalizadores metálicos más empleados para promover estos procesos de adición están basados en complejos de Rh(I).<sup>3</sup> Aunque también se han descrito en la bibliografía diferentes especies de Pd(0) y Pd(II) capaces de catalizar este tipo de reacciones,<sup>4</sup> los catalizadores basados en este metal han sido comparativamente mucho menos estudiados, lo que no deja de ser sorprendente si tenemos en cuenta que el paladio es un metal mucho más barato que el rodio.<sup>5</sup> Esto es en parte debido a que la mayoría de catalizadores de paladio descritos hasta la fecha ven su selectividad condicionada por los ligandos y las condiciones de reacción empleadas,<sup>4</sup> mostrando una alta tendencia a promover la formación competitiva de productos de acoplamiento tipo Heck *vía*  $\beta$ -eliminación de la especie intermedia **II** (véase el Esquema 1.3).<sup>4,6</sup>

<sup>4</sup> N. Miyaura, *Synlett* **2009**, 2039-2050 y referencias allí citadas.

<sup>5</sup> Durante la primera década de los años 2000 la onza de rodio llegó a alcanzar un valor en el mercado de hasta 10 veces mayor que la onza de paladio, si bien a día de hoy su precio ronda sólo el +50%. Véanse, por ejemplo: (a) <http://www.metalprices.com>; (b) <http://www.kitco.com>

<sup>6</sup> (a) Para una revisión sobre los procesos de  $\beta$ -eliminación en complejos de paladio, véase: X. Lu, *Top. Catal.* **2005**, 35, 73-86; (b) Para una discusión sobre la competencia entre procesos de adición conjugada y reacciones



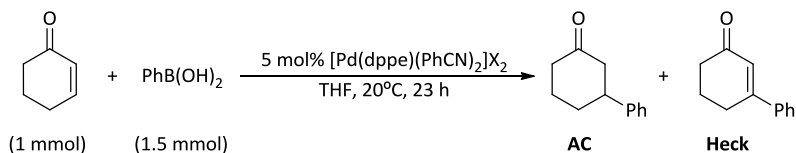
Esquema 1.3: Posibles caminos de reacción para la especie  $\pi$ -oxo-aliilo II: protonólisis vs  $\beta$ -eliminación.

Un ejemplo representativo es el descrito por Miyaura y colaboradores empleando catalizadores de tipo *cis*-[PdL<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>]X<sub>2</sub> (L = monofosfina; L<sub>2</sub> = difosfina).<sup>7a</sup> En su estudio observaron que la fosfina anclada al centro metálico condiciona de manera crítica la actividad del catalizador. Así, mientras que los complejos que contienen la difosfina 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) conducen a buenas conversiones, los complejos con (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINAP) o trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) son completamente inactivos en el proceso. Por otro lado, la identidad de los diferentes contraaniones (X = ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>) presentes en los complejos *cis*-[Pd(dppe)(PhCN)<sub>2</sub>]X<sub>2</sub>, así como la presencia de una base o agua determinan la selectividad de la reacción hacia el producto de adición conjugada (**AC**) vs el producto tipo Heck (véanse los resultados ilustrativos recogidos en la Tabla 1.1).

de tipo Heck en sistemas basados en rodio, véase: G. Zou, Z. Wang, J. Zhu, J. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2438-2439; (c) Para un estudio reciente mediante cálculos DFT de la competencia entre procesos de adición conjugada y reacciones de tipo Heck en sistemas basados tanto en rodio como en paladio, véase: Q. Peng, H. Yan, X. Zhang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7487-7496.

<sup>7</sup> (a) T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768-2770; (b) T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Organometallics* **2004**, *23*, 4317-4324; (c) X. Lu, S. Lin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9651-9653; (d) S. Lin, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7167-7170; (e) T. Yamamoto, M. Iizuka, T. Ohta, Y. Ito, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 198-199; (f) P. He, Y. Lu, G.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 343-346; (g) P. He, Y. Lu, Q.-S. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5283-5288; (h) R. B. Bedford, M. Betham, J. P. H. Charmant, M. F. Haddow, A. G. Orpen, L. T. Pilarski, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Organometallics* **2007**, *26*, 6436-6353; (i) H. Horiguchi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1590-1592; (j) S. Lin, X. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2536-2539; (k) J. A. Jordan-Hore, J. N. Sanderson, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2508-2511; (l) S. E. Walker, J. Boehnke, P. E. Glen, S. Levey, L. Patrick, J. A. Jordan-Hore, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1886-1889.

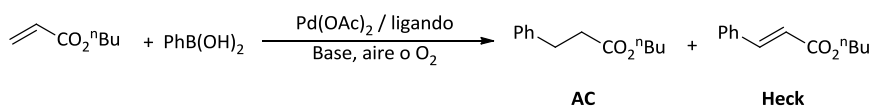
Tabla 1.1: Adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona catalizada por complejos de tipo *cis*-[Pd(dppe)(PhCN)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>X<sub>2</sub>.



Entrada	X	Aditivo (equiv.)	Rdto. (%)	AC/Heck
1	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	52	90:10
2	OTf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	43	96:4
3	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	48	89:11
4	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	59	96:4
5	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	63	95:5
6	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	-	63	> 99:1
7	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> O (33)	87	> 99:1

Otro ejemplo ilustrativo, en cuanto a la modulación de la selectividad se refiere, es la adición del ácido fenilborónico al acrilato de *n*-butilo catalizada por Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de diferentes ligandos y bases.<sup>7i,8</sup> Así, en ausencia de ligando o en presencia de un ligando *N*-dador como la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (dmphen), en disolventes polares (*N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo) y en presencia de base se obtiene de forma mayoritaria el producto tipo Heck (véanse las entradas 1<sup>7i</sup> y 3<sup>8</sup> de la Tabla 1.2). En cambio, si se emplea un fosfito con marcado carácter  $\pi$ -aceptor en condiciones similares se genera el producto de adición conjugada (AC) de manera selectiva (véase la entrada 2<sup>7i</sup> en la Tabla 1.2).

Tabla 1.2: Efecto del ligando en la adición del ácido fenilborónico al acrilato de *n*-butilo catalizada por paladio.



Entrada	Ligando	Base	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto. (AC) (%)	Rdto. (Heck) (%)
1	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	20	48	trazas	59
2	P(OPh) <sub>3</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	80	1	93	trazas
3	dmphen	NMM	MeCN	50	12	0	97

dmphen = 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina; NMM = *N*-metilmorfolina.

Estos dos ejemplos que acabamos de comentar dan una idea de cuán importante es la optimización de las condiciones de reacción, así como de la necesidad de racionalizar y entender los

<sup>8</sup> M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 218-219.

distintos factores que determinan la selectividad del proceso. Con todo ello, en la literatura se recogen un buen número de ejemplos de catalizadores de paladio capaces de promover este tipo de reacciones de adición,<sup>7</sup> incluyendo versiones asimétricas de la misma.<sup>9</sup> Algunos de estos catalizadores se muestran en la Figura 1.1.

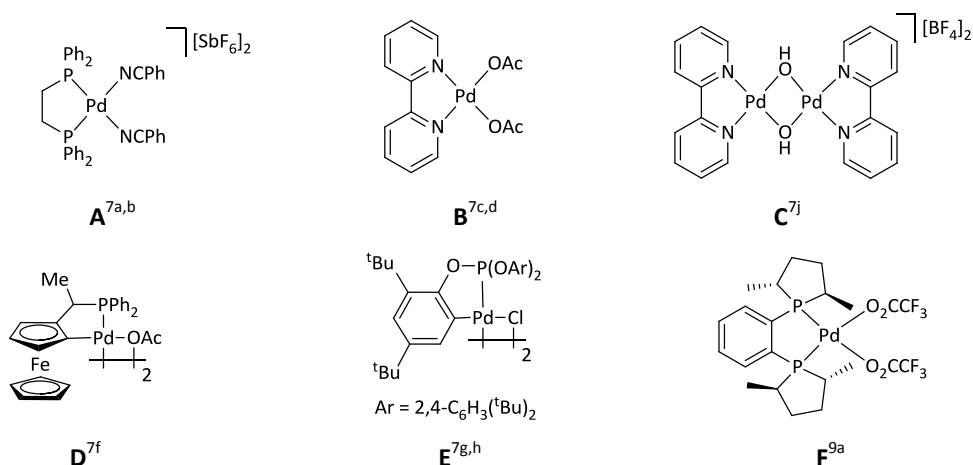
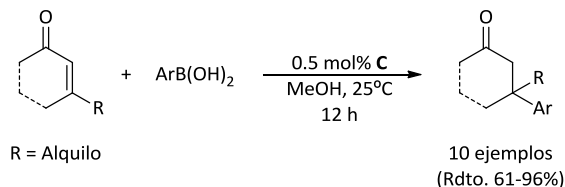


Figura 1.1: Ejemplos seleccionados de catalizadores de paladio activos en reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Entre ellos destaca, por su sencillez estructural y alta selectividad hacia el producto de adición conjugada vs Heck, el complejo *cis*-[Pd(OAc)<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**B**) generado *in situ* por adición del ligando 2,2'-bipiridina al acetato de paladio(II).<sup>7c,d</sup> El derivado dinuclear **C** merece también ser mencionado dada su alta eficiencia en condiciones de reacción suaves en la adición de ácidos arilborónicos a enonas  $\beta,\beta$ -disustituidas, sustratos particularmente conflictivos en estas reacciones (véase el Esquema 1.4).<sup>7j</sup>

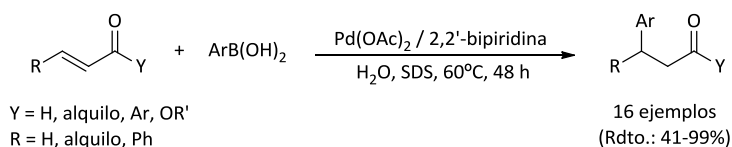
<sup>9</sup> (a) F. Gini, B. Hessen, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5309-5312; (b) T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4007-4010; (c) T. Zhang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3759-3764; (d) Y. Suzuma, S. Hayashi, T. Yamamoto, Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2751-2758; (e) Q. Xu, R. Zhang, T. Zhang, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3935-3937; (f) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902-6905; (g) A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907-6914; (h) J. C. Holder, A. N. Marziale, M. Gatti, B. Mao, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74-77; (i) J. C. Holder, L. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996-15007.



Esquema 1.4: Adición de ácidos arilborónicos a enonas  $\beta,\beta$ -disustituidas catalizada por el complejo dinuclear **C**.

Ambos catalizadores **B** y **C** tienen en común la presencia del ligando 2,2'-bipiridina, que parece jugar un papel clave en la inhibición del proceso competitivo de  $\beta$ -eliminación en el intermedio  $\pi$ -oxo-alilo **II**.<sup>6c,10</sup> Por otro lado, el carácter  $\pi$ -aceptor de la 2,2'-bipiridina hace que se potencie la acidez de Lewis del centro metálico, favoreciendo así las etapas de transmetalación, coordinación  $\pi$  del sustrato y posterior inserción migratoria involucradas en el ciclo catalítico (véase el Esquema 1.2). De hecho, estas especies Pd(II)/bpy son capaces de catalizar también de forma eficiente la adición de ácidos arilborónicos a otros sustratos orgánicos insaturados, tales como nitrilos y aldehídos.<sup>11</sup>

Por otro lado, estudios llevados a cabo por Lu y colaboradores han puesto de manifiesto que, en presencia de surfactantes apropiados (ej. dodecilsulfato sódico (SDS)), el complejo *cis*-[Pd(OAc)<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**B**) también es capaz de catalizar estos procesos de adición conjugada de ácidos arilborónicos a enonas, enales y ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de forma selectiva en medio acuoso (véase el Esquema 1.5).<sup>7d</sup> Cabe mencionar que, al inicio de nuestro trabajo en el campo, éste era el único ejemplo conocido de un sistema catalítico basado en paladio activo en agua.



Esquema 1.5: Adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por el sistema Pd(OAc)<sub>2</sub> / 2,2'-bipiridina en medio acuoso en presencia de SDS.

<sup>10</sup> Para estudios mecanísticos mediante cálculos DFT de este tipo de sistemas, véase: Y. Lan, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4905-4909.

<sup>11</sup> Véanse, por ejemplo: (a) B. Zhao, X. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5987-5990; (b) B. Zhao, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6765-6768; (c) S. Lin, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9757-9760.

Tal y como se ha comentado previamente en la *Introducción General*, uno de los métodos más habituales empleados para la obtención de complejos metálicos solubles en agua es la introducción, en la esfera de coordinación del metal, de uno o varios ligandos que contengan grupos funcionales iónicos, tales como los grupos sulfonato, carboxilato, fosfonato, fosfonio, amonio, etc., o, alternativamente, ligandos neutros funcionalizados con grupos capaces de generar interacciones por puentes de hidrógeno con el agua, tales como los alcoholes, las aminas o los éteres.<sup>12</sup> En el caso particular del ligando 2,2'-bipiridina se conocen un buen número de derivados sustituidos con grupos funcionales hidrófilos, si bien su aplicación como ligandos hidrosolubles en catálisis ha sido relativamente poco estudiada.<sup>13</sup> Los grupos funcionales tradicionalmente empleados para tales fines han sido grupos aniónicos o ácidos (-SO<sub>3</sub>Na, -CO<sub>2</sub>K, -CO<sub>2</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>). Ejemplos representativos son los ligandos **G-I** recogidos en la Figura 1.2, que han sido estudiados en diferentes reacciones catalíticas promovidas por paladio en medio acuoso.<sup>12c</sup>

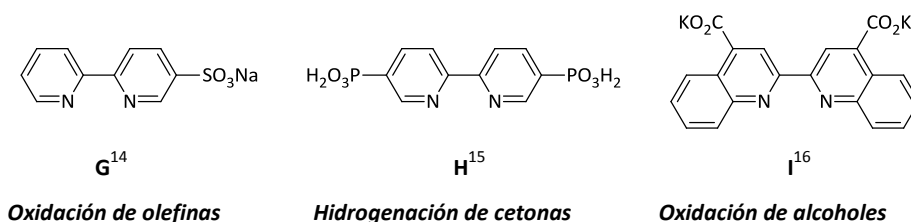


Figura 1.2: Estructura molecular de algunas 2,2'-bipiridinas hidrosolubles.

En este contexto, cabe destacar también el interés creciente que ha suscitado en los últimos años la utilización de las dihidroxi-2,2'-bipiridinas como ligandos capaces de inducir o incrementar la solubilidad en agua de catalizadores metálicos (véase la Figura 1.3).<sup>17</sup> Estos ligandos

<sup>12</sup> Véanse, por ejemplo: (a) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1524-1544; (b) N. Pinault, D. W. Bruce, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 1-25; (c) K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.

<sup>13</sup> Véanse, por ejemplo: (a) E. D. McKenzie, *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *6*, 187-216; (b) E. C. Constable, P. J. Steel, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *93*, 205-223; (c) C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590; (d) G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129; (e) N. C. Fletcher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1831-1842; (f) G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Holder, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 235-254.

<sup>14</sup> G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1998**, 2359-2360.

<sup>15</sup> V. Pénicaud, C. Mailet, P. Janvier, M. Pipelier, B. Bujoli, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1745-1748.

<sup>16</sup> B. P. Buffin, J. P. Clarkson, N. L. Belitz, A. Kundu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *225*, 111-116.

<sup>17</sup> Véanse, por ejemplo: (a) Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, H. Sugihara, H. Arakawa, K. Kasuga, *Organometallics* **2004**, *23*, 1480-1483; (b) Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, H. Sugihara, K. Kasuga,

son además capaces de establecer interacciones por puentes de hidrógeno con los sustratos en las proximidades del centro metálico, potenciando así la actividad catalítica de sus complejos (catálisis bifuncional metal-ligando).

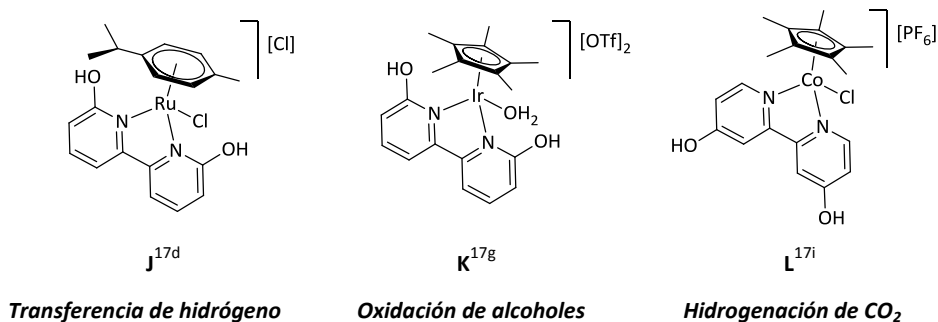


Figura 1.3: Algunos ejemplos representativos de complejos organometálicos que contienen dihidroxi-2,2'-bipiridinas en su estructura y muestran actividad catalítica en medio acuoso.

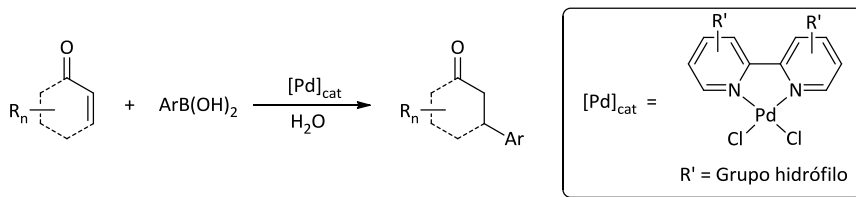
### Objetivos:

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, nos hemos planteado como objetivo el diseño de complejos hidrosolubles de paladio(II) con ligandos 2,2'-bipiridina funcionalizados con grupos hidrófilos, que puedan actuar como catalizadores en procesos de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso sin necesidad de emplear surfactantes (véase el Esquema 1.6).

Es de esperar además, que la eficiencia y selectividad de los mismos, así como su capacidad para ser reciclados, venga condicionada por la naturaleza electrónica y posición de estos sustituyentes en el esqueleto bipiridínico, por lo que un estudio sistemático de este tipo de complejos podría aportar información muy valiosa sobre el proceso catalítico objeto de estudio.

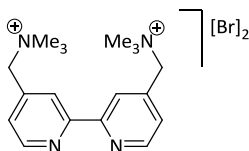
*Organometallics* **2007**, *26*, 702-712; (c) Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, S. Miyazawa, H. Sugihara, T. Hirose, K. Kasuga, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11076-11081; (d) I. Nieto, M. S. Livings, J. B. Sacci III, L. E. Reuther, M. Zeller, E. T. Papish, *Organometallics* **2011**, *30*, 6339-6342; (e) C. M. Conifer, R. A. Taylor, D. J. Law, G. J. Sunley, A. J. P. White, G. J. P. Britovsek, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1031-1033; (f) C. M. Conifer, D. J. Law, G. J. Sunley, A. Haynes, J. R. Wells, A. J. P. White, G. J. P. Britovsek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3511-3522; (g) R. Kawahara, K.-I. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643-3646; (h) D. Hong, M. Murakami, Y. Yamada, S. Fukuzumi, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 5708-5716; (i) Y. M. Badiei, W.-H. Wang, J. F. Hull, D. J. Szalda, J. T. Muckerman, Y. Himeda, E. Fujita, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12576-12586; (j) P. Qu, C. Sun, J. Ma, F. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 447-459.





Esquema 1.6: Estructura genérica de los complejos de paladio(II) objeto de estudio y su aplicación en procesos de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso.

En este punto, debemos hacer notar que, durante el trascurso de nuestro trabajo, apareció una publicación describiendo un sistema catalítico compuesto por  $[\text{PdCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  y el ligando hidrosoluble bromuro de 4,4'-bis(trimetilamonioetil)-2,2'-bipiridina<sup>18</sup> (véase la Figura 1.4) en este tipo de procesos de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso en ausencia de surfactantes.<sup>18c</sup> La actividad catalítica de dicho sistema se comenta en detalle en el apartado *Resultados y Discusión* de este *Capítulo 1*.



**Bromuro de 4,4'-bis(trimetilamonioetil)-2,2'-bipiridina**

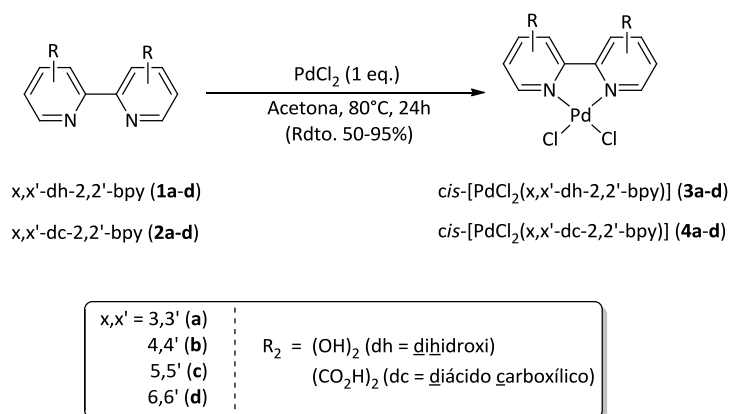
Figura 1.4: Estructura molecular de la 2,2'-bipiridina catiónica soluble en agua empleada por Tsai y colaboradores en numerosos procesos catalíticos promovidos por metales de transición.

<sup>18</sup> El sistema  $[\text{PdCl}_2(\text{NH}_3)_2]/4,4'$ -bis(trimetilamonioetil)-2,2'-bipiridina ha sido utilizado en reiteradas ocasiones por el grupo del Dr. F.-Y. Tsai en diferentes reacciones catalíticas en medio acuoso. Algunos ejemplos seleccionados son: (a) W.-Y. Wu, S.-N. Chen, F.-Y. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9267-9270; (b) S.-N. Chen, W.-Y. Wu, F.-Y. Tsai, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8164-8168; (c) S.-H. Huang, T.-M. Wu, F.-Y. Tsai, *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 619-624; (d) S.-H. Huang, J.-R. Chen, F.-Y. Tsai, *Molecules* **2010**, *15*, 315-330; (e) S.-W. Tsai, S.-H. Huang, H.-S. Lee, F.-Y. Tsai, *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 769-772.

## 1.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.2.1. Síntesis de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)].

La estrategia que hemos seguido para facilitar que los complejos Pd(II)-bpy se disuelvan en agua ha sido la introducción, en los anillos del ligando 2,2'-bipiridina, de una serie grupos funcionales con marcado carácter hidrófilo. Para la preparación de dichos ligandos se han seguido rutas sintéticas descritas previamente en la bibliografía. En particular, nos hemos centrado en el empleo de ligandos bipiridina simétricos disustituídos con grupos alcohol **1a-d**<sup>19</sup> y ácido carboxílico **2a-d**,<sup>20</sup> con la esperanza de ayudar a la solubilidad de los complejos mediante la interacción por puentes de hidrógeno con el agua, propiedad además modulable en función del pH del medio.



Esquema 1.7: Síntesis general de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>( $x,x'$ -R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**3-4a-d**).

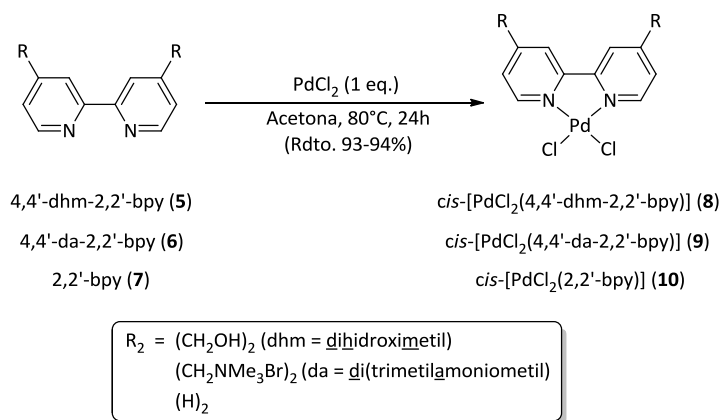
Tal y como se muestra en el Esquema 1.7, el tratamiento de PdCl<sub>2</sub> con 1 equivalente del ligando 2,2'-bipiridina correspondiente **1-2a-d**, a reflujo de acetona durante 24 h, conduce a la formación selectiva de los complejos mononucleares *cis*-[PdCl<sub>2</sub>( $x,x'$ -R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**3-4a-d**). Estas especies de 16 electrones han sido aisladas como sólidos amarillos o marrones, estables al aire y la

<sup>19</sup> (a) E. V. Dehmlow, A. Slegers, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 953-959; (b) C. Naumann, H. Langhals, *Synthesis* **1990**, 279-281; (c) Y. Fukuda, S. Seto, H. Furuta, H. Ebisu, Y. Oomori, S. Terashima, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1396-1406; (d) Y.-R. Hong, C. B. Gorman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9019-9025.

<sup>20</sup> (a) B. K. Kanungo, M. Baral, S. Bhattacharya, Y. Sahoo, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3159-3167; (b) O. Schwarz, D. van Loyen, S. Jockusch, N. J. Turro, H. Dürr, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *132*, 91-98; (c) N. A. Uhlich, P. Sommer, C. Bühr, S. Schürch, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2009**, 6237-6239; (d) V.-M. Mukkala, M. Kwiatkowski, J. Kankare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 893-899.

humedad. Además, son insolubles en acetona, precipitando directamente en el medio de reacción, lo que permite su aislamiento (50-95%) por simple decantación del disolvente. De forma alternativa, estos complejos se pueden preparar con rendimientos similares empleando el precursor metálico *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(COD)], vía desplazamiento del ligando 1,5-ciclooctadieno (COD). Cabe mencionar en este punto que la síntesis de los compuestos **4a-c** ha sido previamente descrita en la literatura.<sup>21</sup>

De cara a los estudios catalíticos que serán discutidos más adelante, y con fines meramente comparativos, también hemos sintetizado los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**), *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**) y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**) por tratamiento de PdCl<sub>2</sub> con 1 equivalente de la 4,4'-bis(hidroxiometil)-2,2'-bipiridina (**5**),<sup>22</sup> el bromuro de 4,4'-bis(trimetilamonioetil)-2,2'-bipiridina (**6**)<sup>18</sup> y la 2,2'-bipiridina (**7**), respectivamente, en acetona a reflujo (véase el Esquema 1.8). Al igual que los complejos **3-4a-d**, los derivados **8-10** también precipitan en el medio de reacción, lo que facilita nuevamente su aislamiento por decantación o filtración. El complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**) ha sido descrito con anterioridad en la bibliografía,<sup>23</sup> a diferencia de los compuestos **8** y **9**. Como se ha comentado con anterioridad, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**) ha sido aplicado como catalizador en diferentes transformaciones,<sup>18</sup> si bien siempre se ha generado *in situ* por tratamiento de [PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] con el ligando **6**, no recogiéndose en la literatura caracterización alguna del mismo.



Esquema 1.8: Síntesis de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**8-10**).

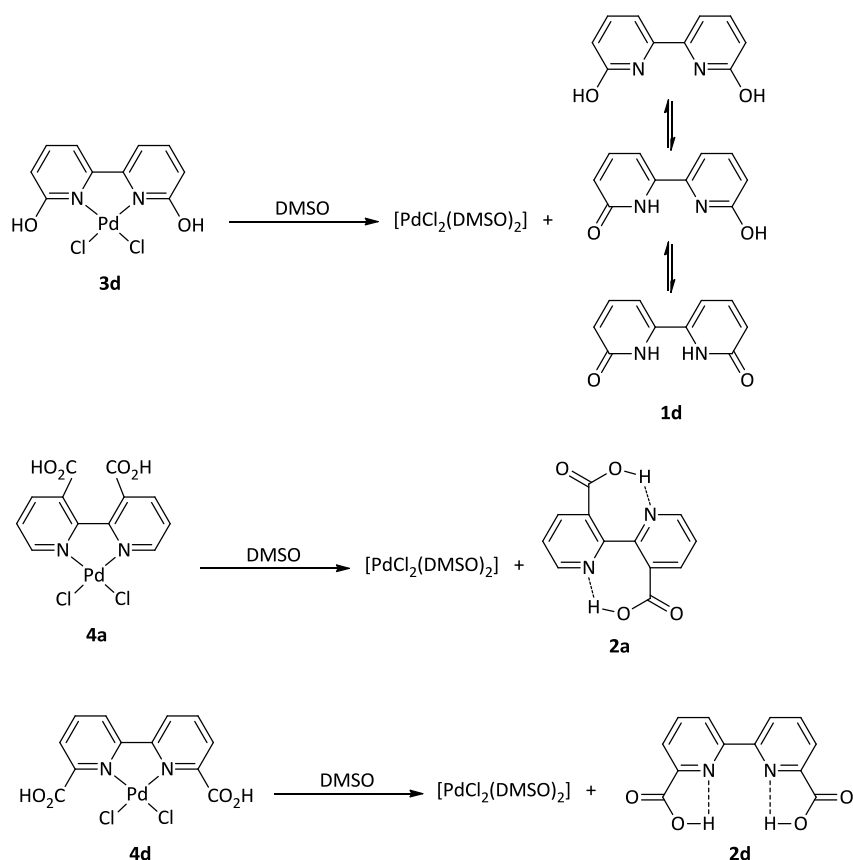
<sup>21</sup> (a) X. Liu, E.-J. Gao, M.-C. Cheng, Y.-G. Sun, *Chinese J. Struct. Chem.* **2006**, *25*, 477-480; (b) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenraad, G. Verspui, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 497-505; (c) T. Osako, Y. Uozumi, *Heterocycles*, **2010**, *80*, 505-514.

<sup>22</sup> D. Miyoshi, H. Karimata, Z.-M. Wang, K. Koumoto, N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5919-5925.

<sup>23</sup> Véase, por ejemplo: P. Wehman, G. C. Dol, E. R. Moorman, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Organometallics* **1994**, *13*, 4856-4869.

### 1.2.2. Caracterización de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)].

Los complejos **3-4a-d** y **8-10** son sólidos estables al aire e insolubles en los disolventes orgánicos más comunes. De hecho, tan sólo se disuelven en disolventes muy polares, tales como el DMSO y el DMF (la solubilidad en agua de estos derivados se discute en detalle en el apartado 1.2.2.1). El complejo **3a** es una excepción ya que se disuelve parcialmente en metanol, diclorometano e incluso en acetona, aunque también precipita durante su síntesis tras evaporación parcial del disolvente.



Esquema 1.9: Procesos de descomposición de los complejos **3d**, **4a** y **4d** en DMSO.

La caracterización de los nuevos complejos **3a-d**, **4d**, **8** y **9** se ha llevado a cabo empleando las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales (análisis elemental, RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, e IR), avalando los datos obtenidos la estructura propuesta para los mismos (véase la *Parte Experimental*). Dada la baja solubilidad de estos derivados, sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} han sido

registrados de manera rutinaria empleando DMSO- $d_6$  como disolvente, observándose en algunos casos procesos de descomposición derivados de la sustitución del ligando bipyridina por moléculas de DMSO (véase el Esquema 1.9).

En particular, los compuestos **3d** y **4d** se descomponen rápidamente en DMSO impidiendo así su caracterización por RMN empleando DMSO- $d_6$  como disolvente. Afortunadamente, el compuesto **3d** es parcialmente soluble en  $CD_3NO_2$  y se ha podido obtener su espectro de RMN de  $^1H$  en dicho disolvente. La insolubilidad mostrada por **4d** en otros disolventes deuterados clásicos ha impedido su caracterización mediante RMN. No obstante, su análisis elemental y su espectro de IR parecen corroborar la estructura propuesta. En el caso del derivado **4a**, el desplazamiento del ácido 2,2'-bipiridil-3,3'-dicarboxílico (**2a**) por DMSO es un proceso mucho más lento, lo que nos ha permitido medir el espectro de RMN de  $^1H$  de dicho derivado en DMSO- $d_6$ . La labilidad del ligando **1d** puede estar asociada a la existencia de formas tautoméricas de tipo amida,<sup>24</sup> mientras que en el caso de los ligandos **2a** y **2d**, la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares puede ser la causa de la estabilización del ligando libre frente al coordinado.

Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$  obtenidos para todos estos derivados ponen claramente de manifiesto la equivalencia química y magnética de los protones y carbonos de ambos anillos piridínicos, lo que era de esperar si tenemos en cuenta que los complejos de Pd(II), al igual que los de otros iones metálicos de configuración  $d^8$ , suelen formar especies plano-cuadradas. Así, en los espectros de RMN de  $^1H$  se observan sólo tres señales, y en los de  $^{13}C\{^1H\}$  cinco resonancias singlete (simetría  $C_{2v}$ ) para las unidades bipyridina. En los espectros también aparecen las señales correspondientes a los grupos funcionales OH,  $CO_2H$ ,  $CH_2OH$  y  $CH_2NMe_3^+$ , que al igual que los protones y carbonos del esqueleto bipyridínico también son equivalentes. Por otro lado, se ha observado en todos los casos una variación notable de los desplazamientos químicos de los protones del ligando tras su coordinación al centro metálico, siendo ésta particularmente marcada en las señales de los protones 6,6' del esqueleto bipyridínico dada la proximidad de éstos a los átomos de nitrógeno (véase por ejemplo el caso del complejo **3a**, Figura 1.5).<sup>25</sup>

---

<sup>24</sup> V. Barone, C. Adamo, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *241*, 1-6.

<sup>25</sup> (a) W.-Z. Shen, G. Trötscher-Kaus, B. Lippert, *Dalton Trans.* **2009**, 8203-8214; (b) M. C. Carrión, M. Ruiz-Castañeda, G. Espino, C. Aliende, L. Santos, A. M. Rodríguez, B. R. Manzano, F. A. Jalón, A. Lledós, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1040-1053.

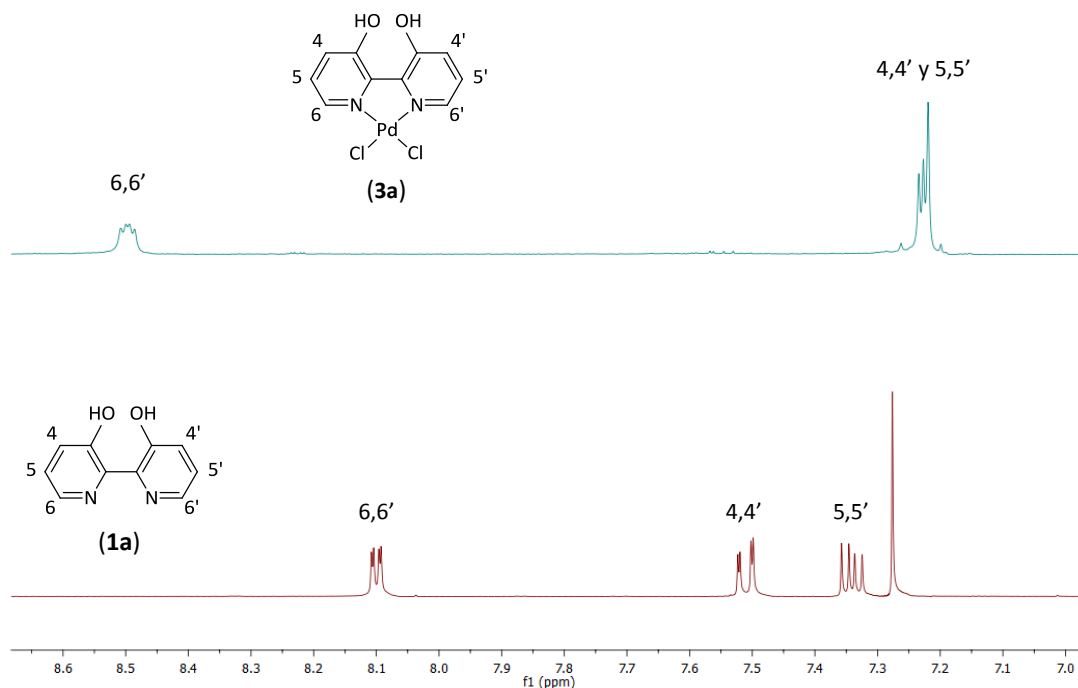


Figura 1.5: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-*dh*-2,2'-*bpy*)] (**3a**) y del ligando libre 3,3'-*dh*-2,2'-*bpy* (**1a**) en DMSO-*d*<sub>6</sub> y CDCl<sub>3</sub>, respectivamente.

En lo que respecta a sus espectros de infrarrojo (IR), el aspecto más significativo es que los complejos **3-4a-d** y **8** muestran bandas anchas de absorción en el rango 3500-3000 cm<sup>-1</sup> correspondientes a las vibraciones de tensión del grupo funcional OH, si bien en el caso del complejo **3d** dicha señal es significativamente más estrecha e intensa, apareciendo a 2967 cm<sup>-1</sup>. Este hecho puede ser debido a la interacción de enlace de hidrógeno que establece el grupo OH con el ligando cloruro en estado sólido (confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal; véase más adelante). Por su parte, en el espectro del complejo **4d** se observa una absorción de fuerte intensidad correspondiente a la vibración de tensión del grupo C=O a 1748 cm<sup>-1</sup>. Este valor es coherente con los descritos previamente para sus isómeros **4a-c**.<sup>21</sup>

#### 1.2.2.1. Solubilidad en agua de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(*x,x'*-R<sub>2</sub>-2,2'-*bpy*)].

Dado que el objetivo final de nuestro trabajo es la utilización de estos complejos como catalizadores para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados en medio acuoso, un aspecto interesante a estudiar es la solubilidad de los mismos en agua. En este sentido, como puede observarse en la Tabla 1.3, exceptuando el complejo iónico *cis*-

[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**) derivado del dibromuro de la 4,4'-bis(trimetilamoniometil)-2,2'-bipiridina (**6**),<sup>18</sup> el resto de complejos sintetizados presenta, a temperatura ambiente, una solubilidad baja o nula en agua a pH neutro.

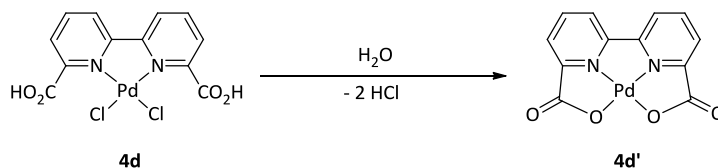
Tabla 1.3: Solubilidad de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(*x,x'*-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**3-4a-d**, **8** y **9**) en agua a 20°C.<sup>a</sup>

	Solubilidad (mg/mL)		
	pH 7 <sup>b</sup>	pH 10	pH 14
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> )	0.5	1	1
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3b</b> )	0	1	10
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (5,5'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3c</b> )	0	0.5	5
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (6,6'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3d</b> )	0	0.5	10
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4a</b> )	2	10	50
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4b</b> )	5	10	50
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (5,5'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4c</b> )	2	8	25
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (6,6'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4d</b> )	0	0	4
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dhm-2,2'-bpy)] ( <b>8</b> )	0	0	5
<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-da-2,2'-bpy)] ( <b>9</b> )	10	10	10

<sup>a</sup> Solubilidades medidas empleando disoluciones reguladoras de pH del tampón fosfato (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)/KOH. <sup>b</sup> La solubilidad de los complejos **3-4a-d**, **8** y **9** empleando la disolución reguladora a pH 7 es similar a la hallada empleando agua destilada.

No obstante, todos acaban por disolverse en agua a pH básico, como consecuencia de la desprotonación de las funciones alcohol o ácido carboxílico presentes en los mismos. En estas condiciones, los complejos **4a-c**, funcionalizados con grupos -CO<sub>2</sub>H, presentan una mayor solubilidad en agua que las especies **3a-d** derivadas de las dihidroxi-2,2'-bipiridinas. Cabe mencionar que el complejo **4d** apenas muestra solubilidad en agua. Este hecho podría estar relacionado con la formación de un complejo quelato vía disociación de los ligandos cloruro en agua y posterior coordinación de los grupos carboxilato (véase el Esquema 1.10). El complejo *cis*-[Pd( $\kappa^4$ -(*N,N,O,O*)-6,6'-dc-2,2'-bpy)] (**4d'**) sería insoluble y estable en medio acuoso. Además, el complejo **4d** ha mostrado ser totalmente inactivo en la reacción catalítica que trataremos más adelante, avalando la formación de una especie de estas características (véase el apartado 1.2.3.1).<sup>26</sup>

<sup>26</sup> Este tipo de coordinación cuenta con precedentes bibliográficos. Véase, por ejemplo: R. Staehle, L. Tong, L. Wang, L. Duan, A. Fischer, M. S. G. Ahlquist, L. Sun, S. Rau, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1307-1319 y referencias allí citadas.



Esquema 1.10: Formación plausible del complejo quelato  $cis-[Pd(\kappa^4-(N,N,O,O)-6,6'-dc-2,2'-bpy)]$  (**4d'**).

En lo que respecta al compuesto  $cis-[PdCl_2(4,4'-dhm-2,2'-bpy)]$  (**8**), éste tan sólo es soluble a pH muy básico (pH 14). Todas estas observaciones son coherentes con la diferente acidez de las funciones  $-CO_2H$ ,  $-OH$  y  $-CH_2OH$  presentes en los anillos del ligando 2,2'-bipiridina (a modo ilustrativo en la Figura 1.6 se muestran los valores de pKa para dichas funciones en las correspondientes piridinas sustituidas).<sup>27</sup>

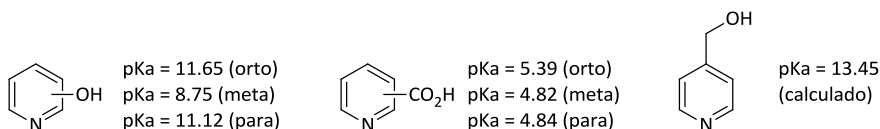


Figura 1.6: Valores de pKa de varias piridinas monosustituidas (referidos al protón del grupo OH y medidos en agua a 25°C).

### 1.2.2.2. Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos $cis-[PdCl_2(x,x'-dh-2,2'-bpy)]$ (**3a-d**), $cis-[PdCl_2(4,4'-dc-2,2'-bpy)]$ (**4b**) y $cis-[PdCl_2(4,4'-dhm-2,2'-bpy)]$ (**8**).

El diseño de estructuras supramoleculares es uno de los retos fundamentales de la química.<sup>28</sup> Entre las estrategias comúnmente empleadas para construir redes tridimensionales a partir de complejos metálicos, encontramos que, además de por enlaces de coordinación,<sup>29</sup> existe

<sup>27</sup> (a) D. R. Lide, en *Handbook of Chemistry and Physics, 85th Ed.*; CRC Press: Boca Raton, **2004**; (b) El valor de pKa de la 4-hidroximetilpiridina ha sido calculado empleando el *Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software v11.02* (© 1999-2010 ACD/Labs).

<sup>28</sup> Véanse, por ejemplo: (a) F. Vögtle, en *Supramolecular Chemistry: An Introduction*; John Wiley & Sons, New York, **1993**; (b) H. Dodziuk, en *Introduction to Supramolecular Chemistry*; Kluwer Academic Publishers, New York, **2002**; (c) J.D. Dunitz, *Chem. Commun.* **2003**, 545-548; (d) K. Ariga, T. Kunitake, en *Supramolecular Chemistry: Fundamentals and Applications*; Springer-Verlag, Heidelberg, **2006**; (e) J.W. Steed, D.R. Turner, K. Wallace, en *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons, Chichester, **2007**; (f) G.R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8342-8356.

<sup>29</sup> Véanse, por ejemplo: (a) M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 417-425; (b) S. Leininger, B. Olenyuk, P.J. Stand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 853-908; (c) B.J. Holladay, C.A. Mirkin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2022-2043; (d) P.H. Dinolfo, J.T. Hupp, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 3113-3125; (e) N.R. Champness, *Dalton Trans.* **2006**, 877-880; (f) E.C. Constable, en *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Ed.: J.W. Steed, P.A. Gale; Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, vol. 6, pp. 3073-3086.



una alternativa que hace uso de los enlaces de hidrógeno intermoleculares.<sup>30</sup> Este hecho nos animó a analizar mediante estudios cristalográficos la estructura tridimensional en estado sólido que adoptan los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-dh-2,2'-bpy)] (**3a-d**), *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (**4b**) y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**), ya que la presencia de grupos OH (dadores de hidrógeno) y Pd-Cl (aceptores de hidrógeno)<sup>31</sup> junto con la geometría plano-cuadrada de los mismos, podría generar redes 3D sostenidas por puentes de hidrógeno.

Obviamente, nuestro interés por el estudio de los complejos **3a-d**, **4b** y **8** mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal viene también motivado por la determinación inequívoca de la estructura molecular de los mismos. Los datos técnicos referentes a las características de los cristales obtenidos y la toma de datos se encuentran recogidos en la *Parte Experimental* de este *Capítulo 1*. En la Figura 1.7 se recogen las vistas ORTEP de las estructuras obtenidas y en la Tabla 1.4 los parámetros geométricos más significativos de las mismas (véanse las pp. 30-31).<sup>32</sup>

Para la cristalización de los complejos **3a-d** se ha escogido la *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente de cristalización ya que todos ellos muestran una buena estabilidad en el mismo. Exceptuando el caso del complejo **3d**, los complejos **3a-c** se ordenan en el cristal junto con moléculas de este disolvente en proporciones variables (véase la *Parte Experimental*). En todos los casos, la geometría en torno al átomo de paladio es plano-cuadrada, observándose una desviación máxima con respecto al plano principal PdCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> de 0.0869(33) Å para el átomo N(1) del complejo **3d**. Los ángulos de enlace alrededor del centro metálico oscilan entre los 80.2(2)° y los 98.49(12)°, disponiéndose los átomos de Cl en posición relativa mutuamente *cis*. Estos valores, junto con las distancias Pd-Cl y Pd-N están en consonancia con los anteriormente descritos para el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**).<sup>33</sup> El esqueleto de la 2,2'-bipiridina se encuentra también cercano a la planaridad, encontrándose girados entre sí los anillos piridínicos de cada ligando tan sólo 3.75° (**3a**),

---

<sup>30</sup> Véanse, por ejemplo: (a) D. Braga, F. Grepioni, G.R. Desiraju, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *548*, 33-43; (b) D. Braga, F. Grepioni, G.R. Desiraju, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1375-1406; (c) G.R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3745-3751; (d) C.B. Aakeröy, A.M. Beatty, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 409-421; (e) A.M. Beatty, *CrystEngComm*, **2001**, *3*, 243-255; (f) A.M. Beatty, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 131-143; (g) L. Brammer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 476-489.

<sup>31</sup> Los átomos de cloro unidos a metales se comportan como buenos aceptores de enlaces de hidrógeno: G. Aullón, D. Bellamy, L. Brammer, E.A. Bruton, A.G. Orpen, *Chem. Commun.* **1998**, *11*, 653-654.

<sup>32</sup> Para los complejos **3a** y **3b** solamente mostramos la vista y los parámetros estructurales de una de las dos moléculas independientes presentes en la unidad asimétrica.

<sup>33</sup> A.J. Canty, B.W. Skelton, P.R. Traill, A.H. White, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 417-422.

4.02° (**3b**), 0.57° (**3c**) y 6.52° (**3d**), valores que son comparables al descrito para el complejo modelo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**) (2.98°).

Por otro lado, en la estructura del complejo **3a** se observa que los dos grupos OH interaccionan entre sí a través de un enlace de hidrógeno intramolecular (véase la Figura 1.7).<sup>34,35</sup> De acuerdo con la clasificación de Jeffrey, las distancias y ángulos del puente O(2)-H...O(1) (O(2)-H = 0.899 Å, H-O(1) = 1.571 Å, O(2)-O(1) = 2.417 Å y O(2)-H-O(1) = 155.17°) indican que el enlace de hidrógeno formado es de intensidad moderada.<sup>36</sup> Por otro lado, en la estructura del complejo **3d** se observa la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares, de intensidad también moderada, entre los grupos alcohol y los ligandos cloruro unidos al centro metálico (véase la Figura 1.7) (O(1)-H = 0.820 Å, H-Cl(1) = 2.064 Å, O(1)-Cl(1) = 2.856 Å y O(1)-H-Cl(1) = 162.11°; O(2)-H = 0.820 Å, H-Cl(2) = 2.064 Å, O(2)-Cl(2) = 2.861 Å y O(2)-H-Cl(2) = 164.27°).

En este punto nos gustaría resaltar que, a día de hoy, existen muy pocos ejemplos de complejos metálicos caracterizados por difracción de rayos de monocristal que contengan los ligandos dihidroxibipiridina **1a-d**.<sup>34,37</sup>

<sup>34</sup> Hasta donde sabemos, tan sólo existe un ejemplo de un complejo metálico con el ligando 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**) coordinado que haya sido caracterizado por difracción de rayos-X de monocristal: [RuCl(η<sup>6</sup>-Ind)(3,3'-dh-2,2'-bpy)](PF<sub>6</sub>) (Ind = indeno); T. Bugarcic, A. Habtemariam, J. Stepankova, P. Heringova, J. Kasparkova, R.J. Deeth, D.J. Johnstone, A. Prescimone, A. Parkin, S. Parsons, V. Brabec, P.J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11470-11486.

<sup>35</sup> Generalmente, los complejos que contienen el ligando 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**), suelen sufrir la desprotonación espontánea de uno de los dos grupos OH. Esto conduce a la formación de un enlace de hidrógeno O-H...O mucho más fuerte y en consecuencia, a un anillo de siete miembros mucho más estable. Véanse, por ejemplo la ref. 34 y: (a) A.M.W.C. Thompson, J.C. Jeffery, D.J. Liard, M.D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 879-884; (b) M.S. Stephenson, M.J. Hardie, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 496-502; (c) H. Li, C. Hou, J.-M. Shi, S.-G. Zhang, *J. Coord. Chem.* **2008**, *61*, 3501-3507; (d) C. Hou, J.-M. Shi, Y.-M. Sun, W. Shi, P. Cheng, *Dalton Trans.* **2008**, 5970-5976.

<sup>36</sup> (a) G.A. Jeffrey, en *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press, Oxford, **1997**; (b) T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76.

<sup>37</sup> Una búsqueda en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD) revela que no existen estructuras que contengan el ligando 5,5'-dh-2,2'-bpy (**1c**) y tan sólo 3 y 4 ejemplos con la 4,4'-dh-2,2'-bpy (**1b**) y la 6,6'-dh-2,2'-bpy (**1d**), respectivamente. Para 4,4'-dh-2,2'-bpy (**1b**) véanse las referencias 17b y (a) M.D. Stephenson, T.J. Prior, M.J. Hardie, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 643-653; (b) S. Klein, W.G. Dougherty, W.S. Kassel, T.J. Dudley, J.J. Paul, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2754-2763. Para 6,6'-dh-2,2'-bpy (**1d**) véanse las referencias 17d, 17e, 17i y (c) K. T. Hufziger, F. S. Thowfeik, D. J. Charboneau, I. Nieto, W. G. Dougherty, W. S. Kassel, T. J. Dudley, E. J. Merino, E. T. Papish, J. J. Paul, *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *130*, 103-111.

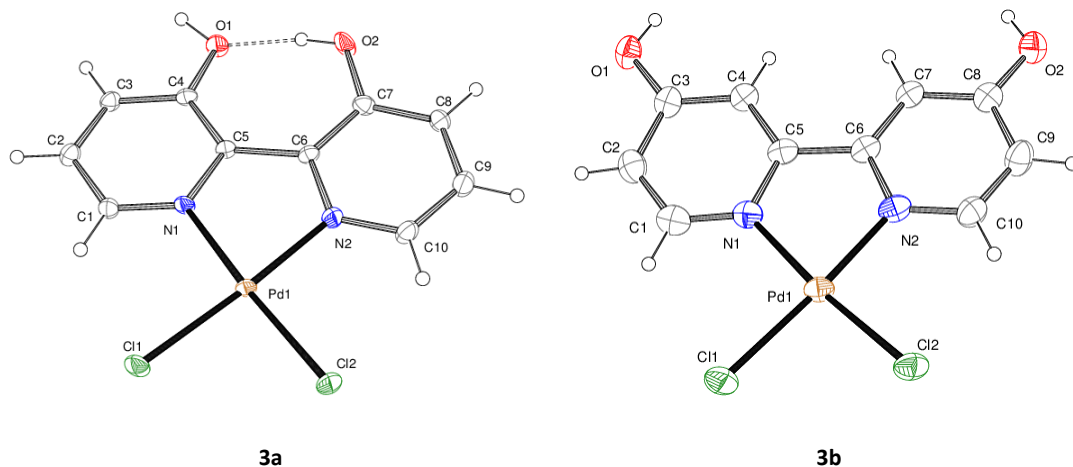
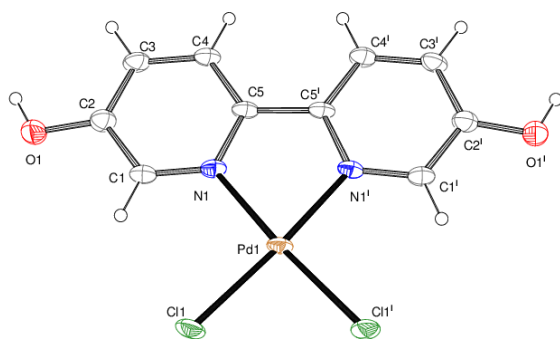
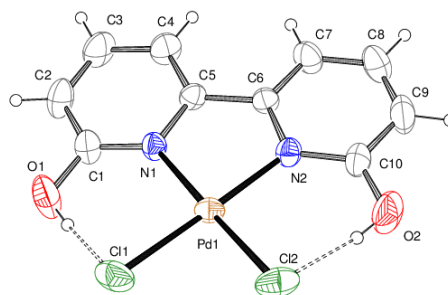


Figura 1.7: Vistas tipo ORTEP de las estructuras moleculares de los complejos **3a-d**. Los elipsoides térmicos

Tabla 1.4: Distancias (Å), ángulos de enlace (°) y desviaciones con respecto al plano principal PdCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en los

	<b>3a</b>	<b>3b</b>
<i>Distancias de enlace</i>		
Pd(1)-Cl(1)	2.304(3)	2.303(2)
Pd(1)-Cl(2)	2.304(3)	2.298(2)
Pd(1)-N(1)	2.007(11)	2.051(5)
Pd(1)-N(2)	2.015(12)	1.995(5)
C-O(1)	1.334(17)	1.327(7)
C-O(2)	1.344(17)	1.318(7)
<i>Ángulos de enlace</i>		
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	88.15(12)	90.51(9)
Cl(1)-Pd(1)-N(1)	95.7(3)	94.43(14)
Cl(1)-Pd(1)-N(2)	176.1(3)	174.51(15)
Cl(2)-Pd(1)-N(1)	176.1(3)	173.90(15)
Cl(2)-Pd(1)-N(2)	95.7(3)	94.72(15)
N(1)-Pd(1)-N(2)	80.4(4)	80.46(19)
<i>Desviaciones con respecto al plano principal PdCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub></i>		
Pd(1)	-0.0009(1)	0.0140(1)
Cl(1)	-0.0057(1)	0.0415(1)
Cl(2)	0.0061(1)	-0.0491(1)
N(1)	0.0076(1)	-0.0599(1)
N(2)	0.0061(1)	0.0534(1)

<sup>a</sup> Datos tomados de la referencia 33. <sup>b</sup> Pd(1)-Cl(1'). <sup>c</sup> Pd(1)-N(1'). <sup>d</sup> C(2')-O(1'). <sup>e</sup> Cl(1)-Pd(1)-Cl(1').


**3c**

**3d**

están representados con una probabilidad del 30%.

complejos **3a-d** y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**).

<b>3c</b>	<b>3d</b>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2,2'-bpy)] <sup>a</sup> ( <b>10</b> )
2.2914(13)	2.3062(14)	2.317(3)
2.2914(13) <sup>b</sup>	2.3082(14)	2.277(3)
2.026(4)	2.058(4)	2.03(1)
2.026(4) <sup>c</sup>	2.054(4)	2.03(1)
1.348(8)	1.317(6)	
1.348(8) <sup>d</sup>	1.306(7)	
89.19(7) <sup>e</sup>	82.60(7)	89.9(1)
95.33(13)	98.23(11)	95.3(3)
175.40(13) <sup>f</sup>	178.67(11)	175.0(3)
175.40(13) <sup>g</sup>	177.08(11)	174.5(3)
95.33(13) <sup>h</sup>	98.49(12)	94.4(4)
80.2(2) <sup>i</sup>	80.65(15)	80.5(4)
0.0000(1)	0.0014(3)	0.0034(1)
-0.0130(1)	-0.0035(14)	-0.0390(1)
0.0130(1) <sup>j</sup>	-0.0122(13)	0.0380(1)
0.0160(1)	-0.0869(33)	-0.0488(1)
-0.0160(1) <sup>k</sup>	-0.0211(33)	-0.0464(1)

<sup>j</sup> Cl(1)-Pd(1)-N(1'). <sup>g</sup> Cl(1')-Pd(1)-N(1). <sup>h</sup> Cl(1')-Pd(1)-N(1'). <sup>i</sup> N(1)-Pd(1)-N(1'). <sup>j</sup> Desv. Cl(1'). <sup>k</sup> Desv. N(1').

Centrándonos ya en la ordenación tridimensional que los complejos **3a-d** adoptan en la red cristalina, hemos encontrado que, de manera contraria a nuestras expectativas iniciales, las interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno no se producen entre el grupo OH (dador de H) y el ligando cloruro (aceptor de H) en ningún caso. Por el contrario, en las redes predominan las interacciones que se establecen entre unidades  $Csp^2$ -H (dador) de los anillos piridínicos y los ligandos cloruro (aceptor), las formadas entre los grupos OH pertenecientes a moléculas diferentes, o las que se establecen entre unidades OH y el grupo carbonilo de las moléculas de DMF presentes en la red.

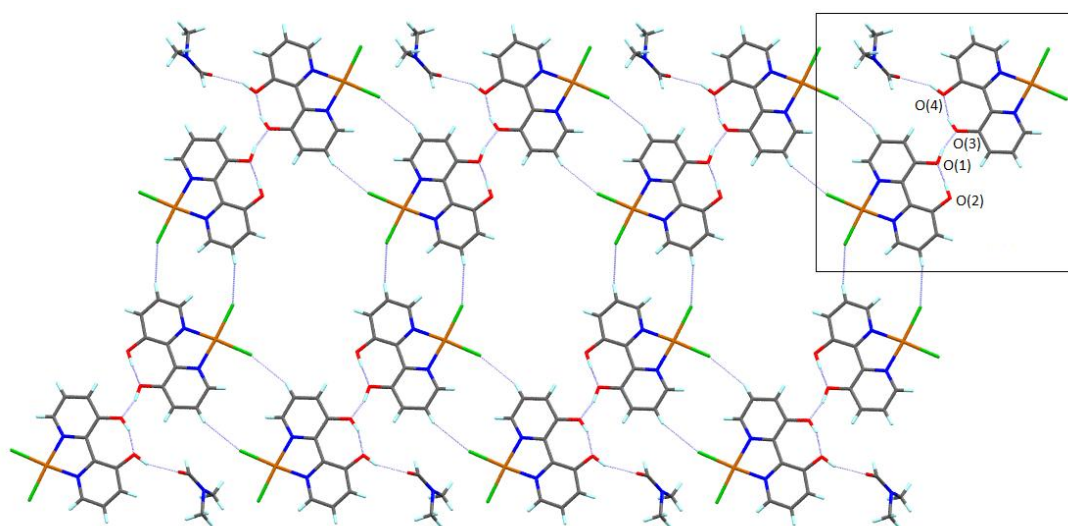


Figura 1.8: Vista de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares presentes en la red cristalina del complejo **3a** (Pd, ocre; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; H, azul claro). En el recuadro se recoge el agregado bimolecular que se repite a lo largo del plano.

Así, en el caso del complejo **3a**, se observan agregados bimoleculares (véase el recuadro resaltado en la Figura 1.8) donde dos moléculas del complejo interactúan entre sí por puentes de hidrógeno formados entre los grupos OH. La fuerza de esta interacción intermolecular  $O(1)-H\cdots O(3)$  es comparable a la del enlace de hidrógeno intramolecular presente en este compuesto, y discutido previamente ( $O(1)-H = 0.906 \text{ \AA}$ ,  $H-O(3) = 1.532 \text{ \AA}$ ,  $O(1)-O(3) = 2.405 \text{ \AA}$  y  $O(1)-H-O(3) = 156.15^\circ$ ). Además, dentro de estos agregados, también se observa otro enlace de hidrógeno intermolecular entre una de las moléculas del complejo y el DMF. Los agregados bimoleculares se ordenan en la red cristalina formando capas 2D mediante interacciones débiles que involucran los hidrógenos de

las posiciones 5,5' del esqueleto bipyridínico y los ligandos cloruro unidos al centro metálico (Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup> con distancias comprendidas en el intervalo 2.776-2.828 Å) (véase la Figura 1.8).

En la estructura cristalina del complejo **3b** encontramos también un patrón de agregados bimoleculares, donde las moléculas se asocian entre sí a través de interacciones débiles Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup> (posiciones 5,5'), con distancias de enlace comprendidas en el intervalo 2.804-3.216 Å (véase el recuadro resaltado en la Figura 1.9). A diferencia del caso anterior, ahora los grupos OH del complejo sólo establecen enlaces de hidrógeno con las moléculas de DMF presentes en la red. De esta forma, dos moléculas de DMF interaccionan mediante el átomo de hidrógeno del grupo CHO con los ligandos cloruro (distancias Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup>(DMF) en torno a 2.801-3.042 Å), y otras dos lo hacen a través del átomo de oxígeno del grupo carbonilo que establece enlace de hidrógeno con los grupos OH del complejo **3b** (O(1)-H = 0.820 Å, H-O = 1.766 Å, O(1)-O = 2.555 Å y O(1)-H-O = 160.83°; O(2)-H = 0.820 Å, H-O = 1.728 Å, O(2)-O = 2.548 Å y O(2)-H-O = 177.67°). Además, la segunda de estas moléculas de DMF actúa como puente entre los agregados bimoleculares, haciendo crecer de esta manera una cadena. Para ello establece un enlace de hidrógeno adicional a través del átomo de hidrógeno del grupo CHO (C-H = 0.930 Å, H-O(4) = 2.612 Å, C-O(4) = 3.525 Å y C-H-O(4) = 167.20°) (véase la Figura 1.9).

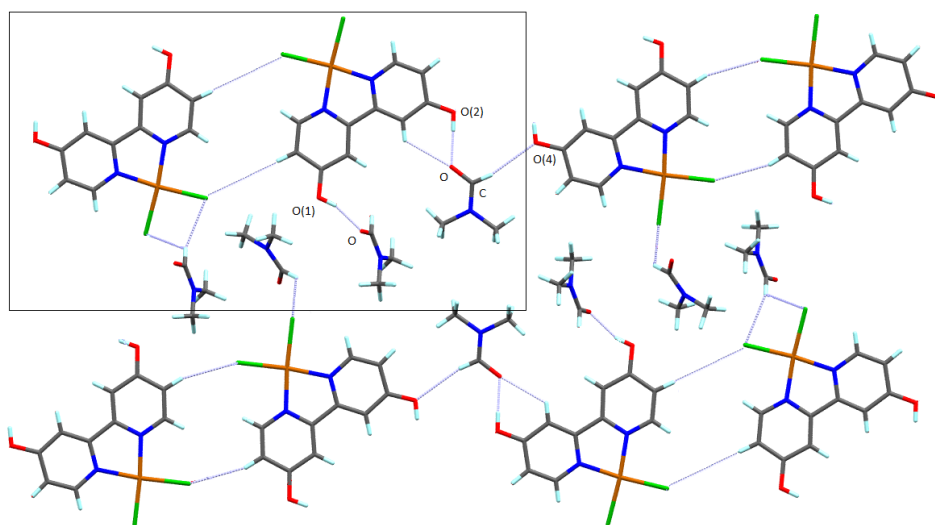


Figura 1.9: Vista de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares presentes en la red cristalina del complejo **3b** (Pd, ocre; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; H, azul claro). En el recuadro se recoge el agregado bimolecular que se repite a lo largo del plano.

Tal y como se ha observado en los dos casos anteriores (**3a** y **3b**), en el empaquetamiento cristalino del complejo **3c** también predominan las interacciones débiles Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup>, con la diferencia de que, hallándose ahora las posiciones 5,5' del ligando ocupadas por grupos OH, los cloruros se ven obligados a interactuar con otros hidrógenos aromáticos, concretamente con los que se encuentran en las posiciones 3,3' y 4,4' (distancias comprendidas en el intervalo 2.999-3.030 Å) (véase la Figura 1.10). Las moléculas de **3c** se ordenan en el cristal a través de este tipo de contactos, formando capas alternas que se orientan entre sí con un ángulo de 52.44°. De nuevo, los grupos OH tan sólo forman enlaces de hidrógeno con los oxígenos de las moléculas de DMF de solvatación (O(1)-H = 0.820 Å, H-O = 1.795 Å, O(1)-O = 2.604 Å y O(1)-H-O = 168.93°).

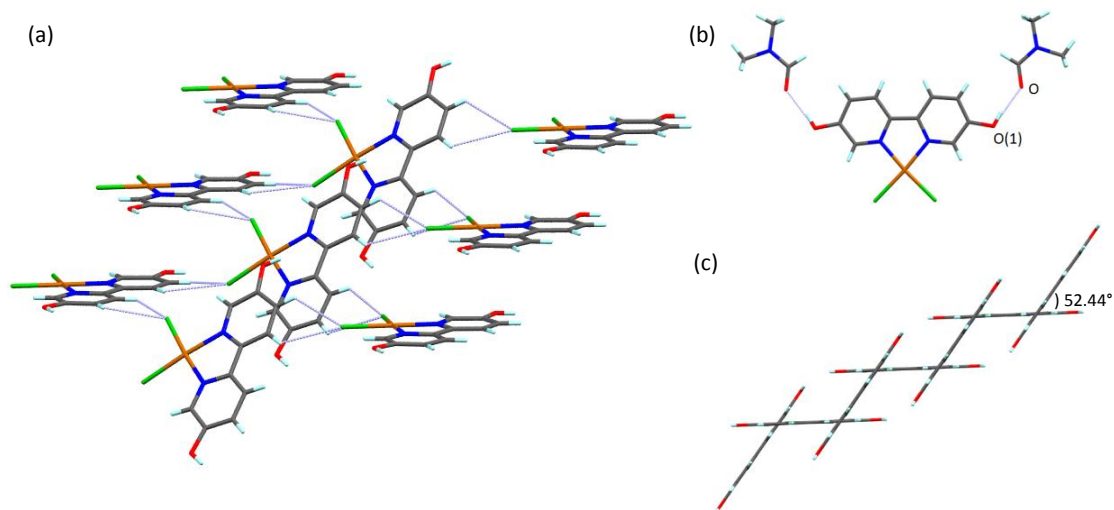


Figura 1.10: (a) Vista de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares presentes en la red cristalina del complejo **3c** (las moléculas de DMF han sido omitidas por claridad), (b) vista de la interacción entre el DMF y el complejo **3c** y (c) vista de la disposición de las diferentes capas (Pd, ocre; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; H, azul claro).

Como se ha mencionado anteriormente, el complejo **3d** es el único que no cristaliza con moléculas de disolvente (DMF). En su estructura se observan de nuevo interacciones débiles entre los ligandos cloruro y los hidrógenos aromáticos, estando involucrados en este caso únicamente los de las posiciones 3,3' (distancias Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup> comprendidas en el intervalo 2.802-2.892 Å) (véase la Figura 1.11). Las cadenas así formadas se conectan entre sí mediante enlaces de hidrógeno que establecen los grupos OH y los hidrógenos aromáticos de las posiciones 4,4' (distancias O...H-Csp<sup>2</sup>

en torno a 2.583-2.713 Å). Cabe mencionar también que estas cadenas lineales se apilan unas con otras a lo largo de un eje con direcciones opuestas, observándose una separación muy corta entre los átomos de paladio de moléculas contiguas (Pd-Pd = 3.45 Å; Pd-Pd-Pd = 166.80°). Este hecho parece indicar la existencia de enlaces Pd-Pd muy débiles.<sup>38</sup> En este sentido, el color más intenso de los cristales del complejo **3d** en comparación con los de sus isómeros **3a-c** podría deberse a esta interacción metal-metal.

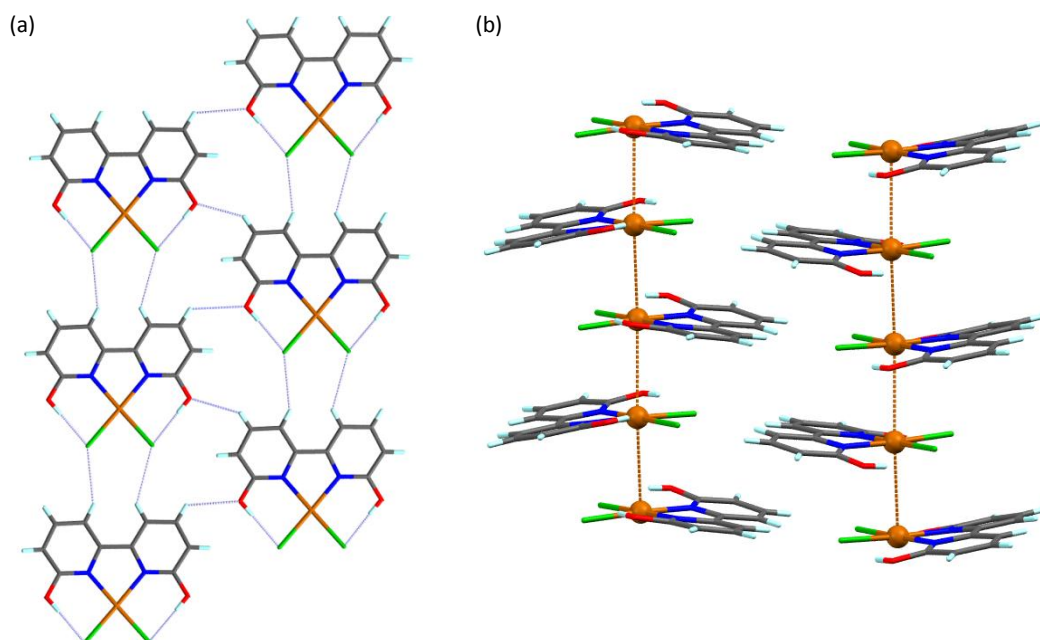


Figura 1.11: (a) Vista de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares presentes en la red cristalina del complejo **3d** y (b) vista de las interacciones Pd-Pd entre las diferentes capas de la red (Pd, ocre; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; H, azul claro).

Finalmente, en el caso de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (**4b**) y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**), el disolvente utilizado para su cristalización ha sido el dimetilsulfóxido (DMSO), apareciendo moléculas del mismo (una o dos por unidad fórmula del complejo, respectivamente) en las estructuras. En la Figura 1.12 se recogen las vistas ORTEP de las geometrías moleculares de estos complejos y en la Tabla 1.5 los datos de distancias y ángulos de enlace más significativos.

<sup>38</sup> R. S. Osborn, D. Rogers, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1002-1004.



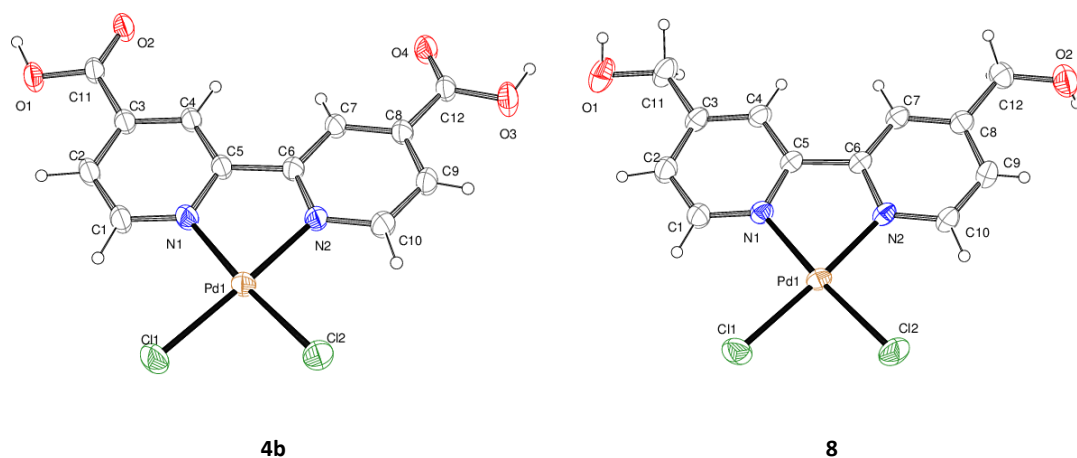


Figura 1.12: Vistas tipo ORTEP de las estructuras moleculares de los complejos **4b** y **8**. Los elipsoides térmicos están representados con una probabilidad del 30%.

Tabla 1.5: Distancias (Å), ángulos de enlace (°) y desviaciones con respecto al plano principal  $\text{PdCl}_2\text{N}_2$  en los complejos **4b**, **8** y  $\text{cis-[PdCl}_2\text{(2,2'-bpy)]}$  (**10**).

	<b>4b</b>	<b>8</b>	<b>10<sup>a</sup></b>
<i>Distancias de enlace</i>			
Pd(1)-Cl(1)	2.2752(8)	2.2967(9)	2.317(3)
Pd(1)-Cl(2)	2.2771(8)	2.2869(8)	2.277(3)
Pd(1)-N(1)	2.027(2)	2.022(2)	2.03(1)
Pd(1)-N(2)	2.023(2)	2.018(3)	2.03(1)
<i>Ángulos de enlace</i>			
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	90.01(3)	89.33(3)	89.9(1)
Cl(1)-Pd(1)-N(1)	94.98(7)	95.50(8)	95.3(3)
Cl(1)-Pd(1)-N(2)	174.66(7)	175.85(7)	175.0(3)
Cl(2)-Pd(1)-N(1)	174.42(7)	175.10(8)	174.5(3)
Cl(2)-Pd(1)-N(2)	94.41(7)	94.74(7)	94.4(4)
N(1)-Pd(1)-N(2)	80.75(9)	80.45(10)	80.5(4)
<i>Desviaciones con respecto al plano principal <math>\text{PdCl}_2\text{N}_2</math></i>			
Pd(1)	-0.0003(2)	0.0000(3)	0.0034(1)
Cl(1)	0.0154(12)	0.0030(10)	-0.0390(1)
Cl(2)	-0.0102(11)	-0.0036(11)	0.0380(1)
N(1)	-0.0811(29)	-0.0259(27)	-0.0488(1)
N(2)	0.0924(27)	0.0275(28)	-0.0464(1)

<sup>a</sup> Datos tomados de la referencia 33.

Como era de esperar, la geometría en torno al paladio es plano-cuadrada, aunque está ligeramente distorsionada (como ocurre con los complejos **3a-d**) con ángulos centrados en el metal que oscilan entre  $80.45(10)^\circ$  y  $95.50(8)^\circ$ . Si nos fijamos en las desviaciones de los átomos que

conforman el plano principal PdCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, el valor máximo encontrado es de 0.0924(27) Å para el átomo de nitrógeno N(2) del complejo **4b**. Todos estos resultados, junto con las distancias de enlace Pd-Cl y Pd-N observados, están en consonancia con los descritos para el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**)<sup>33</sup> y los derivados **3a-d** anteriormente comentados. Igualmente, el esqueleto del ligando 2,2'-bipiridina es prácticamente plano en ambos casos, con ángulos máximos de giro de 4.90° (**4b**) y 2.48° (**8**) entre los anillos piridínicos.

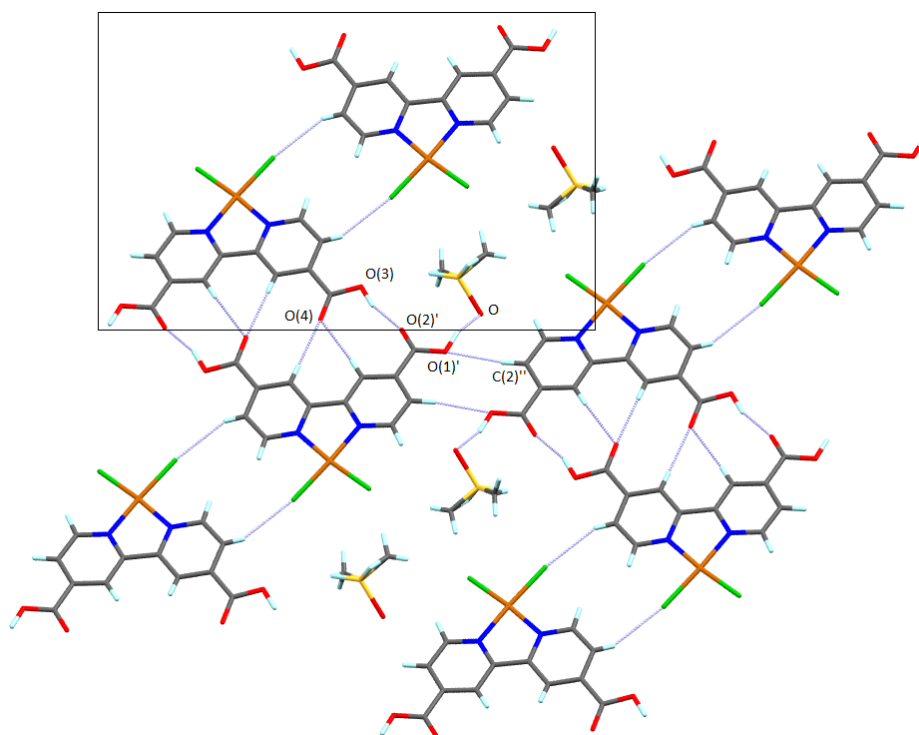


Figura 1.13: Vista de las interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares presentes en la red cristalina del complejo **4b** (Pd, ocre; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; H, azul claro). En el recuadro se recoge el agregado bimolecular que se repite a lo largo del plano.

Al igual que ocurre con los complejos **3a-d**, las interacciones intermoleculares presentes en la red cristalina del compuesto *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (**4b**) (véase la Figura 1.13), son principalmente enlaces débiles Pd-Cl...H-Csp<sup>2</sup> (posiciones 5,5'), con distancias de 2.762 Å, y los puentes de hidrógeno en los que se involucran los grupos ácido carboxílico. Así, el átomo de oxígeno de uno de los grupos carbonilo de un ligando y los hidrógenos en las posiciones 3,3' del

ligando adyacente interaccionan entre sí (distancias C=O(4)⋯H-Csp<sup>2</sup> en el intervalo 2.478-2.497 Å). Además, entre el hidrógeno del ácido carboxílico y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo del ligando adyacente también se produce otro puente de hidrógeno (O(3)-H = 0.984 Å, H-O(2)' = 1.700 Å, O(3)-O(2)' = 2.656 Å y O(3)-H-O(2)' = 162.68°). Como resultado de estas interacciones se forman cadenas en *zig-zag* a lo largo de un mismo plano. Éstas a su vez se encuentran entrelazadas entre sí transversalmente mediante enlaces de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del grupo O(1)'H (ácido carboxílico) y el átomo de hidrógeno en la posición 5 de un ligando bipyridina situado en la cadena paralela (O(1)'-H(C2)'' = 2.566 Å).

Finalmente, las moléculas del disolvente (DMSO) presentes en la red interaccionan mediante su átomo de oxígeno con el hidrógeno del ácido carboxílico (O(1)'-H = 1.006 Å, H-O = 1.549 Å, O(1)'-O = 2.528 Å y O(1)'-H-O = 163.00°).

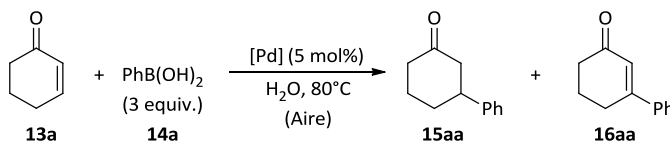
A diferencia de los casos anteriores, en la estructura del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**) no se observan interacciones débiles de tipo Pd-Cl⋯H-Csp<sup>2</sup> o enlaces de hidrógeno entre las moléculas del complejo dentro de la red cristalina. Sólo se observan enlaces de hidrógeno con las moléculas de DMSO presentes en el cristal (dos por unidad fórmula del complejo), que no merecen ser comentadas.

### 1.2.3. Estudio de la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados promovida por los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] en medio acuoso.

#### 1.2.3.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona.

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo final de nuestro trabajo ha sido la búsqueda de nuevos catalizadores activos en procesos de adición 1,4-conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados en medio acuoso. Es por ello que, una vez sintetizados y caracterizados los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**3-4a-d**, **8-10**), hemos llevado a cabo estudios encaminados a evaluar su potencial como catalizadores en esta transformación, a pesar de la baja solubilidad encontrada para los mismos en agua a pH neutro. Como reacción modelo se ha escogido la adición del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) para generar 3-fenilciclohexanona (**15aa**) (véase la Tabla 1.6).

Tabla 1.6: Adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por complejos de paladio(II).<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup> ( <b>15aa</b> )	Rdto. (%) <sup>c</sup> ( <b>16aa</b> )
1	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> )	1	> 99	98	1
2	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3b</b> )	24	> 99	95	4
3 <sup>d</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (5,5'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3c</b> )	5	99	87	7
4 <sup>e</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (6,6'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3d</b> )	24	35	18	3
5 <sup>f</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4a</b> )	24	97	42	5
6	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4b</b> )	24	> 99	86	11
7 <sup>g</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (5,5'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4c</b> )	24	> 99	37	2
8	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (6,6'-dc-2,2'-bpy)] ( <b>4d</b> )	24	0	0	0
9	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-dhm-2,2'-bpy)] ( <b>8</b> )	5	> 99	92	6
10	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (4,4'-da-2,2'-bpy)] ( <b>9</b> )	32	79	72	6
11	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (2,2'-bpy)] ( <b>10</b> )	3	> 99	91	7
12	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (PTA) <sub>2</sub> ] ( <b>11</b> )	24	4	3	1
13	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (DAPTA) <sub>2</sub> ] ( <b>12</b> )	24	12	11	1
14 <sup>h</sup>	PdCl <sub>2</sub>	3	51	35	7
15 <sup>i</sup>	PdCl <sub>2</sub> / 3,3'-dh-2,2'-bpy ( <b>1a</b> )	1	93	88	4
16 <sup>j,k</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 3,3'-dh-2,2'-bpy ( <b>1a</b> )	1	94	58	3
17 <sup>l</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> )	1	> 99	96	1
18 <sup>m</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> )	1	> 99	98	1
19 <sup>n</sup>	<i>cis</i> -[PdCl <sub>2</sub> (3,3'-dh-2,2'-bpy)] ( <b>3a</b> )	1	> 99	98	1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido fenilborónico (**14a**; 1.5 mmol), 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol), [Pd] (0.025 mmol), en 1 mL de agua destilada, a 80°C, bajo atmósfera aerobia y en tubo sellado. Salvo que se indique lo contrario, en todas las reacciones se observa la formación de trazas de ciclohexanona, fenol y bifenilo (<1%). <sup>b</sup> Determinada mediante CG y referida a la 2-ciclohexenona (**13a**). <sup>c</sup> Determinado mediante CG. <sup>d</sup> Se observa la formación de 5% de ciclohexanona y 1 equiv. de fenol. <sup>e</sup> Se observa la formación de 14% de ciclohexanona y 1 equiv. de fenol. <sup>f</sup> Se observa la formación de 49% de ciclohexanona y 1 equiv. de fenol. <sup>g</sup> Se observa la formación de 30% de ciclohexanona y 1 equiv. de fenol. <sup>h</sup> Se observa la formación de 6% de ciclohexanona y 1 equiv. de fenol. <sup>i</sup> Catalizador generado *in situ* (5 mol% PdCl<sub>2</sub> + 5 mol% 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**)). <sup>j</sup> Catalizador generado *in situ* (5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> + 5 mol% 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**)); <sup>k</sup> Se observa la formación de 18% de ciclohexanona y 0.5 equiv. de fenol. <sup>l</sup> Reacción llevada a cabo en atmósfera de nitrógeno. <sup>m</sup> Reacción llevada a cabo en presencia de 15 mol% de 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**). <sup>n</sup> Reacción llevada a cabo empleando una relación **13a**:**14a** = 1:1.

Estudios previos llevados a cabo por Lu y colaboradores, empleando el sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2'-bipiridina, han puesto de manifiesto que la utilización de un exceso de ácido arilborónico respecto a la enona (3:1) es determinante para que el proceso de adición tenga lugar de forma eficiente en medio acuoso (véase el Esquema 1.5).<sup>7d</sup> Este trabajo nos pareció un buen punto de partida, y es por ello que decidimos emplear condiciones de reacción similares para ensayar nuestros complejos. De forma general, las reacciones catalíticas se han llevado a cabo en

tubo sellado, bajo condiciones aerobias, añadiendo el precursor de catalizador **3-4a-d** o **8-10** (0.025 mmol; 5 mol%) sobre una suspensión del ácido fenilborónico (**14a**; 1.5 mmol) y la 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol) en 1 mL de agua, y calentando la mezcla resultante a 80°C en baño de aceite. El transcurso de todas las reacciones catalíticas se ha controlado mediante cromatografía de gases (CG; los detalles de todos los métodos de separación cromatográfica empleados se encuentran recogidos en la *Parte Experimental*), recopilándose los resultados obtenidos en la Tabla 1.6.

Cabe mencionar que, aunque en todos los casos estudiados la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) esperada es el producto mayoritario de reacción, también se observa la formación de cantidades variables de 3-fenil-2-ciclohexenona (**16aa**), subproducto que resulta de un proceso de acoplamiento C-C competitivo de tipo Heck (véanse la Tabla 1.6 y la *Introducción* de este capítulo). Los datos recogidos en la Tabla 1.6 ponen claramente de manifiesto que tanto la actividad como la selectividad de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] viene condicionada por la posición y naturaleza de los grupos funcionales presentes en el esqueleto bipyridínico.

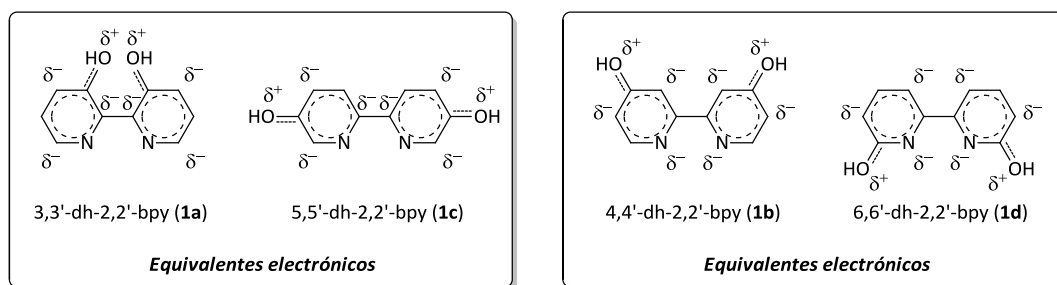


Figura 1.14: Híbridos de resonancia de los ligandos libres **1a-d**.

En las entradas 1-4 se recogen los resultados referentes a los precatalizadores con sustituyentes alcohol en el ligando bipyridina *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-dh-2,2'-bipiridina)] (**3a-d**). La posición de este grupo funcional en los anillos piridínicos condiciona la actividad de estos complejos siendo significativamente más activos los derivados **3a** y **3c**, sustituidos en posiciones 3,3' y 5,5' respectivamente (entradas 1 y 3), que los complejos **3b** y **3d**, sustituidos en 4,4' y 6,6' respectivamente (entradas 2 y 4). Analizando las estructuras resonantes asociadas a estos ligandos (véase la Figura 1.14), puede concluirse que la actividad catalítica asociada a esta familia de complejos es mayor en los casos donde los átomos de nitrógeno no soportan una carga parcial negativa, es decir, cuanto menor sea la densidad electrónica sobre los mismos.

Por otro lado, en el caso particular del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(6,6'-dh-2,2'-bipiridina)] (**3d**), su baja reactividad puede venir también asociada al impedimento estérico que los grupos alcohol en posiciones 6,6' brindan al centro metálico. Como se observa en la entrada 1, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bipiridina)] (**3a**) es con diferencia el más activo y selectivo dentro de esta familia de precatalizadores, conduciendo a la formación prácticamente cuantitativa (98%) de la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) deseada en tan solo 1 hora de reacción. Es importante destacar que en todas estas reacciones se observa la precipitación de paladio elemental, lo que pone de manifiesto la descomposición del catalizador durante el proceso, impidiendo así su posible reciclaje en estas condiciones.

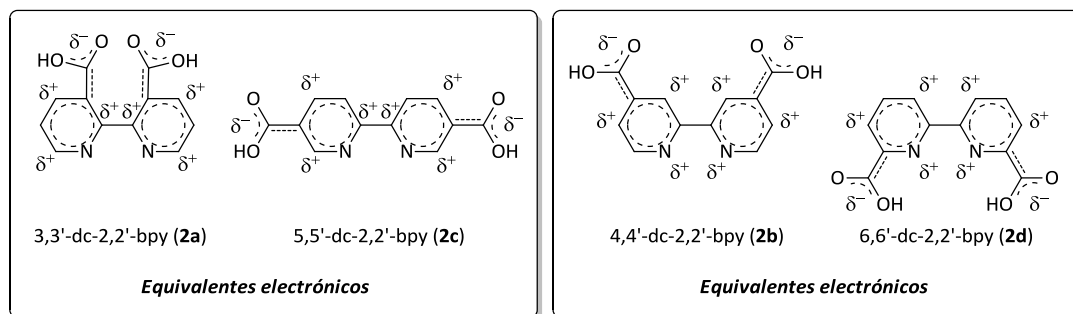


Figura 1.15: Híbridos de resonancia de los ligandos libres **2a-d**.

En lo que respecta a los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-dc-2,2'-bpy)] (**4a-d**), sustituidos con grupos ácido carboxílico, en general, su actividad catalítica es inferior a la mostrada por los complejos **3a-d** funcionalizados con grupos alcohol, generando además la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) con menor selectividad (entradas 5-8). Dentro de esta familia de precatalizadores, el complejo con los grupos CO<sub>2</sub>H en las posiciones 4,4' (**4b**) es el más activo y selectivo. Así, tras 24 h de reacción, este derivado fue capaz de generar la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) con un rendimiento del 86% (entrada 6). Este hecho es coherente con los resultados previamente observados al emplear los complejos **3a-d** como catalizadores, *i. e.* mayor actividad cuanto menor sea la densidad electrónica sobre los átomos de nitrógeno del ligando (o lo que es lo mismo, cuanto más pobre en densidad electrónica sea el centro metálico). Sin embargo, su equivalente electrónico **4d** (sustitución en 6,6') es totalmente inactivo en el proceso (entrada 8) (véanse en la Figura 1.15 las estructuras híbridas resonantes de los ligandos x,x'-dc-2,2'-bpy **2a-d**). Esto puede deberse a (i) el impedimento estérico alrededor del centro metálico en este derivado y/o (ii) a la capacidad de los

grupos carboxilato para coordinarse al paladio formando anillos quelato de 5 eslabones estables (formación del complejo **4d'**, véase el Esquema 1.10 en el apartado 1.2.2.1).

Los complejos con los sustituyentes en las posiciones 3,3' y 5,5' (**4a** y **4c**, respectivamente), aunque son capaces de consumir casi por completo la 2-ciclohexenona (**13a**), son muy poco selectivos en el proceso de adición ya que favorecen la reducción de la 2-ciclohexenona (**13a**) en ciclohexanona. Con estos derivados también se observa la formación de otro subproducto, el fenol, que proviene de la oxidación del ácido fenilborónico (**14a**). Cabe mencionar también que los complejos **4a** y **4c** se descomponen por completo en el medio de reacción formando paladio "negro", descomposición que también se observa, aunque en menor medida, con el complejo **4b**. En el caso de **4d** no se observa la precipitación de paladio elemental, lo que podría estar relacionado con la ausencia de actividad catalítica para este derivado y la posible formación del complejo quelato **4d'** antes mencionado que sería mucho más estable (véase el Esquema 1.10 en el apartado 1.2.2.1).

En la entrada 9 de la Tabla 1.6 se recoge el resultado obtenido con el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**), funcionalizado con grupos hidroximetilo, dados por efecto inductivo, en posiciones 4,4'. Esta especie muestra una alta actividad (> 99% de conversión en 5 h) y una buena selectividad hacia la formación del producto de adición conjugada **15aa** (92% por CG). En este caso también precipita paladio "negro" de forma prácticamente cuantitativa, por lo que su reciclaje tampoco sería viable.

Aunque hemos sintetizado el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**) por vez primera en este trabajo, la capacidad de este catalizador (generado *in situ* a partir de [PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y la bipyridina **6**) para promover la adición conjugada de ácidos arilborónicos a enonas ya había sido descrita por el grupo del Dr. F.-Y. Tsai.<sup>18c</sup> Tras 24 h reacción a 80°C en medio ácido (pH 1), dichos autores observaron que este derivado generado *in situ* (2 mol%) es capaz de formar selectivamente la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) con un rendimiento del 99%, pudiendo además ser reciclado (hasta 9 veces) ya que en estas condiciones no se forma paladio "negro". Tal y como se muestra en la entrada 10 de la Tabla 1.6, empleando el complejo **9** aislado (5 mol%), y a pH neutro, tras 32 h de reacción se obtiene una conversión de tan sólo el 79%, observándose además la descomposición parcial del complejo (precipitación de paladio negro). Este resultado pone de manifiesto que el pH del medio puede ser determinante para obtener una buena actividad catalítica. Por otro lado, a pesar de que, como hemos comentado anteriormente, de todos los complejos sintetizados en este trabajo el derivado **9** es el más soluble en agua (pH 7), no por ello es el más activo. La solubilidad en

agua del catalizador no parece, por tanto, ser un factor clave para incrementar la actividad catalítica de los complejos de paladio en esta reacción.

A modo comparativo, también hemos estudiado la actividad catalítica del complejo no sustituido *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**) (entrada 11), la de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(PTA)<sub>2</sub>] (**11**)<sup>39</sup> y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(DAPTA)<sub>2</sub>] (**12**)<sup>39</sup> que contienen las fosfinas hidrosolubles 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1<sup>[3,7]</sup>]decano (PTA) y 3,7-diacetil-1,3,7-triaza-5-fosfabiciclo[3.3.1]nonano (DAPTA) respectivamente (entradas 12 y 13) (véase la Figura 1.16), y la del PdCl<sub>2</sub> (entrada 14). Los resultados obtenidos muestran claramente cómo la presencia del ligando N/N-dador es indispensable para lograr una alta actividad y selectividad. Por su parte, el complejo **10**, aunque muestra una alta actividad (>99% de conversión tras 3 h), su selectividad es inferior a la observada con el derivado *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**), produciéndose también en este caso la precipitación de paladio “negro”. Por otro lado, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**) no es soluble en agua y sin embargo presenta una mayor reactividad que muchos de los complejos con ligandos hidrófilos sintetizados, corroborando nuevamente que no hay una relación directa entre la solubilidad en agua y la actividad catalítica.

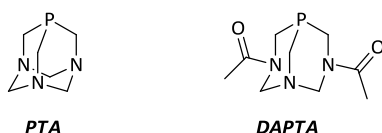


Figura 1.16: Estructuras de los ligandos fosfina hidrosolubles PTA y DAPTA.

Con el objetivo de encontrar unas condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo un estudio posterior sobre la generalidad y utilidad sintética de esta reacción catalítica, decidimos explorar en mayor profundidad el comportamiento del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**), el más activo y selectivo de todos los sintetizados. En este sentido, en las entradas 15 y 16 de la Tabla 1.6 se muestran los resultados obtenidos al llevar a cabo la reacción catalítica generando el catalizador *in situ*, por adición del ligando 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**) al PdCl<sub>2</sub> o al Pd(OAc)<sub>2</sub>, respectivamente. En ambos casos la actividad catalítica decrece de forma moderada, observándose además una disminución en la selectividad del proceso, mucho más marcada en el caso del Pd(OAc)<sub>2</sub>, al generarse una cantidad considerable de ciclohexanona (18%).

<sup>39</sup> E. Vergara, S. Miranda, F. Mohr, E. Cerrada, E. R. T. Tiekink, P. Romero, A. Mendía, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2926-2933.



Cabe mencionar también que, ni la utilización de una atmósfera inerte (bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se observa nuevamente por CG la formación de pequeñas cantidades del producto reducido, *i.e.* la ciclohexanona (*ca.* 2%); entrada 17 en la Tabla 1.6) ni la adición de un exceso del ligando (+ 15% de **1a**; entrada 18) mejoran los resultados obtenidos en las condiciones iniciales (entrada 1).

Finalmente, es importante destacar que, a pesar de que en todas las publicaciones relacionadas con esta reacción catalítica se utiliza sistemáticamente un exceso del ácido arilborónico con respecto a la enona (desde 1:3<sup>7c-d,9a</sup> hasta 1:1.5<sup>7a</sup>), nosotros hemos encontrado que empleando **3a** como catalizador la reacción puede llevarse a cabo con la misma eficiencia empleando una relación **13a:14a** de 1:1 (entrada 19). Es más, en estas nuevas condiciones el proceso transcurre de manera más limpia, no llegando a observarse la formación de bifenilo, producto del auto-acoplamiento del ácido fenilborónico (**14a**).<sup>40</sup> Es por ello que el resto de ensayos encaminados a la optimización de esta reacción, utilizando el complejo **3a** como precatalizador, se han llevado a cabo empleando una relación equimolar de los sustratos.

### **1.2.3.2. Optimización de las condiciones de reacción empleando el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona.**

Como se ha comentado anteriormente, el pH del medio de reacción puede jugar un papel importante en la eficiencia y selectividad que presenta un catalizador. Es por ello que, empleando disoluciones acuosas reguladoras del pH ((H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)/KOH; véase la *Parte Experimental*), hemos estudiado el efecto que ejerce este parámetro en la actividad catalítica y selectividad del complejo más activo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**). Los resultados obtenidos en la reacción modelo de adición del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) se encuentran recogidos en la Tabla 1.7.

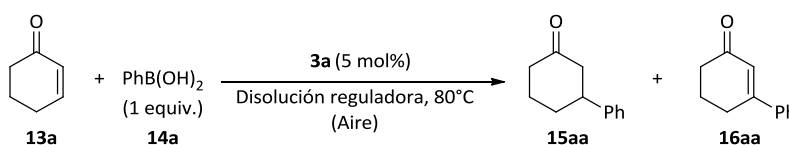
Como puede observarse en la tabla, independientemente del pH medio, la conversión de la 2-ciclohexenona (**13a**) es prácticamente cuantitativa (≥ 93%) tras 1 hora de reacción. No obstante, la selectividad del proceso varía apreciablemente en función del pH. Así, mientras que a pHs ácidos (entradas 1 y 2) la selectividad en la 3-fenilciclohexanona (**15aa**) deseada es muy alta, a pH 7 o pHs básicos (entradas 3-5) se obtiene mayor cantidad de producto tipo Heck (**16aa**), además de ciclohexanona y fenol. La baja selectividad observada previamente al emplear el sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**) (véase la entrada 16 en la Tabla 1.6), puede explicarse ahora si

---

<sup>40</sup> M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.

tenemos en cuenta que el anión acetato genera un medio de reacción ligeramente básico. Por otro lado, la alta selectividad observada a pHs ácidos puede deberse a que una mayor concentración de protones en la disolución favorece la hidrólisis del intermedio **II** frente al proceso competitivo de  $\beta$ -eliminación (véanse los Esquemas 1.2 y 1.3 de la *Introducción*). Además, a pH 1 (entrada 1 de la Tabla 1.7) la precipitación de paladio “negro” es tan sólo parcial (prácticamente cuantitativa en el resto de casos), lo que parece estar de acuerdo con los resultados descritos por Tsai y colaboradores al emplear el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**) generado *in situ* a partir de [PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y el ligando **6**.<sup>18c</sup>

Tabla 1.7: Adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**): Influencia del pH del medio.<sup>a</sup>



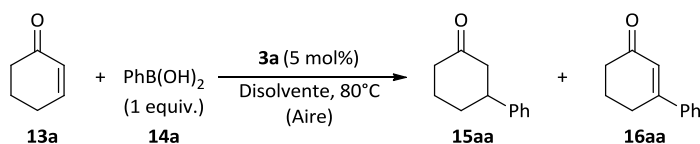
Entrada	pH	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. ( <b>15aa</b> ) (%) <sup>c</sup>	Rdto. ( <b>16aa</b> ) (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d,e</sup>	1	1	> 99	98	> 1
2 <sup>d</sup>	4	1	93	90	2
3 <sup>d,f</sup>	7	1	97	82	3
4 <sup>d,f</sup>	10	1	> 99	83	5
5 <sup>d,f</sup>	13	1	98	73	5
6 <sup>e,g</sup>	1	1	> 99	98	> 1
7 <sup>h</sup>	7	1	> 99	98	1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido fenilborónico (**14a**; 0.5 mmol), 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol), **3a** (0.025 mmol), en 1 mL de disolución, a 80°C, bajo atmósfera aerobia y en tubo sellado. Salvo que se indique lo contrario, en todas las reacciones se observa la formación de trazas de ciclohexanona, fenol y bifenilo, además de la precipitación prácticamente cuantitativa de Pd negro. <sup>b</sup> Determinada mediante CG y referida a la 2-ciclohexenona (**13a**). <sup>c</sup> Determinado mediante CG. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo empleando una disolución tampón (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)/KOH<sub>(ac)</sub>. <sup>e</sup> Se observa la descomposición parcial del catalizador por precipitación de Pd negro. <sup>f</sup> Se observa la formación de ca. 5% de ciclohexanona y 0.5 equiv. de fenol. <sup>g</sup> Reacción llevada a cabo empleando HCl<sub>(ac)</sub> 0.1 M. <sup>h</sup> Reacción llevada a cabo empleando NaCl<sub>(ac)</sub> 0.1 M.

Con objeto de intentar minimizar la precipitación de paladio elemental, pensamos que la presencia de cloruros en el medio de reacción podría ser beneficiosa (se generaría PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> que es soluble en agua). Es por ello que se ha ensayado la reacción empleando como medio de reacción disoluciones 0.1 M de HCl y NaCl (pH 1 y 7 respectivamente). Para la disolución de HCl (entrada 6) observamos los mismos resultados que al utilizar la disolución tampón de fosfórico (entrada 1), es decir, descomposición parcial del catalizador y una alta reactividad y selectividad. Por su parte, la reacción catalítica a pH neutro en presencia de NaCl (entrada 7) funciona mejor que la reacción a

ese mismo pH utilizando el tampón de fosfatos (entrada 3), pero tampoco evita que parte del paladio se reduzca y precipite. De estas observaciones se sacan dos conclusiones: (i) la presencia de aniones fosfato tiene un efecto negativo en la actividad y selectividad de nuestro catalizador y (ii) la presencia de cloruros no evita la precipitación de paladio “negro”. Por otra parte, si comparamos los resultados obtenidos a pH 1 (ya sea con ácido fosfórico o clorhídrico, entradas 1 y 6 en la Tabla 1.7) con el resultado obtenido en agua destilada (entrada 19 en la Tabla 1.6) no se observa mejora alguna en la actividad y selectividad del catalizador, por lo que el medio de reacción ideal para el proceso parece ser el agua destilada. En este punto hemos de mencionar también que la utilización de mezclas agua/disolvente orgánico (DMSO o acetona, o incluso únicamente MeOH) conduce tanto a actividades como selectividades inferiores a las obtenidas en agua pura, a pesar de la mayor solubilidad de los sustratos en el medio de reacción (véase la Tabla 1.8).

Tabla 1.8: Adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**): Influencia de la utilización de co-disolventes orgánicos.<sup>a</sup>



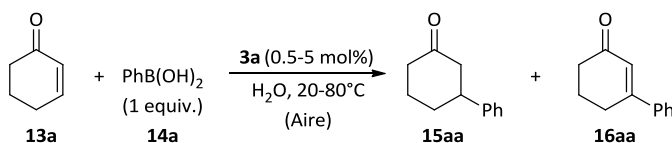
Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. ( <b>15aa</b> ) (%) <sup>c</sup>	Rdto. ( <b>16aa</b> ) (%) <sup>c</sup>
1	H <sub>2</sub> O	1	> 99	98	1
2	Acetona:H <sub>2</sub> O (1:1, v/v)	1	67	62	4
3	DMSO:H <sub>2</sub> O (1:1, v/v)	1	80	77	2
4 <sup>d</sup>	MeOH	1	-	-	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido fenilborónico (**14a**; 0.5 mmol), 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol), **3a** (0.025 mmol), en 1 mL de disolución, a 80°C, bajo atmósfera aerobia y en tubo sellado. Salvo que se indique lo contrario, en todas las reacciones se observa la formación de trazas de ciclohexanona, fenol y bifenilo, además de la precipitación prácticamente cuantitativa de Pd negro. <sup>b</sup> Determinada mediante CG y referida a la 2-ciclohexenona (**13a**). <sup>c</sup> Determinado mediante CG. <sup>d</sup> Se obtiene una mezcla compleja e indeterminada de productos mediante CG.

Finalmente, también se ha estudiado la influencia de otros dos factores en el comportamiento catalítico del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**): la temperatura y la carga de catalizador (véase la Tabla 1.9). En lo que respecta a la temperatura, mientras que la reacción tarda 1 h en completarse a 80°C (entrada 1), a temperatura ambiente se requiere, como era de esperar, un tiempo de reacción relativamente más largo (5 h) para que la conversión sea cuantitativa (entrada 2). No obstante, a temperatura ambiente se mejora ligeramente la selectividad obteniéndose casi exclusivamente el producto de adición conjugada **15aa** y tan sólo

trazas del producto de tipo Heck **16aa**. Por otro lado, la descomposición del catalizador (precipitación de paladio elemental) es, en este caso, mucho más lenta que a 80°C. De hecho, durante la primera mitad de la reacción la disolución es completamente homogénea y amarilla, lo que indica que el metal se mantiene unido al ligando bipyridina. Esto puede comprobarse fácilmente puesto que la reducción del Pd(II) a Pd(0) viene acompañada por la disociación del ligando **1a**, que en estado libre experimenta un fenómeno de fluorescencia emitiendo luz verde (470 nm) cuando se le irradia con luz ultra-violeta (360-365 nm) a pHs ácidos (véase la Figura 1.17).<sup>19b,41</sup> Hay que tener en cuenta que la reacción se lleva a cabo en agua destilada y en presencia del ácido fenilborónico (**14a**), y el ácido bórico que se genera como subproducto de la reacción, por lo que el pH del medio es ácido. Así, una vez disociado el ligando, en disolución la especie mayoritaria es (**1aH**)<sup>+</sup><sub>(ac)</sub>, molécula responsable del fenómeno de fluorescencia. Esta propiedad se pierde cuando el ligando **1a** se une a un centro metálico, permitiéndonos así saber con facilidad si **1a** aún continúa unido al paladio o no. A partir de 2 ó 3 horas de reacción la disolución empieza a oscurecerse y bajo irradiación UV emite luz verde, indicándonos que incluso a temperatura ambiente se produce la descomposición del precatalizador **3a**.

Tabla 1.9: Adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-*dh*-2,2'-*bpy*)] (**3a**): Influencia de la temperatura y la carga de catalizador.<sup>a</sup>



Entrada	T (°C)	mol% [Pd]	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup> ( <b>15aa</b> )	Rdto. (%) <sup>c</sup> ( <b>16aa</b> )
1	80	5	1	> 99	98	1
2	20	5	5	> 99	> 99	< 1
3	20	3	8	> 99	> 99	< 1
4 <sup>d</sup>	20	2	8	79	78	1
5 <sup>d</sup>	20	1	8	62	61	1
6 <sup>d</sup>	20	0.5	8	53	45	2

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido fenilborónico (**14a**; 0.5 mmol), 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol), **3a** (0.025-0.0025 mmol), en 1 mL de agua destilada, bajo atmósfera aerobia y en tubo sellado. Salvo que se indique lo contrario, en todas las reacciones se observa la formación de trazas de ciclohexanona, fenol y bifenilo, además de la precipitación prácticamente cuantitativa de Pd negro. <sup>b</sup> Determinada mediante CG y referida a la 2-ciclohexenona (**13a**). <sup>c</sup> Determinado mediante CG. <sup>d</sup> La reacción se queda bloqueada tras 8 h.

<sup>41</sup> M. Suresh, D. A. Jose, A. Das, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 441-444.

Por otro lado, nos interesamos en determinar la carga mínima de catalizador necesaria para que el proceso transcurra de manera eficiente a temperatura ambiente, un punto clave en cualquier proceso catalítico para disminuir los costes y residuos generados. En las entradas 3-6 de la Tabla 1.9 se recogen los resultados obtenidos utilizando cantidades de catalizador inferiores al 5 mol%. Así, empleando un 3 mol% en Pd la reacción vuelve a ser cuantitativa aunque tarda 8 h (entrada 3), pero si bajamos de esta cantidad (2-0.5 mol%) la reacción se queda bloqueada a conversiones < 80% (entradas 4-6).

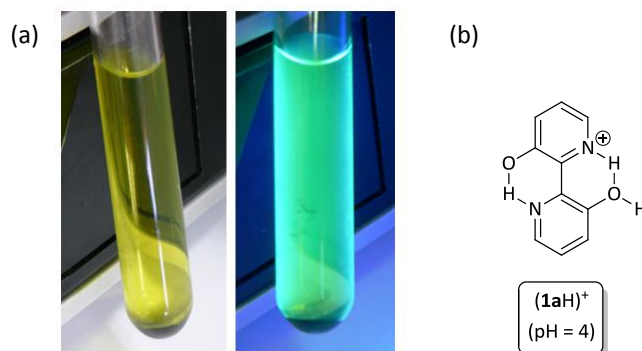


Figura 1.17: (a) Una vez completada la reacción catalítica se observa un fenómeno de fluorescencia en presencia de luz ultra-violeta (izquierda: crudo de reacción no irradiado; derecha: crudo irradiado a 360-365 nm); (b) estructura de la especie (1aH)<sup>+</sup>, molécula responsable de la emisión verde.

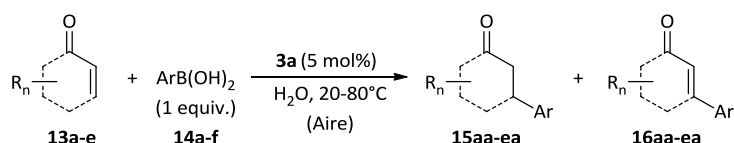
En resumen, tras encontrar que el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**) es el más activo de todos los sintetizados en este estudio, podemos concluir que las condiciones óptimas para llevar a cabo el proceso de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados son: a temperatura ambiente, empleando agua destilada como disolvente, bajo condiciones aerobias, utilizando cantidades equimolares de los sustratos y cargas de catalizador del 5% mol en Pd.

### 1.2.3.3. Estudio de la generalidad del proceso de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados en medio acuoso promovido por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**).

Con el objetivo de determinar la generalidad y posibles limitaciones del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**), hemos estudiado la adición conjugada de una familia de ácidos

arilborónicos sustituidos con diferentes grupos funcionales (**14a-f**) a diferentes enonas (**13a-d**) y enales (**13e**), empleando las condiciones de reacción óptimas comentadas anteriormente. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 1.10.

Tabla 1.10: Adición conjugada de ácidos arilborónicos (**14a-f**) a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**13a-e**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-*dh*-2,2'-*bpy*)] (**3a**) en medio acuoso: Generalidad del proceso.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato ( <b>13a-e</b> )	ArB(OH) <sub>2</sub> ( <b>14a-f</b> )	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup> ( <b>15aa-ea</b> )
1	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = Ph ( <b>14a</b> )	5	> 99	> 99 (86) ( <b>15aa</b> )
2	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>14b</b> )	24	98	97 (78) ( <b>15ab</b> )
3	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe ( <b>14c</b> )	48	99	98 (77) ( <b>15ac</b> )
4	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <b>14d</b> )	24	99	98 (76) ( <b>15ad</b> )
5 <sup>d,e</sup>	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br ( <b>14e</b> )	1	> 99	> 99 (80) ( <b>15ae</b> )
6 <sup>d,e</sup>	2-Ciclohexenona ( <b>13a</b> )	Ar = 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>14f</b> )	15	99	98 (77) ( <b>15af</b> )
7	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = Ph ( <b>14a</b> )	4	97	96 (80) ( <b>15ba</b> )
8	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>14b</b> )	24	93	92 (86) ( <b>15bb</b> )
9 <sup>e</sup>	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe ( <b>14c</b> )	48	> 99	98 (90) ( <b>15bc</b> )
10 <sup>e</sup>	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <b>14d</b> )	24	> 99	98 (82) ( <b>15bd</b> )
11 <sup>d,e</sup>	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br ( <b>14e</b> )	24	83	82 (73) ( <b>15be</b> )
12 <sup>e</sup>	2-Ciclopentenona ( <b>13b</b> )	Ar = 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>14f</b> )	48	99	98 (79) ( <b>15bf</b> )
13	2-Cicloheptenona ( <b>13c</b> )	Ar = Ph ( <b>14a</b> )	16	> 99	98 (88) ( <b>15ca</b> )
14 <sup>d,f</sup>	3-Buten-2-ona ( <b>13d</b> )	Ar = Ph ( <b>14a</b> )	1	99	83 (69) ( <b>15da</b> )
15 <sup>d</sup>	Cinamaldehído ( <b>13e</b> )	Ar = Ph ( <b>14a</b> )	26	75	75 (60) ( <b>15ea</b> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido arilborónico (**14a-f**; 0.5 mmol), compuesto carbonílico (**13a-e**; 0.5 mmol), **3a** (0.025 mmol), en 1 mL de agua, a temperatura ambiente, bajo atmósfera aerobia y en tubo sellado. Salvo que se indique lo contrario, en todas las reacciones se observa  $\leq$  1% de **16aa-ea** por CG, además de la precipitación prácticamente cuantitativa de Pd negro. <sup>b</sup> Determinada mediante CG y referida al compuesto carbonílico (**13a-e**). <sup>c</sup> Determinado mediante CG (entre paréntesis se recoge el rendimiento aislado). <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo a 80°C. <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo empleando 3 equivalentes del ácido arilborónico. <sup>f</sup> Se obtiene por CG un 16% del producto tipo Heck **16da**.

Como puede apreciarse en las entradas 1-13 de la tabla, la adición de ácidos arilborónicos a las enonas cíclicas 2-ciclohexenona (**13a**), 2-ciclopentenona (**13b**) y 2-cicloheptenona (**13c**) condujo en todos los casos a los productos de adición con conversiones prácticamente cuantitativas. No obstante, debemos hacer notar que, al emplear ácidos arilborónicos sustituidos en el anillo aromático (**14b-f**) se requieren por lo general tiempos de reacción más largos que cuando se utiliza el ácido fenilborónico (**14a**). Además, en los casos donde el sustituyente es Br (entradas 5 y 11), debido quizás a una posible reacción en competencia de adición oxidante del enlace Br-Csp<sup>2</sup>, o en el

caso de reactivos más impedidos estericamente como el ácido 2-tolilborónico (**14f**) (entradas 6 y 12), se ha requerido calentar la mezcla de reacción a 80°C para obtener buenas conversiones. También se ha observado que, en algunos casos, la utilización de un equivalente del ácido arilbórico no es suficiente para la total conversión de la enona (entradas 5-6 y 9-12). Aunque no se recoge en la Tabla 1.10, cabe mencionar que la reacción del ácido 4-nitrofenilborónico o el ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (PhCH=CH(OH)<sub>2</sub>) con las enonas cíclicas **13a-b** no conduce a la formación del producto de adición conjugado deseado tras 48 h de reacción a 80°C.

Como se muestra en las entradas 14 y 15, el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**) también es capaz de catalizar la adición del ácido fenilborónico a enonas y enales acíclicos, si bien en estos casos ha sido necesario el calentamiento a 80°C para obtener buenas conversiones. Es de destacar que, en el caso de la enona **13d**, se observa la formación competitiva de un 16% del producto de tipo Heck (**16da**) por CG. Independientemente de esto, el proceso parece ser general para cualquier tipo de compuesto carbonílico α,β-insaturado.

### **1.2.3.4. Identificación de la especie catalíticamente activa en el proceso de adición conjugada del ácido fenilborónico a la 2-ciclohexenona en medio acuoso catalizado por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**).**

Durante el estudio de la generalidad del proceso, observamos que la precipitación de paladio elemental ocurría sin excepción durante el transcurso de todas las reacciones catalíticas recogidas en la Tabla 1.10. Tal y como se ha comentado en la *Introducción* de este capítulo, en esta clase de reacciones existe la posibilidad de que se dé un proceso competitivo de β-eliminación del intermedio π-oxo-alilo **II** (véanse los Esquemas 1.2 y 1.3). Esta vía explica la formación del producto secundario de tipo Heck. El hidruro de paladio que se generaría en esta etapa sería, presumiblemente, muy inestable en medio acuoso y podría descomponerse generando Pd(0).<sup>42</sup> En este sentido, en nuestros estudios catalíticos no hemos observado una relación directa entre la formación de paladio “negro” y el subproducto tipo Heck, por lo que el proceso de reducción de Pd(II) a Pd(0) que observamos en la mayoría de nuestras reacciones no parece estar ligado

---

<sup>42</sup> La reducción de Pd(II) a Pd(0) en presencia de ácidos arilborónicos ha sido descrita previamente. Además, algunos autores han observado que dicho proceso se ve favorecido en presencia de agua. Véanse, por ejemplo, la referencia 7h y: (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) D. N. Korolev, N. A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4225-4229; (c) Y.-X. Liao, C.-H. Xing, M. Israel, Q.-S. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3324-3328; (d) A. N. Marziale, D. Jantke, S. H. Faul, T. Reiner, E. Herdtweck, J. Eppinger, *Green Chem.* **2011**, *13*, 169-177.

exclusivamente a esta etapa. Por otro lado, dado que la formación de paladio “negro” no repercute negativamente en la actividad del catalizador, nos preguntamos si sería el Pd(0) el responsable de la actividad catalítica observada.<sup>43</sup>

Para clarificar este punto llevamos a cabo la reacción de adición del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**) en las condiciones recogidas en la entrada 1 de la Tabla 1.9 y, al final de la misma, aislamos el sólido negro formado. Tras lavarlo con *n*-hexano, dietil éter y acetona, y secarlo a vacío, dicho sólido fue estudiado por Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Microscopía Electrónica de Barrido/Espectroscopía de Energía Dispersiva de rayos-X (SEM/EDX), poniendo de manifiesto que estaba compuesto de agregados (100-250 nm) formados por nanopartículas esféricas de paladio con un diámetro de 6-12 nm (véase la Figura 1.18). Las medidas por SEM/EDX confirmaron que, como era de esperar, las partículas estaban compuestas principalmente de paladio elemental (73.72% en peso). El espectro electrónico puso también de manifiesto la presencia en la muestra de cantidades significativas de carbono (19.21% en peso), y en menor proporción de oxígeno (3.31%), cloro (1.92%) y nitrógeno (1.84%). Esto parece indicar que una pequeña cantidad del ligando 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**) podría mantenerse adherido en la superficie de las nanopartículas.

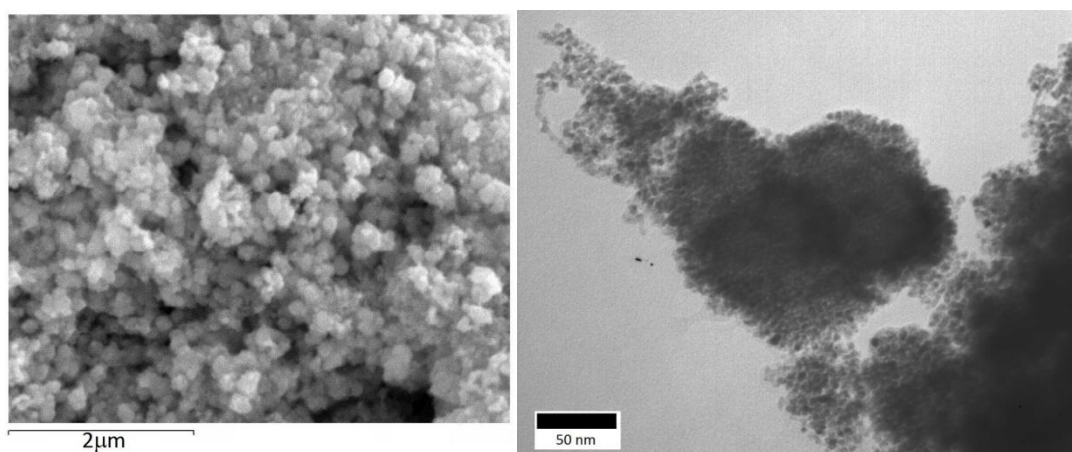


Figura 1.18: Imágenes SEM (izquierda) y TEM (derecha) de las nanopartículas de paladio aglomeradas aisladas tras el ensayo catalítico descrito en la entrada 1 de la Tabla 1.9.

<sup>43</sup> Para una discusión general en torno al papel que juegan las nanopartículas y su estabilización en la reacción relacionada de tipo Heck, véase: J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421-429.



Una vez aisladas, estas nanopartículas de paladio fueron ensayadas como catalizadores potenciales en la reacción de adición del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**). La reacción se llevó a cabo empleando las condiciones recogidas en la entrada 1 de la Tabla 1.9, es decir, con una relación **13a:14a** equimolar, en agua destilada, al aire y a 80°C con una carga de Pd(0) del 5 mol%. Aunque las nanopartículas fueron capaces de catalizar el proceso, lo hicieron de forma muy poco eficiente y selectiva (40% de rendimiento en el producto deseado **15aa** y 20% de producto de tipo Heck **16aa** tras 40 h de reacción). En la reacción también se obtuvo una cantidad significativa de ciclohexanona (39% por CG), producto resultante de la reducción del doble enlace C=C de la enona de partida. Aunque, a priori, en base a estos resultados se podría desechar la idea de que el Pd(0) generado sea el responsable de la actividad catalítica mostrada por el precatalizador **3a**, debemos considerar que las nanopartículas empleadas en este test no forman un coloide en suspensión en medio acuoso. Por el contrario, se mantienen aglomeradas y su área superficial es muy baja (véase la Figura 1.18), lo que podría repercutir de manera negativa en su actividad catalítica.<sup>44</sup> Hay que señalar también que se obtuvieron mejores resultados, en cuanto a actividad y selectividad (88% de **15aa**) se refiere, cuando el mismo ensayo con las nanopartículas de paladio se llevó a cabo en presencia de un 5 mol% del ligando libre 3,3'-dh-2,2'-bpy (**1a**). No obstante, nuevamente, fueron necesarios tiempos largos de reacción (32 h) a 80°C para el consumo total de los reactivos de partida.

Sin duda alguna, uno de los experimentos más extendidos y sencillos para esclarecer si la especie activa de una transformación catalizada por paladio (o por otro metal de transición) se produce de manera homogénea o heterogénea es el envenenamiento con mercurio.<sup>45</sup> Este experimento consiste en añadir Hg(0) al medio de reacción y en el caso de que se generen nanopartículas de Pd(0), éstas forman una amalgama con el mercurio, lo que repercute negativamente en la reacción catalítica si ésta es promovida realmente por las nanopartículas. Con esta idea en mente, estudiamos la adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por **3a** en presencia de Hg(0), bajo las condiciones de reacción empleadas en la entrada 2 de la Tabla 1.9. Estos ensayos se realizaron a temperatura ambiente con el fin de ralentizar la reacción (conv. >99% en 1 h a 80°C vs conv. >99% en 5 h a 20°C) y poder apreciar mejor los cambios de color y la formación de la amalgama.

---

<sup>44</sup> Véanse, por ejemplo: (a) M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 638-643; (b) D. Astruc, en *Nanoparticles and Catalysis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; (c) J. M. Campelo, D. Luna, R. Luque, J. M. Marinas, A. A. Romero, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 18-45.

<sup>45</sup> Véase por ejemplo: J. A. Wildegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 317-341.

Tal y como se muestra en la Figura 1.19, el proceso de adición ocurre en presencia de mercurio, aunque la conversión alcanzada tras 5 h de reacción es significativamente más baja que en su ausencia (64% vs > 99%), sugiriendo que realmente las nanopartículas de paladio elemental sí juegan un papel importante en la reacción. Como experimento control nos hemos asegurado de que en medio acuoso, y a temperatura ambiente, el precatalizador **3a** en ausencia de los sustratos no se descompone en presencia de mercurio.

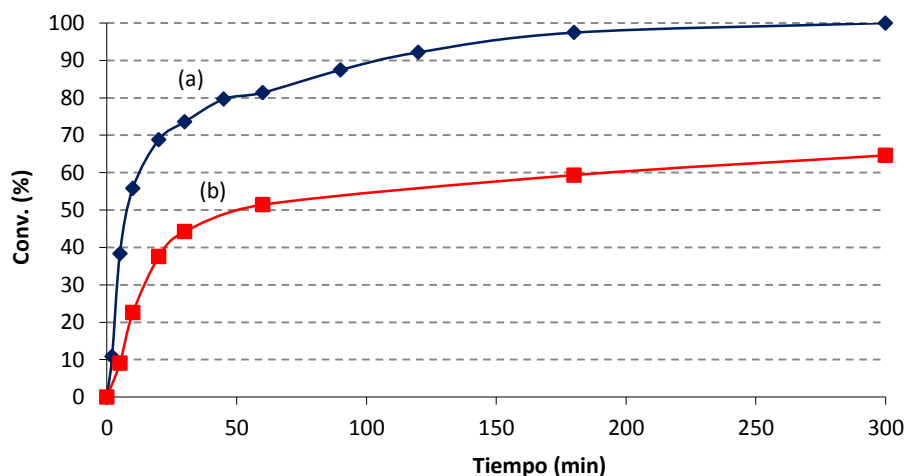


Figura 1.19: Adición catalítica del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo  $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(3,3'\text{-dh-}2,2'\text{-bpy})]$  (**3a**) en ausencia (a) o en presencia (b) de mercurio. Condiciones de reacción: Temperatura ambiente, al aire, utilizando 0.5 mmol de **13a**, 0.5 mmol de **14a**, 0.025 mmol de **3a** y 1 mL de agua destilada.

Por otro lado, también hemos observado que cuando se lleva a cabo la misma transformación catalítica en ausencia de mercurio, pero en condiciones más diluidas (véase en la Figura 1.20 las curvas (b), (c) y (d)), se observan irregularidades reproducibles en el perfil de la misma a tiempos cortos (desde 20 min hasta 40 min). Además, dichas irregularidades en la conversión llevan asociadas cambios de color del medio de reacción perceptibles a simple vista, pasando la disolución inicialmente amarilla ( $t_0$ ) a naranja ( $t = 20\text{-}40$  min) y, finalmente, a verde oscuro ( $t > 2\text{-}3$  h). Asimismo, el cambio de color se ve acompañado por un incremento progresivo de la turbidez de la mezcla de reacción.

Una muestra recogida del experimento (c) tras 60 minutos de reacción fue analizada mediante microscopía electrónica TEM, mostrando la presencia de las primeras nanopartículas de paladio elemental sin aglomerar en el medio de reacción (véase la Figura 1.21).

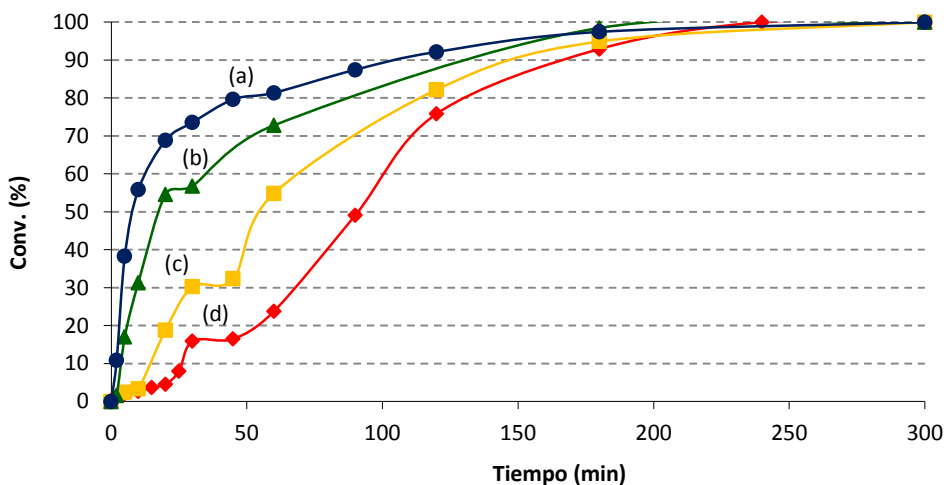


Figura 1.20: El efecto de la concentración en la adición catalítica del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**). Condiciones de reacción: Temperatura ambiente, al aire, utilizando 0.5 mmol de **13a**, 0.5 mmol de **14a**, 0.025 mmol de **3a** y 1 (a), 1.25 (b), 2 (c) o 3.3 (d) mL de agua destilada.

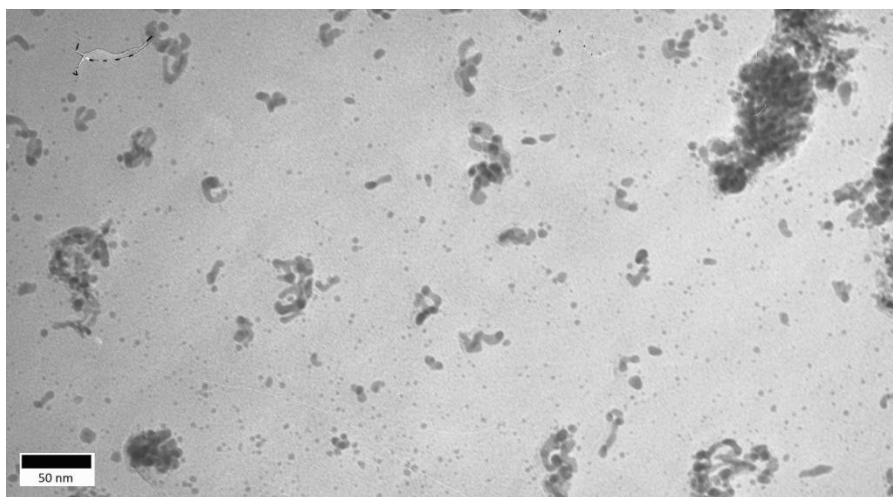


Figura 1.21: Imagen TEM de una alícuota recogida del experimento (c) de la Figura 1.20 tras 60 minutos de reacción, momento en el que empieza a enturbiarse la mezcla.

La adición de mercurio en esta fase de la reacción (tras 60 min) se traduce en un estancamiento de la misma (véase la curva (b) en la Figura 1.22) alcanzándose una conversión máxima del 60%. Pero, si por el contrario, añadimos en estas condiciones más diluidas el Hg(0) nada más mezclar todos los reactivos, la conversión llega a alcanzar un valor del 30%.

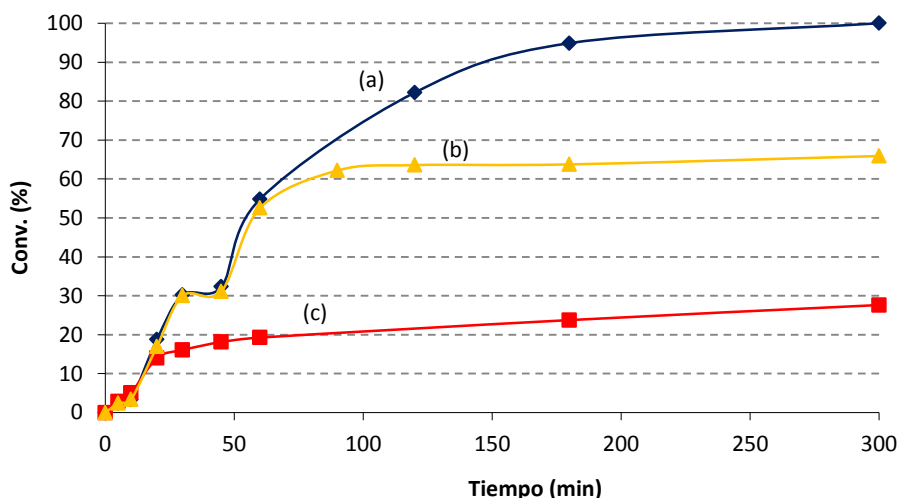


Figura 1.22: Adición catalítica del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo  $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(3,3'\text{-dh-2,2'-bpy})]$  (**3a**) en ausencia de mercurio (a), con adición de mercurio tras 60 minutos de reacción (b), o en presencia de mercurio desde el comienzo de la misma (c). Condiciones de reacción: Temperatura ambiente, al aire, utilizando 0.5 mmol de **13a**, 0.5 mmol de **14a**, 0.025 mmol de **3a** y 2 mL de agua destilada.

Todos estos hechos parecen indicar que no sólo las nanopartículas de Pd(0) son activas en el proceso, sino que parte del Pd(II) también participa en los estadios iniciales del mismo antes de reducirse. No obstante, una vez formadas, las nanopartículas de Pd(0) serían las responsables de la actividad catalítica observada.<sup>46</sup> Respecto a esta última conclusión, hemos de aclarar que tampoco podemos descartar a priori la idea de una re-oxidación del Pd(0) a Pd(II) por medio del O<sub>2</sub>

<sup>46</sup> Uemura y colaboradores han propuesto un mecanismo para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por Pd(0) que podría ser operativo en nuestro caso. Así, se produciría inicialmente la adición oxidante del ácido arilborónico sobre la superficie de la nanopartícula de Pd(0) generando un intermedio de tipo  $[\text{ArPd}(\text{OH})_2]$ . La inserción del enlace C=C en el enlace Pd(II)-Ar y su posterior protonólisis conduciría al producto final. El Pd(0) se recupera por eliminación reductora de la especie  $\text{XPd}(\text{OH})_2$  generada en la etapa final: C. S. Cho, S. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883-888.

atmosférico, y que sean especies de paladio en estado de oxidación +2 las únicas especies activas en el proceso. No obstante, tal y como se indicó en la entrada 17 de la Tabla 1.6, la sustitución de una atmósfera aerobia por una atmósfera inerte de  $N_2$  no repercute significativamente en el resultado final, lo que parece confirmar que las especies activas en la parte final de la reacción sean las nanopartículas.

Dicho todo esto, a modo de resumen, podemos concluir que la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**) en medio acuoso parece estar catalizada inicialmente por especies de Pd(II) (catálisis homogénea) y posteriormente por las nanopartículas de Pd(0) que se generan en el medio de reacción tras la descomposición de **3a** (catálisis heterogénea).

### 1.2.3.5. Estudios acerca del reciclaje de las nanopartículas de Pd(0) en presencia de surfactantes.

Finalmente, también se ha estudiado la posibilidad de reciclar las nanopartículas generadas en la reacción, tomando nuevamente como modelo la adición conjugada del ácido fenilborónico (**14a**) a la 2-ciclohexenona (**13a**) catalizada por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**). En el apartado 1.2.3.4 ya se ha comentado, que el sólido negro obtenido en las condiciones de reacción de la entrada 1 de la Tabla 1.9 (relación 1:1 de **13a**:**14a**; a 80°C, empleando 5 mol% [Pd]), una vez lavado y aislado, muestra una actividad y selectividad pobres debido fundamentalmente a que las nanopartículas de Pd(0) se encuentran formando un aglomerado.

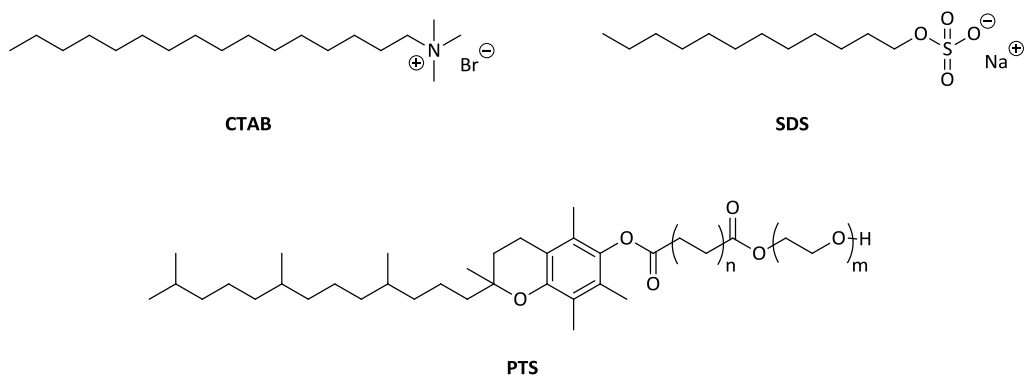


Figura 1.23: Estructuras de los surfactantes empleados en este estudio.

Con el propósito de evitar la formación de estos agregados, y facilitar así el reciclaje de las nanopartículas, hemos realizado una serie de experimentos en presencia de surfactantes.<sup>47,48</sup> Esta clase de aditivos son conocidos por ser capaces de formar, mediante estabilización electrostática o estérica (según el surfactante empleado), micelas en medio acuoso. Dichas micelas pueden retener en su interior nanopartículas, impidiendo así su aglomeración. En nuestro estudio hemos empleado tres surfactantes diferentes (véase la Figura 1.23), y hemos trabajado bajo las condiciones de reacción optimizadas anteriormente (relación 1:1 de **13a**:**14a**; a temperatura ambiente, empleando 5 mol% de **3a**) (los detalles completos se encuentran recogidos en la *Parte Experimental*).

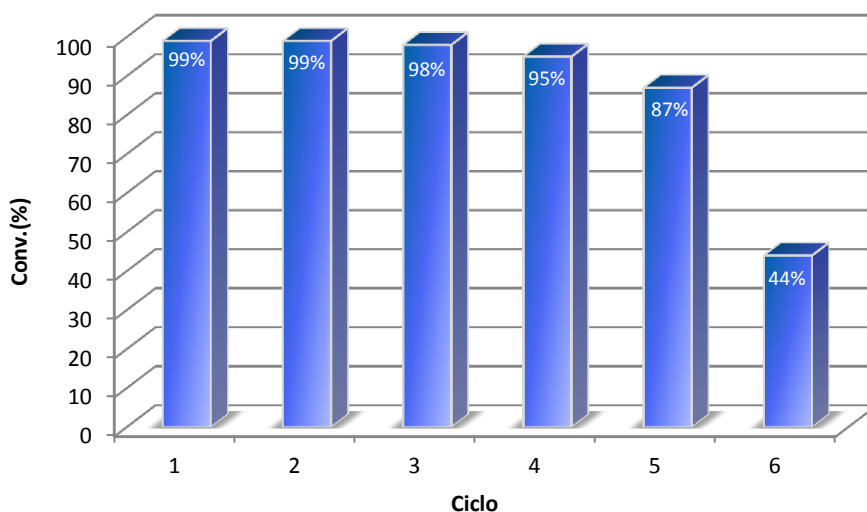


Figura 1.24: Reciclaje del catalizador mediante la estabilización de las nanopartículas con SDS. Los valores de conversión están tomados tras 5 h de reacción por CG en referencia a la 2-ciclohexenona (**13a**) consumida.

<sup>47</sup> Para revisiones generales acerca de la estabilización de nanopartículas, véanse: (a) J. D. Aiken III, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *145*, 1-44; (b) A. Roucoux, J. Schulz, H. Patin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757-3778; (c) D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872; (d) L. S. Ott, R. G. Finke, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1075-1100.

<sup>48</sup> Algunos ejemplos representativos sobre el uso de surfactantes para estabilizar nanopartículas metálicas: (a) Y. Lin, R. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8335-8353; (b) S. R. Johnson, S. D. Evans, R. Brydson, *Langmuir* **1998**, *14*, 6639-6647; (c) J. Xu, X. Han, H. Liu, Y. Hu, *J. Dispersion Sci. Technol.* **2005**, *26*, 473-476; (d) A. Nowicki, V. Le Boulaire, A. Roucoux, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2326-2330; (e) J. Duy, L. B. Connell, W. Eck, S. D. Collins, R. L. Smith, *J. Nanopart. Res.* **2010**, *12*, 2363-2369; (f) M. Boutros, G. Shirley, T. Onfroy, F. Launay, *Appl. Catal. A: Chem.* **2011**, *394*, 158-165.

Así, en presencia de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB; disolución acuosa 0.001 M),<sup>49</sup> surfactante con cabeza polar catiónica (véase la Figura 1.23), hemos observado la precipitación cuantitativa de paladio negro en el primer ciclo de reacción. Además, tan sólo se obtiene una conversión por CG del 78%. Utilizando el  $\alpha$ -tocoferol sebacato de polioxietileno (PTS; 1% en peso en agua),<sup>50</sup> surfactante neutro (véase la Figura 1.23), no se observa la formación de paladio negro hasta el tercer ciclo, que termina con una conversión del 83% tras 5 h de reacción.

Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo en una disolución micelar de dodecil sulfato sódico (SDS; disolución acuosa 0.01 M),<sup>51</sup> surfactante iónico con una cabeza polar aniónica (véase la Figura 1.23), la estabilidad de las nanopartículas es mucho mayor y el sistema puede ser reciclado hasta seis veces (véase la Figura 1.24). Así, durante los primeros cinco ciclos la disolución se mantiene amarilla, y sólo en el sexto se observa paladio negro precipitado al emplear este surfactante. Hemos de destacar que la actividad catalítica no se ve afectada en los primeros ciclos en comparación con los ensayos en los que se utiliza agua destilada como disolvente.

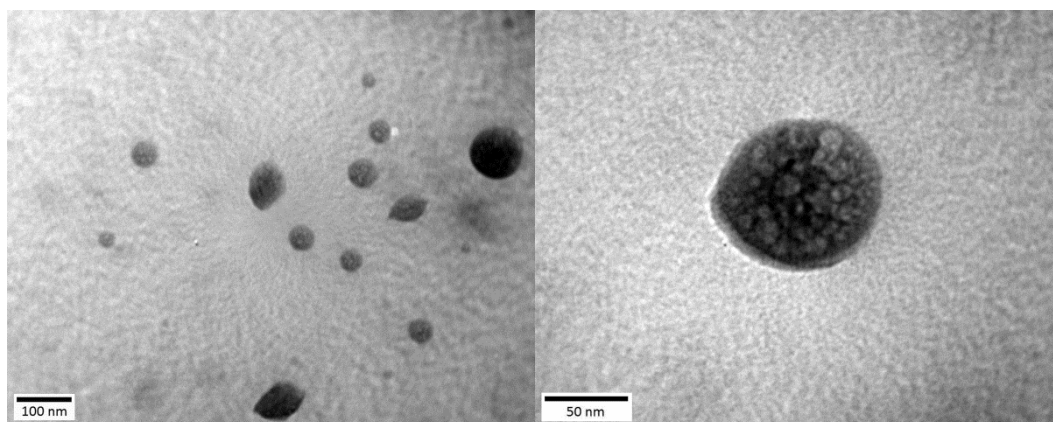


Figura 1.25: Imágenes TEM de las micelas generadas en presencia de SDS. Muestra tomada tras el primer ciclo catalítico.

<sup>49</sup> La concentración crítica micelar de CTAB se encuentra entre  $7-9 \times 10^{-4}$  M; la utilización de disoluciones 0.001 M asegura la correcta formación de micelas en el medio: (a) J. H. Fendler, E. J. Fendler, en *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*; Academic Press, New York, **1975**; (b) T. J. V. Prazeres, M. Beija, F. V. Fernandes, P. G. A. Marcelino, J. P. S. Farinha, J. M. G. Martinho, *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *381*, 181-187.

<sup>50</sup> Existen diferentes estudios acerca de la utilización del surfactante PTS en diferentes concentraciones en agua que varían desde el 15% peso en agua hasta el 1%: (a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichchim. Acta* **2008**, *41*, 59-72; Además se han obtenido buenos resultados con esta última concentración en reacciones de acoplamiento cruzado promovidas por Pd: (b) B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333-1336.

<sup>51</sup> La concentración crítica micelar de SDS es  $8 \times 10^{-3}$  M; la utilización de disoluciones de 0.01 M asegura la correcta formación de micelas en el medio: véase la referencia 49.

Las imágenes TEM realizadas a alícuotas de la fase acuosa tras extraer el producto **15aa** con *n*-hexano, confirman la formación de micelas (tamaño en el intervalo de 40-100 nm) en las que las nanopartículas se mantienen retenidas (véase la Figura 1.25). En un ensayo paralelo, la utilización de nanopartículas de paladio generadas de forma independiente<sup>52</sup> y estabilizadas mediante SDS en ausencia del ligando 3,3'-dh-2,2'-bipiridina (**1a**), condujeron a una conversión de tan sólo el 9% en las mismas condiciones de reacción tras 24h. Este hecho pone claramente de manifiesto que una parte del ligando también se retiene en el interior de las micelas, jugando un papel clave en la actividad catalítica. Así, podemos concluir que la utilización de un surfactante con cabeza aniónica como el SDS, nos permite reutilizar de manera efectiva las nanopartículas generadas *in situ* en el medio de reacción, siendo éste un aspecto clave para la aplicación práctica de este proceso catalítico.<sup>53</sup>

---

<sup>52</sup> Las nanopartículas se han generado siguiendo la ruta descrita en: W. L. Wang, Y. Y. Wang, C. C. Wan, C. L. Lee, *Colloids Surf., A* **2006**, *275*, 11-16.

<sup>53</sup> El reciclaje de un catalizador es uno de los aspectos que más prima a la hora de desarrollar procesos a escala productiva. Véase, por ejemplo: M. Benaglia, en *Recoverable and Recyclable Catalysts*; John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.



### 1.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en el *Capítulo 1*, y en relación a los objetivos que nos habíamos marcado, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- (i) La reacción de PdCl<sub>2</sub> con ligandos 2,2'-bipiridina funcionalizados con grupos hidrófilos (-OH, **1a-d**; -CO<sub>2</sub>H, **2a-d**; -CH<sub>2</sub>OH, **5**; -CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, **6**) ha permitido sintetizar y caracterizar una familia variada de complejos plano-cuadrados de Pd(II), con fórmula general *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)] (**3-4a-d**, **8-9**). La solubilidad de estos complejos en agua depende del pH, siendo todos ellos solubles en medio alcalino (pH = 14).
- (ii) Los estudios cristalográficos llevados a cabo han puesto de manifiesto que, en la mayoría de los casos, las moléculas de estos derivados se ordenan en el cristal a través de interacciones débiles que establecen los ligandos cloruro con enlaces Csp<sup>2</sup>-H de los anillos piridínicos.
- (iii) Con excepción de *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(6,6'-dc-2,2'-bpy)] (**4d**), todos los complejos sintetizados han sido capaces de promover la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados en medio acuoso, dependiendo su actividad y selectividad de la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el esqueleto bipiridínico. La diferente solubilidad en agua de los complejos sintetizados no parece ser un factor determinante para obtener una buena actividad catalítica.
- (iv) El derivado *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**) ha mostrado ser el complejo más activo y selectivo, siendo capaz de operar al aire, con cantidades equimolares de reactivos y en condiciones de reacción, por lo general, suaves, quedando este último punto condicionado por la naturaleza del ácido arilborónico y el compuesto carbonílico α,β-insaturado empleados.
- (v) No obstante, el complejo **3a** tiende a descomponerse en el medio de reacción generando nanopartículas de Pd(0). Los estudios llevados a cabo han puesto de manifiesto que, tanto el complejo **3a**, como las nanopartículas participan en la

reacción catalítica, siendo estas últimas las responsables de las altas conversiones observadas. La estabilización de dichas nanopartículas es posible mediante la utilización del surfactante SDS, hecho que nos ha permitido reciclar el sistema catalítico durante varios ciclos consecutivos.

Los resultados descritos en el *Capítulo 1* han sido objeto de dos publicaciones.<sup>54</sup>

---

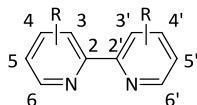
<sup>54</sup> (a) E. Tomás-Mendivil, J. Díez, V. Cadierno, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1605–1615; (b) E. Tomás-Mendivil, J. Díez, V. Cadierno, *Polyhedron* **2013**, *59*, 69-75.

## 1.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en este capítulo se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, empleando disolventes secos, líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. En el caso de las reacciones de catálisis, salvo que se indique lo contrario, éstas se han realizado al aire y empleando técnicas de tubo sellado (con cierre de teflón).

Los disolventes orgánicos empleados en síntesis han sido destilados bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando hidruro cálcico (acetona) y magnesio (metanol) como agentes deshidratantes.

Todos los reactivos han sido adquiridos de fuentes comerciales y usados sin posterior purificación a excepción de los ligandos 2,2'-bipiridina disustituidos *x,x'*-dh-2,2'-bpy (**1a-d**),<sup>19</sup> *x,x'*-dc-2,2'-bpy (**2a-d**),<sup>20</sup> 4,4'-dhm-2,2'-bpy (**5**)<sup>22</sup> y 4,4'-da-2,2'-bpy (**6**),<sup>18</sup> y los complejos de Pd(II) *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(*x,x'*-dc-2,2'-bpy)] (**4a-c**),<sup>21</sup> *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(2,2'-bpy)] (**10**),<sup>23</sup> *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(PTA)<sub>2</sub>] (**11**)<sup>39</sup> y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(DAPTA)<sub>2</sub>] (**12**),<sup>39</sup> que han sido preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía. La notación empleada para los anillos de 2,2'-bipiridina es la siguiente:



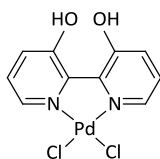
Las cromatografías *flash* se han realizado utilizando gel de sílice 60 (230-400 mesh) de la casa comercial Merck. Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT. Las medidas de cromatografía de gases (CG) se han llevado a cabo en un aparato Hewlett-Packard HP6890 acoplado a un detector de ionización de llama (FID), y utilizando una columna Supelco Beta-Dex 120. Las medidas CG-MS se han realizado en un equipo Agilent 6890N acoplado a un detector de masas 5973 (ionización por impacto electrónico 70eV), y utilizando una columna HP-1MS. Las medidas de análisis elemental (AE) han sido proporcionadas por el Servicio Analítico del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ-CSIC, Sevilla), y llevadas a cabo en un microanalizador Leco-CHNS. Los estudios por Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Microscopía Electrónica de Barrido/Espectroscopía de Energía Dispersiva de rayos-X (SEM/EDX) han sido realizados por el Servicio Científico Técnico de la Universidad de Oviedo, realizando las medidas en equipos MET-JEOL 2000 EX-II y MEB JEOL-6610LV, respectivamente. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han registrado en un espectrómetro "BRUKER

AV300" a 300.1 MHz ( $^1\text{H}$ ) o 75.47 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), o un espectrómetro "BRUKER AV600" a 600.2 MHz ( $^1\text{H}$ ), utilizando la señal del disolvente como ajuste interno a 25°C. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm). También se han realizado experimentos DEPT para todos los compuestos descritos.

#### 1.4.1. Procedimiento general para la preparación de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-R<sub>2</sub>-2,2'-bpy)].

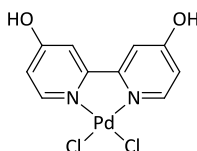
Una suspensión de PdCl<sub>2</sub> (0.1 g, 0.56 mmol) y la correspondiente 2,2'-bipiridina disustituida (0.56 mmol) en 20 mL de acetona se calienta a reflujo, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, durante 24 h. Transcurrido este tiempo la suspensión resultante se deja ir hasta temperatura ambiente.<sup>55</sup> El sólido amarillo-naranja generado se filtra, se lava con acetona (2 x 5 mL) y se seca a vacío. Los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos para estos compuestos se detallan a continuación:

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 94% (0.192 g). IR (KBr):  $\nu = 3446$  (f), 3083 (d), 1653 (m), 1445 (f), 1329 (f), 1200 (m), 798 (f), 709 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.22$  (m, 4H, H<sub>4</sub> + H<sub>4'</sub> + H<sub>5</sub> + H<sub>5'</sub>), 8.49 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Hz, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>6'</sub>) ppm (la señal correspondiente a los grupos OH no ha sido observada).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 125.2$  (C<sub>5</sub> + C<sub>5'</sub>), 131.0 (C<sub>4</sub> + C<sub>4'</sub>), 138.3 (C<sub>6</sub> + C<sub>6'</sub>), 146.7 (C<sub>2</sub> + C<sub>2'</sub>), 160.1 (C<sub>3</sub> + C<sub>3'</sub>) ppm. Anal. Elem. (%): C, 32.89; H, 2.14; N, 7.34 (calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Pd: C, 32.86; H, 2.21; N, 7.66).

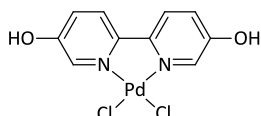
*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dh-2,2'-bpy)] (**3b**):



<sup>55</sup> En el caso del complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**), la disolución se concentra a la mitad del volumen (10 mL) para facilitar su precipitación, debido a la solubilidad parcial que éste presenta en acetona a temperatura ambiente.

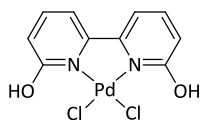
Sólido amarillo. Rendimiento: 83% (0.170 g). IR (KBr):  $\nu = 3435$  (m), 3051 (m), 1624 (f), 1456 (m), 1349 (m), 1262 (m), 1225 (m), 1038 (m), 871 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 7.09$  (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_{5'}$ ), 7.73 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{3'}$ ), 8.73 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_6 + \text{H}_{6'}$ ), 12.24 (sa, 2H, 2 x OH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 112.3$  ( $\text{C}_5 + \text{C}_{5'}$ ), 115.0 ( $\text{C}_3 + \text{C}_{3'}$ ), 150.2 ( $\text{C}_6 + \text{C}_{6'}$ ), 158.8 ( $\text{C}_2 + \text{C}_{2'}$ ), 169.0 ( $\text{C}_4 + \text{C}_{4'}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 32.90; H, 2.36; N, 7.26 (calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$ : C, 32.86; H, 2.21; N, 7.66).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(5,5'-dh-2,2'-bpy)] (**3c**):



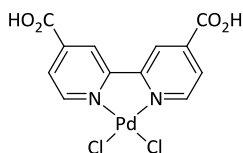
Sólido veis. Rendimiento: 50% (0.102 g). IR (KBr):  $\nu = 3366$  (f), 3064 (d), 1617 (m), 1576 (f), 1482 (f), 1303 (mf), 1198 (f), 1063 (m), 829 (m), 708 (d), 548 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 7.61$  (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{4'}$ ), 8.18 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{3'}$ ), 8.70 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_6 + \text{H}_{6'}$ ), 11.33 (sa, 2H, 2 x OH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 123.5$  ( $\text{C}_3 + \text{C}_{3'}$ ), 126.8 ( $\text{C}_4 + \text{C}_{4'}$ ), 137.6 ( $\text{C}_6 + \text{C}_{6'}$ ), 148.1 ( $\text{C}_2 + \text{C}_{2'}$ ), 154.9 ( $\text{C}_5 + \text{C}_{5'}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 32.88; H, 2.54; N, 7.65 (calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$ : C, 32.86; H, 2.21; N, 7.66).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(6,6'-dh-2,2'-bpy)] (**3d**):



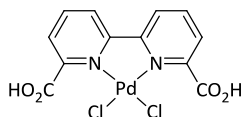
Sólido marrón claro. Rendimiento: 82% (0.168 g). IR (KBr):  $\nu = 3099$  (d), 2967 (mf, banda estrecha), 1616 (f), 1574 (m), 1480 (f), 1425 (f), 1326 (m), 1293 (m), 1218 (m), 1162 (f), 1021 (m), 1011 (m), 800 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2\text{-}d_6$ ):  $\delta = 6.94$  (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_{5'}$ ), 7.76 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{3'}$ ), 8.04 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  y 8.2 Hz, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{4'}$ ) ppm (la señal correspondiente a los grupos OH no ha sido observada). Anal. Elem. (%): C, 33.01; H, 2.15; N, 7.69 (calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pd}$ : C, 32.86; H, 2.21; N, 7.66).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (**4b**):<sup>56</sup>



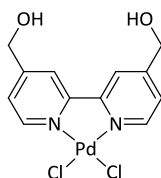
Sólido amarillo. Rendimiento: 95% (0.222 g). IR (KBr):  $\nu = 3299$  (m), 3201 (m), 3082 (m), 2967 (d), 2521 (m), 1733 (mf), 1411 (f), 1262 (m), 1210 (f), 810 (m), 663 (f)  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.22$  (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub> + H<sub>5'</sub>), 9.02 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>3'</sub>), 9.32 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>6'</sub>) ppm (la señal correspondiente a los grupos CO<sub>2</sub>H no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 124.8$  (C<sub>5</sub> + C<sub>5'</sub>), 127.8 (C<sub>3</sub> + C<sub>3'</sub>), 143.5 (C<sub>4</sub> + C<sub>4'</sub>), 152.0 (C<sub>6</sub> + C<sub>6'</sub>), 158.0 (C<sub>2</sub> + C<sub>2'</sub>), 165.7 (CO<sub>2</sub>H) ppm. Anal. Elem. (%): C, 34.36; H, 2.08; N, 6.90 (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Pd: C, 34.19; H, 1.91; N, 6.65).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(6,6'-dc-2,2'-bpy)] (**4d**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 64% (0.151 g). IR (KBr):  $\nu = 3447$  (f), 3061 (m), 2934 (d), 2606 (d), 2472 (d), 1748 (mf), 1637 (mf), 1599 (m), 1405 (m), 1241 (f), 1185 (m), 1162 (m), 1114 (d), 821 (d), 767 (m), 667 (d)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. (%): C, 34.30; H, 2.08; N, 6.77 (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Pd: C, 34.19; H, 1.91; N, 6.65).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**):

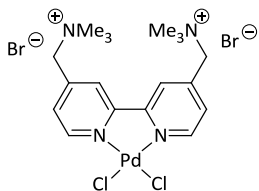


Sólido amarillo. Rendimiento: 93% (0.205 g). IR (KBr):  $\nu = 3446$  (m), 3062 (m), 2916 (d), 1616 (f), 1420 (f), 1061 (m), 837 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4.75$  (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.83 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 2H, 2 x OH), 7.74 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, H<sub>5</sub> + H<sub>5'</sub>), 8.44 (s, 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>3'</sub>), 9.03 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>6'</sub>) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 62.4$  (CH<sub>2</sub>), 121.6 (C<sub>5</sub> +

<sup>56</sup> La preparación del complejo **4b** ha sido descrita previamente por Sheldon y col. (ref. 21b) No obstante, la única información que aportan acerca de la caracterización del complejo es su espectro de IR.

$C_5$ ), 125.1 ( $C_3 + C_3'$ ), 150.4 ( $C_4 + C_4'$ ), 157.0 ( $C_6 + C_6'$ ), 159.0 ( $C_2 + C_2'$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 36.55; H, 3.15; N, 7.23 (calculado para  $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_2Pd$ : C, 36.62; H, 3.07; N, 7.12).

*cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-da-2,2'-bpy)] (**9**):



Sólido naranja. Rendimiento: 94% (0.335 g). IR (KBr):  $\nu = 3021$  (m), 2967 (m), 1559 (f), 1490 (f), 1419 (f), 1244 (d), 1095 (d), 904 (d), 843 (m)  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.22$  (s, 18H, 6 x CH<sub>3</sub>), 4.83 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 8.01 (d,  $^3J_{HH} = 5.8$  Hz, 2H, H<sub>5</sub> + H<sub>5'</sub>), 9.21 (d,  $^3J_{HH} = 5.8$  Hz, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>6'</sub>), 9.29 (s, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>3'</sub>) ppm.  $^{13}C$ { $^1H$ }-RMN (75.4 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 53.2$  (CH<sub>3</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 128.5 ( $C_5 + C_5'$ ), 131.7 ( $C_3 + C_3'$ ), 142.2 ( $C_4 + C_4'$ ), 150.7 ( $C_6 + C_6'$ ), 157.0 ( $C_2 + C_2'$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 34.09; H, 4.30; N, 8.87 (calculado para  $C_{18}H_{28}N_4Br_2Cl_2Pd$ : C, 33.91; H, 4.43; N, 8.79).

#### 1.4.2. Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos **3a-d**, **4b** y **8**.

Los monocristales de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(x,x'-dh-2,2'-bpy)] (**3a-d**) se han obtenido empleando *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente base; más concretamente, por difusión lenta de tolueno (**3a** y **3b**) o dietil éter (**3c**) sobre una disolución saturada del complejo correspondiente, y por enfriamiento lento de una disolución caliente saturada del complejo **3d** en DMF. Por otro lado, los monocristales de los complejos *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dc-2,2'-bpy)] (**4b**) y *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(4,4'-dhm-2,2'-bpy)] (**8**) han crecido tras la difusión lenta de metanol sobre disoluciones saturadas de dichos compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO). La información más relevante sobre los cristales y su determinación estructural se recoge en la Tabla 1.11.

En todos los casos, la recogida de datos se ha realizado en un difractómetro Oxford Diffraction Xcalibur Nova utilizando radiación de Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418$  Å). Las imágenes han sido recogidas a una distancia cristal-detector fija de 65 (**3a**, **4b** y **8**) y 63 mm (**3b-d**), utilizando el método oscilante, con una oscilación de 1° y un tiempo variable de exposición por imagen (15-50 s para **3a**, 1.5-5 s para **3b**, 1.5 s para **3c-d**, 2-6 s para **4b** y 10-15 s para **8**). La estrategia de toma de datos

ha sido calculada por el programa CRYSLIS PRO CCD.<sup>57</sup> La reducción de datos y el refinamiento de los parámetros de la celda han sido realizados con el programa CRISALIS PRO RED.<sup>57</sup> Se ha aplicado una corrección de absorción empírica utilizando el algoritmo SCALE3 ABSPACK accesible en el programa CRYSLIS PRO RED.<sup>57</sup> En todos los casos se ha utilizado el paquete de *software* WINGX<sup>58</sup> para la determinación del grupo espacial, la resolución de la estructura y su posterior refinamiento. Las estructuras de los complejos **3a** y **3d** han sido resueltas por interpretación de la función de Patterson y expansión de fases utilizando DIRDIF.<sup>59</sup> El resto de las estructuras se han resuelto por métodos directos empleando SIR92<sup>60</sup> (**3b**, **4b** y **8**) y SIR2004<sup>61</sup> (**3c**). Se ha llevado a cabo el refinamiento isotrópico de mínimos cuadrados sobre  $F^2$  utilizando SHELXL97.<sup>62</sup> Durante las etapas finales del refinamiento, se han optimizado todas las coordenadas y los factores de temperatura anisotrópicos de los átomos diferentes al hidrógeno. Para los complejos **3a-d** los átomos de hidrógeno han sido localizados geoméricamente y sus coordenadas han sido refinadas con respecto a los átomos a los que se encuentran enlazados. Los átomos H-O(1), H-O(2), H-O(3) y H-O(4) de **3a**, el átomo H-O(1) de **3c**, y todos los átomos de hidrógeno de los complejos **4b** y **8**, han sido localizados en los diferentes mapas de Fourier y posteriormente incluidos en el refinamiento con factores de temperatura isotrópicos. En los cristales de los compuestos **3a** y **3b** se han encontrado dos moléculas independientes del complejo en la unidad asimétrica. En el cristal del compuesto **3a** se ha hallado una molécula de DMF altamente desordenada por cada dos moléculas del complejo. En los cristales de los complejos **3b** y **3c**, se han encontrado dos moléculas de DMF por unidad fórmula del complejo. En el caso del derivado **4b**, por cada molécula del complejo se ha encontrado una molécula de DMSO con el átomo de azufre localizado en dos posiciones diferentes con ocupaciones del 50%. Finalmente, en el cristal del compuesto **8** se han hallado dos moléculas de DMSO por cada molécula del complejo con los átomos de azufre también desordenados. Por otro lado, en el cristal de **3b** los átomos de Pd y Cl aparecen desordenados y se han localizado en dos

<sup>57</sup> *CrysAlisPro CCD & CrysAlisPro RED*, Oxford Diffraction Ltd., Oxford, UK, 2008.

<sup>58</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.

<sup>59</sup> P.T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W.P. Bosman, S. García-Granda, R.O. Gould, J.M.M. Smits, C. Smykalla, *The DIRDIF Program System, Technical Report of the Crystallographic Laboratory*, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, 1999.

<sup>60</sup> A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435-436.

<sup>61</sup> M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 381-388.

<sup>62</sup> G.M. Sheldrick, *SHELXL97: Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.



Tabla 1.11: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de las estructuras cristalinas de los complejos **3a-d**,

	<b>3a</b>	<b>3b</b>
Fórmula empírica	2(C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd)·DMF	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd·2DMF
Peso molecular (g mol <sup>-1</sup> )	804.06	511.68
Temperatura (K)	100(2)	123(1)
Longitud de onda (Å)	1.5418	1.5418
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P $\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad		
a (Å)	7.6294(2)	9.3322(4)
b (Å)	30.0905(7)	14.2849(7)
c (Å)	11.4805(3)	17.0598(7)
$\alpha$ (°)	90	68.071(4)
$\beta$ (°)	90.944(2)	76.565(4)
$\gamma$ (°)	90	75.789(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2635.25(12)	2019.95(16)
Z	4	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	2.027	1.683
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	15.153	10.107
F(000)	1584	1032
Dimensiones del cristal (mm)	0.108 x 0.034 x 0.021	0.118 x 0.09 x 0.043
Intervalo de $\theta$ (°)	2.94 - 74.29	3.39 - 74.29
Índices de Miller	-9 $\leq$ h $\leq$ 9 -37 $\leq$ k $\leq$ 35 -11 $\leq$ l $\leq$ 13	-11 $\leq$ h $\leq$ 11 -17 $\leq$ k $\leq$ 17 -21 $\leq$ l $\leq$ 18
Núm. de reflexiones medidas	9794	14876
Completitud para theta max.	88.5%	95.1%
Método del refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en todos los	
Núm. de datos/restricciones/parámetros	4762/11/347	7847/0/540
GOF	1.041	1.038
Función peso (a, b)	0.0960, 18.6751	0.1078, 3.1562
Índice R <sub>1</sub> <sup>a</sup> final [I > 2 $\sigma$ (I)]	0.0535	0.0572
Índice wR <sub>2</sub> <sup>a</sup> final [I > 2 $\sigma$ (I)]	0.1496	0.1603
Índice R <sub>1</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.0592	0.0673
Índice wR <sub>2</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.1553	0.1709
Densidad electrónica residual máx. y mín. (e Å <sup>-3</sup> )	1.682 y -5.184	4.392 y -1.146

$$^a R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma |F_o|; wR_2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)] / \Sigma[w(F_o^2)]\}^{1/2}.$$

posiciones con ocupaciones del 86% y del 14%. En todos los casos, la máxima densidad electrónica residual se localiza próxima a los átomos pesados. La función minimizada es  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)] / \Sigma[w(F_o^2)]\}^{1/2}$  donde  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  (los valores de  $a$  y  $b$  se muestran en la Tabla 1.11) con  $\sigma^2(F_o^2)$  obtenida a partir de los análisis estadísticos habituales y  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$ . Los factores atómicos de dispersión se han obtenido de las *Tablas Internacionales para la Cristalografía de Rayos-X*.<sup>63</sup> Los cálculos geométricos se han realizado con PARST.<sup>64</sup> Las

<sup>63</sup> *International Tables for X-Ray Crystallography*; Kynoch Press; Birmingham, U.K., 1974; Vol. IV (Present distributor: Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands).

## 4b y 8.

3c	3d	4b	8
C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd·2DMF	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pd·DMSO	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd·2DMSO
511.68	365.48	499.63	549.79
123(1)	297(7)	293(2)	293(2)
1.5418	1.5418	1.5418	1.5418
Rómbico	Monoclínico	Triclínico	Triclínico
<i>Pbcn</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P1</i>	<i>P1</i>
7.6129(2)	10.2443(2)	7.6738(3)	8.4783(3)
18.0718(4)	6.8522(1)	10.4974(4)	11.6061(4)
14.5222(4)	16.6101(2)	12.5545(4)	13.1535(5)
90	90	112.689(3)	67.125(4)
90	96.473(2)	90.017(3)	89.797(3)
90	90	108.646(3)	68.971(4)
1997.95(9)	1158.53(3)	875.20(6)	1099.10(7)
4	4	2	2
1.701	2.095	1.896	1.661
10.219	17.104	12.748	11.034
1032	712	496	556
0.423 x 0.153 x 0.043	0.186 x 0.125 x 0.031	0.064 x 0.031 x 0.018	0.214 x 0.079 x 0.034
5.77 - 74.24	4.84 - 74.44	3.85 - 73.97	3.69 - 73.88
-9 ≤ h ≤ 9	-12 ≤ h ≤ 12	-9 ≤ h ≤ 9	-9 ≤ h ≤ 10
-22 ≤ k ≤ 21	-7 ≤ k ≤ 8	-12 ≤ k ≤ 13	-14 ≤ k ≤ 14
-17 ≤ l ≤ 16	-20 ≤ l ≤ 19	-15 ≤ l ≤ 15	-16 ≤ l ≤ 16
4385	6626	9900	11501
96.6%	96.3%	94.5%	94.3%
casos			
1984/0/127	2283/0/154	3365/2/292	4216/8/349
1.044	1.117	1.039	1.060
0.1524, 0.6205	0.0762, 0.0000	0.0347, 0.5458	0.0507, 0.7398
0.0672	0.0477	0.0251	0.0313
0.1961	0.1112	0.0640	0.0816
0.0744	0.0514	0.0288	0.0335
0.2095	0.1176	0.0662	0.0839
1.708 y -1.455	0.784 y -1.672	0.549 y -0.385	0.345 y -0.712

representaciones gráficas se han realizado mediante los programas ORTEP-3,<sup>65</sup> POV-Ray<sup>66</sup> y Mercury.<sup>67</sup>

<sup>64</sup> Nardelli, M. *Comput. Chem.* **1983**, *7*, 95-97.

<sup>65</sup> L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

<sup>66</sup> Persistence of Vision Ray Tracer (POV-Ray), version 3.6, [www.povray.org](http://www.povray.org).

<sup>67</sup> Mercury CSD 2.0; New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures; C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 466-470.

### 1.4.3. Procedimiento general para la adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por el complejo *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (3a).

En un tubo sellado y al aire, se introducen el correspondiente ácido arilborónico (**14a-f**; 0.5 mmol), el compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (**13a-e**; 0.5 mmol), el complejo de paladio *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**; 0.025 mmol; 5 mol%) y 1 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (o 80°C) durante el tiempo indicado en cada caso (véase la Tabla 1.10). El transcurso de las reacciones ha sido monitorizado tomando alícuotas (*ca.* 20  $\mu$ L) del medio de reacción a intervalos de tiempo regulares que, tras extracción con *n*-hexano (3 mL), fueron analizadas por cromatografía de gases. Una vez que la reacción ha terminado, el crudo de la misma se extrae con *n*-hexano (5 x 2 mL) y se purifica mediante cromatografía *flash* (gel de sílice; *n*-hexano como eluyente). La identidad de los compuestos carbonílicos resultantes (**15aa-ea**) se ha confirmado por comparación de sus datos espectrocópicos (RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}) con los descritos en la bibliografía, y por su fragmentación en el CG/MS. Los métodos empleados en cromatografía de gases (CG) para el seguimiento de las reacciones catalíticas, así como los datos analíticos y espectrocópicos obtenidos para los compuestos **15aa-ea** se detallan a continuación:

**Método A:** El programa de temperatura comienza a 100°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 10°C/min hasta los 200°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 200°C de 20 minutos de duración.

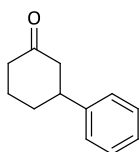
**Método B:** El programa de temperatura comienza a 100°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 10°C/min hasta los 150°C. Alcanzada dicha temperatura, ésta se mantiene constante durante 2 minutos para proseguir inmediatamente después con una rampa de calentamiento de 20°C/min hasta alcanzar los 220°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 220°C de 20 minutos de duración.

**Método C:** El programa de temperatura comienza a 100°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 10°C/min hasta los 130°C. Alcanzada dicha temperatura, ésta se mantiene constante durante 1 minuto para proseguir inmediatamente después con una rampa de calentamiento de 25°C/min hasta alcanzar los 220°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 220°C de 20 minutos de duración.

**Método D:** El programa de temperatura comienza a 100°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 5°C/min hasta los 200°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 200°C de 20 minutos de duración.

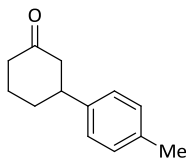
En este punto nos gustaría aclarar que durante el seguimiento de las reacciones catalíticas descritas en este *Capítulo 1*, no se ha utilizado patrón interno alguno para la determinación de las conversiones por CG. Se ha observado que la relación producto/sustrato (enona o enal) es comparable a los análisis de los crudos de reacción realizados mediante RMN de  $^1\text{H}$ , e igualmente consecuente con los resultados obtenidos en todos los casos al calcular los rendimientos aislados de los productos.

### 3-Fenilciclohexanona (**15aa**):<sup>7f</sup>



Aceite amarillo. Rendimiento: 86% (0.075 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.78-1.95 (m, 2H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.41-2.62 (m, 4H), 2.95-3.17 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.5, 32.8, 41.2, 44.8, 49.0, 126.6, 126.7, 128.7, 144.4, 211.0 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 174 (1%,  $\text{M}^+$ ), 78 (17), 42 (100), 27 (82). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos,  $t_{\text{R}}$  (3-fenilciclohexanona; **15aa**) = 12.14 minutos,  $t_{\text{R}}$  (3-fenil-2-ciclohexenona; **16aa**) = 14.37 minutos.

### 3-(4-Metilfenil)ciclohexanona (**15ab**):<sup>68</sup>

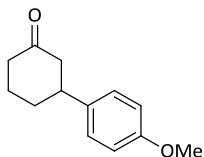


Aceite amarillo oscuro. Rendimiento: 78% (0.073 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.85-1.93 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.44-2.62 (m, 4H), 2.95-3.08 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.0, 25.6, 32.9, 41.2, 44.4, 49.1, 126.4, 129.4, 136.3, 141.4,

<sup>68</sup> R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6000-6004.

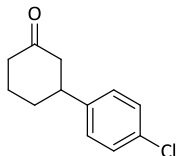
211.0 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z = 188$  (5%,  $M^+$ ), 131 (16), 91 (14), 42 (100), 27 (81). Se ha empleado el método cromatográfico B para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos,  $t_R$  (3-(4-metilfenil)ciclohexanona; **15ab**) = 13.09 minutos.

3-(4-Metoxifenil)ciclohexanona (**15ac**):<sup>7f</sup>

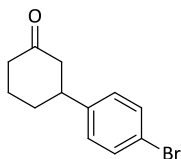


Aceite amarillo. Rendimiento: 77% (0.079 g).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.76$ -1.90 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.40-2.63 (m, 4H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.5$ , 33.0, 41.2, 44.0, 49.2, 55.3, 114.0, 127.5, 136.6, 158.3, 211.2 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z = 204$  (5%,  $M^+$ ), 147 (16), 134 (34), 91 (50), 42 (100). Se ha empleado el método cromatográfico B para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos,  $t_R$  (3-(4-metoxifenil)ciclohexanona; **15ac**) = 15.08 minutos.

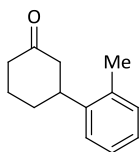
3-(4-Clorofenil)ciclohexanona (**15ad**):<sup>46</sup>



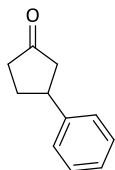
Aceite amarillo claro. Rendimiento: 76% (0.079 g).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.76$ -1.91 (m, 2H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.36-2.64 (m, 4H), 2.95-3.11 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.4$ , 32.7, 41.1, 44.1, 48.8, 127.9, 128.8, 132.4, 142.8, 210.5 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z = 208$  (1%,  $M^+$ ), 138 (16), 103 (16), 77 (18), 42 (100). Se ha empleado el método cromatográfico C para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos,  $t_R$  (3-(4-clorofenil)ciclohexanona; **15ad**) = 12.07 minutos.

3-(4-Bromofenil)ciclohexanona (**15ae**):<sup>69</sup>

Aceite amarillo. Rendimiento: 80% (0.101 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.78-1.88 (m, 2H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.96-3.04 (m, 1H), 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.4, 32.6, 41.1, 44.2, 48.7, 120.4, 128.3, 131.8, 143.3, 210.5 ppm. CG-MS (IE, 70 eV): *m/z* = 254 (4%, M<sup>+</sup>), 252 (4), 182 (19), 115 (24), 103 (26), 77 (32), 42 (100). Se ha empleado el método cromatográfico C para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: *t<sub>R</sub>* (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos, *t<sub>R</sub>* (3-(4-bromofenil)ciclohexanona; **15ae**) = 13.00 minutos.

3-(2-Metilfenil)ciclohexanona (**15af**):<sup>9a</sup>

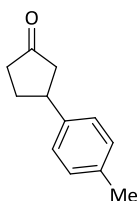
Aceite amarillo. Rendimiento: 77% (0.073 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.77-1.93 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.38-2.58 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.3, 25.8, 32.0, 40.3, 41.3, 48.4, 125.1, 126.4, 126.5, 130.7, 135.1, 142.3, 211.3 ppm. CG-MS (IE, 70 eV): *m/z* = 188 (68%, M<sup>+</sup>), 173 (17), 145 (100), 131 (85), 117 (58), 91 (33), 42 (23). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: *t<sub>R</sub>* (2-ciclohexenona; **13a**) = 3.79 minutos, *t<sub>R</sub>* (3-(2-metilfenil)ciclohexanona; **15af**) = 12.52 minutos.

3-Fenilciclopentanona (**15ba**):<sup>46</sup>

<sup>69</sup> T. Gendrineau, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3486-3489.

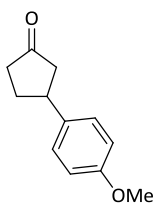
Aceite amarillo claro. Rendimiento: 80% (0.064 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.91-2.10 (m, 1H), 2.25-2.57 (m, 4H), 2.62-2.80 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.2, 38.9, 42.2, 45.8, 126.7, 128.7, 143.1, 218.4 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 160 (7%,  $\text{M}^+$ ), 104 (28), 77 (24), 42 (68), 28 (100). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-fenilciclopentanona; **15ba**) = 10.94 minutos.

3-(4-Metilfenil)ciclopentanona (**15bb**):<sup>18c</sup>

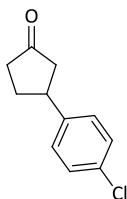


Aceite amarillo. Rendimiento: 86% (0.075 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.98-2.07 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 7.18 (s, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.0, 31.3, 38.9, 41.9, 45.9, 126.6, 129.3, 136.3, 140.0, 218.7 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 174 (55%,  $\text{M}^+$ ), 118 (100), 91 (35). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-(4-metilfenil)ciclopentanona; **15bb**) = 11.56 minutos.

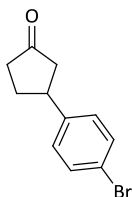
3-(4-Metoxifenil)ciclopentanona (**15bc**):<sup>18c</sup>



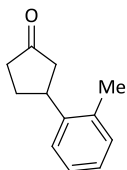
Aceite amarillo. Rendimiento: 90% (0.086 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90-2.05 (m, 1H), 2.27-2.53 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.90 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.4, 38.9, 41.5, 46.0, 55.3, 114.0, 127.6, 135.1, 158.3, 218.7 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 190 (5%,  $\text{M}^+$ ), 134 (14), 42 (49), 28 (66), 15 (100). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-(4-metoxifenil)ciclopentanona; **15bc**) = 14.12 minutos.

3-(4-Clorofenil)ciclopentanona (**15bd**):<sup>18c</sup>

Aceite amarillo claro. Rendimiento: 82% (0.080 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.90-1.99 (m, 1H), 2.01-2.54 (m, 4H), 2.65-2.74 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.1, 38.8, 41.6, 45.7, 128.1, 128.8, 132.4, 141.5, 217.8 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 194 (3%, M<sup>+</sup>), 138 (13), 56 (16), 42 (79), 27 (100). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-(4-clorofenil)ciclopentanona; **15bd**) = 13.50 minutos.

3-(4-Bromofenil)ciclopentanona (**15be**):<sup>70</sup>

Sólido amarillo claro. Rendimiento: 73% (0.087 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.90-2.05 (m, 1H), 2.26-2.54 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 7.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.1, 38.8, 41.7, 45.6, 120.4, 128.5, 131.8, 142.0, 217.8 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 240 (1%, M<sup>+</sup>), 238 (2), 184 (6), 42 (80), 27 (100). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-(4-bromofenil)ciclopentanona; **15be**) = 15.60 minutos.

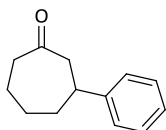
3-(2-Metilfenil)ciclopentanona (**15bf**):<sup>70</sup>

<sup>70</sup> Y. Morisaki, H. Imoto, K. Hirano, T. Hayashi, Y. Chujo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1795-1803.



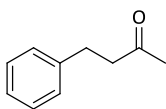
Aceite amarillo claro. Rendimiento: 79% (0.069 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.96-2.10 (m, 1H), 2.19-2.56 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.58-3.78 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.6, 30.1, 38.3, 38.6, 45.3, 124.7, 126.4, 126.5, 130.6, 136.0, 141.0, 218.8 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 174 (3%,  $\text{M}^+$ ), 117 (17), 91 (11), 42 (43), 27 (100). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-ciclopentenona; **13b**) = 2.39 minutos,  $t_R$  (3-(2-metilfenil)ciclopentanona; **15bf**) = 11.66 minutos.

3-Fenilcicloheptanona (**15ca**):<sup>9d</sup>



Aceite amarillo. Rendimiento: 88% (0.083 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.49-1.65 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 3H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.92-2.95 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.2, 29.2, 39.2, 42.8, 44.0, 51.3, 126.3, 126.4, 128.6, 146.9, 213.5 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 188 (2%,  $\text{M}^+$ ), 104 (22), 42 (88), 27 (100). Se ha empleado el método cromatográfico C para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-cicloheptenona; **13c**) = 5.20 minutos,  $t_R$  (3-fenilcicloheptanona; **15ca**) = 10.47 minutos.

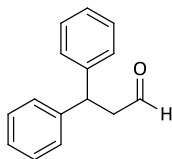
4-Fenil-2-butanona (**15da**):<sup>71</sup>



Aceite amarillo claro. Rendimiento: 69% (0.051 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.17 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.7, 30.1, 45.2, 126.1, 128.3, 128.5, 141.0, 208.1 ppm. CG-MS (IE, 70 eV):  $m/z$  = 148 (92%,  $\text{M}^+$ ), 105 (100), 91 (70), 77 (25), 43 (57). Se ha empleado el método cromatográfico D para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (butenona; **13d**) = 1.02 minutos,  $t_R$  (4-fenil-2-butenona; **16da**) = 8.75 minutos,  $t_R$  (4-fenil-2-butanona; **15da**) = 9.62 minutos.

---

<sup>71</sup> R. Jana, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 971-974.

3,3-Difenilpropanal (15ea):<sup>72</sup>

Aceite amarillo claro. Rendimiento: 60% (0.063 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.19 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 y 1.8 Hz, 2H), 4.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.65 (m, 10H), 9.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 45.0, 49.4, 128.6, 128.8, 129.2, 143.3, 201.2 ppm. CG-MS (IE, 70 eV): *m/z* = 210 (14%, M<sup>+</sup>), 192 (14), 165 (57), 103 (45), 77 (100), 51 (73), 29 (75). Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: *t<sub>R</sub>* (3-fenilpropanal; **13e**) = 8.39 minutos, *t<sub>R</sub>* (3,3-difenilpropanal; **15ea**) = 14.34 minutos.

#### 1.4.4. Procedimiento para el aislamiento de las nanopartículas de Pd(0) generadas en el transcurso de los ensayos catalíticos.

En un tubo sellado y al aire, se introducen el ácido fenilborónico (**14a**; 0.5 mmol), la 2-ciclohexenona (**13a**; 0.5 mmol), el complejo de paladio *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**; 0.025 mmol; 5 mol%) y 1 mL de agua destilada, y la mezcla se agita a 80°C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se deja ir hasta temperatura ambiente y se añaden 3 mL de acetona, obteniendo una disolución amarilla (fluorescente bajo luz UV) y un sólido negro precipitado. Tras decantarlo y lavarlo con hexano, dietil éter y acetona, se seca a vacío. Dicho sólido se ha estudiado por Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Microscopía Electrónica de Barrido/Espectroscopía de Energía Dispersiva de rayos-X (SEM/EDX).

#### 1.4.5. Reciclaje de las nanopartículas de Pd(0) con ayuda de un surfactante.

En un tubo sellado y al aire, se introducen el ácido fenilborónico (**14a**; 0.061 g, 0.5 mmol), la 2-ciclohexenona (**13a**; 48  $\mu$ L, 0.5 mmol) y el complejo de paladio *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] (**3a**; 0.009 g, 0.025 mmol; 5 mol%). Se añade 1 mL de la disolución del surfactante correspondiente en agua destilada y se agita a temperatura ambiente durante 5h. Transcurrido este tiempo, se extrae el

<sup>72</sup> R. Lerebours, C. Wolf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2737-2740.

producto con hexano (5 x 2mL) y la fase acuosa se recarga con la misma cantidad de 2-ciclohexenona y ácido fenilborónico (0.5 mmol de cada uno) para la siguiente reacción.

#### **1.4.6. Preparación de las disoluciones reguladoras del pH.**

Sobre una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio (3.4 g, 0.025 mol) se añade una disolución de hidróxido potásico o ácido fosfórico hasta alcanzar el pH deseado (1, 4, 7, 10 ó 13). Se añade agua destilada hasta alcanzar 250 mL (0.1 M). La disolución de pH 14 empleada fue una disolución acuosa de KOH 1M.

## Capítulo 2

### **CICLOISOMERIZACIÓN DE ÁCIDOS $\gamma$ -ALQUINOICOS EN ENOL-LACTONAS**

#### **CATALIZADA POR COMPLEJOS DE ORO(I) Y ORO(III)**

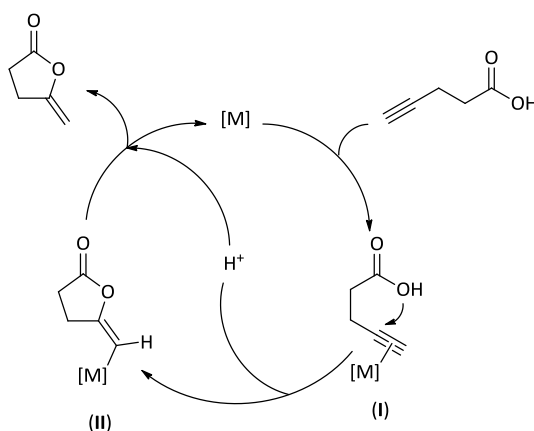
#### **CON LIGANDOS CARBENO N-HETEROCÍCLICOS HIDROSOLUBLES.**

### *Resumen*

En el *Capítulo 2* de la presente *Memoria* se ha estudiado la formación catalítica de enol-lactonas en medio acuoso por cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos. Para promover dichos procesos de ciclación se han empleado como catalizadores nuevos complejos de oro(I) y oro(III) hidrosolubles que contienen ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) hidrófilos. Como precursores de los ligandos NHC hemos utilizado sales de imidazolio zwitteriónicas *N,N'*-disustituidas por grupos 3-sulfonatopropil y 2-piridilo, 2-picolilo o 2-(2-piridiletilo). Los derivados de oro(III) de fórmula general  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC})]$  sintetizados han resultado ser significativamente más estables en medio acuoso que sus análogos de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$ , al encontrarse en equilibrio en disolución con las correspondientes especies quelato *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2\text{-(C,N)-NHC}\}]$  resultantes de la coordinación de los anillos piridínicos al centro metálico. Independientemente de esto, todos los complejos preparados mostraron una alta actividad y selectividad en la reacción catalítica objeto de estudio, así como la capacidad de ser reciclados, no observándose procesos secundarios de hidratación de los sustratos/productos al emplear como medio de reacción una mezcla bifásica de tolueno/agua.

## 2.1. INTRODUCCIÓN

La cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos catalizada por metales de transición es, a día de hoy, el procedimiento sintético más atractivo para la formación de enol-lactonas exocíclicas de cinco miembros ( $\gamma$ -alquilideno- $\gamma$ -butirolactonas) con total economía atómica (véase el Esquema 2.1).<sup>1</sup> Desde un punto de vista mecanístico, el proceso implica la activación inicial del sustrato por coordinación  $\pi$  del triple enlace  $C\equiv C$  al centro metálico, generándose así la especie intermedia I. Posteriormente, como consecuencia del ataque nucleofílico intramolecular del grupo carboxilato al alquino, el intermedio I evoluciona hacia la especie cíclica II, cuya protodemetalación final libera la enol-lactona y regenera la especie metálica catalíticamente activa.



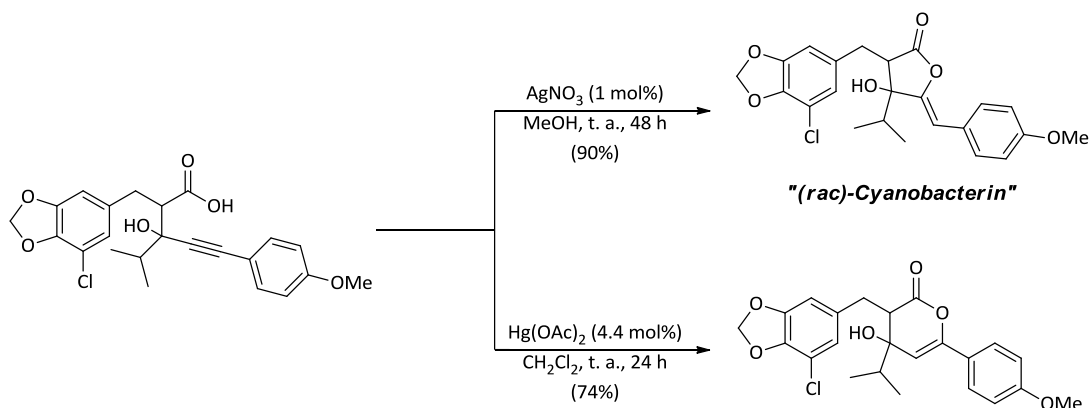
Esquema 2.1: Ciclo catalítico comúnmente propuesto para la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos promovida por metales de transición.

El esqueleto de las  $\gamma$ -butirolactonas forma parte de la estructura molecular de numerosos compuestos de origen natural que presentan actividad biológica.<sup>2</sup> Un ejemplo representativo

<sup>1</sup> Para revisiones cubriendo las adiciones inter- e intramoleculares de ácidos carboxílicos a alquinos catalizadas por metales de transición, véanse: (a) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160; (b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198; (c) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368-3398; (d) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079-8146.

<sup>2</sup> Para revisiones cubriendo la síntesis de productos que contienen la subestructura de  $\gamma$ -butirolactona, véanse: (a) E.-I. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738; (b) M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285-292. Ejemplos representativos de moléculas que contienen dicha subestructura y que presentan actividad biológica pueden encontrarse en: (c) H. Baer, M. Holden, B. C. Seegal, *J. Biol. Chem.* **1946**, *162*, 65-68; (d) T. T. Jong, P. G. Williard, J. P. Porwoll, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 735-736; (e) X.-P. Fang, J. E. Anderson, C.-J. Chang, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751-9758; (f) X. Yang, Y. Shimizu, J. R. Steiner, J. Clardy,

podemos encontrarlo en el antibiótico “cyanobacterin”, una  $\gamma$ -alquilideno- $\gamma$ -butirolactona presente en la cianobacteria *Syctonema hofmanni*<sup>3</sup> que puede ser sintetizada en el laboratorio, en su forma racémica, a través de un proceso de cicloisomerización de un ácido  $\gamma$ -alquinoico catalizado por nitrato de plata (véase el Esquema 2.2).<sup>2d</sup>



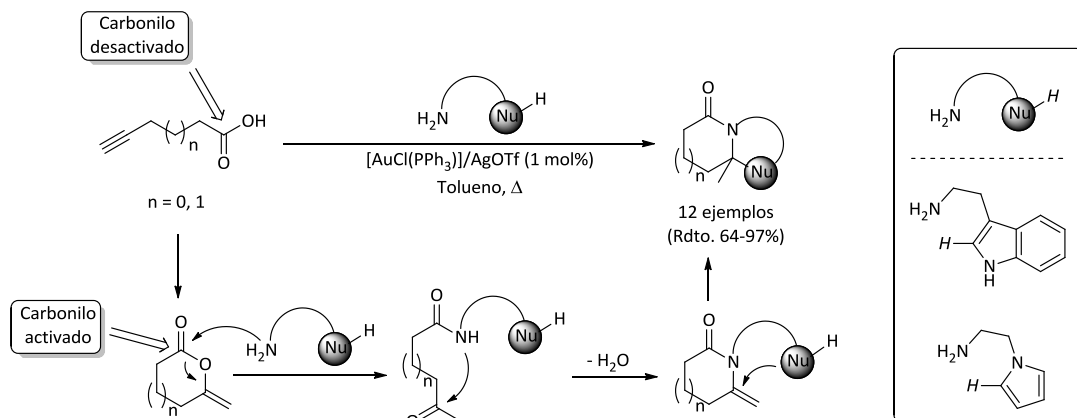
Esquema 2.2: Síntesis del antibiótico “cyanobacterin” por cicloisomerización de un ácido  $\gamma$ -alquinoico.

Por otro lado, conviene mencionar también que las  $\gamma$ -butirolactonas son intermediarios sintéticos de elevado interés.<sup>4</sup> Podemos mencionar, a modo de ejemplo, el trabajo publicado por Dixon y colaboradores en 2007 recogido en el Esquema 2.3. En dicho trabajo, los autores fueron capaces de generar diferentes sistemas bicíclicos por reacción de ácidos alquinoicos con diferentes aminas funcionalizadas, a través de un proceso *tandem* que involucra la cicloisomerización inicial del alquino, catalizada por un complejo catiónico de oro(I), seguida de la aminólisis de la lactona resultante y dos procesos adicionales de cicloadición consecutivos.<sup>4c</sup>

*Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761-764; (g) A. D. Wright, R. de Nys, C. K. Angerhofer, J. M. Pezzuto, M. Gurrath, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1180-1187; (h) C.-H. Chen, W.-L. Lo, Y.-C. Liu, C.-Y. Chen, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 927-933; (i) V. Gomez-Roldan, S. Fermas, P. B. Brewer, V. Puech-Pagès, E. A. Dun, J.-P. Pillot, F. Letisse, R. Matusova, S. Danoun, J.-C. Portais, H. Bouwmeester, G. Bécard, C. A. Beveridge, C. Rameau, S. F. Rochange, *Nature* **2008**, *455*, 189-194.

<sup>3</sup> C. P. Mason, K. R. Edwards, R. E. Carlson, J. Pignatello, F. K. Gleason, J. M. Wood, *Science* **1982**, *215*, 400-402.

<sup>4</sup> Ejemplos representativos en los que estos heterociclos participan como intermediarios de reacción en síntesis multietapa pueden encontrarse en: (a) A. Padwa, P. Rashatasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5139-5146; (b) H. Imagawa, Y. Fujikawa, A. Tsuchihira, A. Kinoshita, T. Yoshinaga, H. Takao, N. Nishizawa, *Synlett* **2006**, 639-641; (c) T. Yang, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070-12071.



Esquema 2.3: Ciclación en cascada de ácidos alquinoicos y aminas funcionalizadas catalizada por oro(I).

En las reacciones de cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos debemos de tener en cuenta que, además de las enol-lactonas cíclicas de cinco miembros (productos resultantes de la ciclación 5-*exo-dig* de los sustratos), pueden generarse también especies isoméricas de seis miembros como resultado de una ciclación 6-*endo-dig* (véase el Esquema 2.4). En este sentido, la regioselectividad de la reacción viene generalmente condicionada por las condiciones de reacción empleadas, por la naturaleza de los grupos R presentes en la estructura de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos de partida, y por el catalizador metálico empleado para promover el proceso de ciclación. En el caso de alquinos terminales ( $R^3 = H$ ), independientemente del catalizador empleado, la reacción suele ser totalmente selectiva hacia la formación del producto 5-*exo-dig*.<sup>5</sup> En la bibliografía se ha descrito un amplio abanico de complejos mononucleares y sales de metales de transición, entre los que se encuentran el Hg,<sup>6</sup> Ru,<sup>7</sup> Rh,<sup>8</sup> Pd,<sup>8a,9</sup> Pt,<sup>10</sup> Cu,<sup>11</sup> Ag<sup>9c,12</sup> y Au,<sup>13</sup> capaces de promover la

<sup>5</sup> Para un estudio reciente sobre la influencia del sustituyente  $R^3$  en la regioselectividad del proceso, véase: B. Y.-W. Man, A. Knuhtsen, M. J. Page, B. A. Messerle, *Polyhedron* **2013**, *61*, 248-252.

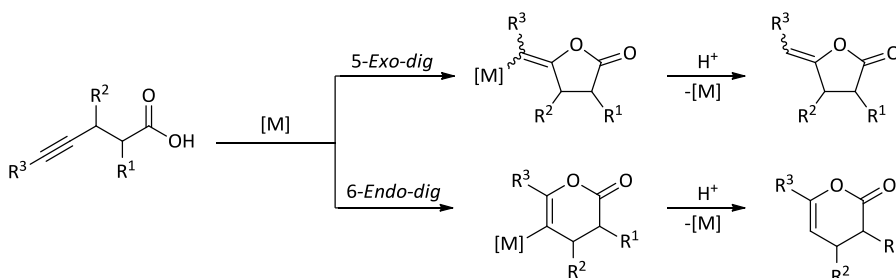
<sup>6</sup> Véanse, por ejemplo: (a) R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 560-564; (b) M. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649-650; (c) M. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 582-587; (d) M. J. Sofia, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2331-2336.

<sup>7</sup> Véase, por ejemplo: M. Jiménez-Tenorio, M. C. Puerta, P. Valerga, F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, G. M. Massanet, *Chem. Commun.* **2001**, 2324-2325.

<sup>8</sup> Véanse, por ejemplo: (a) D. M. T. Chan, T. B. Marder, D. Milstein, N. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6385-6388; (b) S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 97-104; (c) B. Y.-W. Man, M. Bhabbhade, B. A. Messerle, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1730-1739.

<sup>9</sup> Véanse, por ejemplo: (a) N. Yanagihara, C. Lambert, K. Iritani, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2753-2754; (b) D. Bouyssi, J. Gore, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2811-2814; (c) R. Rossi, F. Bellina, L. Mannina, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3017-3020; (d) L. Zhou, H.-F. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8449-8452; (e) F. Neațu, L. Proteșescu, M. Florea, V. I. Pârvulescu, C. M. Teodorescu, N. Apostol, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2145-2149; (f) K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 498-500; (g) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3190-

cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos. Cabe mencionar también la alta actividad catalítica mostrada por clústeres de Pd y Ni en esta transformación orgánica.<sup>14</sup> Como ejemplo representativo de la influencia del catalizador metálico en la regioselectividad del proceso podemos citar de nuevo la síntesis de la “cyanobacterin” recogida en el Esquema 2.2. Así, mientras que la utilización de una sal de plata(I) conduce al producto de cicloisomerización 5-*exo-dig* deseado, cuando se utiliza una sal de mercurio(II) para promover el proceso se produce la ciclación 6-*endo-dig* del sustrato.



Esquema 2.4: De acuerdo con las reglas de Baldwin,<sup>15</sup> la cicloisomerización ácidos  $\gamma$ -alquinoicos puede producirse tanto de manera 5-*exo-dig* como 6-*endo-dig*.

Por otro lado, en la mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía, las reacciones de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos han sido llevadas a cabo en condiciones anhidras, con objeto de evitar: (i) que se produzca la hidrólisis de la enol-lactona (apertura del anillo como

3196; (h) N. Nebra, J. Monot, R. Shaw, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2930-2934; (i) A. Nagendiran, O. Verho, C. Haller, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1399-1405.

<sup>10</sup> Véanse, por ejemplo: (a) J. Alemán, V. del Solar, L. Cubo, A. G. Quiroga, C. Navarro-Ranninger, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10601-10607; (b) J. Alemán, V. del Solar, C. Navarro-Ranninger, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 454-456.

<sup>11</sup> Véanse, por ejemplo: (a) T. L. Mindt, R. Schibli, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10247-10250; (b) C. Sun, Y. Fang, S. Li, Y. Zhang, Q. Zhao, S. Zhu, C. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4084-4087; (c) D. Rambabu, S. Bhavani, K. S. Nalivela, S. Mukherjee, M. V. B. Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2151-2155.

<sup>12</sup> Véanse, por ejemplo: (a) M. M. Rammah, M. Othman, K. Ciamala, C. Strohmman, M. B. Rammah, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3505-3516; (b) T. Yoshikawa, M. Shindo, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5378-5381.

<sup>13</sup> Véanse, por ejemplo: (a) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112-3113; (b) H. Harkat, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273-6276; (c) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *ARKIVOC* **2007**, *5*, 67-72; (d) P. Y. Toullec, E. Genin, S. Antoniotti, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Synlett* **2008**, 707-711; (e) F. Neațu, Z. Li, R. Richards, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, K. Dumbuya, J. M. Gottfried, H.-P. Steirnück, V. I. Pârvulescu, V. Michelet, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9412-9418; (f) F. Neațu, V. I. Pârvulescu, V. Michelet, J.-P. Genêt, A. Goguet, C. Hardacre, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 102-106; (g) H. Harkat, A. Y. Dembele, J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871-1879.

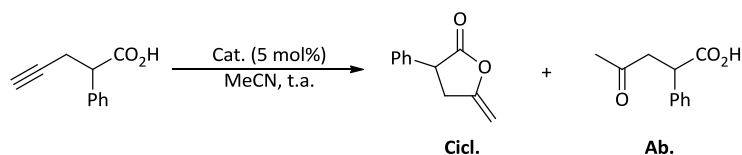
<sup>14</sup> Véanse, por ejemplo: (a) T. Wakabayashi, Y. Ishii, K. Ishikawa, M. Hidai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2123-2124; (b) I. Takei, Y. Wakebe, K. Suzuki, Y. Enta, T. Suzuki, Y. Mizobe, M. Hidai, *Organometallics* **2003**, *22*, 4639-4641.

<sup>15</sup> J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.



consecuencia del ataque nucleófilo del agua sobre el grupo carbonilo), y (ii) que ocurran procesos en competencia de hidratación del triple enlace  $C\equiv C$  de los sustratos (incluso trazas de agua presentes en el medio de reacción pueden conducir a la formación de subproductos de hidrólisis/hidratación; véase la Tabla 2.1). A pesar de ello, se conocen unos pocos ejemplos en los que estas reacciones de cicloisomerización han sido llevadas a cabo de forma eficiente y selectiva en presencia de agua utilizando catalizadores de Pd,<sup>9d,f,g</sup> Pt<sup>10b</sup> y Cu.<sup>11a</sup> Hemos de mencionar también en este punto que Michelet y colaboradores han observado que el óxido de oro(III) ( $Au_2O_3$ ) es capaz de promover la cicloisomerización del ácido 2-fenil-4-pentinoico, para dar la 5-metilen-3-fenil-dihidrofuran-2-ona, en presencia de agua sin observar el producto de hidrólisis (véase la entrada 10 en la Tabla 2.1).<sup>13d</sup> En nuestro conocimiento, este es el único ejemplo de un catalizador de oro activo en medio acuoso.

Tabla 2.1: Actividad catalítica de diferentes especies metálicas en la cicloisomerización del ácido 2-fenil-4-pentinoico.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Conversión (%)	Cicl./Ab. (%) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>
1	-	0	-	-
2	AuCl	100	60:40	-
3 <sup>d</sup>	$Au_2O_3$	100	100:0	95
4	$AuCl_3$	100 <sup>e</sup>	-	-
5	$KAuCl_4$	100	0:100	98
6	$PtCl_2$	100	100:0	81
7	$PtO_2$	15	100:0	-
8 <sup>d</sup>	$Ag_2O$	80	100:0	-
9	HgO	100	100:0	89
10 <sup>d,f</sup>	$Au_2O_3$	100	100:0	92

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: el ácido 2-fenil-4-pentinoico se agita a temperatura ambiente en presencia de 5 mol% del catalizador durante 3 h en acetonitrilo (1 mol/L). <sup>b</sup> Relación producto ciclado (Cicl.)/producto hidrolizado o abierto (Ab.) determinada mediante RMN de <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> 2.5 mol% de catalizador. <sup>e</sup> Se forman productos de descomposición. <sup>f</sup> Reacción llevada a cabo en MeCN/H<sub>2</sub>O (6:1) como disolvente.

Este hecho, junto con nuestro interés en el desarrollo de transformaciones orgánicas catalíticas en medio acuoso, nos llevó a plantearnos el diseño de catalizadores de oro hidrosolubles capaces de promover de forma eficiente y selectiva la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en medio acuoso.

Desde comienzos del siglo XXI la utilización del oro en catálisis homogénea ha experimentado un crecimiento exponencial,<sup>16</sup> desmitificando la creencia pasada de que el oro, siendo un metal noble, mostraría en principio una baja reactividad química. Así, desde el trabajo pionero de Fukuda y Utimoto en 1991, describiendo la hidratación catalítica de alquinos promovida por Na[AuCl<sub>4</sub>],<sup>17</sup> este campo de investigación no ha dejado de crecer. La reactividad característica del oro se sustenta en los marcados efectos relativistas que presenta este metal. La contracción de los orbitales 6s, así como la expansión de los orbitales 5d, condicionen de manera muy notoria la reactividad de los catalizadores de Au(I) y Au(III).<sup>18</sup> De hecho, la mayor retención de los electrones de los orbitales 5d, estaría detrás de la escasa tendencia que tienen los complejos de oro para participar en procesos redox en comparación con otros metales de transición, como son el Ru, Rh, Pd o Ni entre otros. Asimismo, debido también a los efectos relativistas, los complejos de oro son buenos ácidos de Lewis y muestran una elevada afinidad por electrófilos blandos como son los sistemas  $\pi$  insaturados (alquinos, alquenos, eninos, alenos, etc.), activándolos fácilmente frente a la adición de nucleófilos.<sup>19</sup> Esta quimioselectividad resulta muy interesante ya que son capaces de

<sup>16</sup> Durante la última década son numerosas las revisiones que han aparecido fruto del ingente trabajo realizado en el campo de la catálisis homogénea promovida por complejos de oro. Véanse, por ejemplo: (a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936; (b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; (c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265; (d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325; (e) R. Skouta, C.-J. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917-4938; (f) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221; (g) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232-5241; (h) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712; (i) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462; (j) A. S. K. Hashmi, D. F. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**.

<sup>17</sup> Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729-3731.

<sup>18</sup> (a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; (b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403; (c) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.

<sup>19</sup> Existen numerosos ejemplos en la bibliografía basados en esta reactividad. Véanse, además de las referencias 16-18, los siguientes ejemplos escogidos: (a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333-346; (b) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903; (c) J. Muzart, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815-5849; (d) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870; (e) N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063-1069; (f) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350; (g) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183-3204; (h) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442; (i) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766-1775; (j) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315; (k) P. Belmont, E. Parker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075-6089; (l) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692-706; (m) A. S. K. Hashmi, C. Hubbert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010-1012; (n) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009; (ñ) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536-6544; (o) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501-1514; (p) C. C. J. Loh, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212-10225; (q) M. P. Muñoz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3584-3594; (r) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462-1479; (s) W. E. Brenzovich Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933-8935; (t) G. Cera, M. Chiarucci, M. Bandini, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1673-1684; (u) D.-H. Zhang, Z. Zhang, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10271-10279; (v) E. M. Barreiro, L. A. Adrio, K. K. M. Hii, J. B. Brazier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1027-1039; (w) I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902-1907.

generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos, incluso en moléculas orgánicas que contienen heteroátomos. El oro no es una excepción y, tal y como ocurre con otros metales de transición, la estabilidad, reactividad (acidez de Lewis) y selectividad de sus complejos vienen condicionadas por la naturaleza de los ligandos unidos al centro metálico.<sup>20</sup> Este hecho abre las puertas al diseño racional de nuevos catalizadores que se comporten de manera más eficiente y versátil. En este sentido, los complejos de Au(I) y Au(III) estabilizados con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) han despertado un interés creciente en los últimos años.<sup>21</sup> Esta familia de ligandos, como consecuencia de la fuerte donación  $\sigma$  y poca retrodonación  $\pi$  que generan en comparación por ejemplo con las fosfinas terciarias,<sup>22</sup> aportan una estabilidad (mayor fortaleza del enlace metal-ligando) y propiedades químicas (mayor densidad electrónica sobre el metal) bien diferenciadas al centro metálico.

Por otro lado, tal y como se ha comentado previamente en la *Introducción General*, una de las opciones más comunes para el diseño de catalizadores que operen en medio acuoso es la introducción de grupos funcionales iónicos en la estructura molecular de alguno de los ligandos enlazados al metal. Aunque este campo de trabajo se encuentra dominado por los ligandos P- y N-dadores, durante los últimos años se han dedicado también esfuerzos importantes al diseño y preparación de ligandos NHC hidrosolubles.<sup>23</sup> En lo que respecta a la química del oro, en la Figura 2.1 se recogen los ejemplos descritos hasta la fecha en la bibliografía de complejos conteniendo este tipo de ligandos.<sup>24-31</sup>

---

<sup>20</sup> (a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; (b) W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705.

<sup>21</sup> Para revisiones que describen la utilización catalítica de complejos de Au(I) y Au(III) que contienen ligandos de tipo NHC, véanse por ejemplo: (a) N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776-1782; (b) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91-100; (c) A. Correa, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 131-155; (d) S. Gaillard, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 778-787. Los complejos oro-NHC también han encontrado aplicabilidad en química medicinal, véanse por ejemplo las siguientes revisiones: (e) H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1998-2011; (f) W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 755-773; (g) L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3269-3284.

<sup>22</sup> J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978-4008; (b) X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen, K. Meyer, *Organometallics* **2004**, *23*, 755-764; (c) D. Nemcsok, K. Wichmann, G. Frenking, *Organometallics* **2004**, *23*, 3640-3646.

<sup>23</sup> (a) H. D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060; (b) L.-A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 270-289; (c) C. Fiedel, P. Braunstein, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 286-300.

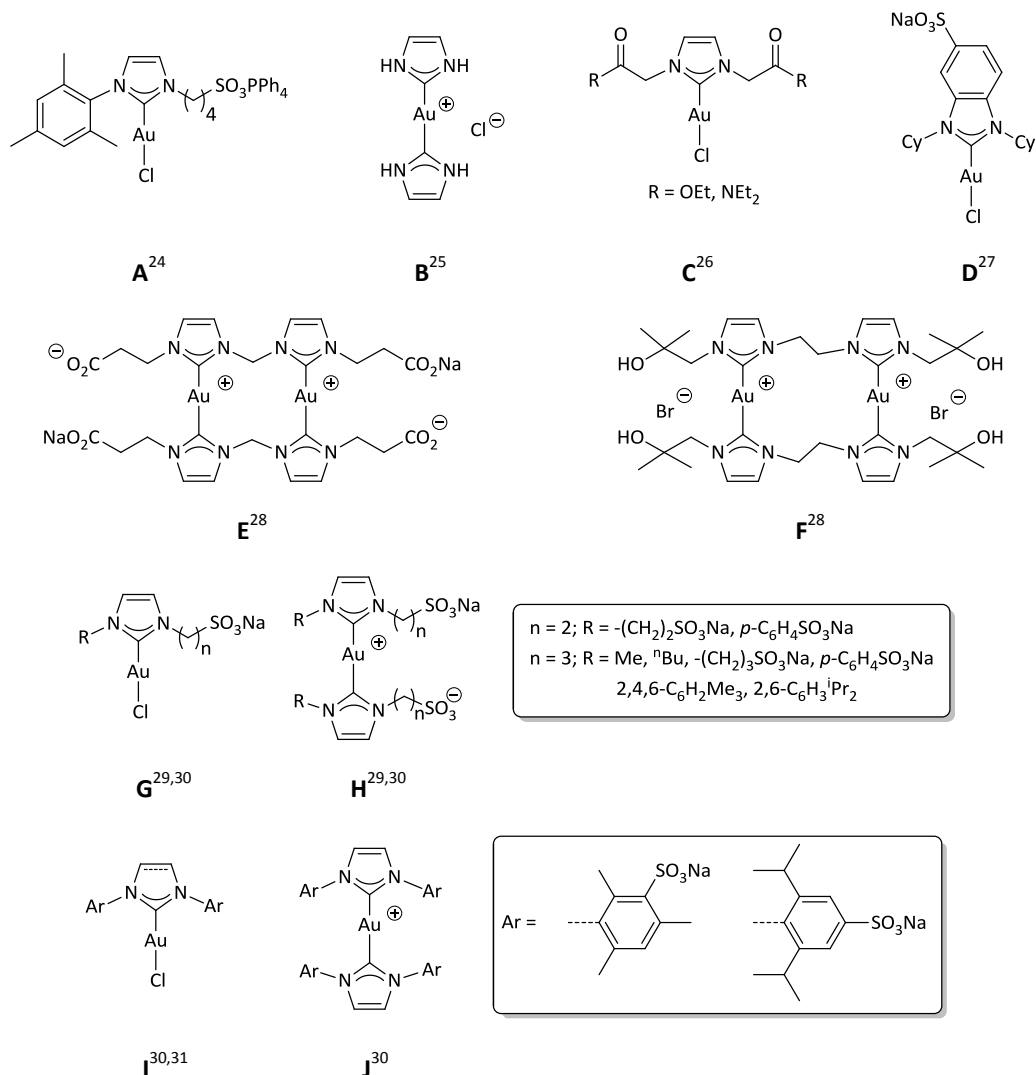


Figura 2.1: Estructura molecular de los complejos Au(I)-NHC hidrosolubles A-J.

<sup>24</sup> M. A. N. Virboul, M. Lutz, M. A. Siegler, A. L. Spek, G. van Koten, R. J. M. Klein Gebbink, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9981-9986.

<sup>25</sup> P. C. Kunz, C. Wetzel, S. Kögel, M. U. Kassack, B. Spingler, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 35-37.

<sup>26</sup> M. Pellei, V. Gandin, M. Marinelli, C. Marzano, M. Yousufuddin, H. V. R. Dias, C. Santini, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9873-9882.

<sup>27</sup> P. Kumar, I. Cisarova, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *735*, 32-37.

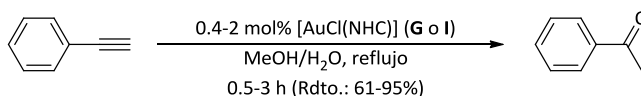
<sup>28</sup> J. Cure, R. Poteau, I. C. Gerber, H. Gornitzka, C. Hemmert, *Organometallics* **2012**, *31*, 619-626.

<sup>29</sup> A. Almássy, C. E. Nagy, A. C. Bényei, F. Joó, *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490.

<sup>30</sup> G. A. Fernández, A. S. Picco, M. R. Ceolín, A. B. Chopra, G. F. Silbestri, *Organometallics* **2013**, *32*, 6315-6323.

<sup>31</sup> C. E. Czégéni, G. Papp, Á. Kathó, F. Joó, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *340*, 1-8.

Todos ellos son derivados de oro(I) y, hasta donde sabemos, tan sólo los complejos de tipo **G** e **I** han sido ensayados como catalizadores. En particular, dichos complejos resultaron activos en la hidratación Markovnikov de alquinos terminales en medio acuoso (véase el Esquema 2.5).<sup>29-31,32</sup>



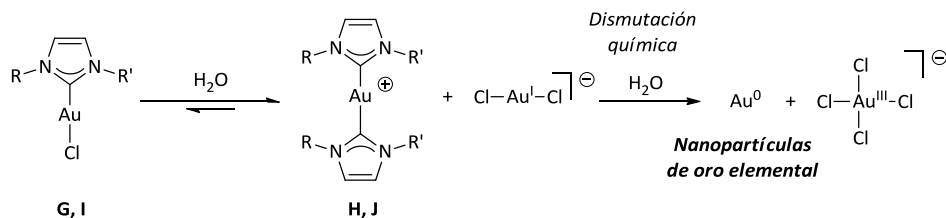
Esquema 2.5: Hidratación catalítica del fenilacetileno promovida por los complejos hidrosolubles de oro(I) **G** e **I**.

La baja estabilidad en agua de las especies monocarbena de fórmula  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$  puede ser una de las razones por las que este tipo de complejos ha suscitado un escaso interés en catálisis. En efecto, los complejos **G** e **I** tienden a descomponerse en medio acuoso, generando los correspondientes biscarbenos  $[\text{Au}(\text{NHC})_2]^+$  (**H** y **J**) y nanopartículas de oro elemental, estas últimas resultado de un proceso de dismutación del anión  $[\text{AuCl}_2]^-$  (véase el Esquema 2.6).<sup>29-31,33</sup> De forma general, este tipo de descomposiciones de complejos NHC de metales del grupo 11 suele estar favorecida en disolventes polares.<sup>34</sup>

<sup>32</sup> Debemos mencionar en este punto que también existen ejemplos de complejos de oro estabilizados con ligandos NHC hidrófobos activos en procesos de hidratación de alquinos y nitrilos, así como en el reordenamiento Meyer-Schuster de alcoholes propargílicos, en medios acuosos: (a) S. K. Schneider, W. A. Herrmann, E. Z. Herdtweck, *Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2363-2370; (b) P. de Frémont, R. Singh, E. D. Stevens, J. L. Petersen, S. P. Nolan, *Organometallics* **2007**, 26, 1376-1385; (c) N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 448-449; (d) R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1767-1773; (e) R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8695-8697; (f) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13729-13740; (g) R. S. Ramón, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. Porta, A. D'Alfonso, G. Zanoni, S. P. Nolan, *Organometallics* **2010**, 29, 3665-3668; (h) R. S. Ramón, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1238-1246; (i) V. Merlini, S. Gaillard, A. Porta, G. Zanoni, G. Vidari, S. P. Nolan, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1124-1127; (j) A. Gómez-Suárez, Y. Oonishi, S. Meiries, S. P. Nolan, *Organometallics* **2013**, 32, 1106-1111; (k) M. M. Hansmann, A. S. K. Hashmi, M. Lautens, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3226-3229.

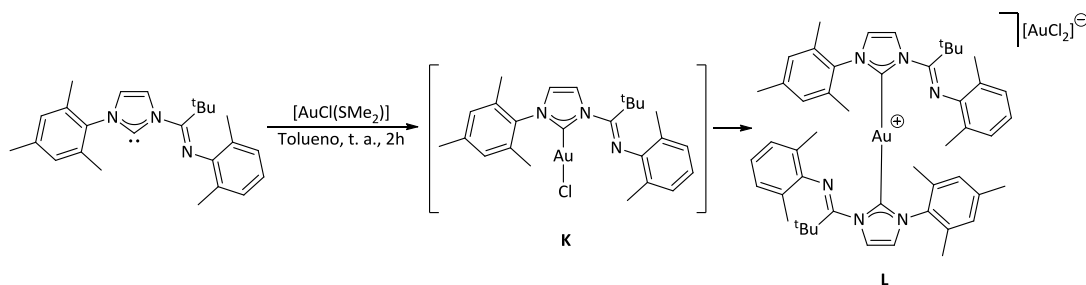
<sup>33</sup> La tendencia de las especies  $\text{AuCl}$  y  $[\text{AuCl}_2]^-$  a la desproporción o dismutación en medio acuoso es bien conocida, siendo incluso uno de los métodos comúnmente empleados para la preparación de nanopartículas de oro. Véanse, por ejemplo: (a) C. H. Gammons, Y. Yu, A. E. Williams-Jones, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1997**, 61, 1971-1983; (b) Bergamini, P. Ceroni, V. Balzani, M. Gingras, J.-M. Raimundo, V. Morandic, P. G. Merli, *Chem. Commun.* **2007**, 4167-4169; (c) M. D. English, E. R. Waclawik, *J. Nanopart. Res.* **2012**, 14, 650-659.

<sup>34</sup> Ensayos llevados a cabo con el complejo  $[\text{AgCl}(\text{IMes})]$  ( $\text{IMes} = 1,3\text{-bis}(2,4,6\text{-trimetilfenil})\text{imidazol-2-ilideno}$ ) en disolventes con diferente constante dieléctrica pusieron de manifiesto que cuanto más polar es el disolvente en mayor proporción se genera la especie  $[\text{Ag}(\text{IMes})_2][\text{AgCl}_2]^-$ : (a) P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, T. Ramnial, O. C. Lightbody, C. L. B. Macdonald, J. A. C. Clyburne, C. D. Abernethy, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 24, 6301-6309. Más recientemente se ha descrito esta misma tendencia a la formación de especies homolépticas  $[\text{Ag}(\text{NHC})_2]$  en agua empleando ligandos NHC sulfonados, véase: (b) E. A. Baquero, G. F. Silbestri, P. Gómez-Sal, J. C. Flores, E. de Jesús, *Organometallics* **2013**, 32, 2814-2826.



Esquema 2.6: Equilibrio entre las especies mono- y biscarbena de oro(I) en medio acuoso, y proceso de desproporción química del anión  $[\text{AuCl}_2]^-$  generado.

Recientemente también se ha observado durante la síntesis del complejo  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$  (**K**) que, debido posiblemente a las características peculiares del ligando NHC, incluso en tolueno llega a producirse la descomposición del monocarbena **K** en la especie biscarbena  $[\text{Au}(\text{NHC})_2][\text{AuCl}_2]$  (**L**) (véase el Esquema 2.7).<sup>35</sup>



Esquema 2.7: Reorganización del complejo  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$  (**K**) en  $[\text{Au}(\text{NHC})_2][\text{AuCl}_2]$  (**L**).

Por otro lado, debemos puntualizar que los estudios descritos por los grupos de Joó<sup>29,31</sup> y Silbestrí<sup>30</sup> pusieron también de manifiesto que la naturaleza de los grupos unidos a los átomos de nitrógeno de los ligandos NHC en las especies de monocarbena de oro(I) **G** e **I** determinan, en buena medida, la mayor o menor estabilidad de los mismos en agua. Así, cuando estos sustituyentes son grupos alquilo, la estabilidad se ve notablemente incrementada en comparación a la de los complejos análogos con sustituyentes aromáticos. Estas observaciones serán de suma utilidad para la racionalización de los estudios sintéticos y catalíticos que siguen a continuación.

<sup>35</sup> E. Alvarado, A. C. Badaj, T. G. Larocque, G. G. Lavoie, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12112-12121.

### **Objetivos:**

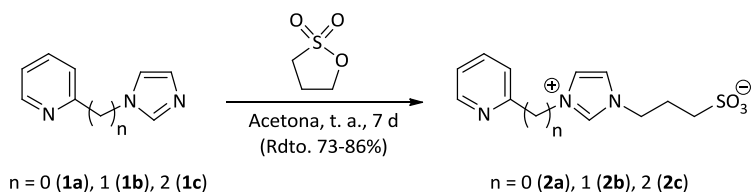
Tal y como acabamos de comentar, existen muy pocos precedentes bibliográficos de sistemas catalíticos para la cicloisomerización selectiva de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en medio acuoso, y también pocos ejemplos de la aplicación de complejos de oro con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos hidrosolubles en catálisis. Dado que el oro es uno de los metales más efectivos para la activación catalítica de alquinos, nos planteamos como objetivo el diseño de nuevos complejos de oro hidrosolubles, del tipo  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$  y  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC})]$ , y el estudio de su capacidad para promover de manera selectiva la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en enol-lactonas en medio acuoso.

## 2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.2.1. Síntesis de nuevos complejos de oro(I) y oro(III) con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) hidrosolubles.

#### 2.2.1.1. Síntesis de las especies zwitteriónicas precursoras de los ligandos NHC.

Nuestro estudio se inició con la preparación de las sales de imidazolio zwitteriónicas **2a-c** (véase el Esquema 2.8). Elegimos como productos de partida los imidazoles **1a-c**, sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno con grupos piridilo (**1a**),<sup>36</sup> 2-picolilo (**1b**)<sup>37</sup> y 2-piridiletilo (**1c**),<sup>38</sup> con la intención de que dichos sustituyentes, potencialmente coordinantes, ayudasen a la estabilización de las especies metálicas resultantes. Así, siguiendo una ruta sintética descrita con anterioridad en la bibliografía para la preparación de especies zwitteriónicas análogas,<sup>39</sup> accedimos a los compuestos **2a-c** por reacción de **1a-c** con la 1,3-propanosultona, un agente alquilante comúnmente empleado para introducir grupos sulfonato y ácido sulfónico en moléculas orgánicas.<sup>40</sup> Así, tras una semana de reacción en acetona y a temperatura ambiente, las sales de imidazolio **2a-c** precipitaron cuantitativamente en el medio de reacción como sólidos blancos, aislándose con buenos rendimientos (73-86%) tras un simple proceso de filtración y lavado con acetona (la caracterización de dichas especies se encuentra recogida en la *Parte Experimental*).



Esquema 2.8: Síntesis de las sales de imidazolio zwitteriónicas **2a-c**.

<sup>36</sup> Y.-Z. Huang, H. Miao, Q.-H. Zhang, C. Chen, J. Xu, *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 344-348.

<sup>37</sup> P. L. Chiu, C.-L. Lai, C.-F. Chang, C.-H. Hu, H. M. Lee, *Organometallics* **2005**, *24*, 6169-6178.

<sup>38</sup> Aunque el compuesto **1c** ha sido previamente descrito en la bibliografía, no había sido hasta ahora completamente caracterizado: E. Profft, W. Georgi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *643*, 136-144.

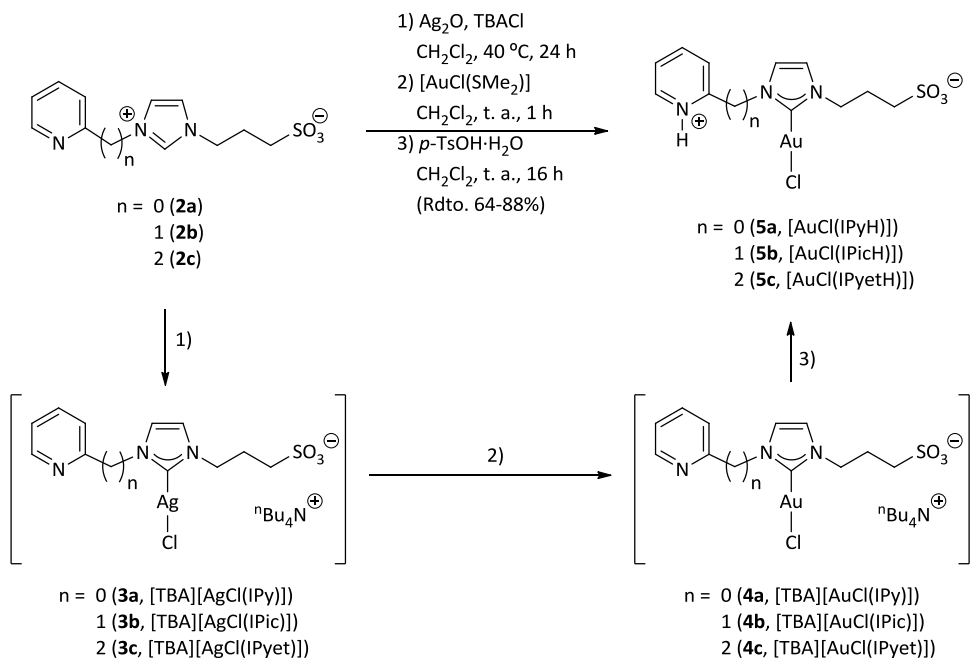
<sup>39</sup> L. R. Moore, S. M. Cooks, M. S. Anderson, H.-J. Schanz, S. T. Griffin, R. D. Rogers, M. C. Kirk, K. H. Shaughnessy, *Organometallics* **2006**, *25*, 5151-5158.

<sup>40</sup> (a) A. Mustafa, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 195-223; (b) D. W. Roberts, D. L. Williams, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1027-1062; (c) S. Mondal, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5339-5355.



### 2.2.1.2. Síntesis de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyeth (5c)).

Una vez preparados los precursores de los ligandos NHC hidrosolubles **2a-c**, nuestros primeros esfuerzos por sintetizar complejos de tipo [AuCl(NHC)] directamente en medio acuoso no dieron los frutos esperados. Diferentes autores<sup>29-31</sup> han descrito la síntesis de esta clase de complejos Au(I) hidrosolubles mediante la generación *in situ* del correspondiente biscarbeno de plata [Ag(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, por adición de Ag<sub>2</sub>O a una disolución de la correspondiente sal de imidazolio en un disolvente polar (agua, metanol o DMSO), y posterior transmetalación del ligando NHC por adición de [AuCl(tht)] (tht = tetrahidrotiofeno). En nuestro caso, la aplicación de estas condiciones de reacción condujo a la descomposición instantánea de los complejos monocarbena de oro(I) [AuCl(NHC)] generados, observándose la formación de especies bis-carbénicas de tipo [Au(NHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> y nanopartículas de oro elemental (véase en la *Introducción* el Esquema 2.6). La formación de dichas nanopartículas se evidenció a simple vista por la aparición de una coloración violácea típica de los espejos de oro.



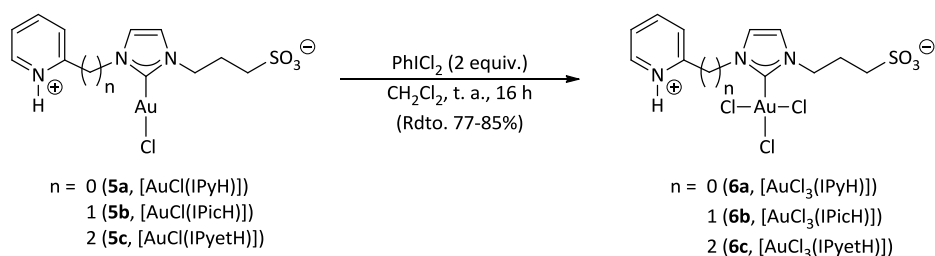
Esquema 2.9: Síntesis de los complejos hidrosolubles [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**).

Estos resultados nos llevaron a replantear la ruta sintética a seguir. Así, en lugar de tratar de preparar los complejos directamente en agua, optamos por prepararlos en algún disolvente orgánico que fuera menos polar y aprótico para evitar las descomposiciones observadas en agua. No obstante, esta nueva vía de síntesis tiene un inconveniente; la escasa o nula solubilidad de las sales **2a-c** en este tipo de disolventes. En este sentido, Klein Gebbink y colaboradores<sup>24</sup> han descrito la preparación de los complejos de Au(I) **A** (véase en la *Introducción* la Figura 2.1), y derivados análogos de Rh(I) con carbenos *N*-heterocíclicos sustituidos con cadenas sulfonadas, en presencia de agentes de transferencia de fase tales como el cloruro de tetrabutilamonio (<sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NCl o TBACl) y el cloruro de tetrafenilfosfonio (Ph<sub>4</sub>PCl). Dichas especies, además de facilitar la solubilidad de las sales imidazolio en el medio, también favorecen la etapa de transmetalación por precipitación de AgCl. Tal y como se muestra en el Esquema 2.9, siguiendo esta nueva ruta sintética, conseguimos preparar los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyetH (**5c**)) con buenos rendimientos.

Así, el tratamiento de una suspensión de la sal correspondiente **2a-c** con Ag<sub>2</sub>O, a reflujo de diclorometano y en presencia de cloruro de tetrabutilamonio (TBACl), nos permitió generar en disolución las especies carbénicas de plata [TBA][AgCl(NHC)] (**3a-c**). En este punto debemos mencionar que el complejo [TBA][AgCl(IPic)] (**3b**) pudo ser aislado con un rendimiento del 90% (véase la *Parte Experimental*). Sin embargo, la pureza del sólido obtenido no es total, encontrándose contaminado con trazas del biscarbénico [TBA][Ag(IPic)<sub>2</sub>] (especie que se encuentra en disolución en equilibrio con la especie monocarbénica **3b**)<sup>34</sup> y restos del TBACl. Es por ello que decidimos añadir directamente el precursor de oro [AuCl(SMe<sub>2</sub>)] al medio de reacción, sin aislar los complejos de plata **3a-c**, formándose así los complejos [TBA][AuCl(NHC)] (**4a-c**) *in situ* por transmetalación del ligando NHC. Debido a las dificultades encontradas para separar estos complejos de oro(I) de las pequeñas cantidades de TBACl que quedan sin reaccionar, compuesto con una solubilidad muy similar a **4a-c**, optamos por añadir ácido *para*-toluensulfónico (*p*-TsOH) al medio de reacción para protonar los anillos piridínicos y, de esta manera, inducir la precipitación de los complejos zwitteriónicos [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**). Estas especies de oro(I) de 14 electrones fueron aisladas como sólidos blancos estables al aire con rendimientos comprendidos entre el 64 y el 88%.

### 2.2.1.3. Síntesis de los complejos de oro(III) $[AuCl_3(NHC-H)]$ ( $NHC-H = IPyH$ (**6a**), $IPicH$ (**6b**), $IPyetH$ (**6c**)).

Los complejos  $[AuCl(NHC-H)]$  (**5a-c**) pudieron ser fácilmente oxidados en los correspondientes complejos de oro(III)  $[AuCl_3(NHC-H)]$  (**6a-c**) por tratamiento, en diclorometano y a temperatura ambiente, con un exceso de dicloruro de feniliodo(III) ( $PhICl_2$ ) (véase el Esquema 2.10).<sup>41</sup> Pese a que ninguno de estos complejos es soluble en diclorometano, la reacción de oxidación transcurre de manera limpia y selectiva, transformándose el sólido blanco inicial en suspensión en un sólido amarillo. Estos nuevos derivados organometálicos de oro(III) fueron aislados como sólidos amarillos estables al aire con buenos rendimientos (77-85%). Nos gustaría resaltar en este punto que, hasta donde sabemos, éstos son los primeros ejemplos de complejos de Au(III) estabilizados por ligandos carbenos *N*-heterocíclicos sulfonados hidrosolubles.



Esquema 2.10: Síntesis de los complejos hidrosolubles  $[AuCl_3(NHC-H)]$  (**6a-c**).

De manera alternativa, los complejos  $[AuCl_3(NHC-H)]$  (**6a-c**) también pudieron ser preparados mediante la oxidación *in situ* de disoluciones que contienen las especies  $[TBA][AuCl(NHC)]$  (**4a-c**) con  $PhICl_2$ , evitando así el aislamiento de los complejos de oro(I)  $[AuCl(NHC-H)]$  (**5a-c**). Aunque esta metodología nos ahorra un paso de reacción (etapa 3 en el Esquema 2.9), los rendimientos con los que se aíslan los complejos **6a-c** son inferiores (perdidas de rendimiento en torno al 25%). Esto es debido a la ausencia de un ácido en el medio de reacción que protone por completo los anillos piridínicos. Las trazas de ácido presentes en el disolvente ( $CH_2Cl_2$ ) y el  $PhICl_2$  empleados (este último sintetizado por cloración del iodobenceno con  $NaClO_2$  en

<sup>41</sup> Para un estudio reciente en el que se emplea el reactivo  $PhICl_2$  para oxidar complejos de tipo  $[AuCl(NHC)]$  en derivados  $[AuCl_3(NHC)]$ , véase: S. Orbisaglia, B. Jacques, P. Braunstein, D. Hueber, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Organometallics* **2013**, *32*, 4153-4164.

disolución de  $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ ,<sup>42</sup> pueden explicar la formación directa de los complejos  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (**6a-c**) en estas reacciones.

### 2.2.2. Caracterización de los complejos de oro(I) $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$ (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyethH (**5c**)) y oro(III) $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$ (NHC-H = IPyH (**6a**), IPicH (**6b**), IPyethH (**6c**)).

Los nuevos complejos de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyethH (**5c**)) y oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPicH (**6b**), IPyethH (**6c**)) han sido caracterizados mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales (análisis elemental, IR y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ), avalando los datos obtenidos las estructuras propuestas para los mismos (véase la *Parte Experimental*). Por su parte, el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyH})]$  (**6a**) resultó ser insoluble en los disolventes deuterados clásicos, lo que impidió su caracterización mediante la técnica de resonancia magnética nuclear. La estructura molecular del mismo ha sido propuesta en relación a la de sus análogos **6b-c**.

La ausencia de la señal del hidrógeno  $\text{C}_2\text{-H}$  de los anillos imidazólicos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos **5a-c** y **6b-c** confirma la desprotonación de las sales de imidazolio **2a-c** durante la síntesis de estos derivados. Por otro lado, a pesar de que la señal correspondiente al hidrógeno NH no se haya observado mediante RMN de  $^1\text{H}$ , la presencia de una banda ancha de absorción a  $2450\text{-}2632\text{ cm}^{-1}$  en los espectros de IR corrobora que los anillos piridínicos en **5a-c** y **6b-c** se encuentran protonados.<sup>43</sup> Aunque en el espectro de IR correspondiente al complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyH})]$  (**6a**) no se ha observado dicha banda de absorción, debemos indicar que el análisis elemental obtenido para el mismo es totalmente coherente con la estructura propuesta.

Tabla 2.2: Desplazamientos químicos (ppm) de los carbonos carbénicos en los complejos  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (**5a-c**) y  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (**6b-c**), y sus análogos en las sales zwitteriónicas precursoras **2a-c**.

NHC	$\delta_{\text{C}}$ en <b>2</b> <sup>a</sup>	$\delta_{\text{C}}$ en <b>5</b> <sup>b</sup>	$\delta_{\text{C}}$ en <b>6</b> <sup>b</sup>	$\Delta\delta_{\text{C}} (\delta_{\text{C}}(\mathbf{5})-\delta_{\text{C}}(\mathbf{2}))$	$\Delta\delta_{\text{C}} (\delta_{\text{C}}(\mathbf{6})-\delta_{\text{C}}(\mathbf{2}))$	$\Delta\delta_{\text{C}} (\delta_{\text{C}}(\mathbf{5})-\delta_{\text{C}}(\mathbf{6}))$
IPy, <b>a</b>	134.3	168.3	-	34.0	-	-
IPic, <b>b</b>	136.2	169.8	169.8	33.6	33.6	0.0
IPyeth, <b>c</b>	135.4	168.5	153.1	33.1	17.7	15.4

<sup>a</sup> Espectro registrado en  $\text{D}_2\text{O}$ . <sup>b</sup> Espectro registrado en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los derivados de oro(I) **5a-c** confirman la coordinación del grupo imidazol-2-ilideno al oro, apareciendo la señal correspondiente el carbono carbénico  $\text{C}_2$

<sup>42</sup> X.-F. Zhao, C. Zhang, *Synthesis* **2007**, 4, 551-557.

<sup>43</sup> M. Kąćka, T. Urbański, *Bull. Acad. Polon. Sci.* **1964**, 12, 615-621.

como una señal singlete a 168.3-169.8 ppm (véase la Tabla 2.2). Estos desplazamientos químicos son coherentes con los descritos previamente en la bibliografía para los complejos hidrosolubles NHC-Au(I) análogos **A**,<sup>24</sup> **C**,<sup>26</sup> **D**,<sup>27</sup> **G**<sup>29,30</sup> e **I**<sup>30,31</sup> recogidos en la Figura 2.1 de la *Introducción* ( $\delta_c$  166.0-172.9 ppm), y significativamente superiores a los observados en las sales de imidazolio precursoras **2a-c**. Por otro lado, aunque generalmente suele observarse un desplazamiento de la señal del carbono carbénico a campos más altos cuando una especie Au(I)-NHC es oxidada a Au(III),<sup>44</sup> en el caso de los complejos oxidados **6b-c** esto no se cumple por completo ya que, como puede apreciarse en la Tabla 2.2, los carbonos carbénicos de los complejos [AuCl(IPicH)] (**5b**) y [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) resuenan a idéntico desplazamiento químico. Esta aparente incongruencia nos llevó a caracterizar los complejos de oro(III) **6b-c** mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal, para verificar de manera inequívoca la estructura de los mismos (véase el apartado 2.2.2.2 más adelante). No obstante, queremos dejar constancia que los desplazamientos químicos observados para los carbonos carbénicos de **6b-c** (169.8 y 153.1 ppm, respectivamente) se encuentran dentro del rango establecido en la bibliografía para especies de tipo Au(III)-NHC (130-180 ppm).<sup>45</sup>

### 2.2.2.1. Solubilidad y estabilidad en agua de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyeth (**5c**)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (**6a**), IPicH (**6b**), IPyeth (**6c**)).

Como era de esperar, los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**) se disuelven en agua a temperatura ambiente (véase la Tabla 2.3). No obstante, tal y como se había observado previamente con los derivados de oro(I) análogos **G** e **I** (véase en la *Introducción* el Esquema 2.6),<sup>29-31</sup> los complejos **5a-c** tienden a descomponerse en disolución acuosa generando especies de tipo biscarbena y nanopartículas de oro. La velocidad con la que este proceso de descomposición tiene lugar depende de cómo se encuentran conectados entre sí el grupo piridinio y el anillo imidazol-2-ilideno. Así, en el caso del complejo [AuCl(IPyH)] (**5a**), donde ambas unidades se encuentran directamente enlazadas, la disolución inicialmente incolora se torna violeta en tan sólo 30 minutos. Por el contrario, cuando el grupo piridinio se encuentra conectado al anillo imidazol-2-ilideno a través de una cadena metilénica, caso de los complejos [AuCl(IPicH)] (**5b**) y [AuCl(IPyeth)] (**5c**), la

---

<sup>44</sup> (a) S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. T. Bonura, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2010**, *29*, 394-402; (b) M. Pažický, A. Loos, M. J. Ferreira, D. Serra, N. Vinokurov, F. Rominger, C. Jäkel, A. S. K. Hashmi, M. Limbach, *Organometallics* **2010**, *29*, 4448-4458.

<sup>45</sup> Véanse, a modo de ejemplo, la referencia 44 y: M. Muuronen, J. E. Perea-Buceta, M. Patzschke, J. Helaja, *Organometallics* **2012**, *31*, 4320-4330.

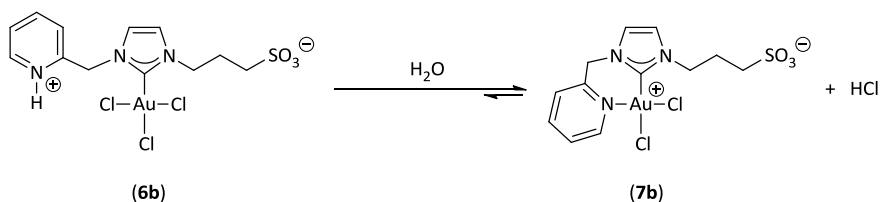
descomposición ocurre de manera significativamente más lenta, observándose la aparición de las primeras nanopartículas (color violeta de la disolución) después de 24 horas a temperatura ambiente. Esta diferencia en la estabilidad observada, coherente con el comportamiento descrito para **G** e **I**,<sup>29-31</sup> puede deberse al mayor carácter básico de los sustituyentes alifáticos presentes en los ligandos NHC de **5b-c**, que conferirían una mayor fuerza al enlace oro-carbeno. Esta tendencia a la descomposición de los monocarbenos de oro(I) en medio acuoso es también coherente con los resultados infructuosos previamente comentados encaminados a la preparación directa de las especies  $[\text{AuCl}(\text{NHC})]$  (NHC = IPy, IPic, IPyet) en agua y otros disolventes polares.

Tabla 2.3: Solubilidad y estabilidad en agua a temperatura ambiente de los complejos **5a-c** y **6a-c**.

Complejo [AuCl(NHC-H)]	Solubilidad en agua	Estabilidad en agua <sup>a</sup>	Complejo [AuCl <sub>3</sub> (NHC-H)]	Solubilidad en agua	Estabilidad en agua <sup>a</sup>
[AuCl(IPyH)] ( <b>5a</b> )	50 gL <sup>-1</sup>	0.5 h	[AuCl <sub>3</sub> (IPyH)] ( <b>6a</b> )	< 0.1 gL <sup>-1</sup>	72 h
[AuCl(IPicH)] ( <b>5b</b> )	12.5 gL <sup>-1</sup>	24 h	[AuCl <sub>3</sub> (IPicH)] ( <b>6a</b> )	33.3 gL <sup>-1</sup>	96 h
[AuCl(IPyetH)] ( <b>5c</b> )	10 gL <sup>-1</sup>	24 h	[AuCl <sub>3</sub> (IPyetH)] ( <b>6c</b> )	8.3 gL <sup>-1</sup>	>120 h

<sup>a</sup> Tiempo transcurrido hasta la aparición del coloide violáceo de oro elemental.

En lo que respecta a los derivados **6a-c**, el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyH})]$  (**6a**) es prácticamente insoluble en agua, mientras que  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) y  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyetH})]$  (**6c**) sí lo son. Además, como era de esperar, estos tres complejos de Au(III) son significativamente más estable en medio acuoso (**6a** en suspensión y **6b-c** en disolución) que sus precursores de Au(I) (véase la Tabla 2.3). De hecho, en el caso de los complejos solubles **6b-c** la formación de nanopartículas de oro tan sólo fue observada tras 4 días a temperatura ambiente. Esta mayor estabilidad está posiblemente relacionada con la capacidad que muestran estos complejos para formar especies quelato en disolución. En este sentido, hemos observado que cuando el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) se disuelve en agua evoluciona rápidamente generando el derivado *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2(\text{C},\text{N})\text{-IPic}\}]$  (**7b**), resultado de la eliminación formal de HCl y coordinación del anillo piridínico al metal (véase el Esquema 2.11).



Esquema 2.11: Comportamiento del complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) en agua.

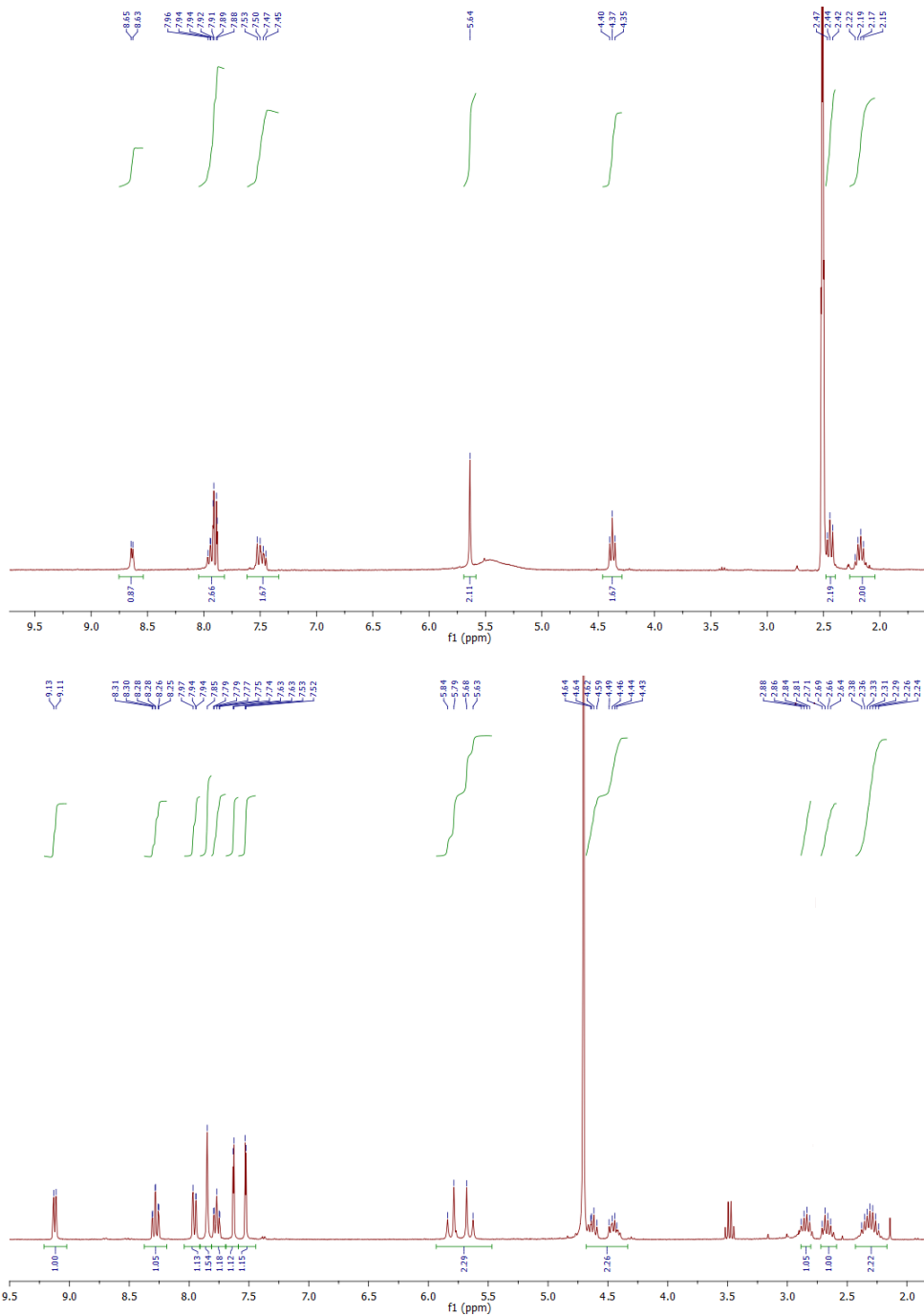
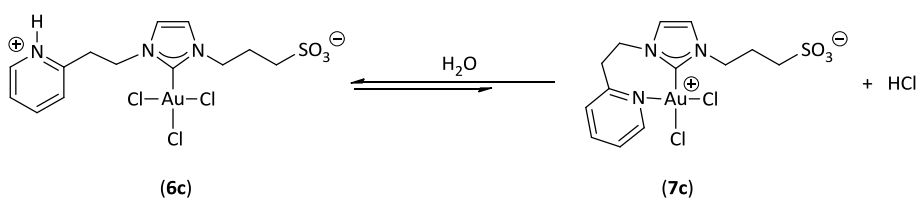


Figura 2.2: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) registrados en  $\text{DMSO-d}_6$  (arriba) y en  $\text{D}_2\text{O}$  (abajo).

La transformación de  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) en  $\text{cis-}[\text{AuCl}_2\{\kappa^2(\text{C},\text{N})\text{-IPic}\}]$  (**7b**) se evidencia fácilmente al comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **6b** en  $\text{DMSO-}d_6$  y  $\text{D}_2\text{O}$  (véase la Figura 2.2). En agua deuterada, los hidrógenos metilénicos del grupo 2-picolilo se vuelven diastereotópicos debido a la rigidez asociada a la formación del metalaciclo de seis miembros en  $\text{cis-}[\text{AuCl}_2\{\kappa^2(\text{C},\text{N})\text{-IPic}\}]$  (**7b**). Así, el singlete correspondiente a los protones  $\text{CH}_2$  del grupo picolilo en el complejo **6b** ( $\delta$  5.63 ppm en  $\text{DMSO-}d_6$ ) se desdobra en  $\text{D}_2\text{O}$  en un sistema AB de dobletes a 5.65 y 5.81 ppm ( $^3J_{\text{HH}} = 16.0$  Hz) con un marcado efecto tejado. La especie quelato  $\text{cis-}[\text{AuCl}_2\{\kappa^2(\text{C},\text{N})\text{-IPic}\}]$  (**7b**)<sup>46</sup> es la mayoritaria en disolución acuosa, lo que nos ha permitido aislarla fácilmente por cristalización y caracterizarla mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal (véase el apartado 2.2.2.2).

Cuando el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyeth})]$  (**6c**) se disuelve en agua también se establece un equilibrio con la especie quelato  $\text{cis-}[\text{AuCl}_2\{\kappa^2(\text{C},\text{N})\text{-IPyeth}\}]$  (**7c**) (véase el Esquema 2.12). No obstante, a diferencia del caso anterior, el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  de **6c** registrado en  $\text{D}_2\text{O}$  indica que en disolución coexisten ambos derivados **6c/7c** en una relación aproximada 3:2 (véase la Figura 2.3).



Esquema 2.12: Comportamiento del complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{PyethH})]$  (**6c**) en agua.

Los equilibrios que se establecen entre los complejos **6b-c** y **7b-c** en agua son dinámicos, desplazándose totalmente hacia la izquierda en presencia de un exceso de  $\text{NaCl}$ . A pesar de ello, todos los intentos llevados a cabo para aislar el complejo quelato **7c** por adición de diferentes bases y sales de plata a disoluciones acuosas de **6c** resultaron infructuosos.

<sup>46</sup> Complejos similares de oro(III) con ligandos NHC-picolilo  $\kappa^2(\text{C},\text{M})$ -coordinados han sido descritos previamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, la referencia 45 y: C. Topf, C. Hirtenlehner, M. Fleck, M. List, U. Monkowius, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2011**, 637, 2129-2134.



## 2.2. Resultados y Discusión

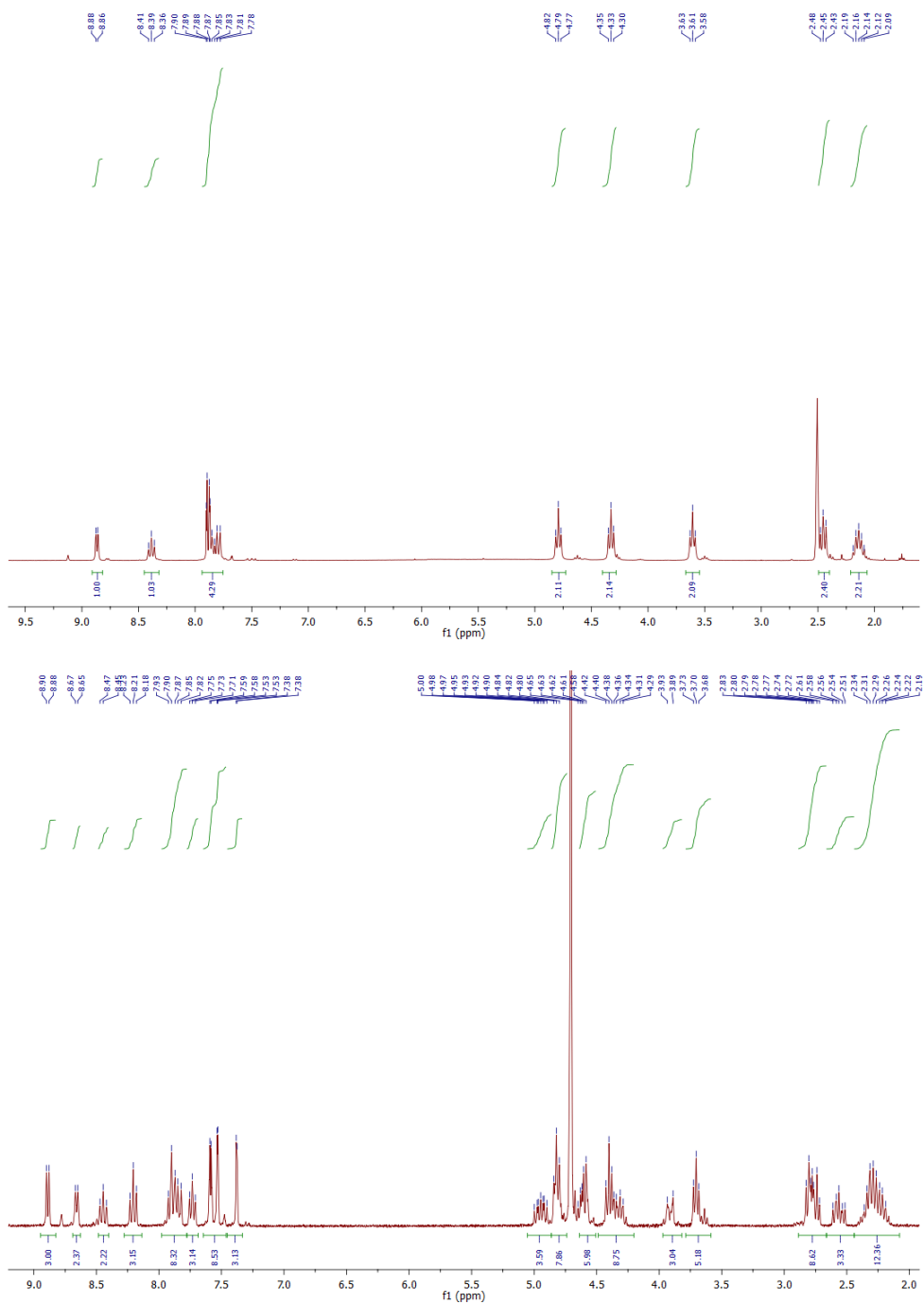


Figura 2.3: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyeth})]$  (**6c**) registrados en  $\text{DMSO-}d_6$  (arriba) y en  $\text{D}_2\text{O}$  (abajo).

### 2.2.2.2. Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos [AuCl(IPyeth)] (**5c**), [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**), [AuCl<sub>3</sub>(IPyeth)] (**6c**) y *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-IPic}] (**7b**).

Las estructuras moleculares de los complejos [AuCl(IPyeth)] (**5c**), [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**), [AuCl<sub>3</sub>(IPyeth)] (**6c**) y *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-IPic}] (**7b**) pudieron ser confirmadas de manera inequívoca mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. Cristales de **5b** aptos para su estudio fueron obtenidos por difusión lenta de THF sobre una disolución saturada del complejo en agua. Por su parte, el complejo **6b** cristaliza junto con una molécula de DMSO de solvatación tras la difusión lenta de tolueno sobre una disolución saturada de dicho complejo en DMSO, mientras que **6c** lo hace por difusión lenta de acetona sobre una disolución acuosa del complejo. En este último caso, una molécula de acetona aparece junto con una molécula del complejo en la unidad asimétrica. Por último, tal y como acabamos de comentar, el complejo **6b** en disolución acuosa evoluciona para generar el derivado quelato **7b** junto con un equivalente de HCl (véase el Esquema 2.11), siendo **7b** la especie mayoritaria disuelta en agua. Esto nos ha permitido obtener cristales del complejo **7b** apropiados para su análisis por difracción de rayos-X de monocristal mediante difusión lenta de THF sobre una disolución saturada del complejo **6b** en agua. En la Figura 2.4 se muestran las vistas tipo ORTEP de los cuatro complejos. Los parámetros geométricos más significativos, en cuanto a la coordinación del centro metálico se refiere, se recogen en la Tabla 2.4.

En lo que respecta al complejo de oro(I) [AuCl(IPyeth)] (**5c**), como era de esperar, la coordinación en torno al centro metálico es prácticamente lineal, con un ángulo de enlace C(1)-Au(1)-Cl(1) de 176.37(15)° y distancias Au(1)-C(1) y Au(1)-Cl(1) de 1.988(5) y 2.2856(14) Å, respectivamente. Estos valores son coherentes con los descritos en la bibliografía para otros complejos de tipo [AuCl(NHC)] (véase la Tabla 2.4).<sup>44b</sup>

En lo que a los complejos de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) y [AuCl<sub>3</sub>(IPyeth)] (**6c**) se refiere, las estructuras confirman que el estado de oxidación del oro es +3 en ambos casos, disipando las dudas planteadas tras el análisis de estos complejos mediante RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}. La geometría en torno al átomo de oro en estos derivados es plano-cuadrada, con ángulos de enlace alrededor del centro metálico que oscilan entre los 86.8(3)° y los 92.56(11)° para los átomos en posición relativa *cis*, y entre los 175.66(10)° y los 179.4(3)° para los átomos en disposición *trans*. Las distancias de enlace Au(1)-C(1) (2.002(10) Å (**6b**) y 2.039(9) Å (**6c**)) son ligeramente más largas que la encontrada en el complejo de oro(I) **5c** (1.988(5) Å), encontrándose dentro del intervalo habitual para especies de tipo [AuCl<sub>3</sub>(NHC)] (véase la Tabla 2.4).<sup>44b</sup>

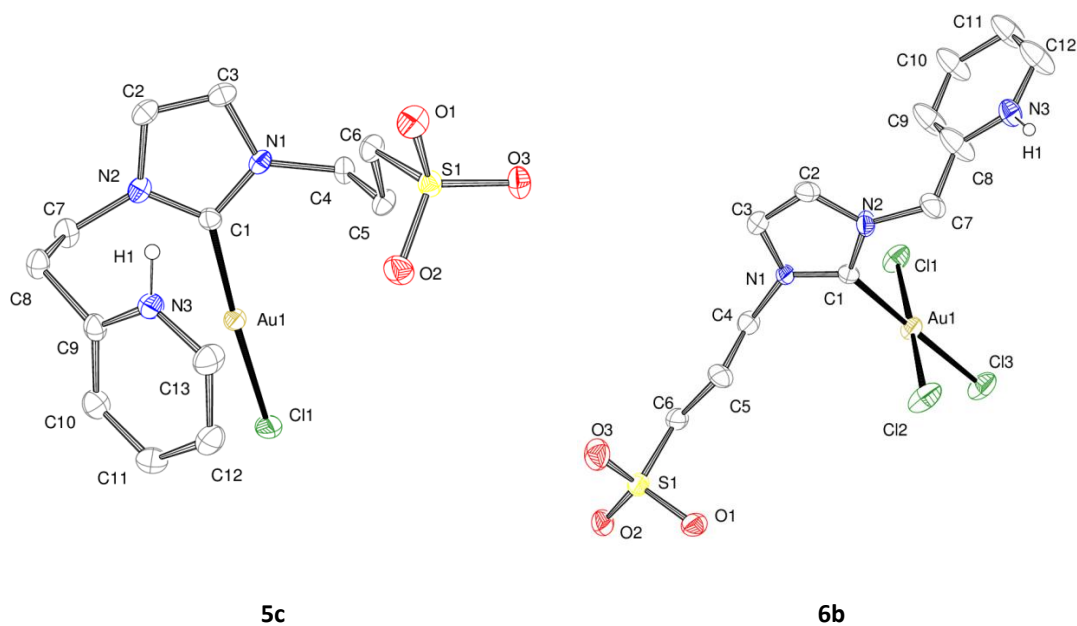
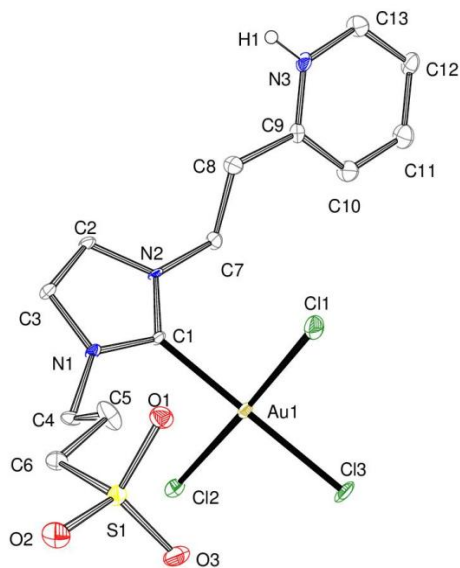
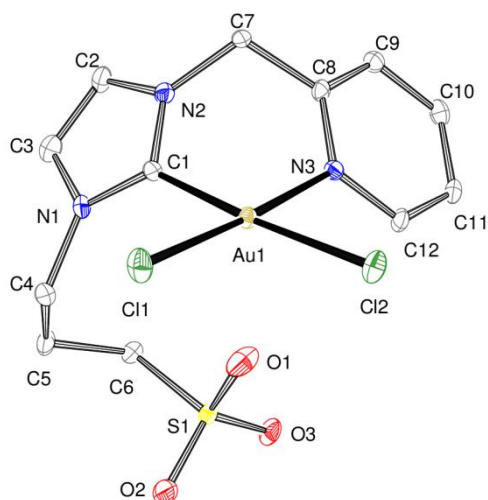


Figura 2.4: Vistas tipo ORTEP de las estructuras moleculares de los complejos **5c**, **6b**, **6c** y **7b**. Los elipsoides estructuras de **5c**, **6b** y **6c**, han sido omitidos por claridad.

Tabla 2.4: Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados en los complejos **5c**, **6b**, **6c** y **7b**, y algunos datos

	<b>5c</b>	[AuCl(NHC)] <sup>b</sup>
<i>Distancias de enlace</i>		
Au(1)-C(1)	1.988(5)	1.972(4)-1.999(5)
Au(1)-Cl( <i>trans</i> )	2.2856(14)	2.2758(12)-2.3183(15)
Au(1)-Cl( <i>cis</i> )	-	-
Au(1)-Cl( <i>cis'</i> )	-	-
Au(1)-N(3)	-	-
<i>Ángulos de enlace</i>		
C(1)-Au(1)-Cl( <i>trans</i> )	176.37(15)	175.7(nd)-180.0(nd) <sup>c</sup>
C(1)-Au(1)-Cl( <i>cis</i> )	-	-
C(1)-Au(1)-Cl( <i>cis'</i> )	-	-
Cl( <i>trans</i> )-Au(1)-Cl( <i>cis</i> )	-	-
Cl( <i>trans</i> )-Au(1)-Cl( <i>cis'</i> )	-	-
Cl( <i>cis</i> )-Au(1)-Cl( <i>cis'</i> )	-	-
C(1)-Au(1)-N(3)	-	-
Cl( <i>trans</i> )-Au(1)-N(3)	-	-
Cl( <i>cis</i> )-Au(1)-N(3)	-	-

<sup>a</sup> **5c**: Cl(*trans*) = Cl(1); **6b-c**: Cl(*trans*) = Cl(3), Cl(*cis*) = Cl(1), Cl(*cis'*) = Cl(2); **7b**: Cl(*trans*) = Cl(2), Cl(*cis*) = Cl(1).


**6c**

**7b**

térmicos están representados con una probabilidad del 30%. Todos los átomos de hidrógeno, excepto H1 en las

comparativos en complejos análogos de tipo  $[AuCl(NHC)]$  y  $[AuCl_3(NHC)]$ .<sup>a</sup>

<b>6b</b>	<b>6c</b>	$[AuCl_3(NHC)]^b$	<b>7b</b>
2.002(10)	2.039(9)	1.977(6)-2.010(4)	2.006(6)
2.314(3)	2.317(3)	2.306(2)-2.3201(13)	2.3194(14)
2.282(3)	2.267(3)	2.2614(14)-2.3036(14)	2.2767(13)
2.272(3)	2.287(3)	2.2614(14)-2.3036(14)	-
-	-	-	2.053(4)
178.8(3)	179.4(3)	177.68(13)-179.21(14)	175.22(17)
86.8(3)	88.4(3)	88.01(13)-91.94(14)	92.42(17)
89.1(3)	89.4(3)	88.01(13)-91.94(14)	-
92.56(11)	91.03(11)	89.65(5)-91.88(6)	91.83(5)
91.54(11)	91.23(10)	89.65(5)-91.88(6)	-
175.66(10)	177.28(10)	174.38(6)-179.66(6)	-
-	-	-	85.7(2)
-	-	-	89.93(13)
-	-	-	176.37(13)

<sup>b</sup> Datos tomados de la referencia 44b. <sup>c</sup> nd = no determinado.

Por último, en el caso del complejo quelato *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-IPic}] (**7b**), la geometría en torno al átomo de oro es nuevamente plano-cuadrada. La distancia Au(1)-C(1) observada (2.006(6) Å) es prácticamente la misma que la encontrada para su precursor **6b** (2.002(10) Å), indicando que la formación de un anillo quelato y el intercambio de uno de los ligandos cloruro por piridina apenas tienen incidencia en la fortaleza del enlace oro-carbena. La distancia Au(1)-N(3) (2.053(4) Å) en **7b** es intermedia entre la que presenta el complejo *cis*-[AuBr<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-NHC}] (NHC = 3-metil-1-(2-picolil)imidazol-2-ilideno)<sup>46</sup> en estado sólido (1.926(5) Å) y las determinadas para *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-NHC}] (NHC = 3-metil-1-(2-picolil)imidazol-2-ilideno)<sup>45</sup> mediante cálculos DFT (2.10-2.15 Å). Fruto de la rigidez del anillo de seis miembros generado, y debido también a la geometría plano-cuadrada del centro metálico, dicho anillo presenta una conformación de tipo “bote”. Así, el ángulo formado entre los planos continentales de los heterociclos es de 112.43(20)°.

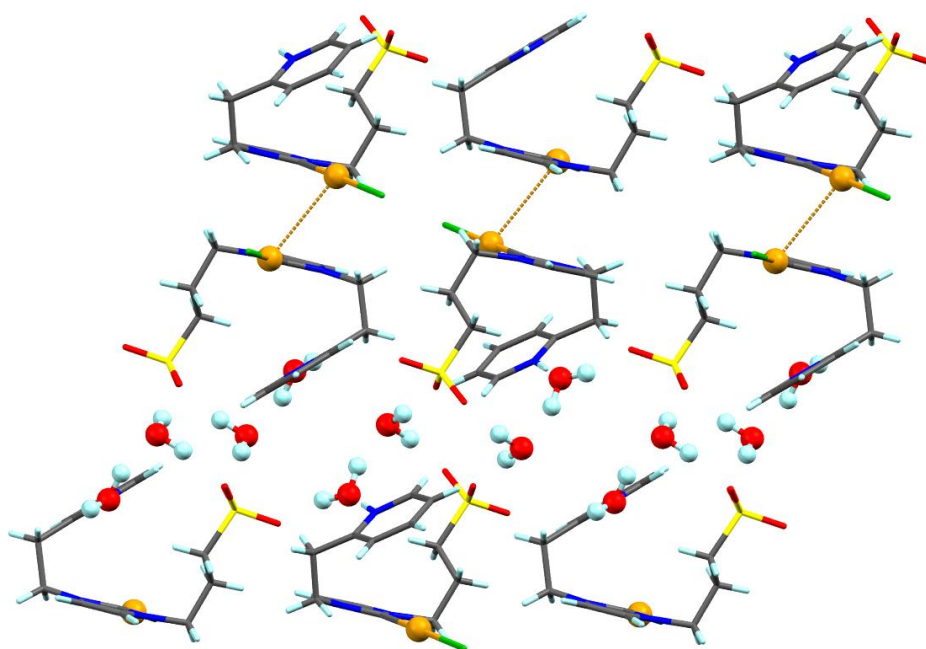


Figura 2.5: Vista de las capas presentes en la red cristalina del complejo [AuCl(IPyeth)] (**5c**) en estado sólido (distancia Au-Au: 3.4167(3) Å). (Au, dorado; Cl, verde; C, gris; N, azul oscuro; O, rojo; S, amarillo; H, azul claro).

Finalmente, en cuanto a las interacciones intermoleculares presentes en las redes cristalinas de estos complejos se refiere, en el caso del derivado de oro(I) [AuCl(IPyeth)] (**5c**) hemos encontrado interacciones débiles dignas de mención por el entramado tridimensional que confieren

a la red cristalina del mismo. En particular, se observan interacciones aurofílicas débiles entre diferentes moléculas **5c** (distancia Au-Au de 3.4167(3) Å, véase la Figura 2.5).<sup>47</sup> Esta interacción Au...Au intermolecular, que no ha sido hallada en las estructuras cristalinas de los complejos de oro(I) relacionados **A**,<sup>24</sup> **C**<sup>26</sup> y **D**,<sup>27</sup> sí que se da en el caso de los complejos dinucleares **E**<sup>28</sup> (3.589 Å) y **F**<sup>28</sup> (3.302 Å) en estado sólido. La distancia del contacto aurofílico intermolecular en **5c** presenta un valor intermedio en relación a las interacciones intramoleculares presentes en los complejos bimetalicos **E** y **F**. Por otro lado, si bien las interacciones aurofílicas conducen a la formación de estructuras laminares, estas “bicapas” se ordenan unas encima de otras reteniendo entre ellas las moléculas de agua de cristalización (véase la Figura 2.5). Así, los grupos funcionales sulfonato y piridinio se orientan hacia las moléculas de agua estableciendo enlaces por puente de hidrógeno. Podríamos decir que la red cristalina consiste en una alternancia de capas hidrofílicas generadas por enlaces de hidrógeno y capas hidrófobas resultado de interacciones aurofílicas.

### 2.2.3. Evaluación de la actividad catalítica de los nuevos complejos hidrosolubles de oro(I) y oro(III): Estudio del proceso catalítico de la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos en medio acuoso.

Una vez sintetizados y caracterizados, y tras estudiar su estabilidad en agua, nos propusimos explorar el comportamiento de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyEtH (**5c**)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC-H = IPicH (**6b**), IPyEtH (**6c**)) frente a una serie de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos, con el objetivo de desarrollar un sistema catalítico eficiente y selectivo para la síntesis de enol-lactonas exocíclicas de cinco miembros en medio acuoso.

En este punto queremos aclarar que la presentación de los resultados catalíticos obtenidos sigue un orden estrictamente cronológico. El complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) con el que se ha estudiado más en profundidad la generalidad del proceso catalítico no es el más activo de todos los preparados. Dicho complejo se sintetizó, aisló y caracterizó al menos un año antes que sus análogos

<sup>47</sup> La presencia de interacciones metal-metal en complejos metálicos d<sup>10</sup> es un fenómeno bien conocido. Para revisiones cubriendo este campo, véanse por ejemplo: (a) P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 597-636; (b) H. Schmidbaur, *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3-10; (c) M. Bardají, A. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3069-3079; (d) C.-M. Che, S.-W. Lai, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1296-1309; (e) D. L. Phillips, C.-M. Che, K. H. Leung, Z. Mao, M.-C. Tse, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1476-1490; (f) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931-1951.

de oro(I) (**5a-c**) y oro(III) (**6a** y **6c**), que fueron preparados a posteriori con el objetivo de realizar un estudio comparativo.<sup>48</sup>

### 2.2.3.1. Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico promovido por el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**).

La actividad catalítica del complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos fue inicialmente evaluada empleando, dada su sencillez estructural y a su disponibilidad comercial, el ácido 4-pentinoico (**8a**) como sustrato modelo. Los ensayos catalíticos encaminados a la optimización del proceso se encuentran recogidos en la Tabla 2.5.

En primer lugar, empleando una carga de catalizador del 2.5 mol% y llevando a cabo las reacciones al aire, estudiamos el comportamiento catalítico de **6b** en diferentes medios de reacción (entradas 1-10). La utilización de mezclas agua/disolvente orgánico proporcionaron los mejores resultados (véanse las entradas 1-4), generándose de forma cuantitativa la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**9a**) deseada tras 1-6 h de reacción. En el caso particular de la mezcla bifásica compuesta por tolueno y agua, la cicloisomerización de **8a** fue completa tras solamente 1 h de agitación (véase la entrada 4; TOF = 40 h<sup>-1</sup>), aislándose con un rendimiento alto (81%) el heterociclo **9a** tras separación de la fase orgánica, extracción de la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O, filtración de las fases orgánicas combinadas sobre gel de sílice y evaporación final de los disolventes a vacío (véase la *Parte Experimental*).<sup>49</sup> Es importante destacar que, cuando la reacción catalítica se lleva a cabo en ausencia de agua, el proceso apenas tiene lugar (véanse las entradas 5-8). Esto puede ser debido a la baja solubilidad en acetonitrilo, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tolueno del complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**). Como hemos comentado con anterioridad, en disolución acuosa el complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) se encuentra en equilibrio con la especie *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{ $\kappa^2$ (C,N)-IPic}] (**7b**) que podría ser la responsable de la actividad catalítica observada en las entradas 1-4. Un comportamiento hemilábil de este complejo en disolución habilitaría una posición vacante en el centro metálico para la coordinación y

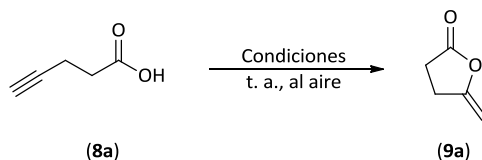
---

<sup>48</sup> El estudio sintético acerca de los complejos de oro previamente descrito, así como el estudio catalítico que a continuación se detalla es fruto de dos estancias en los grupos del Dr. Salvador Conejero, en el Instituto de Investigaciones Químicas del CSIC-Universidad de Sevilla (otoño del 2010), y de la Dra. Véronique Michelet en el École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, ChimieParisTech (otoño del 2011), y de la continuada colaboración con dichos grupos de investigación.

<sup>49</sup> Para ejemplos donde los sistemas bifásicos compuestos por tolueno/agua mejoran la eficiencia y selectividad de un proceso catalítico, véanse: (a) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4157-4161; (b) E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genêt, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3820-3830 y las referencias allí citadas.

activación del alquino (véase el Esquema 2.13).<sup>50</sup> Por otro lado, a pesar de no observarse por RMN de <sup>1</sup>H que el complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) evolucione en CD<sub>3</sub>OD para generar *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>(*C,N*)-IPic}] (**7b**), el proceso de cicloisomerización también transcurre con alto rendimiento en metanol (entrada 9). En este caso la coordinación del sustrato se produciría por disociación directa de uno de los ligandos cloruro, proceso facilitado por la alta polaridad del medio.

Tabla 2.5: Cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico (**8a**) empleando el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**): Optimización del proceso.<sup>a</sup>

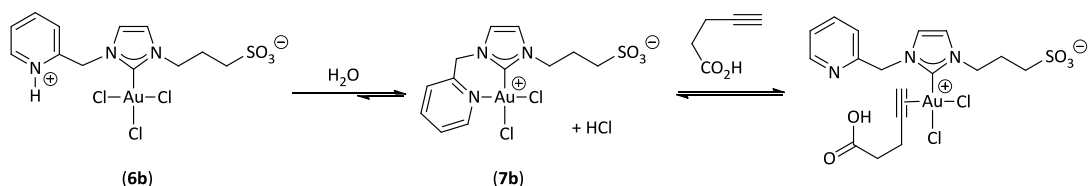


Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Rdto. (%) <sup>b</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
1	<b>6b</b> (2.5 mol%), MeCN/H <sub>2</sub> O	6	> 99	7
2	<b>6b</b> (2.5 mol%), Et <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O	5	> 99	8
3	<b>6b</b> (2.5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	2	> 99	20
4	<b>6b</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99 (81)	40
5 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), MeCN	6	Trazas	< 1
6 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), Et <sub>2</sub> O	5	Trazas	< 1
7 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	5	1
8 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), tolueno	1	Trazas	< 1
9 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), MeOH	6	> 99	7
10 <sup>d</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), H <sub>2</sub> O	1 / 2	50 / > 99 <sup>e</sup>	20 / 40
11	HCl (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	1	< 1
12	<b>6b</b> + KOH (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
13	<b>2b</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	0	0
14	<b>2b</b> + KOH (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	0	0
15	AuCl <sub>3</sub> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	4	90 <sup>f</sup>	9
16	AuCl (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	6	70 <sup>e</sup>	5
17	<b>3b</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	24	Trazas	< 1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido 4-pentinoico (**8a**; 0.3 mmol), en 1 mL del disolvente orgánico correspondiente y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Determinado por TLC o <sup>1</sup>H-RMN. Los rendimientos aislados se recogen entre paréntesis. <sup>c</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso al tiempo indicado ((mol producto/mol Au)/tiempo). <sup>d</sup> Se han empleado 2 mL del disolvente correspondiente. <sup>e</sup> Se obtiene una mezcla de **9a** y ácido levulínico en proporción 3:1. <sup>f</sup> Se obtiene una mezcla de **9a** y ácido levulínico en proporción 5:1.

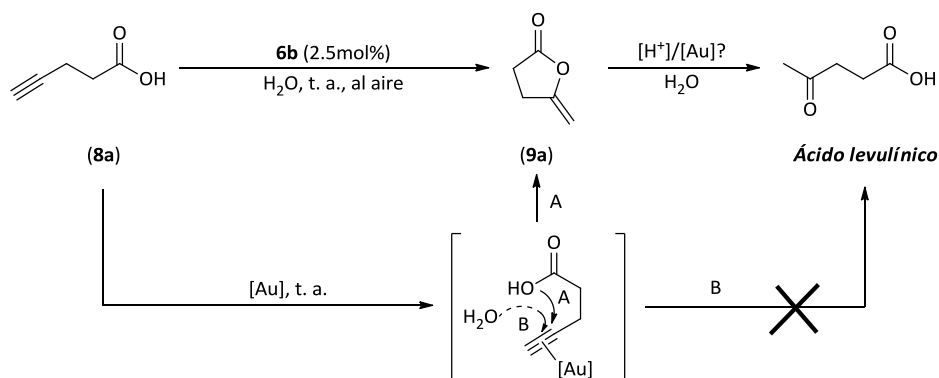
<sup>50</sup> Ligandos funcionalizados con grupos piridina son ejemplos típicos de sistemas hemilábiles. Véanse, por ejemplo: (a) C. S. Slone, D. A. Weinberger, C. A. Mirkin, *Prog. Inorg. Chem.* **1999**, *48*, 233-250; (b) P. Espinet, K. Soulantica, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 499-556; (c) M. Bassetti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4473-4482.





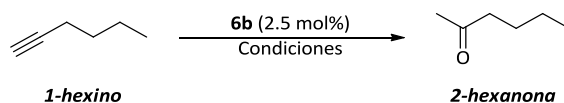
Esquema 2.13: Generación de la especie activa de oro(III) por disociación de la piridina en agua.

Como era de esperar, el proceso de cicloisomerización también tiene lugar cuando se emplea únicamente agua como disolvente (entrada 10). No obstante, la actividad de  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) en agua pura es algo menor que en la mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{tolueno}$ , observándose una conversión del 50% tras 1 h de reacción. A las 2 h, la conversión de **8a** es completa, si bien, en estas condiciones de reacción, se generan cantidades significativas de ácido levulínico como subproducto de reacción. La formación de este derivado podría explicarse a través de un proceso de hidrólisis de la enol-lactona **9a** o, alternativamente, por hidratación directa del triple enlace  $\text{C}\equiv\text{C}$  del ácido 4-pentinoico (**8a**) (véase el Esquema 2.14).



Esquema 2.14: Posibles caminos de reacción que explicarían la formación del ácido levulínico: A) por hidrólisis de la enol-lactona **9a** y B) por hidratación directa del alquino terminal de **8a**.

La nula actividad catalítica mostrada por el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) en la hidratación de 1-hexino a temperatura ambiente permite descartar que la formación del ácido levulínico se produzca por hidratación directa de **8a** (véase la Tabla 2.6). Tan sólo a  $100^\circ\text{C}$  ha llegado a observarse la hidratación del 1-hexino, formándose el producto de adición Markovnikov, *i.e.* la 2-hexanona, con rendimientos bajos, en torno al 25% (tolueno/agua como disolvente) y el 56% (agua como único disolvente), tras 24 h de reacción.

Tabla 2.6: Hidratación de 1-hexino empleando el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**).<sup>a</sup>

Entrada	Condiciones	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%) <sup>b</sup>
1	<b>6b</b> (2.5 mol%), Tolueno/H <sub>2</sub> O	20	24	0
2 <sup>c</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), H <sub>2</sub> O	20	24	0
3	<b>6b</b> (2.5 mol%), Tolueno/H <sub>2</sub> O	100	24	25
4 <sup>c</sup>	<b>6b</b> (2.5 mol%), H <sub>2</sub> O	100	24	56

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1-Hexino (1 mmol), en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup> Se han empleado 2 mL de agua.

Si tenemos en cuenta que la hidrólisis de lactonas en medio ácido es un proceso bien conocido,<sup>51</sup> el HCl generado *in situ* durante la transformación de [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) en *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>(C,N)-IPic}] (**7b**) en agua (véase el Esquema 2.13), podría ser el responsable de la hidrólisis parcial de la enol-lactona **9a** (véase el Esquema 2.14). Es de reseñar que, cuando la reacción de cicloisomerización de **8a** se lleva a cabo en condiciones bifásicas (entradas 2-4 en la Tabla 2.5), no se observa la apertura del heterociclo. Esto podría ser debido a que, en condiciones bifásicas, el contacto entre el HCl (en la fase acuosa) y la lactona **9a** (mayoritariamente disuelta en la fase orgánica) es mínimo. En relación con esto, hemos confirmado también que el proceso de cicloisomerización de **8a** no está catalizado por el HCl.<sup>52</sup> Así, apenas se forma la enol-lactona **9a** cuando la reacción se lleva a cabo empleando cantidades catalíticas de HCl en ausencia de oro (entrada 11 en la Tabla 2.5). Además, la actividad catalítica del complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) permanece inalterada en presencia de KOH (entrada 12 en la Tabla 2.5).

Adicionalmente, confirmamos que la sal zwitteriónica **2b**, en ausencia (entrada 13) o en presencia de KOH (entrada 14), no es capaz de promover por sí sola la formación de **9a**. Todos estos hechos confirman que el oro es el responsable de la actividad catalítica observada. Por otro lado, es importante destacar también el papel clave que juega el ligando NHC en la eficiencia y selectividad del proceso, hecho que quedó claramente evidenciado al emplear como catalizadores los compuestos AuCl<sub>3</sub> (entrada 15 en la Tabla 2.5) y AuCl (entrada 16 en la Tabla 2.5). Ambos son capaces de promover la cicloisomerización del ácido 4-pentónico (**8a**) con buenas conversiones,

<sup>51</sup> Véanse, por ejemplo: (a) A. R. Olson, J. L. Hyde, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2459-2461; (b) E. T. Kaiser, F. Kézdy, *J. Prog. Bioorg. Chem.* **1976**, *4*, 239-267; (c) M. T. Pérez-Prior, J. A. Manso, M. P. García-Santos, E. Calle, J. Casado, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 420-426.

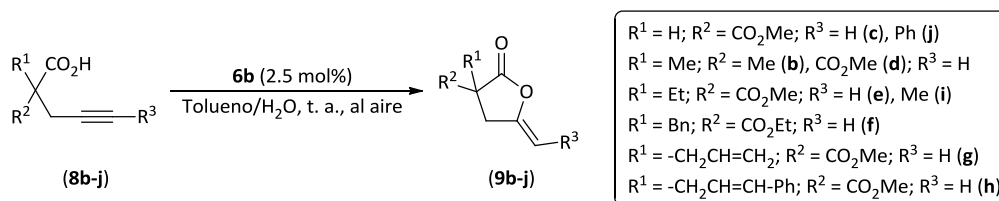
<sup>52</sup> Para una revisión sobre la activación π de alquinos mediante ácidos de Brønsted, véase: Y. Yamamoto, I. D. Gridner, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075-5087.

pero requieren de tiempos de reacción más largos. Además, con ellos se observa la hidrólisis parcial de la enol-lactona **9a** (formación de ácido levulínico como subproducto de reacción).

Por último, pese a que se conocen ejemplos en la bibliografía de compuestos de plata capaces de catalizar la cicloisomerización de ácidos alquinoicos,<sup>9c,12</sup> nos gustaría reseñar en este punto que el complejo [TBA][AgCl(IPic)] (**3b**) (véase el Esquema 2.9) es completamente inactivo en el proceso (entrada 17 en la Tabla 2.5).

### 2.2.3.2. Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de los ácidos $\gamma$ -alquinoicos promovido por el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**).

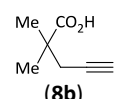
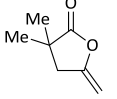
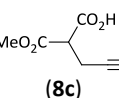
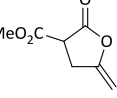
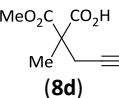
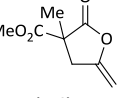
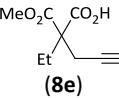
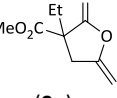
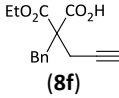
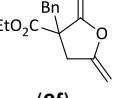
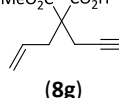
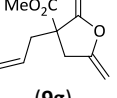
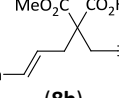
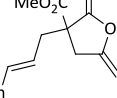
Una vez confirmada la capacidad del complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) para promover la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico, y optimizadas las condiciones de reacción, evaluamos la generalidad del proceso empleando diferentes ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **8b-j**. De manera general, las reacciones se llevaron a cabo en condiciones bifásicas de tolueno/agua, con una carga de catalizador del 2.5 mol%, al aire y a temperatura ambiente (véase el Esquema 2.15).



Esquema 2.15: Cicloisomerización de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **8b-j** catalizada por el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**).

En el caso de los alquinos terminales **8b-h** se observaron conversiones cuantitativas tras 2-4 h de reacción, aislándose las correspondientes enol-lactonas **9b-h** con rendimientos en torno al 66-97% (véase la Tabla 2.7). La presencia en los sustratos de grupos éster (entradas 2-5) y alquenoilo (entradas 6-7) fue tolerada, no observándose procesos competitivos de hidrólisis de los primeros o de hidratación de los segundos. Además, el proceso es totalmente regioselectivo hacia el producto de ciclación 5-*exo-dig*, no observándose la presencia de otras especies en los crudos de reacción mediante RMN de <sup>1</sup>H.

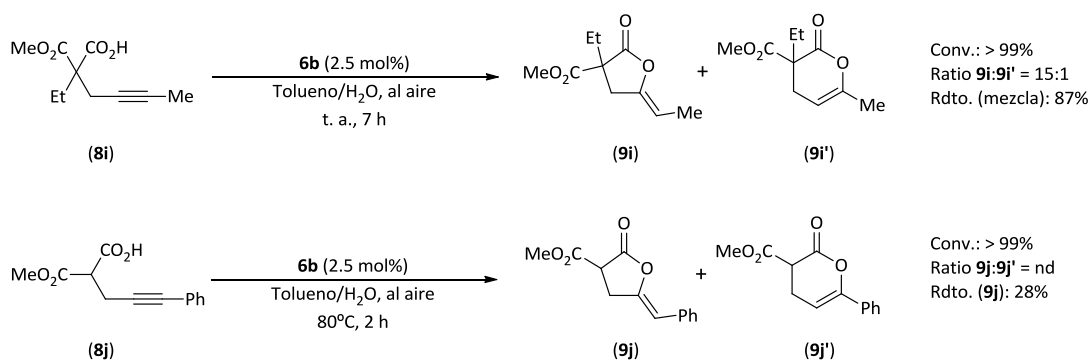
Tabla 2.7: Cicloisomerización de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **8b-h** catalizada por el complejo de oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) en condiciones bifásicas tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>	TOF ( $\text{h}^{-1}$ ) <sup>d</sup>
1	 ( <b>8b</b> )	 ( <b>9b</b> )	2	84	20
2	 ( <b>8c</b> )	 ( <b>9c</b> )	2	96	20
3	 ( <b>8d</b> )	 ( <b>9d</b> )	2	80	20
4	 ( <b>8e</b> )	 ( <b>9e</b> )	2	97	20
5	 ( <b>8f</b> )	 ( <b>9f</b> )	2	92	20
6	 ( <b>8g</b> )	 ( <b>9g</b> )	2	84	20
7	 ( <b>8h</b> )	 ( <b>9h</b> )	4	66	10

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido  $\gamma$ -alquinoico (**8b-h**; 0.3 mmol), **6b** (2.5 mol%; 0.0075 mmol), en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido  $\gamma$ -alquinoico **8b-h** (TLC). <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso tras el tiempo indicado y para una conversión cuantitativa ((mol producto/mol Au)/tiempo).

Tal y como se muestra en el Esquema 2.16, el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) también es capaz de catalizar la cicloisomerización de los alquinos internos **8i** y **8j**, si bien en estos casos se requieren tiempos más largos de reacción, o el incremento de la temperatura de trabajo, para que el proceso tenga lugar. Además, en ambas reacciones se generan como subproductos enol-lactonas de seis miembros, resultado del ataque nucleófilo 6-*endo-dig* del ácido carboxílico sobre el alquino. Así, en el caso del ácido  $\gamma$ -alquinoico **8i**, sustituido en el triple enlace  $\text{C}\equiv\text{C}$  por un grupo metilo, la

cicloisomerización transcurre a temperatura ambiente, obteniéndose una mezcla inseparable por cromatografía en columna de los productos *exo/endo* (**9i/9i'**) en una relación 15:1. En el caso de **8j**, sustituido con un grupo fenilo, la reacción requiere de calentamiento, y conduce a la formación de la enol-lactona de cinco miembros **9j** y trazas del producto *endo* **9j'**. La purificación cromatográfica de esta mezcla permitió en este caso aislar el compuesto **9j** en forma pura, si bien en bajo rendimiento.



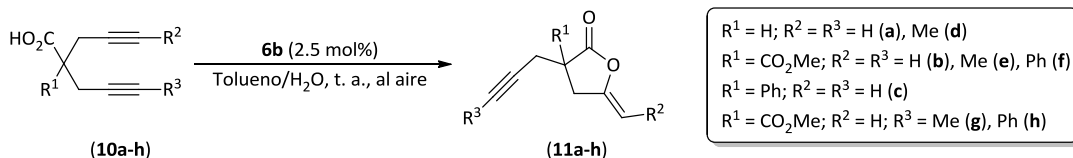
Esquema 2.16: Cicloisomerización de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos internos **8i-j** catalizada por el complejo de oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**).

Nos gustaría subrayar en este punto que, independientemente del ácido  $\gamma$ -alquinoico empleado, en ningún caso se observaron procesos competitivos de hidrólisis de las enol-lactonas **9b-j** bajo estas condiciones de catálisis bifásica.

### 2.2.3.3. Aplicación del complejo de oro(III) $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$ (**6b**) en la cicloisomerización catalítica de ácidos bispropargílicos.

Continuando con el estudio acerca de la generalidad del proceso de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos catalizada por el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**), abordamos también la ciclación de los ácidos bispropargílicos **10a-h**, sustratos de mayor complejidad estructural (véase el Esquema 2.17).<sup>53</sup> Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 2.8.

<sup>53</sup> Para transformaciones relacionadas promovidas por oro véase, por ejemplo: C. A. Sperger, A. Fiksdahl, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4542-4553.



Esquema 2.17: Cicloisomerización de los ácidos bispropargílicos **10a-h** catalizada por el complejo de oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**).

Así, como puede observarse en las entradas 1-3, empleando las mismas condiciones de reacción bifásicas y un 2.5 mol% de **6b**, los 1,6-diinos terminales simétricos **10a-c** pudieron ser fácilmente transformados, con buenos rendimientos y a temperatura ambiente, en las enol-lactonas **11a-c**. Como era de prever, la desimetrización de los 1,6-diinos simétricos internos (**10d-f**;  $\text{R}^2 = \text{R}^3 \neq \text{H}$ ) resultó un poco más problemática, requiriendo mayor tiempo de reacción o un incremento de la temperatura (entradas 4-6). Además, al igual que ocurría con los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos internos **8i-j** (véase el Esquema 2.16), en estos casos se observa también la formación competitiva de los correspondientes heterociclos de seis miembros **11d'-f'**, como consecuencia de la ciclación competitiva 6-*endo-dig* de los sustratos. Mientras que las mezclas **11d/11d'** y **11e/11e'**, donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son grupos metilo, no han podido ser separadas mediante cromatografía en columna, la enol-lactona **11f** ( $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}$ ) pudo ser aislada en forma pura, tras separación cromatográfica de **11f'**, con un rendimiento del 40%.

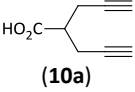
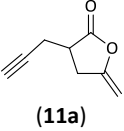
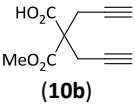
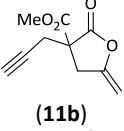
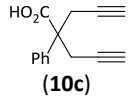
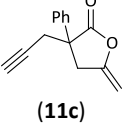
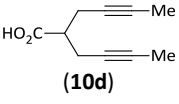
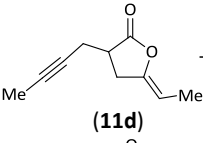
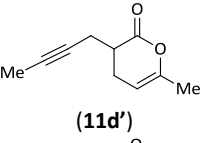
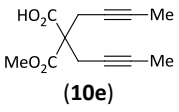
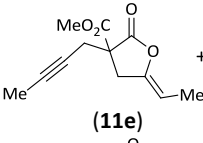
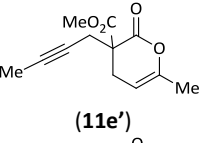
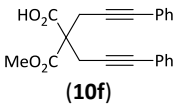
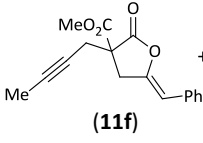
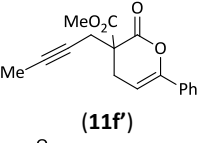
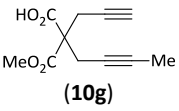
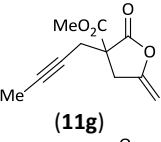
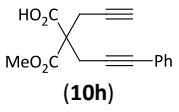
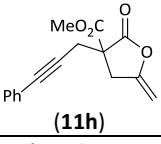
La mayor reactividad de los alquinos terminales frente a los internos quedó claramente patente cuando llevamos a cabo la cicloisomerización de los diinos no-simétricos **10g-h** (entradas 7-8). Las reacciones condujeron de manera quimio- y regioselectiva a las enol-lactonas cíclicas de cinco miembros **11g-h**, resultado de la adición intramolecular del grupo carboxilato al alquino terminal.

Conviene reseñar también que en ningún caso hemos observado procesos de hidratación del triple enlace carbono-carbono (terminal o interno) en las enol-lactonas **11a-h** formadas.

Por último, comentar que todas las enol-lactonas generadas en nuestros estudios catalíticos fueron caracterizadas mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales (véase la *Parte Experimental*).

## 2.2. Resultados y Discusión

Tabla 2.8: Cicloisomerización de los ácidos bispropargílicos **10a-h** catalizada por el complejo de oro(III)  $[AuCl_3(IPicH)]$  (**6b**) en condiciones bifásicas tolueno/ $H_2O$ .<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>	TOF ( $h^{-1}$ ) <sup>d</sup>
1	 <b>(10a)</b>	 <b>(11a)</b>	2	94	20
2	 <b>(10b)</b>	 <b>(11b)</b>	2	84	20
3	 <b>(10c)</b>	 <b>(11c)</b>	2	88	20
4 <sup>e</sup>	 <b>(10d)</b>	 <b>(11d)</b> +  <b>(11d')</b>	2	84(6:1)	20
5	 <b>(10e)</b>	 <b>(11e)</b> +  <b>(11e')</b>	10	84(4:1)	4
6 <sup>e</sup>	 <b>(10f)</b>	 <b>(11f)</b> +  <b>(11f')</b>	1	82(5:1); 40 ( <b>11f</b> ) <sup>f</sup>	40
7	 <b>(10g)</b>	 <b>(11g)</b>	2	80	20
8	 <b>(10h)</b>	 <b>(11h)</b>	6	86	7

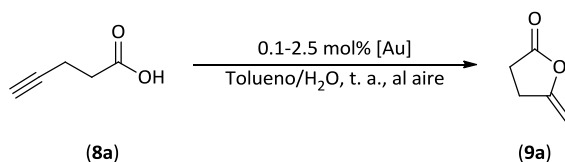
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido bispropargílico (**10a-h**; 0.3 mmol), **6b** (2.5 mol%; 0.0075 mmol), en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido bispropargílico **10a-h** (TLC). <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso tras el tiempo indicado y para una conversión cuantitativa ((mol producto/mol Au)/tiempo). <sup>e</sup> Reacción llevada a cabo a 80°C. <sup>f</sup> Se ha podido aislar el compuesto **11f** puro mediante cromatografía en columna.

**2.2.3.4. Estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (5a), IPicH (5b), IPyetH (5c)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC = IPicH (6b), IPyetH (6c)) para promover la cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico.**

Una vez demostrada la alta actividad y generalidad del complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos, llevamos a cabo un estudio comparativo empleando los complejos análogos hidrosolubles de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyetH (**5c**)) y oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPyetH)] (**6c**). Nos centramos inicialmente en la cicloisomerización del sustrato modelo, *i.e.* el ácido 4-pentinoico (**8a**), empleando las condiciones de reacción previamente optimizadas con [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**), *i.e.* con una carga de catalizador de 2.5 mol%, en el sistema bifásico tolueno/agua (1:1 v/v), a temperatura ambiente, y al aire.

Tal y como se muestra en la Tabla 2.9, al igual que ocurría con [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) (entrada 4), en estas condiciones de reacción los complejos **5a-c** (entradas 1-3) y **6c** (entrada 5) también son capaces de generar de manera selectiva y cuantitativa la 5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**9a**) deseada tras 1 h de reacción (TOF = 40 h<sup>-1</sup>).

Tabla 2.9: Cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico (**8a**) empleando los complejos de oro hidrosolubles de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**) y de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (**6b-c**) en condiciones bifásicas tolueno/H<sub>2</sub>O.<sup>a</sup>

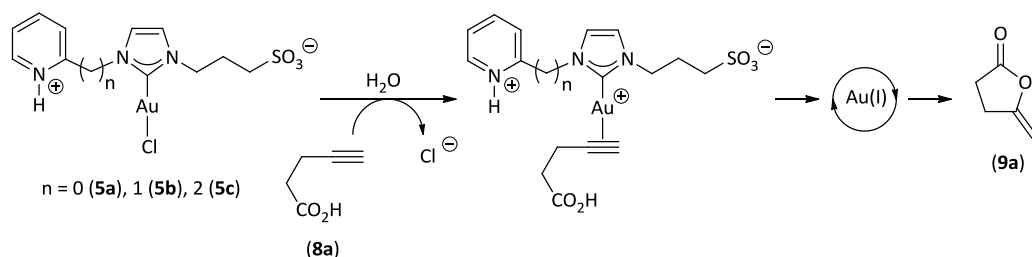


Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Rdto. (%) <sup>b</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
1	<b>5a</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
2	<b>5b</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
3	<b>5c</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
4	<b>6b</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
5	<b>6c</b> (2.5 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1	> 99	40
6	<b>5a</b> (0.1 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	3	> 99 (83)	333
7	<b>5b</b> (0.1 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	3	> 99 (85)	333
8	<b>5c</b> (0.1 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	1.5	> 99 (84)	667
9	<b>6b</b> (0.1 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	3	> 99 (81)	333
10	<b>6c</b> (0.1 mol%), tolueno/H <sub>2</sub> O	2	> 99 (83)	500

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido 4-pentinoico (**8a**; 0.3 mmol), en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Determinado por TLC o <sup>1</sup>H-RMN. Los rendimientos aislados se recogen entre paréntesis. <sup>c</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso al tiempo indicado ((mol producto/mol Au)/tiempo).



Con objeto de determinar si existen diferencias en las actividades catalíticas de estos complejos decidimos disminuir significativamente la carga de catalizador empleada, del 2.5 hasta el 0.1 mol%. En estas nuevas condiciones de reacción todos los complejos fueron, una vez más, capaces de transformar cuantitativamente el ácido **8a** en la enol-lactona **9a** (entradas 6-10). No obstante, pudimos apreciar diferencias significativas en la velocidad del proceso. En particular, el derivado de oro(I) [AuCl(IPyeth)] (**5c**) resultó ser el catalizador más activo, siendo capaz de generar la enol-lactona **9a** con rendimiento cuantitativo en tan sólo 1.5 h (TOF = 667 h<sup>-1</sup>; TON = 1000; entrada 8). Con el resto de complejos se necesitaron dos o tres horas de agitación para obtener el mismo resultado. La mayor reactividad de **5c** en comparación con sus análogos de oro(I) **5a-b** (entradas 6 y 7) puede deberse a la menor congestión estérica alrededor del centro metálico, al encontrarse las unidades piridinio e imidazol-2-ilideno separadas por una cadena etilénica. Este hecho podría a su vez explicar por qué en el caso de las especies de oro(III), la actividad catalítica del complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPyeth)] (**6c**) es mayor que la de [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) (entradas 9 y 10).

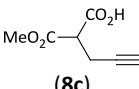
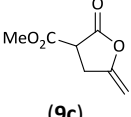
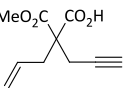
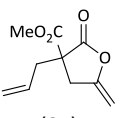
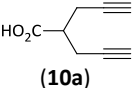
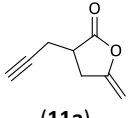
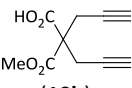
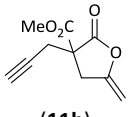
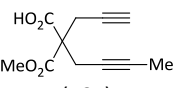
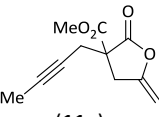


Esquema 2.18: Generación de las especies catalíticamente activas de los complejos de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**) en medio acuoso.

En este punto se debe resaltar el hecho de que los complejos lineales de oro(I) **5a-c** muestran una excelente actividad catalítica en ausencia de sales de plata. Estos reactivos son comúnmente empleados en la química catalítica de especies de tipo [AuCl(L)] (L = fosfina, NHC) en disolventes orgánicos para generar vacantes de coordinación en el metal por abstracción del ligando cloruro.<sup>16,19</sup> Esto está sin duda relacionado con la alta polaridad del agua, que permite la generación efectiva de la especie catalíticamente activas [Au(NHC)]<sup>+</sup> en disolución (véase el Esquema 2.18).



Tabla 2.10: Cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos terminales seleccionados empleando los complejos de oro hidrosolubles de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**) y de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (**6b-c**) en condiciones bifásicas tolueno/H<sub>2</sub>O.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Catalizador	Tiempo (h) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
1	 ( <b>8c</b> )	 ( <b>9c</b> )	<b>5a</b>	1	95	1000
			<b>5b</b>	1	94	1000
			<b>5c</b>	1	96	1000
			<b>6b</b>	1	94	1000
			<b>6c</b>	1	93	1000
2	 ( <b>8g</b> )	 ( <b>9g</b> )	<b>5a</b>	3	86	333
			<b>5b</b>	5	84	200
			<b>5c</b>	1	85	1000
			<b>6b</b>	6	86	167
			<b>6c</b>	4	87	250
3	 ( <b>10a</b> )	 ( <b>11a</b> )	<b>5a</b>	6	93	167
			<b>5b</b>	6	92	167
			<b>5c</b>	1	95	1000
			<b>6b</b>	6	94	167
			<b>6c</b>	4	94	250
4	 ( <b>10b</b> )	 ( <b>11b</b> )	<b>5a</b>	8	86	125
			<b>5b</b>	7	83	143
			<b>5c</b>	1	85	1000
			<b>6b</b>	6	86	167
			<b>6c</b>	4	84	250
5	 ( <b>10g</b> )	 ( <b>11g</b> )	<b>5a</b>	10	82	100
			<b>5b</b>	8	84	125
			<b>5c</b>	1	83	1000
			<b>6b</b>	7	80	143
			<b>6c</b>	3	83	333

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido  $\gamma$ -alquinoico (0.5 mmol), [Au] (0.1 mol%; 0.0005 mmol) en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido  $\gamma$ -alquinoico (TLC). <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso al tiempo indicado ((mol producto/mol Au)/tiempo).

A modo ilustrativo en la gráfica de la Figura 2.6 se muestran todos los valores de TOF recogidos en la Tabla 2.10, haciéndose patente a simple vista la superioridad del complejo de oro(I) [AuCl(IPyeth)] (**5c**) en esta transformación catalítica. Por otro lado, también se confirma la hipótesis de que, a mayor distancia entre los grupos piridilo e imidazol-2-ilideno en la estructura del ligando (*i.e.* a menor congestión estérica en el centro metálico), mayor actividad catalítica. Este hecho se aprecia claramente si comparamos los valores de TOF obtenidos con los complejos de oro(I) [AuCl(IPicH)] (**5b**) vs [AuCl(IPyeth)] (**5c**) y los valores de las especies de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) vs [AuCl<sub>3</sub>(IPyeth)] (**6c**) con los diferentes sustratos.

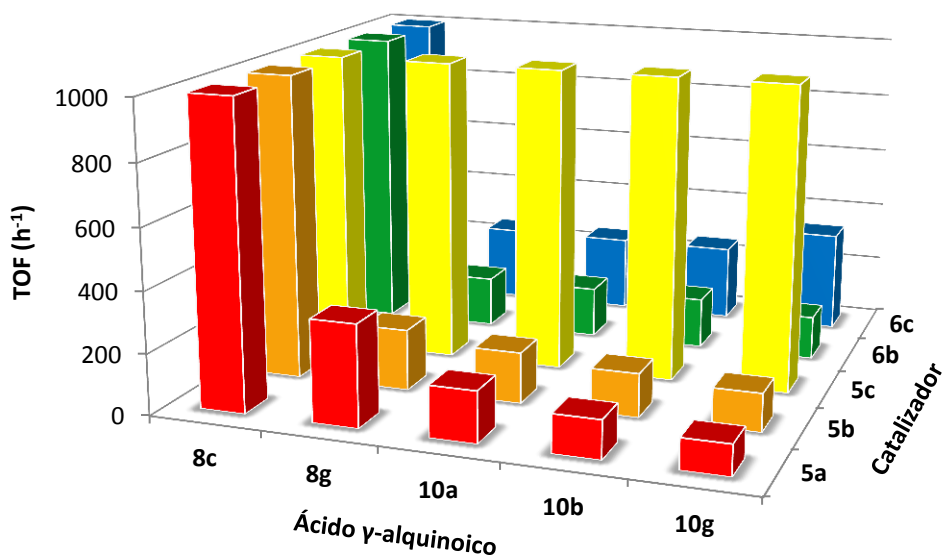


Figura 2.6: Valores de TOF para la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos terminales seleccionados empleando 0.1 mol% de los complejos de oro(I) **5a-c** y de oro(III) **6b-c**, en condiciones bifásicas tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$ , y a temperatura ambiente.

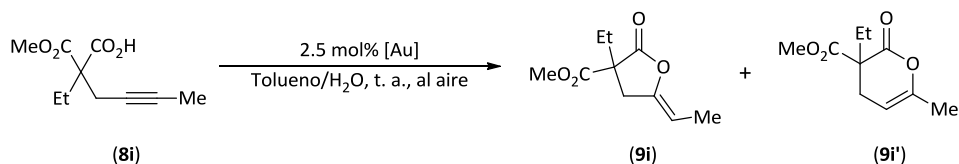
**2.2.3.6. Estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyetH (**5c**)) y oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (NHC = IPicH (**6b**), IPyetH (**6c**)) para promover la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos internos.**

Tomando como modelos los sustratos **8i** y **10e** también llevamos a cabo un estudio comparativo de la capacidad de los complejos de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyetH (**5c**)) y oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (NHC = IPicH (**6b**), IPyetH (**6c**)) para promover la cicloisomerización de sustratos que contienen un triple enlace  $\text{C}\equiv\text{C}$  interno, sistemas que como ya se ha comentado presentan una reactividad mucho menor.

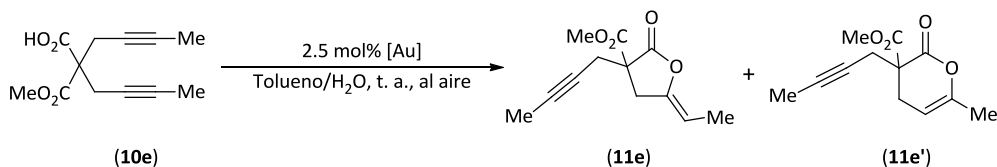
Así, independientemente del catalizador empleado, la cicloisomerización del monometil éster del ácido 2-(2-butinil)-2-etil-malónico **8i** requirió un incremento en la carga de metal empleada (2.5 mol%) para lograr la conversión completa del sustrato a temperatura ambiente (véase la Tabla 2.11). En cuanto a la velocidad del proceso, el complejo de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{IPyetH})]$  (**5c**) volvió a ser nuevamente el más activo, confirmándose la tendencia observada previamente con los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos terminales. No obstante, en lo que respecta a la regioselectividad del proceso (ciclación *5-exo-dig* (**9i**) vs *6-endo-dig* (**9i'**)), el complejo  $[\text{AuCl}(\text{IPyetH})]$  (**5c**) resultó ser el menos selectivo. Resultados similares, en términos actividad y selectividad, fueron

observados en la cicloisomerización del monometil éster del ácido 2,2-di(2-butinil)-malónico **10e** (véase la Tabla 2.11). De manera general, la selectividad del proceso fue muy baja con este sustrato, generándose con todos los catalizadores ensayados una gran cantidad del anillo de seis miembros **11e'**.

Tabla 2.11: Cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y bispropargílicos internos seleccionados empleando los complejos de oro hidrosolubles de oro(I) [AuCl(NHC-H)] (**5a-c**) y de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (**6b-c**) en condiciones bifásicas tolueno/H<sub>2</sub>O.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Tiempo (h) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>	Relación <b>9i/9i'</b> <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	<b>5a</b>	5	81	17:1	8
2	<b>5b</b>	5	93	10:1	8
3	<b>5c</b>	3	88	8:1	13
4	<b>6b</b>	7	87	15:1	6
5	<b>6c</b>	6	84	15:1	7



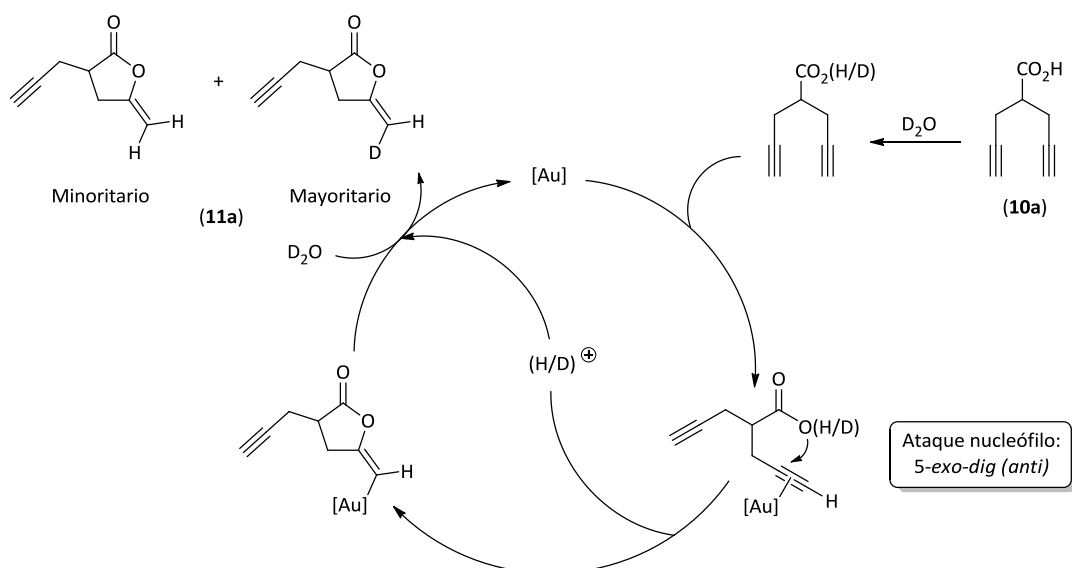
Entrada	Catalizador	Tiempo (h) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>c</sup>	Relación <b>11e/11e'</b> <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
6	<b>5a</b>	6	83	6:1	7
7	<b>5b</b>	6	80	4:1	7
8	<b>5c</b>	5	82	2:1	8
9	<b>6b</b>	10	84	4:1	4
10	<b>6c</b>	10	81	3:1	4

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido  $\gamma$ -alquinoico (0.5 mmol), [Au] (0.1 mol%; 0.0005 mmol) en 1 mL de tolueno y 1 mL de agua, a temperatura ambiente y bajo atmósfera aerobia. <sup>b</sup> Tiempo transcurrido hasta la conversión total del ácido  $\gamma$ -alquinoico (TLC). <sup>c</sup> Rendimiento aislado. <sup>d</sup> Determinado por RMN de <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso al tiempo indicado ((mol producto/mol Au)/tiempo).

Finalmente, nos gustaría destacar una vez más que en ningún caso se han observado reacciones secundarias de hidratación del triple enlace C≡C de los sustratos o productos (caso de los enol-lactonas derivadas de la cicloisomerización de los ácidos bispropargílicos).

### 2.2.3.7. Aspectos mecanísticos.

En cuanto al mecanismo de reacción, hemos confirmado que el proceso de cicloisomerización procede vía adición *anti* del ácido carboxílico al alquino  $\pi$ -coordinado.<sup>13</sup> Para ello, llevamos a cabo la desimetrización catalítica del ácido bispropargílico **10a** en la enol-lactona **11a**, empleando el complejo de oro(III) [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) como catalizador, en un sistema bifásico de tolueno/D<sub>2</sub>O. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto resultante puso de manifiesto la incorporación mayoritaria del átomo de deuterio en posición *E* del doble enlace C=C exocíclico (véanse el Esquema 2.20 y la Figura 2.7).<sup>54</sup> En base a esta propuesta mecanística asumimos que, en los productos de ciclación 5-*exo-dig* **9i-j** y **11d-f** derivados de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos internos **8i-j** y **10d-f**, respectivamente, los grupos metilo y fenilo se colocan en posición *Z* del doble enlace C=C exocíclico.



Esquema 2.20: Ciclo catalítico propuesto para la cicloisomerización del ácido bispropargílico **10a** en el sistema bifásico tolueno/D<sub>2</sub>O.

<sup>54</sup> Para estudios similares con catalizadores de platino, véase la referencia 10b.

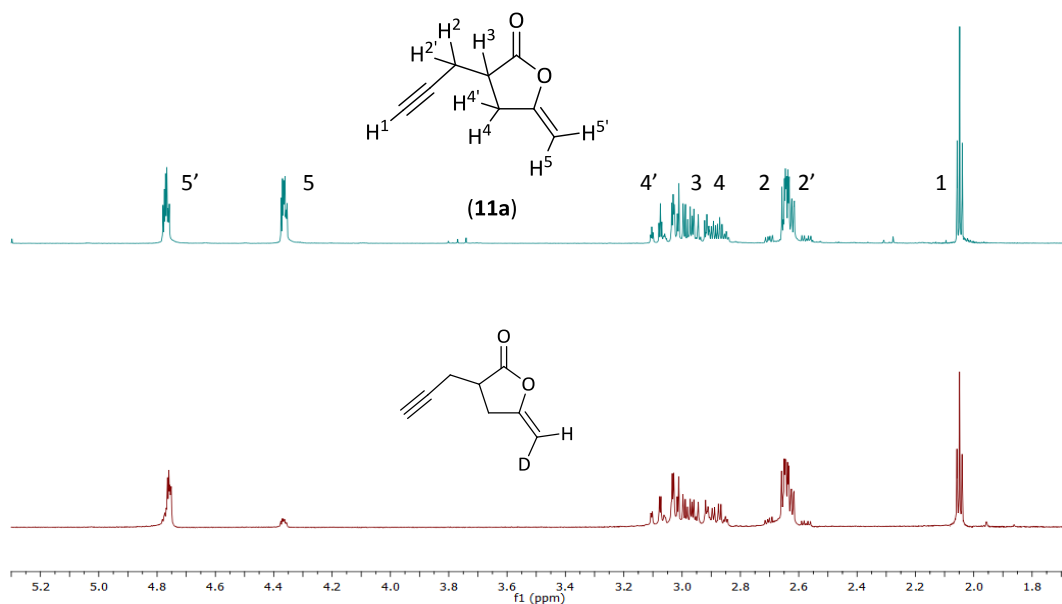


Figura 2.7: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de la enol-lactona **11a** generada en los sistemas bifásicos tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$  (arriba) y tolueno/ $\text{D}_2\text{O}$  (abajo). La asignación de las señales en el espectro de **11a** se llevó a cabo previamente a través de experimentos de COSY y NOESY.

### 2.2.3.8. Estudios acerca del reciclaje de los complejos de oro(I) y oro(III) en la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico en un sistema bifásico tolueno/agua.

Una de las mayores ventajas de desarrollar sistemas catalíticos bifásicos es la posibilidad que estos brindan para reutilizar fácilmente las especies catalíticamente activas por simple separación de fases.<sup>55</sup> Este hecho resulta muy interesante desde el punto de vista de la aplicación práctica del catalizador metálico, aportando también información clave acerca de la vida útil y estabilidad de los complejos en las condiciones de reacción empleadas.

En este sentido, empleando como reacción modelo la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (**8a**), evaluamos la capacidad de los complejos de oro(I) **5b-c** y oro(III) **6b-c** más estables para ser reutilizados (recuérdese que el complejo de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{IPyH})]$  (**5a**) comienza a descomponerse en agua a temperatura ambiente tras 30 minutos, véase la Tabla 2.3). En las condiciones de reacción empleadas, *i.e.* carga de catalizador del 2.5 mol%, en la mezcla bifásica

<sup>55</sup> Véanse, por ejemplo: (a) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; (b) M. Benaglia, *Recoverable and Recyclable Catalysts*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2009**.

tolueno/agua (1:1 v/v), a temperatura ambiente y al aire, todos los complejos son capaces de generar cuantitativamente la enol-lactona **9a** tras 1 h de agitación (confirmado mediante TLC y RMN de  $^1\text{H}$ ). Así, una vez finalizada la reacción, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico para eliminar por completo la enol-lactona **9a** que pudiera quedar disuelta en el agua, y sobre la disolución acuosa restante, en la que el catalizador de oro permanece disuelto, se añadió una nueva disolución de ácido 4-pentinoico **8a** en 1 mL de tolueno. La mezcla resultante volvió a agitarse durante 1 h, repitiéndose exactamente el mismo proceso en todos los ciclos consecutivos de reciclaje.

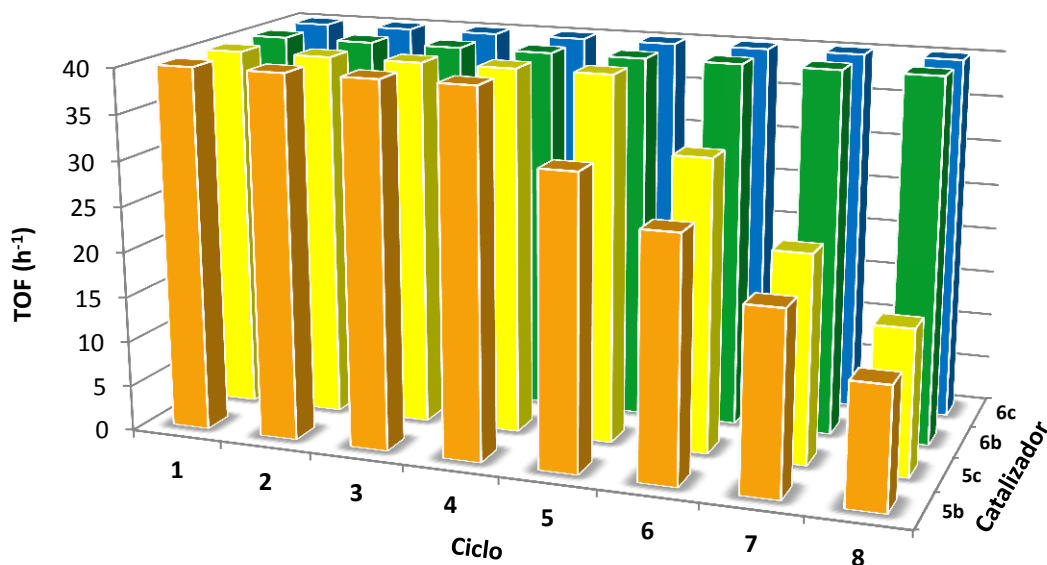


Figura 2.9: Valores de TOF para la cicloisomerización catalítica del ácido 4-pentinoico (**8a**) empleando 2.5 mol% de los complejos de oro(I) **5b-c** y de oro(III) **6b-c** en condiciones bifásicas tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$  a temperatura ambiente.

Los catalizadores de oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (**6b-c**) mostraron una excelente reciclabilidad, manteniendo intacta su actividad catalítica durante al menos 10 ciclos consecutivos. En todos los ciclos fueron capaces de transformar cuantitativamente **8a** en **9a** tras 1 h de reacción ( $\text{TOF} = 40 \text{ h}^{-1}$ ). Por el contrario, observamos que los complejos de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (**5b-c**) pierden su eficiencia tras el cuarto o quinto ciclo, requiriendo de tiempos de reacción más largos para transformar por completo el sustrato **8a**. A modo ilustrativo, en la Figura 2.9 se recoge la evolución de los valores de



TOF de los catalizadores **5-6b-c** durante ocho ciclos catalíticos consecutivos (en todos los casos el tiempo de reacción fue de 1 hora).

La pérdida de actividad de los complejos de oro(I) **5b-c** viene acompañada por una coloración violácea de las disoluciones acuosas, sugiriendo la formación de nanopartículas de oro elemental y, por lo tanto, la descomposición parcial de las especies catalíticamente activas. Por otro lado, tal y como esperábamos, el complejo de oro(I) [AuCl(IPyH)] (**5a**) pierde prácticamente todo su potencial catalítico tras el primer ciclo, siendo inviable su reciclaje debido a su tendencia para descomponerse en medio acuoso rápidamente. En relación con esto, hemos de decir que Silbestri y colaboradores han observado un comportamiento muy similar empleando los complejos de oro(I)-NHC-sulfonados **G** e **I** (véase la Figura 2.1 en la *Introducción*) durante la hidratación catalítica del fenilacetileno.<sup>30</sup> A diferencia de los derivados de oro(I), los complejos de oro(III) coordinados a los ligandos NHC funcionalizados con grupos picolilo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) y piridiletilo [AuCl<sub>3</sub>(IPyetH)] (**6c**) muestran una mayor estabilidad en medio acuoso, debido posiblemente a su capacidad para generar las especies quelato *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>(C,N)-IPic}] (**7b**) y *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>(C,N)-IPyetH}] (**7c**), respectivamente. Estos catalizadores de oro(III) mantienen su actividad intacta al menos durante 10 ciclos consecutivos (TON acumulado de 400), si bien descomponen también con el tiempo generando nanopartículas de oro elemental.

### 2.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en el *Capítulo 2*, y en relación a los objetivos que nos habíamos marcado, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- (i) Se han sintetizado y caracterizado nuevos complejos de oro(I) y oro(III) con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) solubles en agua. Dichos complejos han sido preparados con buenos rendimientos a partir de  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  y sales de imidazolio zwitteriónicas *N,N'*-disustituidas con los grupos 3-sulfonatopropil y 2-piridilo, 2-picolilo o 2-(2-piridiletilo), empleando  $\text{Ag}_2\text{O}$  como agente transmetalante. La estructura de los derivados  $[\text{AuCl}(\text{IPyEtH})]$  (**5c**),  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) y  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyEtH})]$  (**6c**) ha sido confirmada de manera inequívoca mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.
- (ii) Con excepción de  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyH})]$  (**6a**) todos los complejos sintetizados son solubles en agua, aunque descomponen con el tiempo generando nanopartículas de oro elemental. La estabilidad en agua de los complejos de oro(I), *i.e.*  $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPyH (**5a**), IPicH (**5b**), IPyEtH (**5c**)), es significativamente menor que la de sus análogos de oro(III)  $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$  (NHC-H = IPyH (**6a**), IPicH (**6b**), IPyEtH (**6c**)). En el caso de los derivados solubles **6b-c**, esto puede ser debido a que, en disolución acuosa, estos derivados se encuentran en equilibrio con las correspondientes especies quelato *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2\text{-(C,N)-IPic}\}]$  (**7b**) y *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2\text{-(C,N)-IPyEt}\}]$  (**7c**). La estructura de *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2\text{-(C,N)-IPic}\}]$  (**7b**) pudo ser también confirmada mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.
- (iii) Todos los complejos de oro solubles en agua, *i.e.* **5a-c** y **6b-c**, son capaces de promover de manera selectiva la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en condiciones bifásicas de tolueno/agua y bajo atmósfera aerobia, no observándose procesos en competencia de hidratación de los sustratos o de las enol-lactonas resultantes. Cuando los sustratos contienen enlaces triples  $\text{C}\equiv\text{C}$  terminales las reacciones transcurren en condiciones de reacción muy suaves (temperatura ambiente) y con cargas bajas (0.1 mol%) de catalizador, generándose enol-lactonas de cinco miembros (ciclación *5-exo-dig*) como únicos productos de reacción. Por el contrario, en el caso de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos internos, las cargas de catalizador

necesarias para obtener conversiones completas en tiempos de reacción cortos deben aumentarse hasta el 2.5 mol%, observándose en todos los casos la formación de productos secundarios resultado de un proceso de ciclación *6-endo-dig* de los sustratos. El catalizador más activo ha resultado ser el complejo de oro(I) [AuCl(IPyeth)] (**5c**), que es el que presenta una menor congestión estérica alrededor del centro metálico.

- (iv) Los complejos [AuCl(NHC-H)] (NHC-H = IPicH (**5b**), IPyeth (**5c**) y [AuCl<sub>3</sub>(NHC-H)] (NHC-H = IPicH (**6b**), IPyeth (**6c**)) pueden ser fácilmente reciclados tras una simple separación de fase. La mayor estabilidad en agua de los complejos de oro(III) **6b-c** permite reutilizarlos durante más ciclos catalíticos (10 consecutivos sin pérdida de actividad) en comparación con las especies de oro(I) **5b-c** (perdidas de actividad tras el cuarto o quinto ciclo).

Finalmente, indicar que los resultados descritos en este *Capítulo 2* han sido objeto de dos publicaciones.<sup>56</sup>

---

<sup>56</sup> (a) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Díez, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2520-2523; (b) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.

## 2.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en el *Capítulo 2* se han llevado a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, empleando disolventes secos, líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. En el caso de las reacciones de catálisis, salvo que se diga lo contrario, éstas se han realizado al aire y empleando técnicas de tubo sellado con cierre de teflón.

Los disolventes orgánicos empleados en síntesis han sido destilados bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando hidruro cálcico (acetona y diclorometano), sodio (THF; se utiliza benzofenona como indicador) y magnesio (metanol) como agentes deshidratantes. En el caso del tolueno, éste se ha secado y desoxigenado mediante el sistema Pure-Solv 400 de Scharlab.

Todos los reactivos han sido adquiridos de fuentes comerciales y usados sin posterior purificación a excepción de las imidazolipiridinas **1a**<sup>36</sup> y **1b**,<sup>37</sup> la 2-(2-cloroetil)piridina,<sup>57</sup> el complejo [AuCl(SMe<sub>2</sub>)],<sup>58</sup> el dicloruro de feniliodo(III) PhICl<sub>2</sub>,<sup>42</sup> los dimetil ésteres de los ácidos 2-etil-2-(2-propinil)-malónico,<sup>59</sup> 2-(3-fenil-2-propinil)-malónico<sup>60</sup>, 2,2-di(3-fenil-2-propinil)-malónico<sup>61</sup>, 2-(2-butinil)-2-(2-propinil)-malónico<sup>62</sup> y 2-(3-fenil-2-propinil)-2-(2-propinil)-malónico,<sup>63</sup> y los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **8b**,<sup>64</sup> **8c**,<sup>64</sup> **8d**,<sup>65</sup> **8f**,<sup>13d</sup> **8g**,<sup>10b</sup> **8h**,<sup>13a</sup> **10a**,<sup>66</sup> **10b**,<sup>10b</sup> **10c**,<sup>13a</sup> **10d**<sup>66</sup> y **10e**,<sup>53</sup> que han sido preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

Las cromatografías *flash* se han realizado utilizando gel de sílice 60 (230-400 mesh) de la casa comercial Merck. Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT. Las medidas de análisis elemental (AE) han sido proporcionadas por el Servicio Analítico del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ-CSIC, Sevilla) y llevadas a cabo en un microanalizador Leco-CHNS. Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) han sido realizadas en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla, utilizando un aparato AutoSpec-Q y empleando la técnica de ionización electrónica (EI). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a 25°C con un espectrómetro

<sup>57</sup> A. Kermagoret, P. Braunstein, *Organometallics* **2008**, *27*, 88-99.

<sup>58</sup> M.-C. Brandys, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4601-4606.

<sup>59</sup> F. Beaufile, F. Dénès, P. Renaud, *Org. Lett.* **2004**, *15*, 2563-2566.

<sup>60</sup> R. Schiller, M. Pour, H. Fakova, J. Kunes, I. Cisarova, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6761-6765.

<sup>61</sup> J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372-11373.

<sup>62</sup> T. Shimamoto, M. Chimori, H. Sogawa, K. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16410-16411.

<sup>63</sup> Y. Yamamoto, K. Kinpara, R. Ogawa, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618-5631.

<sup>64</sup> J. Alemán, V. del Solar, C. Martín-Santos, L. Cubo, C. Navarro-Ranninger, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7287-7293.

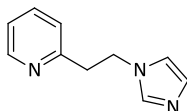
<sup>65</sup> A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. R. Pietroni, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 976-982.

<sup>66</sup> R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1215-1224.

"BRUKER AV300", operando a 300.1 MHz ( $^1\text{H}$ ) o 75.47 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), y utilizando la señal de disolvente como ajuste interno. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm). También se han realizado experimentos DEPT y HSQC para todos los ligandos y complejos metálicos descritos y bidimensionales de COSY en casos concretos.

### 2.4.1. Síntesis y caracterización de la 2-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)piridina (**1c**).<sup>38</sup>

Una suspensión de 2-(2-cloroetil)piridina (1.0 g, 7.1 mmol), imidazol (0.725 g, 10.6 mmol) y NaI (0.106 g, 0.71 mmol) en una mezcla de 25 mL de THF y 25 mL de tolueno, se agita a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Transcurrido este tiempo, y tras eliminar el disolvente a vacío, el residuo resultante se disuelve en 25 mL de diclorometano y se lava con 25 mL de una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 25 mL) y las fases orgánicas se combinan. La disolución resultante se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se lleva a sequedad, obteniéndose un sirope marrón que una vez disuelto en acetona se trata con carbón activado durante 15 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtra y a continuación se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se obtiene como un aceite amarillo claro.

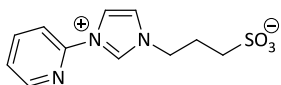


Aceite amarillo. Rendimiento: 58% (0.710 g). IR (Nujol):  $\nu = 3113$  (d), 3014 (d), 2942 (d), 1653 (d), 1595 (f), 1570 (m), 1510 (f), 1478 (f), 1438 (f), 1395 (d), 1363 (d), 1286 (m), 1232 (m), 1150 (d), 1109 (m), 1080 (f), 1052 (d), 1034 (d), 999 (d), 917 (m), 821 (m), 725 (f), 665 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.22$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, Py- $\text{CH}_2$ ), 4.42 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, Im- $\text{CH}_2$ ), 6.85 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 6.98 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.00 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 7.12-7.18 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.36 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 7.57 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 8.58 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.7$  (Py- $\text{CH}_2$ ), 46.3 (Im- $\text{CH}_2$ ), 118.8 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 123.6 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 136.7 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 149.7 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 157.2 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ) ppm. HRMS (EI):  $m/z = 173.0959$ , calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ : 173.0953.

#### 2.4.2. Procedimiento general para la preparación de los derivados imidazolio zwitteriónicos 2a-c.

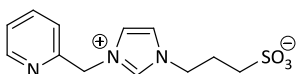
Una disolución de 1,3-propanosulfona (3.67 g, 30 mmol) y la correspondiente imidazolil-piridina **1a-c** (15 mmol) en acetona seca (40 mL) se agita a temperatura ambiente durante una semana bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Progresivamente precipita un sólido blanco que, transcurrido este tiempo, se filtra, se lava con acetona (3 x 15 mL) y se seca a vacío. En el caso de que el sólido adquiera un tono más oscuro (pardo), puede purificarse disolviéndolo en metanol y tratándolo con carbón activado. Los compuestos **2a-c** son sólidos higroscópicos, requiriendo de atmósfera inerte y baja temperatura (4°C) para su conservación.

##### 1-(2-Piridil)-3-(3-sulfonatopropil)-1*H*-imidazol-3-io (**2a**):



Sólido blanco. Rendimiento: 79% (3.17 g). IR (KBr):  $\nu = 3159$  (m), 3101 (m), 2989 (m), 2937 (d), 2846 (d), 1597 (f), 1548 (f), 1483 (f), 1445 (f), 1417 (m), 1348 (m), 1279 (d), 1235 (f), 1222 (f), 1180 (mf), 1156 (f), 1116 (m), 1082 (m), 1048 (f), 1033 (mf), 994 (m), 886 (d), 865 (m), 793 (f), 775 (f), 756 (f), 718 (m), 640 (m), 581 (m), 529 (f), 515 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.26$ -2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 4.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 7.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 y 5.0 Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 7.70-7.76 (m, 2H, CH<sub>Im</sub> + CH<sub>Py</sub>), 8.03-8.12 (m, 2H, CH<sub>Py</sub> + CH<sub>Im</sub>), 8.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 9.56 (s, 1H, NCH<sub>Im</sub>N) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 25.1$  (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 48.6 (Im-CH<sub>2</sub>), 114.7 (C<sub>Py</sub>), 119.8 (C<sub>Im</sub>), 123.4 (C<sub>Im</sub>), 125.5 (C<sub>Py</sub>), 134.3 (NC<sub>Im</sub>N), 140.9 (C<sub>Py</sub>), 146.0 (C<sub>Py</sub>), 149.2 (C<sub>Py</sub>) ppm. Anal. Elem. (%): C, 49.44; H, 4.82; N, 15.53 (calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 49.43; H, 4.90; N, 15.72).

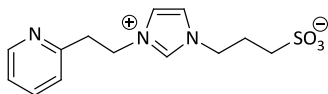
##### 1-(2-Picolil)-3-(3-sulfonatopropil)-1*H*-imidazol-3-io (**2b**):



Sólido blanco. Rendimiento: 73% (3.09 g). IR (KBr):  $\nu = 3142$  (d), 3105 (d), 1653 (m), 1593 (m), 1570 (m), 1448 (m), 1436 (m), 1353 (d), 1195 (mf), 1041 (f), 859 (d), 765 (m), 646 (m), 606 (m), 531 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.26$  (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 4.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 5.47 (s, 2H, Im-CH<sub>2</sub>-Py), 7.39-7.54 (m, 4H, 2 x CH<sub>Im</sub> + 2 x CH<sub>Py</sub>), 7.87

(t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 8.46 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 8.88 (s, 1H, NCH<sub>Im</sub>N) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 25.0$  (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 47.9 (Im-CH<sub>2</sub>), 53.5 (Im-CH<sub>2</sub>-Py), 122.6 (C<sub>Im</sub>), 123.0 (C<sub>Im</sub>), 123.6 (C<sub>Py</sub>), 124.5 (C<sub>Py</sub>), 136.2 (NC<sub>Im</sub>N), 138.9 (C<sub>Py</sub>), 149.4 (C<sub>Py</sub>), 152.0 (C<sub>Py</sub>) ppm. Anal. Elem. (%): C, 51.24; H, 5.72; N, 14.77 (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 51.23; H, 5.37; N, 14.94).

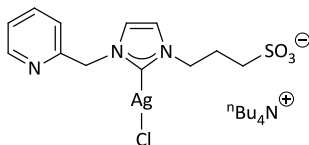
#### 1-(2-Piridiletíl)-3-(3-sulfonatopropil)-1*H*-imidazol-3-io (**2c**):



Sólido blanco. Rendimiento: 86% (3.81 g). IR (KBr):  $\nu = 3133$  (m), 3089 (m), 2973 (d), 2947 (d), 1594 (m), 1564 (f), 1479 (m), 1457 (f), 1441 (m), 1352 (d), 1206 (mf), 1167 (mf), 1034 (mf), 929 (m), 867 (m), 803 (m), 766 (f), 658 (m), 613 (f), 525 (f) cm<sup>-1</sup>.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.05$ -2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.63 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 3.26 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H, Py-CH<sub>2</sub>), 4.17 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 4.54 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 7.17 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 7.25-7.30 (m, 1H, CH<sub>Py</sub>), 7.36 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.40 (s, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.72 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 8.37 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 8.42 (s, 1H, NCH<sub>Im</sub>N) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 25.1$  (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 37.2 (Py-CH<sub>2</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 47.7 (Im-CH<sub>2</sub>), 49.4 (Im-CH<sub>2</sub>), 122.5 (2 x C<sub>Im</sub>), 123.1 (C<sub>Py</sub>), 124.3 (C<sub>Py</sub>), 135.4 (NC<sub>Im</sub>N), 138.6 (C<sub>Py</sub>), 148.7 (C<sub>Py</sub>), 155.6 (C<sub>Py</sub>) ppm. Anal. Elem. (%): C, 53.04; H, 5.71; N, 14.02 (calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 52.86; H, 5.80; N, 14.23).

#### 2.4.3. Síntesis y caracterización del complejo de plata(I) [TBA][AgCl(IPic)] (**3b**).

En ausencia de luz y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se suspenden el derivado zwitteriónico **2b** (0.100 g, 0.36 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.099 g, 0.36 mmol) y Ag<sub>2</sub>O (0.096 g, 0.41 mmol) en 20 mL de diclorometano, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentra a vacío, reduciendo el volumen hasta los 5 mL. Se añade *n*-hexano y precipita un sólido veis.



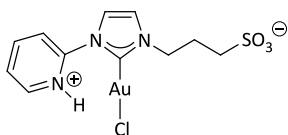
Sólido veis. Rendimiento: 90% (0.216 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0.93$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 12H, CH<sub>3,TBA</sub>), 1.24-1.37 (m, 8H, CH<sub>2,TBA</sub>), 1.51-1.62 (m, 8H, CH<sub>2,TBA</sub>), 1.99-2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),

2.38 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 3.14–3.19 (m, 8H,  $\text{NCH}_{2,\text{TBA}}$ ), 4.21 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{Im-CH}_2$ ), 5.43 (s, 2H,  $\text{Im-CH}_2\text{-Py}$ ), 7.26–7.33 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Im}} + \text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.53–7.54 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Im}} + \text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.79 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 8.52 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  y  $0.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 13.9$  ( $\text{CH}_{3,\text{TBA}}$ ), 19.2 ( $\text{CH}_{2,\text{TBA}}$ ), 23.1 ( $\text{CH}_{2,\text{TBA}}$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 50.0 ( $\text{Im-CH}_2$ ), 55.8 ( $\text{Im-CH}_2\text{-Py}$ ), 57.5 ( $\text{NCH}_{2,\text{TBA}}$ ), 121.9 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 122.6 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 123.1 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 149.4 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 156.2 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 179.3 (Ag-C) ppm. En los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se observan también trazas del biscarbeneo  $[\text{TBA}][\text{Ag}(\text{IPic})_2]$  junto con  $[\text{TBA}][\text{AgCl}_2]$ .

#### 2.4.4. Procedimiento general para la preparación de los complejos $[\text{AuCl}(\text{NHC-H})]$ (5a-c).

En ausencia de luz y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se suspenden el correspondiente derivado imidazolio zwitteriónico **2a-c** (1.5 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.417 g, 15 mmol) y  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.394 g, 1.7 mmol) en 30 mL de diclorometano, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se añade al filtrado  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (0.442 g, 1.5 mmol) lo que genera la precipitación instantánea de  $\text{AgCl}$ . La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora adicional y, transcurrido este tiempo, vuelve a filtrarse sobre tierra de diatomeas. La disolución incolora así obtenida se trata con ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (0.285 g, 1.63 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h, generando un precipitado blanco que, tras ser filtrado, se lava con diclorometano (3 x 10 mL) y se seca a vacío.

$[\text{AuCl}(\text{IPyH})]$  (**5a**):

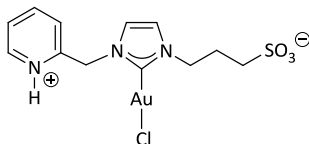


Sólido blanco. Rendimiento: 64% (0.480 g). IR (KBr):  $\nu = 3154$  (d), 3095 (m), 2939 (d), 2919 (d), 2514 (banda ancha), 1617 (f), 1544 (f), 1475 (f), 1434 (f), 1365 (m), 1323 (m), 1275 (m), 1257 (m), 1217 (mf), 1178 (f), 1144 (f), 1032 (mf), 985 (m), 946 (m), 782 (m), 761 (f), 737 (m), 684 (d), 607 (f), 547 (d), 521 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.13\text{-}2.26$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.52 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 4.36 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{Im-CH}_2$ ), 7.58–7.63 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.81 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 7.99 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 8.08–8.17 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 8.23 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 8.63 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$  Hz, 1H,



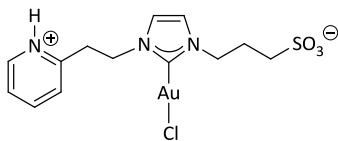
CH<sub>py</sub>) ppm (la señal correspondiente al protón NH no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 27.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 50.9 (Im-CH<sub>2</sub>), 118.6 (C<sub>py</sub>), 121.5 (C<sub>im</sub>), 123.2 (C<sub>im</sub>), 124.9 (C<sub>py</sub>), 139.9 (C<sub>py</sub>), 149.5 (C<sub>py</sub>), 150.9 (C<sub>py</sub>), 168.3 (Au-C) ppm. Anal. Elem. (%): C, 26.92; H, 3.11; N, 8.41 (calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>ClSAu: C, 26.44; H, 2.62; N, 8.41).

[AuCl(IPicH)] (**5b**):



Sólido blanco. Rendimiento: 88% (0.678 g). IR (KBr): ν = 3158 (m), 3098 (m), 3060 (m), 2963 (m), 2616 (banda ancha), 1647 (m), 1623 (m), 1564 (d), 1547 (d), 1458 (m), 1419 (m), 1358 (d), 1219 (mf), 1160 (mf), 1036 (f), 997 (f), 766 (f), 731 (m), 682 (d), 602 (f), 543 (m), 524 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.05-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 4.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 5.54 (s, 2H, Im-CH<sub>2</sub>-Py), 7.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>py</sub>), 7.55 (señal ancha, 2H, CH<sub>py</sub> + CH<sub>im</sub>), 7.60 (s, 1H, CH<sub>im</sub>), 8.02 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>py</sub>), 8.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, 1H, CH<sub>py</sub>) ppm (la señal correspondiente al protón NH no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 27.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 50.3 (Im-CH<sub>2</sub>), 55.4 (Im-CH<sub>2</sub>-Py), 122.7 (C<sub>im</sub>), 123.0 (C<sub>im</sub>), 123.5 (C<sub>py</sub>), 124.7 (C<sub>py</sub>), 141.1 (C<sub>py</sub>), 147.4 (C<sub>py</sub>), 154.5 (C<sub>py</sub>), 169.8 (Au-C) ppm. Anal. Elem. (%): C, 28.10; H, 3.10; N, 7.35 (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>ClSAu: C, 28.05; H, 2.94; N, 8.18).

[AuCl(IPyethH)] (**5c**):



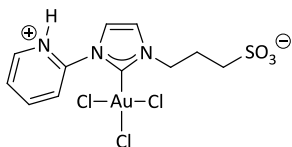
Sólido blanco. Rendimiento: 80% (0.633 g). IR (KBr): ν = 3158 (d), 3097 (m), 2955 (d), 2926 (d), 2880 (d), 2818 (d), 2450 (banda ancha), 1642 (f), 1619 (f), 1565 (m), 1543 (m), 1463 (f), 1424 (f), 1352 (m), 1338 (d), 1279 (m), 1216 (mf), 1177 (mf), 1141 (mf), 1031 (mf), 995 (f), 928 (m), 885 (d), 788 (f), 689 (m), 625 (m), 603 (f), 571 (m), 536 (f), 507 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.96-2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 3.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, Py-CH<sub>2</sub>), 4.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 4.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 7.48 (s, 1H, CH<sub>im</sub>), 7.53 (s, 1H, CH<sub>im</sub>), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>py</sub>), 7.84-7.87 (m, 1H, CH<sub>py</sub>), 8.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 1H, CH<sub>py</sub>), 8.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz,

$^1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ) ppm (la señal correspondiente al protón NH no ha sido observada).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 27.5 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{Py-CH}_2$ ), 48.6 ( $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 50.1 ( $\text{Im-CH}_2$ ), 50.3 ( $\text{Im-CH}_2$ ), 122.0 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 123.0 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 146.2 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 153.7 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 168.5 ( $\text{Au-C}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 29.13; H, 3.13; N, 7.52 (calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClSAu}$ : C, 29.58; H, 3.25; N, 7.96).

#### 2.4.5. Procedimiento general para la preparación de los complejos $[\text{AuCl}_3(\text{NHC-H})]$ (6a-c).

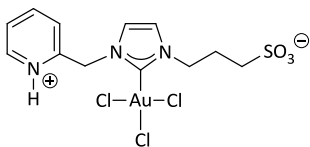
Una suspensión del correspondiente complejo de Au(I) **5a-c** (0.5 mmol) en 20 mL de diclorometano es tratada, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  y a temperatura ambiente, con un exceso de  $\text{PhICl}_2$  (0.275 g, 1 mmol) durante 16 h. Se forma un precipitado amarillo que, tras ser filtrado, se lava con diclorometano (3 x 5 mL) y se seca a vacío.

##### $[\text{AuCl}_3(\text{IPyH})]$ (**6a**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 85% (0.242 g). IR (KBr):  $\nu$  = 3094 (m), 3073 (m), 3018 (d), 2956 (d), 2928 (d), 1619 (f), 1580 (f), 1502 (mf), 1444 (m), 1373 (m), 1343 (m), 1296 (m), 1264 (d), 1203 (mf), 1186 (mf), 1166 (mf), 1104 (m), 1041 (mf), 968 (d), 952 (d), 889 (d), 816 (d), 782 (f), 728 (m), 655 (d), 607 (f), 542 (m), 523 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. (%): C, 23.46; H, 2.45; N, 7.51 (calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{SAu}$ : C, 23.15; H, 2.30; N, 7.36).

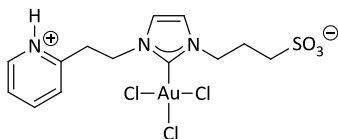
##### $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$ (**6b**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 80% (0.234 g). IR (KBr):  $\nu$  = 3161 (d), 3100 (m), 2936 (d), 2514 (banda ancha), 2093 (d), 1653 (m), 1621 (m), 1575 (d), 1550 (d), 1474 (m), 1431 (d), 1359 (d), 1244 (f), 1222 (f), 1164 (mf), 1148 (mf), 1029 (f), 998 (m), 886 (d), 763 (m), 685 (m), 602 (d), 542 (d), 521 (m), 458 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.44 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}$

SO<sub>3</sub>), 4.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 5.63 (s, 2H, Im-CH<sub>2</sub>-Py), 7.45-7.53 (m, 2H, CH<sub>Py</sub>), 7.88-7.96 (m, 3H, 2 x CH<sub>Im</sub> + CH<sub>Py</sub>), 8.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>) ppm (la señal correspondiente al protón NH no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 26.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 49.9 (Im-CH<sub>2</sub>), 54.7 (Im-CH<sub>2</sub>-Py), 123.9 (C<sub>Im</sub>), 124.6 (C<sub>Im</sub>), 125.0 (C<sub>Py</sub>), 126.3 (C<sub>Py</sub>), 137.4 (C<sub>Py</sub>), 149.4 (C<sub>Py</sub>), 153.5 (C<sub>Py</sub>), 169.8 (Au-C) ppm. Anal. Elem. (%): C, 24.73; H, 2.74; N, 7.04 (calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SAu: C, 24.65; H, 2.59; N, 7.19).

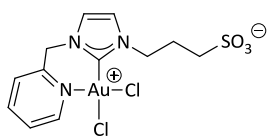
#### [AuCl<sub>3</sub>(IPyEtH)] (**6c**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 77% (0.230 g). IR (KBr): ν = 3153 (d), 3120 (m), 2935 (m), 2632 (banda ancha), 1646 (m), 1623 (m), 1490 (m), 1436 (d), 1387 (d), 1329 (d), 1218 (mf), 1165 (f), 1149 (f), 1035 (f), 998 (d), 848 (d), 780 (m), 764 (m), 739 (m), 678 (m), 626 (d), 597 (m), 543 (m), 523 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.09-2.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 3.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, Py-CH<sub>2</sub>), 4.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 4.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, Im-CH<sub>2</sub>), 7.78-7.88 (m, 2H, CH<sub>Py</sub>), 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 7.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H, CH<sub>Im</sub>), 8.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>), 8.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, CH<sub>Py</sub>) ppm (la señal correspondiente al protón NH no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 26.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 34.4 (Py-CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>), 49.0 (Im-CH<sub>2</sub>), 49.7 (Im-CH<sub>2</sub>), 124.9 (C<sub>Im</sub>), 125.5 (C<sub>Im</sub>), 125.8 (C<sub>Py</sub>), 127.4 (C<sub>Py</sub>), 136.9 (C<sub>Py</sub>), 144.4 (C<sub>Py</sub>), 145.2 (C<sub>Py</sub>), 153.1 (Au-C) ppm. Anal. Elem. (%): C, 26.16; H, 2.81; N, 6.84 (calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SAu: C, 26.08; H, 2.86; N, 7.02).

#### 2.4.6. Síntesis y caracterización del complejo *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-IPic}] (**7b**).

El complejo *cis*-[AuCl<sub>2</sub>{κ<sup>2</sup>-(C,N)-IPic}] (**7b**) se genera *in situ* de forma prácticamente cuantitativa tras disolver el complejo [AuCl<sub>3</sub>(IPicH)] (**6b**) en agua a temperatura ambiente. Cristales del complejo **7b** han podido ser obtenidos por difusión de THF sobre dicha disolución acuosa.



Cristales amarillos. IR (KBr):  $\nu = 3183$  (d), 3148 (d), 3121 (d), 3092 (d), 3061 (d), 3033 (d), 2998 (d), 2921 (d), 1610 (m), 1566 (d), 1497 (m), 1484 (m), 1467 (m), 1433 (d), 1412 (d), 1333 (d), 1304 (d), 1282 (d), 1203 (mf), 1184 (f), 1143 (m), 1037 (m), 800 (m), 743 (m), 677 (m), 578 (d), 516 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.24$ -2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 2.64-2.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 2.84-2.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 4.44-4.49 (m, 1H, Im- $\text{CH}_2$ ), 4.62-4.66 (m, 1H, Im- $\text{CH}_2$ ), 5.65 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Hz, 1H, Im- $\text{CH}_2\text{-Py}$ ), 5.81 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Hz, 1H, Im- $\text{CH}_2\text{-Py}$ ), 7.52 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 7.63 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Im}}$ ), 7.77 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  y 1.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 7.95 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 8.28 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ), 9.1 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 25.5$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2\text{-SO}_3$ ), 49.0 (Im- $\text{CH}_2$ ), 54.8 (Im- $\text{CH}_2\text{-Py}$ ), 123.9 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 124.2 ( $\text{C}_{\text{Im}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 144.8 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 152.4 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ ), 169.6 (Au-C) ppm. Anal. Elem. (%): C, 26.16; H, 2.70; N, 7.83 (calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{SAu}$ : C, 26.29; H, 2.57; N, 7.67).

#### 2.4.7. Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal de los complejos **5c**, **6b-c** y **7b**.

Cristales apropiados de los complejos  $[\text{AuCl}(\text{IPyEtH})]$  (**5c**),  $[\text{AuCl}_3(\text{IPyEtH})]$  (**6c**) y *cis*- $[\text{AuCl}_2\{\kappa^2\text{-(C,N)-IPic}\}]$  (**7b**) para su análisis por difracción de rayos-X han sido obtenidos por difusión lenta de THF (**5c** y **7b**) o acetona (**6c**) sobre disoluciones acuosas saturadas de los mismos. Los monocristales del complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**) fueron generados por difusión lenta de tolueno sobre una disolución saturada del complejo en DMSO. La información más relevante sobre los cristales y su refinamiento se recoge en la Tabla 2.12.

En todos los casos, la toma de datos se ha realizado en un difractor Oxford Diffraction Xcalibur Nova utilizando radiación de Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418$  Å). Las imágenes han sido recogidas a una distancia cristal-detector fija de 63 (**5c**, **6c** y **7b**) y 100 mm (**6b**), utilizando el método oscilante, con una oscilación de 1° y un tiempo variable de exposición por imagen (1.5-2.5 s para **5c**, 6-40 s para **6b** y 1.5 s para **6c** y **7b**). La estrategia de colección de datos ha sido calculada por el programa CRYSLIS PRO CCD.<sup>67</sup> La reducción de datos y el refinamiento de la celda han sido realizados con el programa CRISALIS PRO RED.<sup>67</sup> Se ha aplicado una corrección de absorción empírica utilizando el algoritmo SCALE3 ABSPACK accesible en el programa CRYSLIS PRO RED.<sup>67</sup> En todos los casos se ha utilizado el

<sup>67</sup> *CrysAlisPro CCD & CrysAlisPro RED*, Oxford Diffraction Ltd., Oxford, UK, 2008.

Tabla 2.12: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de las estructuras cristalinas de los complejos

	<b>5c</b>
Fórmula empírica	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ClSAu·2H <sub>2</sub> O
Peso molecular	563.80
Temperatura (K)	115(5)
Longitud de onda (Å)	1.5418
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2/c
Dimensiones de la celda unidad	
a (Å)	28.7265(10)
b (Å)	8.8069(3)
c (Å)	14.8574(6)
α (°)	90
β (°)	95.337(4)
γ (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3742.5(2)
Z	8
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	2.001
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	17.385
F(000)	2176
Dimensiones del cristal (mm)	0.10 x 0.09 x 0.06
Intervalo de θ (°)	2.98 a 74.27
Índices de Miller	-26 ≤ h ≤ 35 -10 ≤ k ≤ 10 -18 ≤ l ≤ 17
Núm. de reflexiones medidas	13296
Completitud para theta max.	97.8%
Método del refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados
Datos/restricciones/parámetros	3746/4/245
GOF	1.095
Función peso (a, b)	0.0297, 17.6827
Índice R <sub>1</sub> <sup>a</sup> final [I > 2σ(I)]	0.0287
Índice wR <sub>2</sub> <sup>a</sup> final [I > 2σ(I)]	0.0704
Índice R <sub>1</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.0352
Índice wR <sub>2</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.0745
Densidad electronica residual máx. y mín. (e Å <sup>-3</sup> )	0.652 y -1.177

$$^a R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)]} \right\}^{1/2}.$$

paquete de *software* WINGX<sup>68</sup> para la determinación del grupo espacial, la resolución de la estructura y su refinamiento. Las estructuras **5c** y **6b** se han resuelto por métodos directos empleando SIR92<sup>69</sup> y SIR2004<sup>70</sup> respectivamente. La estructura del complejo **7b** ha sido resuelta por

<sup>68</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.

<sup>69</sup> A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435-436.

<sup>70</sup> M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 381-388.

**5c, 6b, 6c y 7b.**

<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>7b</b>
C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SAu·DMSO	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SAu·0.5(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SAu
662.77	627.71	548.19
150(2)	123(1)	150(2)
1.5418	1.5418	1.5418
Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
C2/c	P2/c	P2 <sub>1</sub> /n
25.769(5)	24.0394(5)	9.7170(1)
11.480(5)	8.89250(10)	12.6841(1)
18.590(5)	21.0847(4)	15.5632(2)
90	90	90
107.214(5)	116.022(2)	108.020(1)
90	90	90
5253(3)	4050.4(1)	1589.68(3)
8	8	4
1.676	2.059	2.290
15.011	18.465	21.858
2560	2416	1040
0.16 x 0.14 x 0.06	0.20 x 0.11 x 0.09	0.23 x 0.16 x 0.06
3.59 a 68.53	3.72 a 75.00	4.89 a 74.59
-29 ≤ h ≤ 30	-29 ≤ h ≤ 28	-11 ≤ h ≤ 9
-13 ≤ k ≤ 12	-9 ≤ k ≤ 11	-10 ≤ k ≤ 15
-20 ≤ l ≤ 22	-26 ≤ l ≤ 25	-15 ≤ l ≤ 16
8081	23808	6956
97.0%	96.1%	95.4%
en todos los casos		
4690/0/220	8007/392/466	3100/0/199
1.072	1.075	1.129
0.1556, 73.2616	0.1293, 0.0000	0.0742, 0.7171
0.0821	0.0581	0.0396
0.2258	0.1663	0.1067
0.0908	0.0610	0.0409
0.2371	0.1712	0.1080
2.576 y -3.686	7.043 y -7.436	1.893 y -2.476

interpretación de la función de Patterson y expansión de fases utilizando DIRDIF.<sup>71</sup> Para **5c**, **6b** y **7b** se ha llevado a cabo el refinamiento isotrópico de mínimos-cuadrados sobre  $F^2$  utilizando SHELXL97.<sup>72</sup> En el caso de la estructura **6c**, la resolución se ha realizado con alguna dificultad utilizando métodos directos y el programa SIR92,<sup>69</sup> sin embargo, no ha sido posible llevar a cabo el

<sup>71</sup> P.T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W.P. Bosman, S. García-Granda, R.O. Gould, J.M.M. Smits, C. Smykalla, *The DIRDIF Program System, Technical Report of the Crystallographic Laboratory*, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, **1999**.

<sup>72</sup> G.M. Sheldrick, *SHELXL97: Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

consiguiente refinamiento. Debido a esto, los datos experimentales han sido examinados mediante el programa PLATON<sup>73</sup> detectando que el cristal era una macla pseudomeroédrica. La ley de macla propuesta (1 0 1 / 0 -1 0 / 0 0 -1) es un eje dual que pertenece a un sistema cristalino de mayor simetría (ortorrómbico) en comparación con el de la estructura (monoclínico). La presencia de la macla causa una disminución significativa en el cociente entre el número de datos y el número de parámetros que se refinan. Para contrarrestar este efecto, se han empleado varias restricciones en los parámetros de desplazamiento durante el refinamiento por mínimos-cuadrados utilizando SHELXL97.<sup>72</sup> Finalmente, se ha encontrado que la relación entre los complementos que forman la macla es 2 a 1. Los altos valores hallados para la densidad electrónica residual son una consecuencia común en cristales maclados. Durante las etapas finales del refinamiento, se han refinado todos los parámetros posicionales y los factores anisotrópicos de temperatura de los átomos que no eran hidrógeno. Los átomos de hidrógeno han sido localizados geoméricamente y sus coordenadas refinadas con respecto a los átomos a los que se encuentran enlazados. En el cristal del complejo **6c** se han encontrado dos moléculas independientes del complejo en la unidad asimétrica. Por otro lado, en el cristal del compuesto **5c** se han hallado dos moléculas de agua por cada molécula del complejo, en el cristal del derivado **6b** una molécula de solvatación de DMSO por unidad fórmula del complejo, y en el caso del compuesto **6c** una molécula de acetona por cada dos moléculas del complejo. En todos los casos, la densidad electrónica residual máxima se localiza próxima a los átomos pesados. La función minimizada es  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$  donde  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  (los valores de  $a$  y  $b$  se muestran en la Tabla 2.12) con  $\sigma^2(F_o^2)$  obtenido a partir de los análisis estadísticos habituales y  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$ . Los factores atómicos de dispersión se han obtenido de las *Tablas Internacionales para la Cristalografía de Rayos-X*.<sup>74</sup> Los cálculos geométricos se han realizado con PARST.<sup>75</sup> Las imágenes cristalográficas se han dibujado con los programas ORTEP-3,<sup>76</sup> POV-Ray<sup>77</sup> y Mercury.<sup>78</sup>

---

<sup>73</sup> A. L. Spek, *PLATON: A Multipurpose Crystallographic Tool*; University of Utrecht: Utrecht, The Netherlands, **2007**.

<sup>74</sup> *International Tables for X-Ray Crystallography*; Kynoch Press; Birmingham, U.K., **1974**; Vol. IV (Distribuidor actual: Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands).

<sup>75</sup> Nardelli, M. *Comput. Chem.* **1983**, *7*, 95-97.

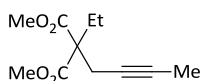
<sup>76</sup> L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

<sup>77</sup> Persistence of Vision Ray Tracer (POV-Ray), version 3.6, [www.povray.org](http://www.povray.org).

<sup>78</sup> Mercury CSD 2.0; New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures; C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 466-470.

#### 2.4.8. Síntesis y caracterización del dimetil éster del ácido 2-(2-butilinil)-2-etil-malónico.

Sobre una suspensión de hidruro sódico (0.575 g, 24 mmol) en 20 mL de THF y a 0°C se añade lentamente dimetil etilmalonato (3 mL, 20 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y a continuación se adiciona lentamente 1-bromo-2-butino (1.9 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente, tras lo cual el exceso de hidruro se neutraliza añadiendo 10 mL de agua destilada. La mezcla se extrae con éter dietílico (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (30 mL) para luego secarla sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrarla y evaporarla en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente *n*-hexano:EtOAc (9:1).



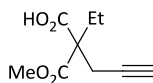
Aceite incoloro. Rendimiento: 80% (3.39 g). IR (nujol):  $\nu = 2235$  (d), 1741 (f), 1432 (d), 1299 (m), 1230 (f), 1199 (f), 1123 (m), 1030 (d), 803 (d), 681 (d), 591 (d) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.85$  (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H), 1.77 (t, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 3H), 2.09 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (q, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.5, 8.4, 22.6, 25.1, 52.6, 57.7, 73.3, 78.6, 171.1$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 212.1055$ , calculada para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: 212.1049.

#### 2.4.9. Síntesis y caracterización de los ácidos alquinoicos 8e, 8i, 8j, 10f, 10g y 10h.

Una mezcla del correspondiente éster dimetílico (15 mmol) y KOH (1 g, 18 mmol) en 20 mL de metanol se agita a temperatura ambiente, controlando el transcurso de la reacción mediante TLC. Una vez consumido todo el éster de partida, el disolvente se evapora y se añade éter dietílico (50 mL) al crudo de reacción. La mezcla resultante se extrae con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL). Una vez combinadas, las fases acuosas se acidifican hasta alcanzar pH 1 mediante la adición de HCl<sub>(conc.)</sub> y se extraen con éter dietílico (3 x 20 mL). La disolución resultante se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo así el correspondiente ácido alquinoico. La caracterización de los productos es la siguiente:

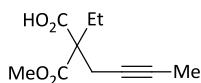


Monometil éster del ácido 2-etil-(2-propinil)-malónico (**8e**):



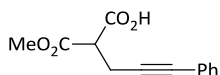
Sólido blanco. Rendimiento: 83% (2.29 g). IR (KBr):  $\nu = 3500-2500$  (banda ancha), 3273 (m), 2983 (d), 1755 (f), 1717 (f), 1442 (d), 1399 (d), 1303 (m), 1253 (f), 1208 (f), 1093 (d), 1028 (d), 916 (d), 789 (d), 679 (m), 599 (d), 504 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.91$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 3H), 2.06-2.16 (m, 3H), 2.85-2.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 10.37 (señal ancha, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.2, 22.4, 25.6, 52.7, 57.5, 71.2, 78.5, 170.8, 175.4$  ppm. Anal. Elem. (%): C, 58.47; H, 6.36 (calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ : C, 58.69; H, 6.57).

Monometil éster del ácido 2-(2-butinil)-2-etil-malónico (**8i**):



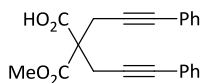
Sólido blanco. Rendimiento: 75% (2.23 g). IR (KBr):  $\nu = 3500-2500$  (banda ancha), 3094 (d), 2978 (d), 1757 (f), 1706 (f), 1447 (m), 1404 (d), 1306 (m), 1253 (m), 1207 (f), 1132 (m), 1093 (m), 1031 (d), 915 (d), 786 (d), 668 (d), 590 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 3H), 1.77 (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, 3H), 2.11 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 9.96 (señal ancha, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.4, 8.6, 23.2, 25.8, 52.9, 57.8, 73.0, 79.0, 171.5, 175.8$  ppm. Anal. Elem. (%): C, 60.29; H, 6.89 (calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C, 60.59; H, 7.12).

Monometil éster del ácido 2-(3-fenil-2-propinil)-malónico (**8j**):



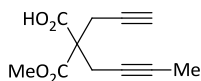
Sólido amarillo claro. Rendimiento: 51% (1.77 g). IR (KBr):  $\nu = 3500-2500$  (banda ancha), 3025 (d), 2954 (d), 1733 (f), 1714 (f), 1491 (m), 1444 (d), 1428 (m), 1335 (d), 1292 (m), 1241 (m), 1203 (d), 1161 (m), 924 (d), 756 (m), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.05-3.08$  (m, 2H), 3.76 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 8.55 (señal ancha, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5, 50.9, 53.1, 82.9, 84.7, 122.9, 128.1, 128.2, 131.7, 168.3, 173.0$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 232.0739$ , calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 232.0736.

Monometil éster del ácido 2,2-di(3-fenil-2-propinil)-malónico (**10f**):



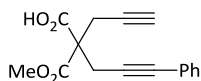
Sirope amarillo. Rendimiento: 39% (2.02 g). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu$  = 3500-2500 (banda ancha), 3033 (d), 2950 (d), 1734 (f), 1717 (f), 1491 (m), 1449 (m), 1335 (m), 1293 (m), 1240 (m), 1203 (d), 1178 (d), 1162 (m), 1111 (d), 924 (d), 757 (m), 692 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.27 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.25-7.29 (m, 6H), 7.36-7.40 (m, 4H) ppm (la señal correspondiente al protón CO<sub>2</sub>H no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 25.1, 36.3, 53.7, 82.6, 84.4, 128.2, 128.5, 131.7, 133.5, 168.6, 171.8 ppm. HRMS (EI):  $m/z$  = 346.1209, calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 346.1205.

Monometil éster del ácido 2-(2-butinil)-2-(2-propinil)-malónico (**10g**):



Sólido blanco. Rendimiento: 85% (2.65 g). IR (KBr):  $\nu$  = 3500-2500 (banda ancha), 3274 (m), 2996 (d), 2957 (d), 2249 (d), 2122 (d), 1745 (f), 1715 (f), 1434 (m), 1300 (m), 1256 (m), 1209 (f), 1071 (d), 908 (d), 855 (d), 695 (m), 657 (m), 541 (d) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.78 (t, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 3H), 2.07 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H), 2.95-3.00 (m, 4H), 3.81 (s, 3H) ppm (la señal correspondiente al protón CO<sub>2</sub>H no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.5, 22.7, 23.1, 53.3, 56.8, 71.8, 72.4, 78.3, 79.7, 169.2, 174.1 ppm. Anal. Elem. (%): C, 63.25; H, 5.59 (calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.45; H, 5.81).

Monometil éster del ácido 2-(3-fenil-2-propinil)-2-(2-propinil)-malónico (**10h**):

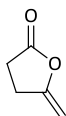


Sólido amarillo. Rendimiento: 77% (3.1 g). IR (nujol):  $\nu$  = 3500-2500 (banda ancha), 3305 (m), 3056 (d), 2958 (d), 1757 (f), 1717 (f), 1492 (m), 1438 (m), 1320 (d), 1299 (m), 1261 (m), 1207 (f), 1071 (d), 975 (d), 913 (d), 849 (d), 753 (m), 689 (m), 656 (d), 637 (d) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.07 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H) ppm (la señal correspondiente al protón CO<sub>2</sub>H no ha sido observada). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.9, 23.7, 53.4, 56.8, 72.0, 78.1, 83.2, 84.1, 122.8, 128.1, 128.2, 131.7, 169.0, 173.6 ppm. Anal. Elem. (%): C, 71.21; H, 5.09 (calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.10; H, 5.22).

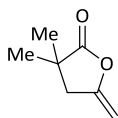
**2.4.10. Procedimiento general para la cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y caracterización de las enol-lactonas resultantes.**

Sobre un sistema bifásico compuesto por 1 mL de tolueno y 1 mL de agua destilada, se añaden 0.3 o 0.5 mmol del ácido  $\gamma$ -alquinoico (**8a-j**, **10a-h**) correspondiente y el complejo de oro deseado (**5a-c** o **6b-c**; 0.1 mol% o 2.5 mol% según corresponda, véanse las Tablas 2.7-2.11). La mezcla de reacción se agita vigorosamente al aire y a temperatura ambiente (en algunos casos se ha requerido calentarla a 80°C) hasta consumir totalmente el ácido  $\gamma$ -alquinoico (seguimiento de la reacción realizado mediante TLC empleando diclorometano como eluyente y  $\text{KMnO}_4$  como agente revelante;  $R_f(\text{ácido}) = 0$ ;  $R_f(\text{lactona}) \approx 0.6-0.8$ ). Una vez completada la reacción, la fase orgánica se separa y la acuosa se extrae con éter dietílico (2 x 2 mL), tras lo cual las fases orgánicas se combinan. La disolución resultante se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtra a través de una capa de gel de sílice empleando diclorometano como eluyente. Los distintos disolventes se eliminan posteriormente a vacío, obteniendo así la enol-lactona (**9a-j**, **11a-h**) con alto rendimiento y pureza. En algunos casos se ha necesitado realizar una etapa extra de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando una mezcla *n*-hexano:EtOAc (9:1) como eluyente. Los datos de caracterización de los productos **9a-j** y **11a-h** son los siguientes (salvo que se comente lo contrario los rendimientos indicados se corresponden a los obtenidos empleando como catalizador el complejo  $[\text{AuCl}_3(\text{IPicH})]$  (**6b**):

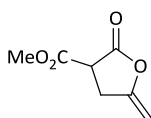
5-Metilen-dihidrofuran-2-ona (**9a**):<sup>10b</sup>



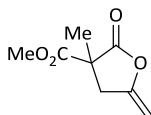
Aceite incoloro. Rendimiento: 81 % (0.024 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.64-2.70$  (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.73 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.1, 28.0, 88.8, 155.6, 174.9$  ppm.

3,3-Dimetil-5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**9b**):<sup>79</sup>

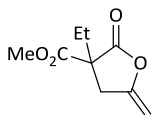
Aceite amarillo. Rendimiento: 84% (0.032 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.24 (s, 6H), 2.62 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.69 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.3, 40.8, 88.7, 154.0, 179.7 ppm.

5-Metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9c**):<sup>65</sup>

Aceite incoloro. Rendimiento: 96% (0.045 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.06-3.16 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.78 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.5 y 7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.82 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.3, 46.2, 53.4, 89.9, 153.1, 167.3, 169.5 ppm.

3-Metil-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9d**):

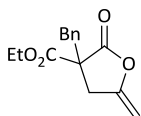
Aceite incoloro. Rendimiento: 80% (0.041 g). IR (nujol): ν = 1809 (f), 1747 (f), 1679 (f), 1272 (d), 1252 (d), 1206 (m), 1176 (m), 1081 (f), 977 (m), 856 (d), 698 (d), 633 (d) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.85 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.5, 38.3, 50.9, 53.4, 89.9, 125.4, 170.2, 173.4 ppm. HRMS (EI): m/z = 170.0580, calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: 170.0579.

3-Etil-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9e**):

<sup>79</sup> H. J. Günther, E. Guntrum, V. Jäger, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 15-30.

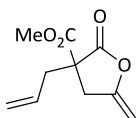
Aceite incoloro. Rendimiento: 97% (0.054 g). IR (nujol):  $\nu = 1815$  (f), 1742 (f), 1675 (f), 1242 (m), 1199 (d), 1167 (d), 1143 (d), 1092 (m), 1025 (d), 1001 (m), 976 (d), 868 (d), 838 (d), 806 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 3H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.81 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.8, 27.7, 34.7, 53.3, 55.7, 89.5, 152.7, 169.6, 172.5$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 184.0738$ , calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 184.0736.

3-Bencil-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (**9f**):<sup>13d</sup>



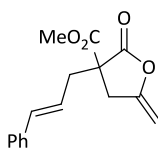
Aceite amarillo. Rendimiento: 92% (0.072 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.33 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 24.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.28 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0, 33.9, 38.8, 56.6, 62.7, 89.2, 127.6, 128.8, 130.1, 134.7, 152.6, 169.0, 172.5$  ppm.

3-Alil-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9g**):<sup>10b</sup>



Aceite incoloro. Rendimiento: 84% (0.049 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.65$ -2.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.20-5.26 (m, 2H), 5.64-5.78 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.3, 38.2, 53.4, 54.8, 89.7, 121.1, 131.0, 152.6, 169.3, 172.2$  ppm.

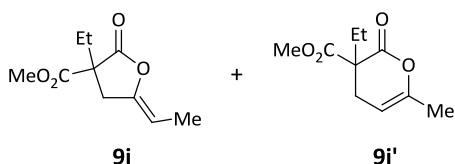
3-(3-Fenilalil)-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9h**):<sup>13d</sup>



Aceite incoloro. Rendimiento: 66% (0.054 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.86$ -3.02 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.05-6.12 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.21-7.37

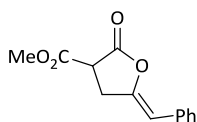
(m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34.5, 37.5, 53.5, 55.2, 89.8, 122.1, 126.4, 127.9, 128.6, 135.9, 136.4, 152.5, 169.3, 172.3 ppm.

3-Etil-5-etiliden-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9i**) y 3-etil-6-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo (**9i'**):



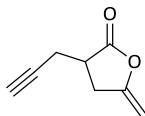
Aceite incoloro. Rendimiento: 87% (0.052 g). IR (nujol):  $\nu$  = 1808 (f), 1742 (f), 1716 (m), 1242 (d), 1220 (d), 1165 (d), 1144 (d), 1094 (m), 994 (m), 865 (d), 804 (d)  $\text{cm}^{-1}$ . (**9i**):  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.4 Hz, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.86-2.12 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.67 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.8, 10.4, 27.6, 34.6, 53.1, 55.5, 99.9, 145.3, 169.8, 172.7 ppm. (**9i'**):  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97 (m, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.97 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.1, 18.2, 27.4, 29.6, 52.8, 55.2, 99.3, 149.8, 168.0, 171.0 ppm. HRMS (EI):  $m/z$  = 198.0893, calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : 198.0892.

5-Benciliden-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**9j**):



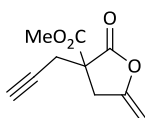
Aceite incoloro. Rendimiento: 28% (0.020 g). IR (nujol):  $\nu$  = 3058 (d), 3026 (d), 1805 (f), 1742 (f), 1694 (m), 1495 (d), 1435 (d), 1333 (d), 1263 (d), 1223 (d), 1172 (m), 1108 (f), 1024 (d), 999 (m), 979 (d), 947 (d), 853 (d), 758 (d), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.26 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.82 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 10.5 y 7.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.64 (t,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.6, 45.2, 53.5, 105.9, 127.1, 128.4, 128.5, 133.3, 145.4, 167.2, 169.6 ppm. HRMS (EI):  $m/z$  = 232.0741, calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 232.0736.

5-Metilen-3-(2-propinil)-dihidrofuran-2-ona (**11a**):<sup>11b</sup>



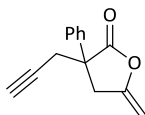
Aceite incoloro. Rendimiento: 94% (0.038 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.05 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.89-3.06 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.77 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.8, 30.5, 39.0, 71.2, 79.3, 89.2, 153.9, 175.3 ppm.

5-Metilen-2-oxo-3-(2-propinil)-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**11b**):<sup>10b</sup>



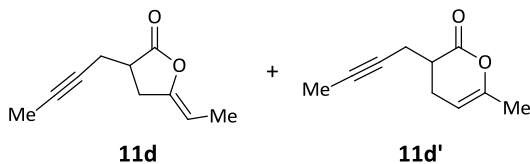
Aceite incoloro. Rendimiento: 84% (0.049 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.11 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H), 2.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 2H), 3.17-3.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.87 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.8, 34.7, 53.7, 54.4, 72.4, 77.6, 89.8, 152.4, 168.5, 171.3 ppm.

3-Fenil-5-metilen-3-(2-propinil)-dihidrofuran-2-ona (**11c**):<sup>13a</sup>



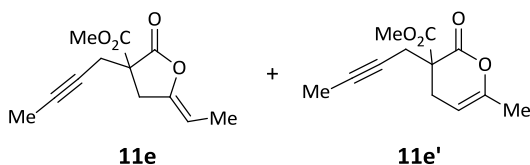
Aceite incoloro. Rendimiento: 88% (0.056 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.11 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.5, 37.8, 52.0, 72.2, 79.0, 89.6, 125.8, 128.2, 129.0, 138.4, 152.9, 175.6 ppm.

3-(2-Butinil)-5-etiliden-dihidrofuran-2-ona (**11d**) y 3-(2-butinil)-6-metil-3,4-dihidropiran-2-ona (**11d'**):



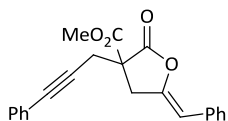
Aceite incoloro. Rendimiento: 84% (0.041 g). (**11d**):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.69$  (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 3H), 1.78 (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 3H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 3H), 4.67 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5, 10.4, 20.2, 30.6, 39.5, 74.2, 78.4, 99.4, 146.8, 175.9$  ppm. (**11d'**):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.79$  (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 3H), 1.90 (dt,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 3H), 2.47-2.62 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 3H), 5.04 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5, 10.4, 18.5, 19.8, 38.0, 75.4, 77.8, 99.8, 149.6, 170.5$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 164.0837$ , calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : 164.0837.

3-(2-Butinil)-5-etiliden-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**11e**)<sup>53</sup> y 3-(2-butinil)-6-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo (**11e'**):<sup>53</sup>



Aceite incoloro. Rendimiento: 84% (0.056 g). (**11e**):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72$  (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz, 3H), 1.77 (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 3H), 2.76-2.95 (m, 2H), 3.09-3.29 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.72 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5, 10.5, 24.3, 34.7, 53.5, 54.7, 72.4, 79.8, 100.0, 145.4, 169.1, 172.0$  ppm. (**11e'**):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.79$  (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 3H), 1.89 (dt,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 3H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.03 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5, 18.3, 24.8, 27.4, 52.9, 53.2, 73.0, 79.0, 99.1, 149.8, 166.8, 170.0$  ppm.

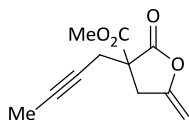
5-Benciliden-2-oxo-3-(3-fenil-2-propinil)-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**11f**):



Aceite amarillo. Rendimiento: 40% (0.042 g). IR (nujol):  $\nu = 3059$  (d), 1804 (f), 1746 (f), 1693 (f), 1597 (d), 1491 (d), 1271 (d), 1241 (m), 1221 (m), 1200 (m), 1178 (m), 1110 (f), 1031 (f), 925 (d), 863 (d), 836 (d), 792 (d), 755 (m), 691 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.14$ -3.28 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 7.19-7.38 (m, 8H), 7.59 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.4, 25.1, 36.3, 53.7, 82.6, 84.5, 105.6, 122.4, 127.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 131.8, 133.5, 145.0, 168.6, 171.8$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 346.1202$ , calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 346.1205.

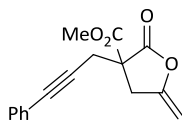


3-(2-Butinil)-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**11g**):



Aceite incoloro. Rendimiento: 80% (0.050 g). IR (nujol):  $\nu = 2237$  (d), 1806 (f), 1745 (f), 1679 (f), 1431 (m), 1305 (d), 1253 (f), 1143 (m), 1037 (f), 966 (d), 856 (d), 635 (d), 546 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77$  (t,  $^5J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 3H), 2.75-2.96 (m, 2H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.84 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.5, 24.3, 34.8, 53.5, 54.9, 72.2, 80.0, 89.3, 152.8, 168.8, 171.8$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 208.0730$ , calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 208.0736.

3-(3-Fenil-2-propinil)-5-metilen-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**11h**):



Aceite amarillo. Rendimiento: 86% (0.070 g). IR (nujol):  $\nu = 3058$  (d), 1802 (f), 1744 (f), 1676 (f), 1490 (m), 1429 (d), 1329 (d), 1240 (m), 1121 (m), 1036 (f), 964 (m), 854 (f), 757 (m), 691 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.04$ -3.36 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.0, 35.0, 53.7, 54.8, 82.7, 84.2, 89.6, 122.5, 128.3, 128.4, 131.7, 152.6, 168.7, 171.7$  ppm. HRMS (EI):  $m/z = 270.0896$ , calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : 270.0892.

#### 2.4.11. Reciclaje de los complejos de oro(I) y oro(III) 5-6b-c.

Sobre un sistema bifásico compuesto por 1 mL de tolueno y 1 mL de agua destilada, se añaden 0.3 mmol del ácido 4-pentinoico (**8a**) y el complejo de oro deseado (**5b-c** o **6b-c**; 2.5 mol%). La mezcla de reacción se agita vigorosamente al aire y a temperatura ambiente durante 1 h tras lo cual se procede a determinar si el ácido  $\gamma$ -alquinoico se ha consumido totalmente (mediante TLC empleando diclorometano como eluyente y  $\text{KMnO}_4$  como agente revelante;  $R_f(\text{ácido}) = 0$ ;  $R_f(\text{lactona}) \approx 0.7$ ). En el caso de haberse completado, la fase orgánica se separa, la acuosa se extrae con éter dietílico eliminando toda la enol-lactona (**9a**) que pudiera quedar y sobre la disolución acuosa remanente, continente del complejo de oro correspondiente, se añade una disolución de

ácido 4-pentinoico **8a** en 1 mL de tolueno y se agita. Este procedimiento se ha repetido cuantas veces haya sido necesario.



### Capítulo 3

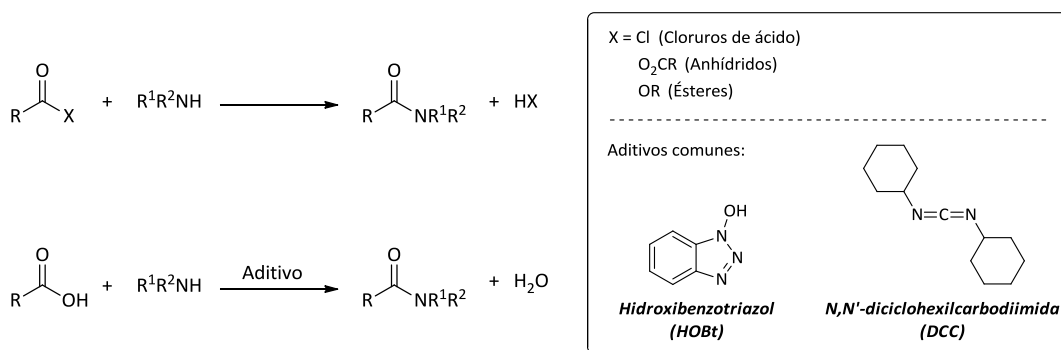
**HIDRATACIÓN DE NITRILOS EN AGUA CATALIZADA POR  
COMPLEJOS DE RODIO(I) DE TIPO  $[RhCl(COD)(PR_3)]$  Y COMPLEJOS  
DE RUTENIO(IV) DE TIPO  $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(PR_2OH)]$ .**

#### Resumen

En el *Capítulo 3* de la presente *Memoria* se ha estudiado la hidratación de nitrilos en amidas en agua promovida por complejos de rodio(I) de fórmula general  $[RhCl(COD)(PR_3)]$  (COD = 1,5-ciclooctadieno) y complejos de rutenio(IV) de fórmula general  $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(PR_2OH)]$  ( $C_{10}H_{16}$  = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo). En cuanto a los derivados de Rh(I) se refiere, se ha observado que las especies con ligandos aminofosfina  $P(NR_2)_3$  muestran destacables actividades catalíticas en ausencia de aditivos. Entre todos ellos, el complejo  $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$  es particularmente reactivo frente a sustratos heteroaromáticos y heteroalifáticos. Empleando dicho catalizador se ha llevado a cabo con éxito la síntesis del antiepiléptico rufinamida de manera más efectiva que empleando otros catalizadores de rutenio previamente descritos en la literatura. Por otro lado, y en relación a los complejos de Ru(IV), hemos encontrado que el derivado  $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(PMe_2OH)]$  es el catalizador homogéneo de rutenio más activo descrito hasta la fecha en agua, siendo capaz operar empleando cargas de metal bajas (1 mol%) y en condiciones de reacción suaves (60°C). Asimismo, dicho derivado es capaz de hidratar, a temperatura ambiente, sustratos tan problemáticos como son las cianhidrinas.

## 3.1. INTRODUCCIÓN

Las amidas se encuentran en multitud de productos naturales, constituyen la base estructural de las proteínas, y forman parte de numerosos compuestos farmacéuticos. Asimismo, también han encontrado aplicabilidad industrial como intermedios para la elaboración de detergentes, lubricantes y polímeros, entre otros. Todo esto las convierte en uno de los grupos funcionales más relevantes en química orgánica y biología molecular.<sup>1</sup> Los métodos comúnmente empleados para la preparación de amidas involucran reacciones químicas entre derivados de ácidos carboxílicos (cloruros de ácido, anhídridos y ésteres) y aminas (incluyendo el amoníaco),<sup>2</sup> o la unión directa de los ácidos con las aminas asistida por reactivos de acoplamiento tales como las carbodiimidas o los derivados del 1*H*-benzotriazol (véase el Esquema 3.1).<sup>3</sup>



Esquema 3.1: Rutas sintéticas comúnmente empleadas para la preparación de amidas.

Dichos métodos, a pesar de que gozan de una alta aplicabilidad, presentan una economía atómica baja y llevan asociada la generación de grandes cantidades de residuos, convirtiéndolos en procesos poco deseables desde un punto de vista de la sostenibilidad y el respeto con el

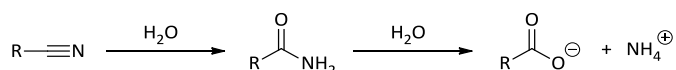
<sup>1</sup> Véanse, por ejemplo: (a) J. Zabicky, en *The Chemistry of Amides*; John Wiley & Sons, New York, **1970**; (b) A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, en *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*; John Wiley & Sons, New York, **2000**; (c) B. L. Deopura, B. Gupta, M. Joshi, R. Alagirusami, en *Polyesters and Polyamides*; CRC Press, Boca Raton, **2008**; (d) I. Johansson, en *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, New York, **2004**, vol. 2, pp. 442-463.

<sup>2</sup> (a) C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852; (b) P. D. Bailey, T. J. Mills, R. Pettecrew, R. A. Price, en *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Eds.: A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor, Elsevier, Oxford, **2005**, vol. 5, pp. 201-294; (c) D. Dopp, H. Dopp, en *Methoden Org. Chem. (Houben Weyl)*; Thieme Verlag, Stuttgart, **1985**, vol. E5(2), pp. 1024-1031.

<sup>3</sup> E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.

medioambiente. Por esta razón, existe un interés creciente en el desarrollo de rutas sintéticas que permitan la preparación de este tipo de compuestos de manera más sostenible y eficiente.<sup>4</sup>

La hidratación de nitrilos es probablemente el método más sencillo de preparar amidas primarias con economía atómica. No obstante, los protocolos convencionales empleados para hidratar nitrilos someten a los sustratos a condiciones de reacción drásticas (temperaturas muy altas) e involucran la utilización de ácidos o bases fuertes, lo que en ocasiones se traduce en la hidrólisis parcial de la amida generada (véase el Esquema 3.2).<sup>2</sup> Por otro lado, estas condiciones de trabajo hacen que muchos grupos funcionales no sean tolerados y que en el proceso se formen grandes cantidades de sales como subproductos, ya que al final de la reacción el ácido o la base deben ser neutralizados. Este último punto es relevante desde un punto de vista industrial, ya que implica etapas adicionales de purificación, además de llevar asociado un problema con el tratamiento de los residuos generados.



Esquema 3.2: Hidratación de nitrilos e hidrólisis de las amidas primarias generadas.

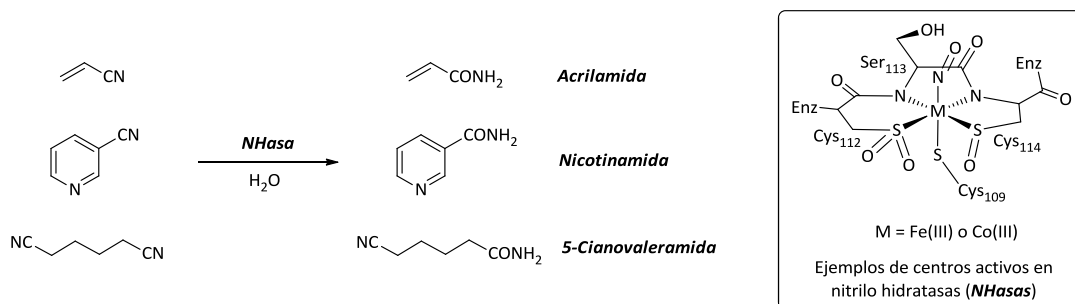
Con objeto de solventar estos inconvenientes, en las últimas décadas se han dedicado grandes esfuerzos al desarrollo de metodologías alternativas que permitan llevar a cabo estos procesos de hidratación en condiciones más suaves, y de manera más limpia y selectiva. En este contexto, la catálisis enzimática juega un papel clave. Así, las enzimas conocidas con el nombre genérico de nitrilo hidratatasas (NHAsas), sistemas en los que los centros activos son complejos de hierro(III) o cobalto(III) de bajo spin, han mostrado ser catalizadores muy eficientes y selectivos para la hidratación de nitrilos en condiciones de reacción suaves.<sup>5</sup> Desde el punto de vista mecanístico, el

<sup>4</sup> Para revisiones acerca de la formación de amidas a través de protocolos alternativos, véanse, por ejemplo: (a) C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405-3415; (b) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature* **2011**, *480*, 471-479; (c) R. García-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.* **2013**, *15*, 46-66; (d) J. W. Bode, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 13-34; (e) C. Singh, V. Kumar, U. Sharma, N. Kumar, B. Singh, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *10*, 241-264.

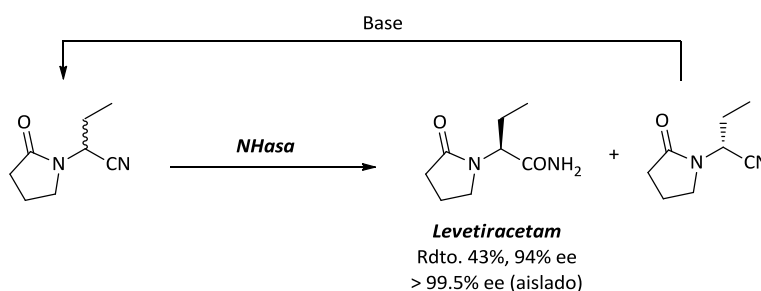
<sup>5</sup> Para revisiones seleccionadas, véanse: (a) M. Kobayashi, S. Shimizu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 95-102; (b) I. Endo, M. Nojori, M. Tsujimura, M. Nakasako, S. Nagashima, M. Yohda, M. Odaka, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *83*, 247-253; (c) V. Mylerová, L. Martínková, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1279-1295; (d) J. A. Kovacs, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 825-848; (e) G. De Santis, R. Di Cosimo, en *Biocatalysis for the Pharmaceutical Industry: Discovery, Development and Manufacturing*; Eds.: J. Tao, G.-Q. Lin, A. Liese; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp. 153-181; (f) S. Prasad, T. C. Bhalla, *Biotechnol. Adv.* **2010**, *28*, 725-741; (g) P. W. Ramteke, N. G. Maurice, B. Joseph, B. J. Wadher, *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2013**, *60*, 459-481.

### 3.1. Introducción

nitrilo se coordina al ión metálico en el centro activo de la enzima, para sufrir posteriormente el ataque nucleófilo de una molécula agua facilitado por las interacciones débiles de enlace de hidrógeno que ésta establece con el entorno proteico de la enzima.<sup>6</sup>



Esquema 3.3: Aplicación de las NHases en la síntesis de diferentes amidas de interés industrial.



Esquema 3.4: Síntesis enzimática del fármaco Levetiracetam mediante resolución cinética de la mezcla racémica del organonitrilo correspondiente.

Esta familia de biocatalizadores se están empleando actualmente en la producción a gran escala de la acrilamida, la nicotinamida, la 5-cianovaleramida (véase el Esquema 3.3), o el fármaco antiepiléptico levetiracetam (véase el Esquema 3.4), comercializado bajo el nombre de Keppra®, entre otros.<sup>5,7</sup> No obstante, el alto coste de estas enzimas, la necesidad de condiciones particulares para su manipulación, así como la alta especificidad de las mismas hacia los sustratos (se requiere

<sup>6</sup> Véase, por ejemplo: K. H. Hopmann, J.-D. Guo, F. Himo, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4850-4856 y referencias allí citadas.

<sup>7</sup> (a) H. Yamada, M. Kobayashi, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 1391-1400; (b) S. van Pelt, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, en *Focus in Catalysis Applications (supplement to Chimica Oggi/Chemistry Today)*; Teknosience Srl, Milano, **2008**, vol. 26, pp. 2-4; (c) J. Tao, J.-H. Xu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 43-50; (d) J. L. Tucker, L. Xu, W. Yu, R. W. Scott, L. Zhao, N. Ran, *PCT Int. Pub. Num.* WO 2009/009117; (e) S. Sanchez, A. L. Demain, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 224-230; (f) B. Li, J. Su, J. Tao, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 291-293.

una enzima particular para cada nitrilo), hace que la accesibilidad y aplicabilidad sintética de esta clase de biocatalizadores sea aún limitada.

En comparación con las enzimas, los catalizadores metálicos presentan una mayor generalidad, pueden ser modulados más fácilmente, y también son más fáciles de manipular. No es de extrañar, por tanto, que durante las dos últimas décadas se hayan desarrollado numerosos catalizadores de metales de transición, tanto homogéneos<sup>8</sup> como heterogéneos,<sup>9</sup> capaces de promover la hidratación de triples enlaces C≡N. Algunos de ellos han mostrado selectividades muy notorias en condiciones de reacción mucho más suaves que las comúnmente empleadas con ácidos y bases fuertes. Posiblemente, el ejemplo más representativo y conocido es el complejo hidruro de platino(II) [PtH{(PMe<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H}(PMe<sub>2</sub>OH)] (**A**) desarrollado por Parkins y colaboradores (véase el Esquema 3.5).<sup>10</sup> Este catalizador es capaz de hidratar de manera totalmente selectiva nitrilos en amidas primarias en condiciones de reacción neutras y relativamente suaves (generalmente en EtOH a 70-100°C y en presencia de 2-5 equivalentes de agua). Además, tolera la presencia en los sustratos de un gran número de grupos funcionales, hecho que ha sido explotado con éxito en la preparación de una gran variedad de moléculas orgánicas complejas y productos naturales que contienen la función -C(=O)NH<sub>2</sub>.<sup>11</sup> En cuanto al mecanismo de acción de este catalizador, se ha

<sup>8</sup> Para revisiones seleccionadas, véanse la referencia 4c y: (a) A. W. Parkins, *Platinum Metals Rev.* **1996**, *40*, 169-174; (b) V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771-1802; (c) N. A. Bokach, V. Y. Kukushkin, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 153-170; (d) V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1-21; (e) T. J. Ahmed, S. M. M. Knapp, D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949-974.

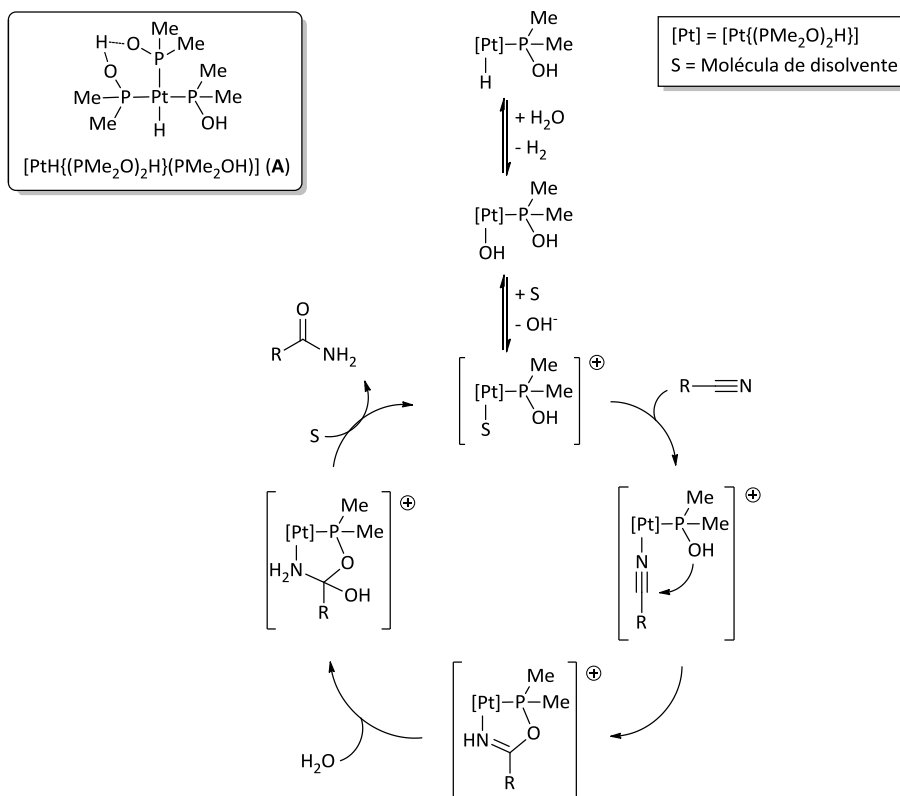
<sup>9</sup> Para ejemplos recientes acerca de catalizadores heterogéneos, véanse, por ejemplo: (a) T. Mitsudome, Y. Mikani, H. Mori, S. Arita, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Commun.* **2009**, 3258-3260; (b) M. Tamura, H. Wakasugi, K.-I. Shimizu, A. Satsuma, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11428-11431; (c) A. Y. Kim, H. S. Bae, S. Park, S. Park, K. H. Park, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 685-690; (d) Y.-M. Liu, L. He, M.-M. Wang, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1392-1396; (e) K.-I. Shimizu, N. Imaiida, K. Sawabe, A. Satsuma, *Appl. Catal. A: Gen.* **2012**, *421-422*, 114-120; (f) T. Subramanian, K. Pitchumani, *Catal. Commun.* **2012**, *29*, 109-113; (g) K.-I. Shimizu, T. Kubo, A. Satsuma, T. Kamachi, K. Yoshizawa, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2467-2474; (h) Y. Gangarajula, B. Gopal, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 101-103; (i) T. Hirano, K. Uehara, K. Kamata, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6425-6433; (j) M. Tamura, A. Satsuma, K.-I. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 1386-1393; (k) Y. Gangarajula, B. Gopal, *Appl. Catal. A: Gen.* **2014**, *475*, 211-217; (l) C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060-1063.

<sup>10</sup> (a) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657-8660; (b) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 249-261.

<sup>11</sup> (a) J. Akisanya, A. W. Parkins, J. W. Steed, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 274-276; (b) X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2327-2331; (c) J. C. Rech, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5175-5178; (d) S. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344; (e) X. Jiang, J. García-Fontanet, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254-11255; (f) R. Grigg, A. Hasakunpaisarn, C. Kilner, B. Kongkathip, N. Kongkathip, A. Pettman, V. Sridharan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9356-9367; (g) T. J. Greshock, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2643-2645; (h) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928-3930; (i) X. Jiang, N. Williams, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 227-230; (j) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769; (k) T. Kan, Y. Kawamoto, T. Asakawa, T. Furuta, T.



propuesto que la hidratación, en lugar de proceder por ataque directo de una molécula de agua al nitrilo coordinado, transcurre a través de la adición inicial del grupo hidroxilo del ligando fosforado  $\text{PMe}_2\text{OH}$  al nitrilo. De esta forma se genera una especie metalacíclica intermedia sobre la que posteriormente se adiciona la molécula de agua, liberando la amida y regenerando la especie catalíticamente activa (véase el Esquema 3.5).<sup>10</sup>



Esquema 3.5: Mecanismo propuesto para la hidratación de nitrilos catalizada por el complejo hidruro de Pt(II)  $[\text{PtH}\{(\text{PMe}_2\text{O})_2\text{H}\}\{\text{PMe}_2\text{OH}\}]$  (A).

Fukuyama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 169-171; (l) J. R. Falck, S. Gao, R. N. Prasad, S. R. Koduru, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1768-1771; (m) R. A. Jones, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1849-1851; (n) M. Kurosu, K. Li, D. C. Crick, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2393-2396; (ñ) L. E. Brown, Y. R. Landaverry, J. R. Davies, K. A. Milinkevich, S. Ast, J. S. Carlson, A. G. Oliver, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5405-5410; (o) F. d. J. Cortez, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1428-1431; (p) C.-K. Mai, M. F. Sammons, T. Sammakia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2397-2400; (q) T. A. Brugel, R. W. Smith, M. Balestra, C. Becker, T. Daniels, G. M. Koether, S. M. Throner, L. M. Panko, D. G. Brown, R. Liu, J. Gordon, M. F. Peters, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5405-5410; (r) M. K. M. Tun, D.-J. Wüstmann, S. B. Herzon, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2251-2253; (s) L. Yao, B. Pitta, P. C. Ravikumar, M. Purzycki, F. F. Fleming, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3651-3657; (t) R. S. Andrews, A. J. Becker, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4140-4143; (u) Y. Feng, X. Jiang, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17083-17093; (v) F. d. J. Cortez, D. Lapointe, A. M. Hamlin, E. M. Simmons, R. Sarpong, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5665-5676.

De entre los diferentes metales de transición empleados en el diseño de catalizadores homogéneos para la hidratación de nitrilos, fundamentalmente de los Grupos 8-12, el rutenio ha sido uno de los más estudiados.<sup>12</sup> El primer ejemplo fue descrito por Murahashi y colaboradores en 1992 empleando el complejo dihidruro  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$  ( $\text{TOF} \approx 2 \text{ h}^{-1}$ ).<sup>13</sup> Más recientemente, se han descrito un buen número de catalizadores homogéneos de rutenio capaces de promover la hidratación de nitrilos de manera mucho más eficaz haciendo uso del concepto de “catálisis bifuncional”.<sup>14</sup> En ellos, los ligandos enlazados al centro metálico (principalmente fosfinas) participan en el proceso de adición de la molécula de agua al nitrilo coordinado, activándola a través de interacciones por enlace de hidrógeno o por desprotonación (véase la Figura 3.1). En este último caso, se genera en el medio de reacción el anión hidroxido, mucho más nucleófilo que el agua. Estos efectos cooperativos del ligando hacen que la hidratación se vea facilitada, conduciendo a catalizadores mucho más eficientes ( $\text{TOF}$  hasta  $20900 \text{ h}^{-1}$ ) que el complejo dihidruro  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$ .<sup>12</sup>

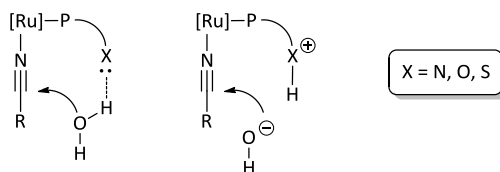


Figura 3.1: Efectos cooperativos de los ligandos fosfina funcionalizados en la hidratación de nitrilos.

Así, a día de hoy podemos encontrar en la bibliografía una amplia variedad de catalizadores de rutenio con fosfinas expresamente funcionalizadas para dicho propósito. Entre ellas pueden destacarse las piridilfosfinas,<sup>15</sup> las aminoarilfosfinas,<sup>16</sup> las tiazolilfosfinas,<sup>17</sup> la 1,3,5-triaza-7-

<sup>12</sup> Para revisiones recientes cubriendo la aplicación de compuestos de rutenio en la hidratación de nitrilos, véanse: (a) R. García-Álvarez, J. Francos, E. Tomás-Mendivil, P. Crochet, V. Cadierno, *J. Organomet. Chem.* **2014**, DOI: 10.1016/j.jorganchem.2013.11.042; (b) P. Crochet, V. Cadierno, *Top. Organomet. Chem.* **2014**, DOI: 10.1007/3418\_2014\_78.

<sup>13</sup> (a) S.-I. Murahashi, S. Sasao, E. Saito, T. Naota, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521-2523; (b) S.-I. Murahashi, S. Sasao, E. Saito, T. Naota, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8805-8826.

<sup>14</sup> *Bifunctional Molecular Catalysis*; Eds. T. Ikariya, M. Shibasaki; Springer-Verlag, Berlin, **2011**.

<sup>15</sup> (a) M. Utsunomiya, K. Takahashi, T. Oshiki, K. Takai, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 2004269522; (b) T. Oshiki, H. Yamashita, K. Sawada, M. Utsunomiya, K. Takahashi, K. Takai, *Organometallics* **2005**, *24*, 6287-6289; (c) T. Oshiki, K. Takai, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 2008088153; (d) T. Oshiki, I. Hyodo, A. Ishizuka, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 41-51; (e) T. Šmejkal, B. Breit, *Organometallics* **2007**, *26*, 2461-2464; (f) M. Muranaka, I. Hyodo, W. Okumura, T. Oshiki, *Catal. Today* **2011**, *164*, 552-555; (g) R. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4218-4230.

<sup>16</sup> R. García-Álvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2010**, *29*, 4955-3965.

fosfotriciclo[3.3.1.1<sup>[3,7]</sup>]decano (PTA) y sistemas relacionados,<sup>18</sup> la tris(dimetilamino)fosfina<sup>19</sup> y los fosfinitos (R<sub>2</sub>POH)<sup>20</sup> (ejemplos representativos se encuentran recogidos en la Figura 3.2).

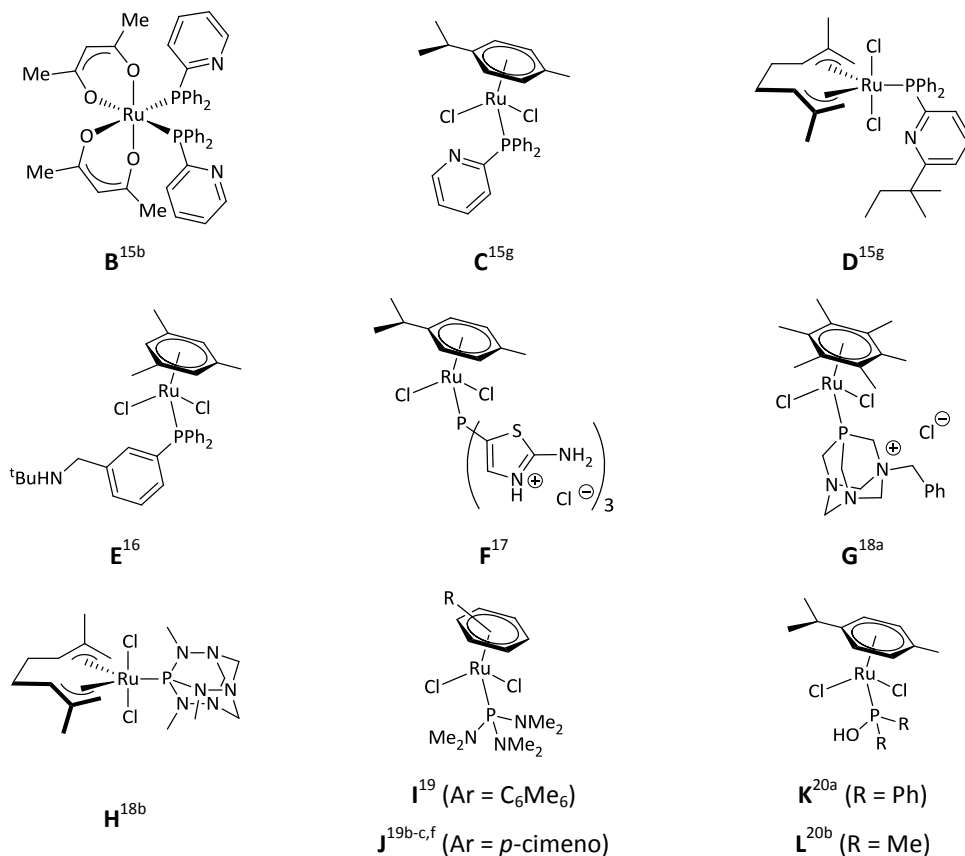


Figura 3.2: Ejemplos representativos de complejos de rutenio capaces de promover la hidratación de nitrilos mediante catálisis bifuncional.

<sup>17</sup> R. García-Álvarez, M. Zablocka, P. Crochet, C. Duhayon, J.-P. Majoral, V. Cadierno, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2447-2456.

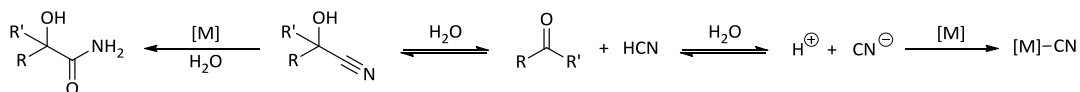
<sup>18</sup> (a) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6601-6605; (b) V. Cadierno, J. Díez, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9808-9817; (c) W.-C. Lee, B. J. Frost, *Green Chem.* **2012**, *14*, 62-66; (d) W.-C. Lee, J. M. Sears, R. A. Enow, K. Eads, D. A. Krogstad, B. J. Frost, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 1737-1746; (e) B. J. Frost, W.-C. Lee, *US Pat. Appl.* US 2013/0096344.

<sup>19</sup> (a) R. García-Álvarez, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4218-4220; (b) R. García-Álvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2011**, *30*, 5442-5451; (c) S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2012**, *31*, 2941-2944; (d) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2012**, *31*, 6482-6490; (e) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5889-5894; (f) S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, R. B. Yelle, L. N. Zakharov, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2013**, *32*, 824-834.

<sup>20</sup> (a) T. Oshiki, M. Muranaka, *PCT Int. Appl.* WO 2012/017966; (b) S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, R. B. Yelle, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2013**, *32*, 3744-3752.

Las excelentes actividades mostradas por estos catalizadores, que suelen operar a 100°C, se atribuyen a la capacidad de los heteroátomos presentes en las estructuras de los ligandos *P*-dadores de activar la molécula de agua a través de enlaces de hidrógeno (**B-D** y **F-L**) o desprotonación (**E**). Además, la mayoría son capaces de promover el proceso empleando directamente agua como disolvente y sin ayuda de ningún tipo de co-catalizador ácido o básico. Esto último hace que dichos sistemas presenten una compatibilidad con grupos funcionales muy alta.

En este punto, nos gustaría resaltar la alta reactividad que muestran los complejos  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**J**)<sup>19b-c,f</sup> y  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**),<sup>20b</sup> no sólo en la hidratación de organonitrilos aromáticos, heteroaromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos clásicos (TOF hasta 11400 h<sup>-1</sup>), sino también en la hidratación de sustratos tan interesantes y a su vez tan problemáticos como son las cianhidrinas ( $\alpha$ -hidroxinitrilos). La baja reactividad de dichos sustratos se debe principalmente a que las cianhidrinas, en disolución acuosa, se encuentran en equilibrio con los compuestos carbonílicos correspondientes y ácido cianhídrico. El ión cianuro generado en el medio suele coordinarse al centro metálico de manera irreversible, envenenándolo, e inhibiendo así el proceso de hidratación (véase el Esquema 3.6).<sup>21</sup> Empleando los complejos **J** y **L** (5 mol%), y llevando a cabo las reacciones en condiciones suaves (temperatura ambiente) para minimizar la descomposición de los sustratos, Tyler y colaboradores han demostrado que es posible hidratar cianhidrinas con rendimientos cuantitativos, si bien los tiempos de reacción requeridos son muy largos (49-112 h).



Esquema 3.6: Reacción de hidratación de cianhidrinas y el equilibrio que establecen en disolución acuosa con el correspondiente compuesto carbonílico y HCN.

Por otro lado, a diferencia del rutenio, el rodio ha sido un metal muy poco empleado en la hidratación catalítica de nitrilos, lo que no deja de ser sorprendente si tenemos en cuenta la gran versatilidad de dicho metal en infinidad de transformaciones catalíticas.<sup>22</sup> En particular, en la década de los 70 se describieron algunos ejemplos empleando  $\text{RhCl}_3$  y  $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$  como

<sup>21</sup> T. J. Ahmed, B. R. Fox, S. M. M. Knapp, R. B. Yelle, J. J. Juliette D. R. Tyler, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828-7837.

<sup>22</sup> (a) R. S. Dickson, en *Homogeneous Catalysis with Compounds of Rhodium and Iridium*; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1985**; (b) *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Ed. P. A. Evans; Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

catalizadores, si bien la generalidad y actividad mostrada por estos derivados fue muy baja.<sup>23</sup> Desde entonces, tan sólo se han descrito tres sistemas catalíticos más, basados en rodio capaces de promover la hidratación de organonitrilos de manera eficiente (**M-O** en la Figura 3.3).<sup>24-26</sup>

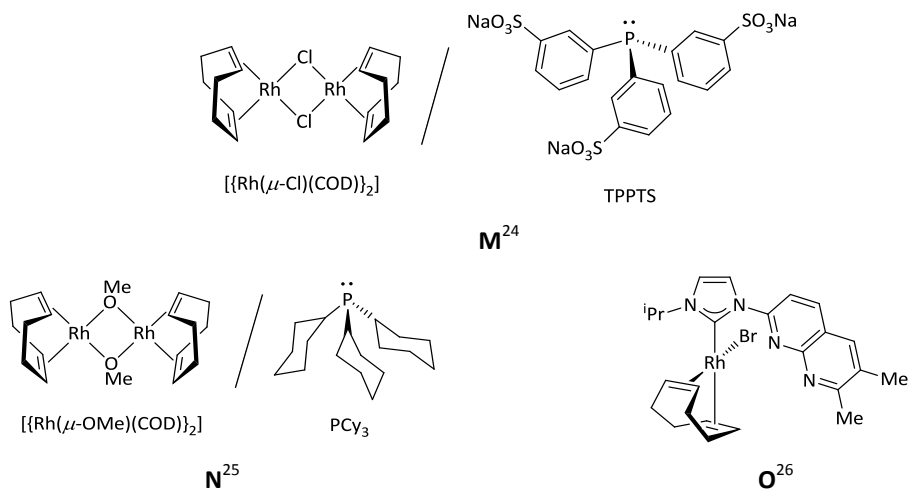
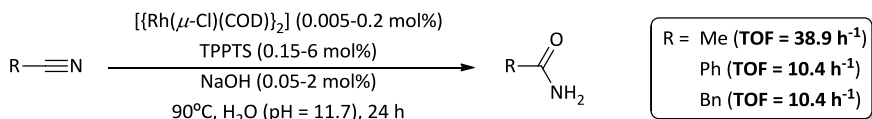


Figura 3.3: Sistemas catalíticos basados en rodio activos en la hidratación de nitrilos.

Así, el sistema compuesto por  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$ /TPPTS (**M**)<sup>24</sup> (COD = 1,5-ciclooctadieno; TPPTS = sal trisódica de la tris(*meta*-sulfonatofenil)fosfina) mostró ser activo empleando agua como único disolvente, a 90°C, y en condiciones básicas de reacción (pH = 11.7). No obstante, los autores no profundizaron en el estudio de la generalidad del proceso, describiendo únicamente la hidratación del acetonitrilo, el benzonitrilo y el fenilacetoneitrilo (véase el Esquema 3.7). Con este sistema catalítico llegaron a alcanzarse valores de TOF iniciales de 295 h<sup>-1</sup>.



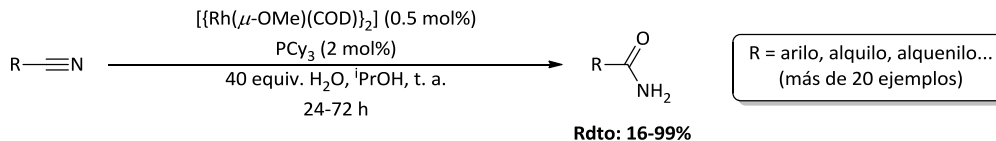
Esquema 3.7: Hidratación de nitrilos promovida por el sistema catalítico  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$ /TPPTS (**M**).

<sup>23</sup> (a) F. C. Rauch, G. W. Nachtigall, *US Pat. Appl.* US 3673250, **1972**; (b) M. A. Bennett, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3030-3031; (c) F. C. Rauch, G. W. Nachtigall, *US Pat. Appl.* US 3821300, **1972**.

<sup>24</sup> M. C. K.-B. Djoman, A. N. Ajjou, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4845-4849.

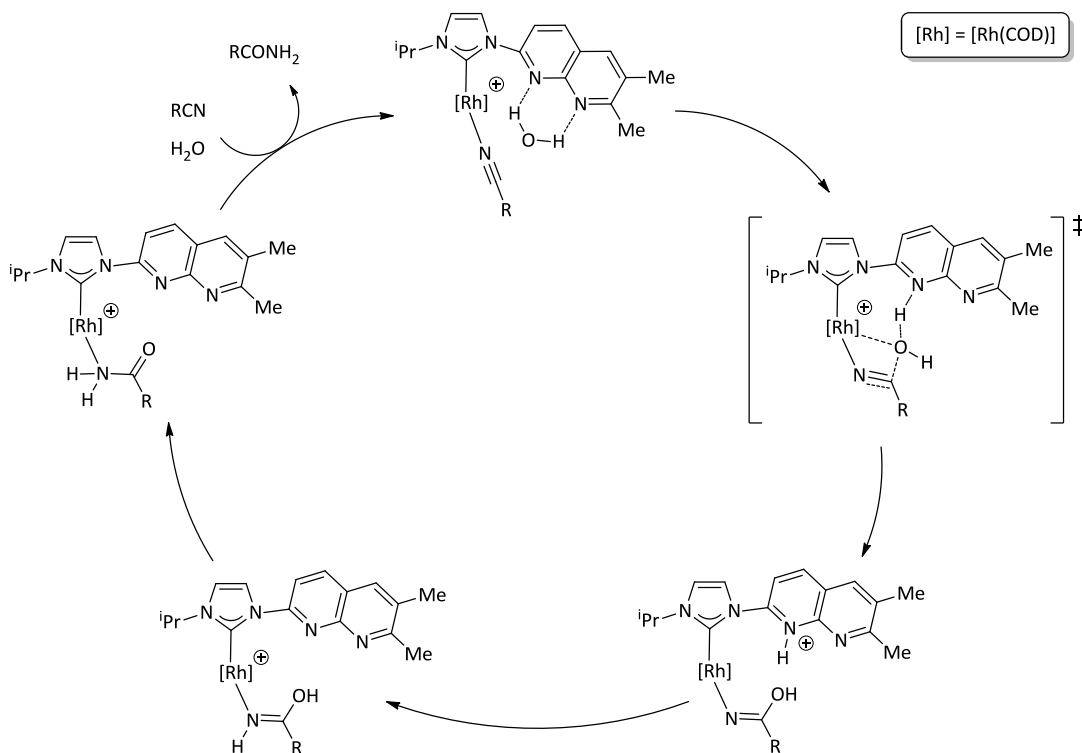
<sup>25</sup> (a) A. Goto, K. Endo, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3607-3609; (b) A. Goto, H. Naka, R. Noyori, S. Saito, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1740-1743.

<sup>26</sup> P. Daw, A. Sinha, S. M. W. Rahaman, S. Dinda, J. K. Bera, *Organometallics* **2012**, *31*, 3790-3797.



Esquema 3.8: Hidratación de nitrilos promovida por el sistema catalítico  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})\}_2]/\text{PCy}_3$  (**N**).

Por su parte, el sistema  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{COD})\}_2]/\text{PCy}_3$  (**N**)<sup>25</sup> fue capaz de hidratar una gran variedad de nitrilos en condiciones de reacción neutras y muy suaves (véase el Esquema 3.8), siendo uno de los pocos ejemplos descritos en la bibliografía de un sistema catalítico activo a temperatura ambiente ( $\text{TOF} \approx 8 \text{ h}^{-1}$ ). A diferencia del caso anterior, las reacciones fueron llevadas a cabo empleando isopropanol (*i*PrOH) como disolvente para facilitar la solubilidad del catalizador.



Esquema 3.9: Efecto cooperativo del ligando NHC funcionalizado en la hidratación catalítica de nitrilos promovida por el complejo de complejo de Rh(I) **O**.

Por último, en lo que respecta al complejo carbeno *N*-heterocíclico de rodio(I) sustituido por un grupo naftiridilo (**O**),<sup>26</sup> en presencia de *terc*-butóxido de potasio ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ ), este derivado

también es capaz de hidratar una amplia gama de nitrilos (TOF  $\approx 100 \text{ h}^{-1}$ ) en condiciones de reacción suaves (temperatura ambiente). A igual que en el caso anterior, este sistema requiere de la utilización de  $^i\text{PrOH}$  como co-disolvente además del agua. Un aspecto reseñable de este catalizador es el modo de acción con el que opera, siendo otro ejemplo de un catalizador bifuncional para la hidratación de nitrilos. Así, tal y como han demostrado los autores mediante cálculos de DFT, el ligando NHC funcionalizado con el grupo naftiridilo no es un mero espectador del proceso sino que establece interacciones débiles por enlaces de hidrógeno con la molécula de agua, facilitando el acercamiento y ataque nucleofílico de ésta al nitrilo coordinado (véase el Esquema 3.9).

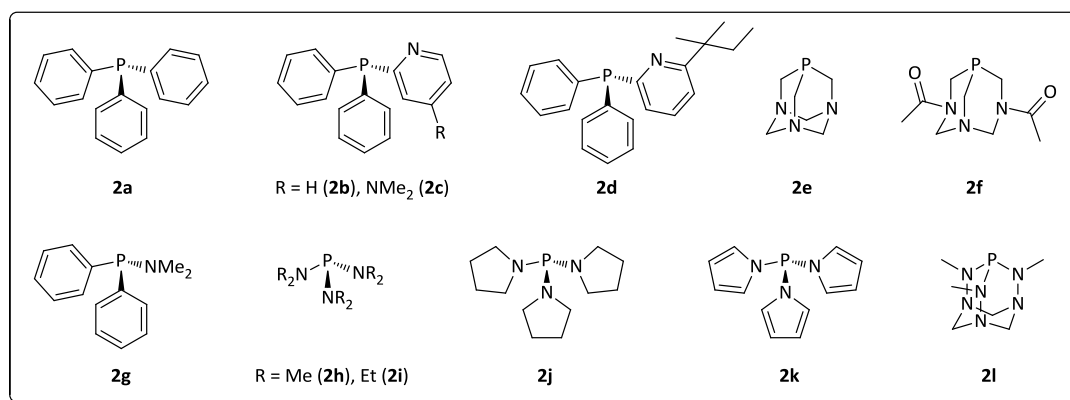
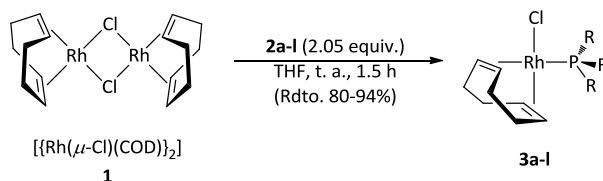
#### **Objetivos:**

Como acabamos de comentar, a día de hoy, son pocos los catalizadores de rodio para la hidratación de nitrilos descritos en la bibliografía, no conociéndose además ejemplos de sistemas capaces de promover la reacción empleando directamente agua como disolvente a pH neutro. Estos hechos, unidos al interés de nuestro grupo de investigación en esta transformación catalítica<sup>17,18a-b,19a-b,d-e</sup> y a los avances alcanzados en cuanto al desarrollo de catalizadores bifuncionales de rutenio (véase la Figura 3.2), nos llevaron a plantearnos el estudio del comportamiento catalítico de complejos de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  con ligandos fosfina potencialmente cooperativos. Por otro lado, tomando como base los buenos resultados obtenidos por Tyler y colaboradores al emplear como catalizador el complejo fosfinito de rutenio(II)  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**),<sup>20b</sup> nos planteamos también el desarrollo de catalizadores análogos de rutenio(IV)  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16} = 2,7\text{-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo}$ ) conteniendo ligandos fosfinito ( $\text{PR}_2\text{OH}$ ) con objeto de determinar si un aumento en el estado de oxidación del metal (mayor acidez de Lewis) conduciría a catalizadores de hidratación más activos.

## 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2.1. Síntesis de los complejos  $[RhCl(COD)(PR_3)]$ .

La ruta sintética empleada para la preparación de los complejos de rodio(I)  $[RhCl(COD)(PR_3)]$  (**3a-l**) consistió en la ruptura del dímero  $\{[Rh(\mu-Cl)(COD)]_2\}$  (**1**) mediante la adición de 2 equivalentes de la fosfina monodentada correspondiente **2a-l** en THF y a temperatura ambiente (véase el Esquema 3.10). Las reacciones transcurrieron de manera selectiva, sin observarse la formación de otras especies en disolución, y los productos se aislaron como sólidos amarillos estables al aire (salvo **3i** que se aisló como un aceite) con buenos rendimientos (80-94%).



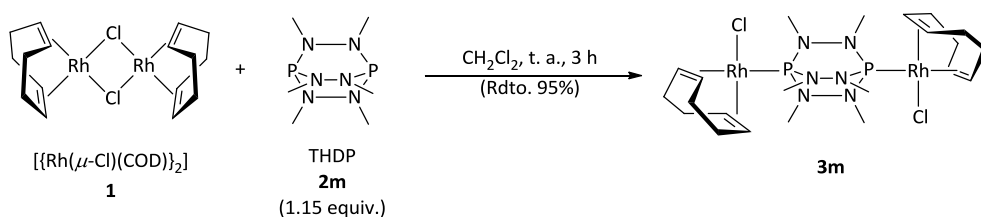
Esquema 3.10: Síntesis de los complejos mononucleares de Rh(I)  $[RhCl(COD)(PR_3)]$  (**3a-l**).

Así, además de la trifenilfosfina (**2a**) que se ha incluido por razones meramente comparativas, hemos empleado las siguientes fosfinas potencialmente cooperativas en nuestro estudio: las piridilfosfinas **2b-d**, los ligandos hidrosolubles con estructura de “caja” PTA (1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1<sup>[3,7]</sup>]decano; **2e**) y DAPTA (3,7-diacetil-1,3,7-triaza-5-fosfabciclo[3.3.1]nonano; **2f**), las aminofosfinas **2g-k**, y el derivado trihidracinofosfaadamantano **2l** (THPA). La mayoría de



estos ligandos han sido previamente empleados en el diseño de catalizadores de rutenio para la hidratación de organonitrilos con buenos resultados.<sup>15-19</sup>

Por otro lado, teniendo en cuenta la alta actividad catalítica del complejo dinuclear de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2(\mu\text{-THDP})]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo; THDP = tris(1,2-dimetilhidracino)difosfina (**2m**)) en la hidratación de nitrilos,<sup>18b</sup> también consideramos la utilización del complejo análogo de rodio(I)  $[\{\text{RhCl}(\text{COD})\}_2(\mu\text{-THDP})]$  (**3m**) (véase el Esquema 3.11). Esta especie fue preparada con un rendimiento del 95% siguiendo una ruta sintética previamente descrita por nuestro grupo de investigación.<sup>27</sup>



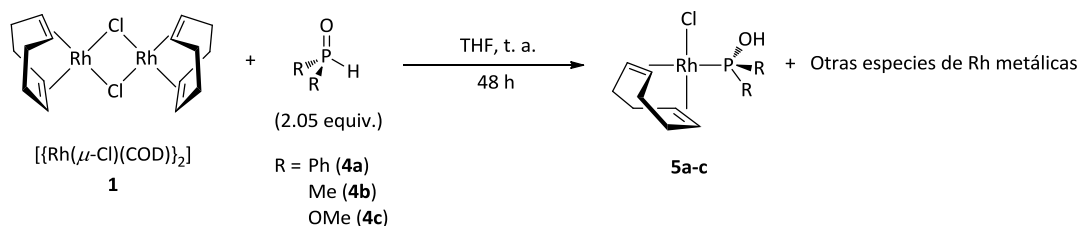
Esquema 3.11: Síntesis del complejo dinuclear de Rh(I)  $[\{\text{RhCl}(\text{COD})\}_2(\mu\text{-THDP})]$  (**3m**).

Los excelentes resultados descritos por Tyler y colaboradores en la hidratación catalítica de nitrilos y cianhidrinas empleando los complejos  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PR}_2\text{OH})]$  ( $\text{R} = \text{Ph}, \text{Me}$ ; **K** y **L** en la Figura 3.2)<sup>20</sup> nos llevaron también a plantearnos la síntesis de las especies de Rh(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PR}_2(\text{OH})\}]$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  (**5a**),  $\text{Me}$  (**5b**),  $\text{OMe}$  (**5c**)). Para ello, estudiamos la reactividad del dímero  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) frente a los óxidos de fosfinas secundarias  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (**4a-c**) en diferentes disolventes y a diferentes temperaturas.<sup>28</sup> Desafortunadamente, todos nuestros esfuerzos resultaron infructuosos. Así, aunque los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PR}_2(\text{OH})\}]$  (**5a-c**) deseados son las especies mayoritarias en disolución cuando las reacciones se llevan a cabo en THF y a temperatura ambiente (véase el Esquema 3.12), en el medio de reacción también se forman otras

<sup>27</sup> A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J.-P. Majoral, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 786-794.

<sup>28</sup> Para revisiones acerca de la formación de complejos metálicos con ligandos  $\text{R}_2\text{POH}$  coordinados partiendo de óxidos de fosfinas secundarias  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ , y su aplicación en catálisis, véanse: (a) L. Ackermann, *Synthesis* **2006**, 1557-1571; (b) T. M. Shaikh, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 771-803.

especies metálicas en equilibrio,<sup>29</sup> haciendo imposible el aislamiento y caracterización de los complejos **5a-c**.



Esquema 3.12: Reactividad del dímero  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) frente a los óxidos de fosfinas secundarias **4a-c**.

### 3.2.2. Caracterización de los complejos $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$ .

Los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_3)]$  (**3a**),<sup>29</sup>  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{py})]$  (**3b**)<sup>30</sup> y  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{THPA})]$  (**3l**)<sup>31</sup> han sido previamente descritos en la bibliografía.<sup>32</sup> El resto de los complejos mononucleares de Rh(I) son nuevos y han sido caracterizados empleando las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales (análisis elemental, RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , e IR), avalando los datos obtenidos las estructuras propuestas para los mismos (véase la *Parte Experimental*).

En particular, los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de estos derivados confirman la coordinación de las fosfinas al centro metálico, mostrando una señal doblete debido al acoplamiento P-Rh en todos los casos. Además, como era de esperar, los desplazamientos químicos observados para los complejos **3a-m** difieren de los mostrados por los ligandos libres **2a-m** (véase la Tabla 3.1). En el caso de las fosfinas que contienen únicamente átomos de carbono unidos al fósforo (**2a-f**), las variaciones de los desplazamientos químicos son mayores que en el caso de que uno o todos los sustituyentes del fósforo sean átomos de nitrógeno (**2g-m**). Además, mientras que para

<sup>29</sup> Es conocido que en presencia de fosfitos y ligandos fosfina poco voluminosos el dímero  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) genera diferentes especies mono y dinucleares en equilibrio: B. Denise, G. Pannetier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *148*, 155-164.

<sup>30</sup> A. Brück, K. Ruhland, *Organometallics* **2009**, *28*, 6383-6401.

<sup>31</sup> A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1671-1679.

<sup>32</sup> Aunque el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) también se ha descrito en la literatura, en ninguna de las publicaciones donde es mencionado se dan detalles de su preparación y los únicos datos de caracterización recogidos en las mismas son sus espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  y  $^{103}\text{Rh}$ : (a) B. Denise, G. Pannetier, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *161*, 171-182; (b) C. J. Elsevier, B. Kowall, H. Kragten, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4836-4839; (c) E. N. Egorochkin, O. V. Kuznetsova, N. M. Khamaletdinova, Y. A. Kurskii, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 2450-2458.

**2a-f** la señal del ligando coordinado se desplaza siempre hacia campos más bajos (complejos **3a-f**), en el caso de **2g-m** las variaciones observadas no siguen un patrón fijo (complejos **3g-m**).

Por otro lado, es bien conocido que los valores de la constantes de acoplamiento  $^1J(^{31}\text{P}, ^{103}\text{Rh})$  son un indicador directo de la fortaleza del enlace P-Rh.<sup>32b-c</sup> En este sentido, los valores encontrados para los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  (**3a-m**) muestran una relación directa con la naturaleza  $\pi$ -aceptora de los ligandos fosfina, aumentando como era de esperar el valor de la constante con el carácter  $\pi$ -aceptor del ligando.<sup>32b-c,33</sup> En particular, la constante de acoplamiento  $^1J_{\text{RhP}}$  más grande (231.9 Hz) se observó para el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(N\text{-pirrolilo})_3\}]$  (**3k**).<sup>34</sup>

Tabla 3.1: Datos de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^1\text{H}$  seleccionados para los ligandos fosfina **2a-m** y los complejos **3a-m**.<sup>a</sup>

Ligando PR <sub>3</sub>	$\delta_{\text{P}}$ (ppm)	Complejo [RhCl(COD)(PR <sub>3</sub> )]	$\delta_{\text{P}}$ (ppm)	$\Delta\delta_{\text{P}}$ (ppm) = $\delta_{\text{P}}(\mathbf{3a-m}) - \delta_{\text{P}}(\mathbf{2a-m})$	$^1J_{\text{RhP}}$ (Hz)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm) CH <sub>olefínicos</sub> <sup>e</sup>
<b>2a</b>	-6.0	<b>3a</b> <sup>b</sup>	31.4	37.4	152.0	3.12, 5.58
<b>2b</b>	-3.5	<b>3b</b>	28.5	32.0	150.6	3.32, 5.54
<b>2c</b>	-2.0	<b>3c</b> <sup>c</sup>	30.9	32.9	149.6	4.44, 5.36
<b>2d</b>	-3.6	<b>3d</b>	29.4	33.0	151.8	3.39, 5.59
<b>2e</b>	-101.9	<b>3e</b>	-52.9	49.0	149.4	3.59, 5.40
<b>2f</b>	-78.8	<b>3f</b>	-29.2	49.6	153.1	3.75, 5.50
<b>2g</b>	66.0	<b>3g</b>	79.0	13.0	159.7	3.05, 5.53
<b>2h</b>	123.0	<b>3h</b>	109.3	-13.7	194.4	3.81, 5.37
<b>2i</b>	117.1	<b>3i</b> <sup>b</sup>	113.0	-4.1	196.3	3.83, 5.85
<b>2j</b>	104.9	<b>3j</b> <sup>b</sup>	90.3	-14.6	192.5	3.85, 5.77
<b>2k</b> <sup>d</sup>	79.6	<b>3k</b>	90.3	10.7	231.9	3.36, 5.99
<b>2l</b>	101.8	<b>3l</b>	116.6	14.8	199.9	3.88, 5.66
<b>2m</b> <sup>b</sup>	107.5	<b>3m</b>	112.8	5.3	206.6	3.91, 5.60

<sup>a</sup> Salvo que se indique lo contrario todos los espectros de RMN se han registrado en CDCl<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Espectro registrado en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. <sup>c</sup> Espectro registrado en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Espectro registrado en tolueno-*d*<sub>8</sub>. <sup>e</sup> Resonancias correspondientes a los hidrógenos olefínicos del ligando 1,5-ciclooctadieno en los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  (**3a-m**).

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  son también coherentes con las estructuras propuestas, mostrando las señales esperadas para los ligandos fosfina y 1,5-ciclooctadieno. En particular, para éste último, se observan dos grupos de señales para los hidrógenos y carbonos olefínicos, en completo acuerdo con la inequivalencia química de las unidades CH=CH del ligando. Así, mientras que los protones olefínicos en posición *trans* con respecto a la fosfina resuenan a 5.36-

<sup>33</sup> Véanse, por ejemplo: (a) W. Simanko, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, A. M. Trzeciak, J. J. Ziołkowski, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 602, 59-64; (b) Y. S. Varshavsky, M. R. Galding, T. G. Cherkasova, I. S. Podkorytov, A. B. Nikol'skii, A. M. Trzeciak, Z. Olejnik, T. Lis, J. J. Ziołkowski, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 628, 195-210.

<sup>34</sup> A las fosfinas funcionalizadas por el grupo *N*-pirrolilo se las conoce por su fuerte carácter  $\pi$ -aceptor, propiedad que ha sido ampliamente explotada en catálisis homogénea. Véase, por ejemplo: O. Diebott, H. Tricas, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *ACS Catal.* **2013**, 3, 128-137, y referencias allí citadas.

5.99 ppm, los que se encuentran en *trans* con respecto al cloruro lo hacen a desplazamientos químicos más bajos (3.05-4.44 ppm; véase la Tabla 3.1).<sup>35</sup> El fuerte carácter  $\pi$ -aceptor del ligando P(*N*-pirrolilo)<sub>3</sub> queda nuevamente evidenciado en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del complejo [RhCl(COD)({P(*N*-pirrolilo)<sub>3</sub>})] (**3k**), donde los protones olefínicos en posición *trans* resuenan al desplazamiento químico más alto ( $\delta_{\text{H}} = 5.99$  ppm) observado para esta familia de complejos.

### 3.2.3. Estudio de la hidratación catalítica de nitrilos promovida por los complejos [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)] en agua.

#### 3.2.3.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)] en el proceso de hidratación de benzonitrilo en benzamida.

El potencial catalítico de los complejos de rodio(I) [RhCl(COD)(PR<sub>3</sub>)] (**3a-m**) en la hidratación de nitrilos fue evaluado inicialmente empleando benzonitrilo (**6a**) como sustrato modelo. De forma general, las reacciones se llevaron a cabo a 100°C, en tubo sellado, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, empleando disoluciones 0.33 M de benzonitrilo en agua, y una carga de catalizador del 5 mol%. Los resultados obtenidos tras 7 h de reacción se encuentran recogidos en la Tabla 3.2.

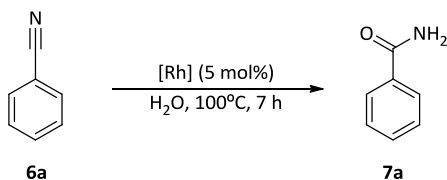
Como puede apreciarse en las entradas 1 y 2 de la tabla, el precursor dimérico [{Rh( $\mu$ -Cl)(COD)}<sub>2</sub>] (**1**) y el complejo [RhCl(COD)(PPh<sub>3</sub>)] (**3a**) son prácticamente inactivos en el proceso de hidratación, observándose mediante CG la formación de tan sólo un 2-4% de la benzamida (**7a**) deseada (TOF  $\approx 0.1$  h<sup>-1</sup>). Conviene reseñar en este punto que, en un trabajo previo, Ajjou y colaboradores<sup>24</sup> pusieron de manifiesto que la actividad del dímero [{Rh( $\mu$ -Cl)(COD)}<sub>2</sub>] (**1**) puede ser drásticamente incrementada en presencia de NaOH (pH 11.7), llegando a alcanzarse con él valores de TOF de hasta 68.5 h<sup>-1</sup> en la hidratación del benzonitrilo (**6a**). Este hecho refleja claramente la influencia que el pH del medio ejerce sobre el proceso de hidratación de nitrilos, así como la dificultad y el reto que supone el desarrollo de catalizadores activos bajo condiciones neutras de reacción.

Por otro lado, a pesar de los buenos resultados descritos por Oshiki y colaboradores al emplear como catalizadores complejos octaédricos de rutenio(II) con piridilfosfinas (ej. **B** en la

<sup>35</sup> J. Tiburcio, S. Bernès, H. Torrens, *Polyhedron* **2006**, 25, 1549-1554.

Figura 3.2),<sup>15a-d,f</sup> la actividad mostrada por los derivados  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{py})]$  (**3b**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{py-4-NMe}_2)\}]$  (**3c**) fue también muy baja (10-21% de benzamida; entradas 3 y 4).

Tabla 3.2: Actividad catalítica de los complejos  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  (**3a-m**) en la hidratación de benzonitrilo (**6a**) en benzamida (**7a**) empleando agua como disolvente.<sup>a</sup>



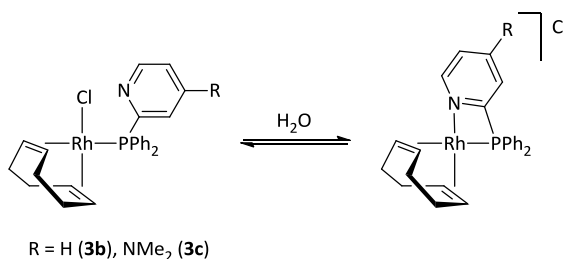
Entrada	Catalizador	Conv. (%) <sup>b</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
1	$[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$ ( <b>1</b> )	4	0.1
2	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_3)]$ ( <b>3a</b> )	2	< 0.1
3	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{py})]$ ( <b>3b</b> )	10	0.3
4	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{py-4-NMe}_2)\}]$ ( <b>3c</b> )	21	0.6
5	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{py-6-terc-amil})\}]$ ( <b>3d</b> )	3	< 0.1
6	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PTA})]$ ( <b>3e</b> )	4	0.1
7	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{DAPTA})]$ ( <b>3f</b> )	6	0.2
8	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{NMe}_2)\}]$ ( <b>3g</b> )	54	1.5
9	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>3h</b> )	87	2.5
10	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$ ( <b>3i</b> )	24	0.7
11	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$ ( <b>3j</b> )	78	2.2
12	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$ ( <b>3k</b> )	Trazas	-
13	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{THPA})]$ ( <b>3l</b> )	78	2.2
14	$[\{\text{Rh}(\text{COD})\}_2(\mu\text{-THDP})]$ ( <b>3m</b> )	73	2.1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de benzonitrilo (**6a**), 0.05 mmol del complejo de rodio correspondiente (0.025 en el caso de **1**), 3 mL de agua, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , a 100°C, y en tubo sellado. <sup>b</sup> Determinada mediante CG. <sup>c</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado en cada caso tras las 7 h de reacción ((mol producto/mol Rh)/tiempo).

Esta baja actividad podría estar relacionada con la formación de especies quelato en disolución por coordinación de los anillos piridínicos al centro metálico (véase el Esquema 3.13). De hecho, en la bibliografía se ha descrito que el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{py})]$  (**3b**) en medios polares, o en presencia de agentes abstractores de cloruro, evoluciona para generar el derivado catiónico  $[\text{Rh}(\text{COD})\{\kappa^2\text{-}(P,N)\text{-PPh}_2\text{py}\}]^+$ .<sup>36</sup> La coordinación  $\kappa^2\text{-}(P,N)$  de los ligandos piridilfosfina entraría en competencia con la coordinación del sustrato, y de ahí la escasa efectividad de estos derivados.<sup>37</sup>

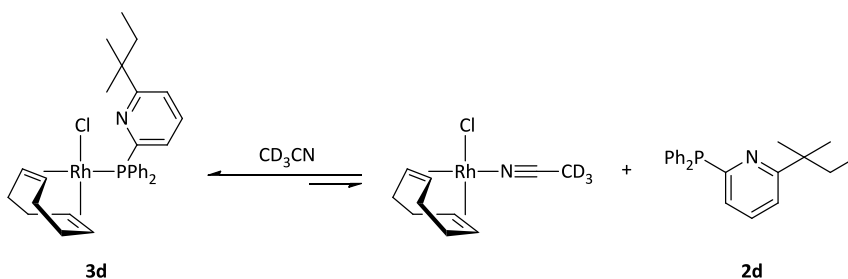
<sup>36</sup> Véanse la referencia 30 y: C. G. Arena, E. Rotondo, F. Faraone, M. Lanfranchi, A. Tiripicchio, *Organometallics* **1991**, *10*, 3877-3885.

<sup>37</sup> Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación pusieron de manifiesto que la coordinación  $\kappa^2\text{-}(P,N)$  de los ligandos  $\text{PPh}_2\text{py}$  (**2b**) y  $\text{PPh}_2(\text{py-4-NMe}_2)$  (**2c**) estaba detrás de las bajas actividades (TOF < 1 h<sup>-1</sup>) observadas al emplear como catalizadores para la hidratación de nitrilos complejos arenorutenio(II) y bis(alilo)-rutenio(IV) con estos ligandos. Véase la referencia 15g.



Esquema 3.13: Posible quelatación de los ligandos piridilfosfina en los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{py})]$  (**3b**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PPh}_2(\text{py}-4\text{-NMe}_2))]$  (**3c**).

Desafortunadamente, al emplear el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{py}-6\text{-terc-amil})\}]$  (**3d**) como catalizador, donde la coordinación de la unidad piridínica al centro metálico se encontraría desfavorecida estéricamente por la presencia del grupo *terc*-amilo muy voluminoso, no observamos mejora alguna (entrada 5). La baja actividad catalítica de este complejo no parece estar asociada a la quelatación del ligando, sino más bien a la labilidad del mismo en disolución. De hecho, mediante RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  hemos observado que cuando el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{PPh}_2(\text{py}-6\text{-terc-amil})\}]$  (**3d**) se disuelve en  $\text{CD}_3\text{CN}$  sufre la sustitución parcial del ligando fosforado por una molécula del nitrilo (véase el Esquema 3.14).<sup>38</sup>



Esquema 3.14: Disociación parcial del ligando fosfina **2d** cuando el complejo **3d** se disuelve en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Todos estos hechos parecen indicar que las piridilfosfinas no son ligandos apropiados para el desarrollo de catalizadores bifuncionales de Rh(I) basados en la unidad  $[\text{RhCl}(\text{COD})]^+$ . En este punto, nos gustaría aclarar también que la nula solubilidad en agua de los complejos

<sup>38</sup> La labilidad del ligando **2d** está nuevamente asociada al alto requerimiento estérico que genera el grupo *terc*-amilo. En este sentido, estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación pusieron de manifiesto la facilidad con la que la piridilfosfina **2d** puede ser desplazada por otros ligandos en diferentes complejos de Ru(II) y Ru(IV): E. Tomás-Mendivil, R. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *J. Organomet. Chem.* **2013**, 727, 1-9.

[RhCl(COD)(PPh<sub>3</sub>)] (**3a**), [RhCl(COD)(PPh<sub>2</sub>py)] (**3b**) y [RhCl(COD){PPh<sub>2</sub>(py-4-NMe<sub>2</sub>)}] (**3c**) no es la responsable de las bajas actividades catalíticas observadas, ya que, cuando llevamos a cabo la hidratación del benzonitrilo (**6a**) en mezclas homogéneas de isopropanol/agua (1:1 v/v) con estos complejos, obtuvimos rendimientos muy similares a los alcanzados en agua pura. Es más, la utilización de los complejos de rodio(I) hidrosolubles [RhCl(COD)(PTA)] (**3e**) y [RhCl(COD)(DAPTA)] (**3f**) condujo también a resultados muy pobres en catálisis (conversiones del 4-7% tras 7 h de calentamiento, entradas 6-7), descartando que la solubilidad en agua del catalizador sea un factor clave para alcanzar buenas actividades. Además, las bajas conversiones alcanzadas con [RhCl(COD)(PTA)] (**3e**) y [RhCl(COD)(DAPTA)] (**3f**), similares a las obtenidas con [RhCl(COD)(PPh<sub>3</sub>)] (**3a**) donde el ligando trifenilfosfina es incapaz de establecer enlaces de hidrógeno con el agua, permiten descartar posibles efectos cooperativos de estos ligandos nitrogenados tipo “caja” durante las reacciones catalíticas.

Afortunadamente, obtuvimos actividades catalíticas mucho más altas al emplear los complejos que contienen ligandos fosfina con enlaces directos P-N. De esta manera, la sustitución de uno de los grupos fenilo en el complejo [RhCl(COD)(PPh<sub>3</sub>)] (**3a**) por dimetilamino, *i.e.* complejo [RhCl(COD)(PPh<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)] (**3g**), nos permitió incrementar el rendimiento en benzamida hasta el 54% (entrada 8 vs 2). Este resultado pudo ser mejorado con los complejos que contienen ligandos de tipo tris(amino)fosfina [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3h**) (entrada 9) y [RhCl(COD){P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub>}] (**3j**) (entrada 11), y los derivados de las hidracinofosfinas [RhCl(COD)(THPA)] (**3l**) (entrada 13) y [RhCl(COD)]<sub>2</sub>(μ-THDP)] (**3m**) (entrada 14), con los que las conversiones alcanzaron valores superiores al 73% tras 7 h de reacción. De entre todos estos catalizadores, el más activo resultó ser el complejo [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3h**), que condujo a la benzamida (**7a**) deseada con un rendimiento del 87% por CG (entrada 9; TOF = 2.5 h<sup>-1</sup>).

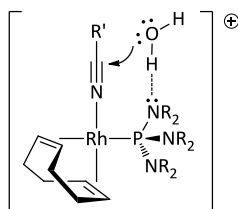


Figura 3.4: Efecto cooperativo de los ligandos amino- e hidracino-fosfina.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, y del mismo modo que ocurre con los complejos de rutenio(II)  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-areno})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**1-J** en la Figura 3.2),<sup>19</sup> las altas actividades mostradas por estos derivados podrían explicarse en base al efecto cooperativo que ejercen los ligandos de tipo  $\text{P}(\text{NR}_2)_3$  durante las reacciones catalíticas. Dichos ligandos facilitarían el ataque nucleofílico del agua sobre el nitrilo coordinado mediante interacciones débiles por enlace de hidrógeno (véase la Figura 3.4).

La diferente actividad catalítica mostrada por los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$  (**3k**) parece corroborar esta hipótesis. Así, mientras que el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) resultó ser uno de los catalizadores más activos (entrada 11), el derivado  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$  (**3k**) fue incapaz de promover la hidratación del benzonitrilo (entrada 12). En el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) los pares de electrones sobre los átomos de nitrógeno del ligando se encuentran accesibles para interactuar con las moléculas de agua mediante enlaces de hidrógeno, a diferencia de  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$  (**3k**) donde dichos pares de electrones estarían deslocalizados en los anillos de pirrol (véase la Figura 3.5).<sup>39</sup>

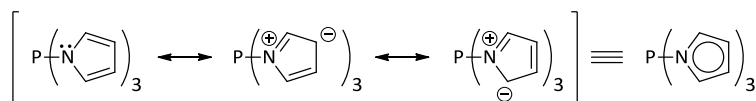


Figura 3.5: Estructuras resonantes del ligando tris(*N*-pirrolil)fosfina **2k**.

De hecho, los mapas del potencial electrostático en los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$  (**3k**), generados a partir de sus estructuras optimizadas mediante cálculos de DFT (véanse la Figura 3.6 y la *Parte Experimental*), confirman una mayor densidad electrónica sobre los átomos de nitrógeno del ligando en el complejo **3j** vs **3k**, así como una deslocalización electrónica importante en los anillos pirrólicos de **3k**.

Asimismo, también hemos evaluado la basicidad relativa de los nitrógenos de los fragmentos pirrolidina/pirrol en ambos complejos calculando la energía libre de Gibbs asociada al equilibrio representado en el Esquema 3.15 (para detalles sobre estos cálculos DFT, véase la *Parte Experimental*). El valor obtenido ( $\Delta G = -37.12$  Kcal/mol) pone claramente de manifiesto que la protonación del átomo de nitrógeno de la pirrolidina en **3j** se encuentra notablemente favorecido

<sup>39</sup> (a) C. Li, S. Serron, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *Organometallics* **1996**, *15*, 4020-4029; (b) S. Serron, S. P. Nolan, Y. A. Abramov, L. Brammer, J. L. Petersen, *Organometallics* **1998**, *17*, 104-110; (c) S. Serron, J. Huang, S. P. Nolan, *Organometallics* **1998**, *17*, 534-539.



respecto a la protonación del fragmento pirrol en **3k**. Este hecho indica que los nitrógenos del ligando P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub> (**2j**) son mucho más básicos que los del ligando P(*N*-pirrolil)<sub>3</sub> (**2k**) y, por lo tanto, es de esperar que los primeros establezcan enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua mucho más fácilmente que los segundos.

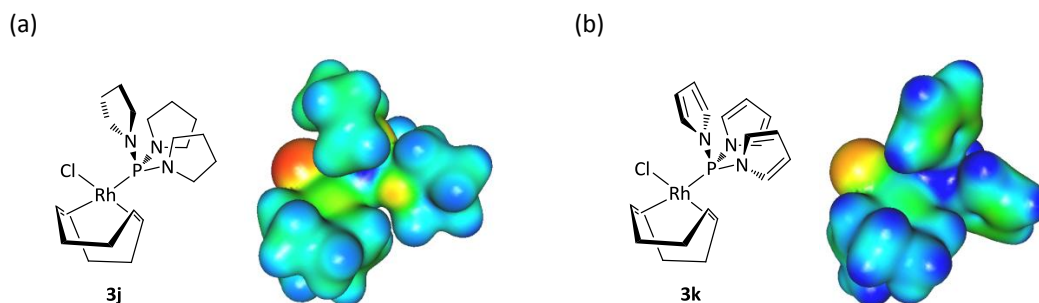
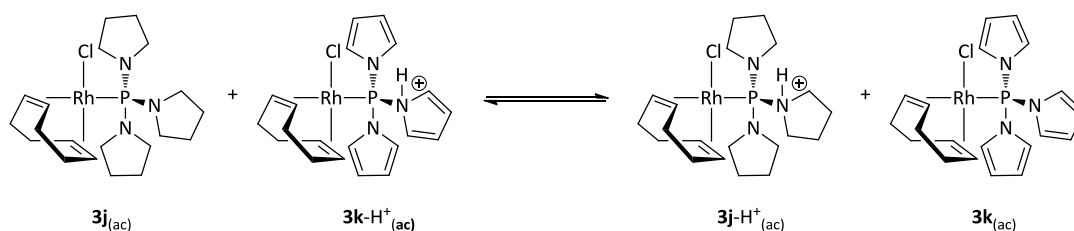


Figura 3.6: Mapas del potencial electrostático de los complejos [RhCl(COD){P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub>}] (**3j**) (a) y [RhCl(COD){P(*N*-pirrolil)<sub>3</sub>}] (**3k**) (b). El color rojo indica un potencial electrostático negativo, mientras que el azul indica un potencial electrostático positivo.



$$\Delta G = G_{\text{sol}}(\mathbf{3j}\text{-H}^+ + \mathbf{3k}) - G_{\text{sol}}(\mathbf{3j} + \mathbf{3k}\text{-H}^+) = -37,12 \text{ Kcal/mol}$$

Esquema 3.15: Basicidad relativa de los nitrógenos de los fragmentos pirrolidina/pirrol en los complejos **3j** y **3k**.

Todos estos cálculos DFT confirman que los pares de electrones sobre los átomos de nitrógeno en el derivado [RhCl(COD){P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub>}] (**3j**) se encuentran más accesibles y son más propensos para establecer enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua que los del complejo [RhCl(COD){P(*N*-pirrolil)<sub>3</sub>}] (**3k**), lo que explicaría la mayor actividad catalítica de **3j** como consecuencia de los efectos cooperativos discutidos anteriormente (véase la Figura 3.4).

Por último, tenemos que mencionar también que durante este estudio inicial nos encontramos con un resultado contradictorio al llevar a cabo la hidratación del benzonitrilo con el complejo [RhCl(COD){P(NEt<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3i**). Teniendo en cuenta la estructura del ligando presente en el

mismo, esperábamos que dicho complejo mostrara una actividad comparable a la de sus análogos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NR}_2)_3\}]$  (**3h,j,l,m**) ( $\geq 73\%$  mediante CG; entradas 9, 11, 13 y 14). Sin embargo, su actividad resultó ser muy inferior, alcanzándose una conversión de tan sólo el 24% tras 7 h de reacción (entrada 10). En un principio pensamos que esto podría deberse al mayor impedimento estérico asociado al ligando tris(dietilamino)fosfina (**2i**), pero las diferencias entre el ángulo cónico calculado para **2i** y los calculados para los ligandos  $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$  (**2h**),  $\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3$  (**2j**), THPA (**2l**) y THDP (**2m**) no parecen ser lo suficientemente significativas como para justificar las distintas actividades catalíticas observadas (véase la Tabla 3.3).<sup>40,41</sup>

Tabla 3.3: Ángulos cónicos calculados para las fosfinas presentes en los complejos de rodio(I) **3h-j,l,m** y conversiones observadas en la hidratación del benzonitrilo (**6a**)

Entrada	Complejo	Ángulo cónico (°) <sup>a</sup>	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>3h</b> )	167.9	87
2	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$ ( <b>3i</b> )	174.0	24
3	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$ ( <b>3j</b> )	169.8	78
4	$[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{THPA})]$ ( <b>3l</b> )	165.0	78
5	$[\{\text{RhCl}(\text{COD})\}_2(\mu\text{-THDP})]$ ( <b>3m</b> )	165.9	73

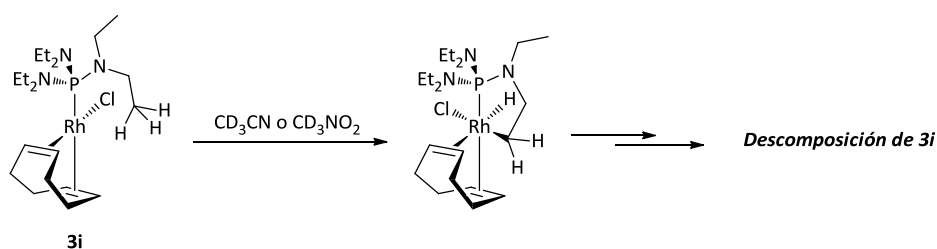
<sup>a</sup> Determinado a partir de las estructuras DFT optimizadas de los complejos siguiendo el método descrito en la referencia 41 (véase la *Parte Experimental*). <sup>b</sup> Determinada mediante CG tras 7 h de reacción, véase la Tabla 3.2.

Descartada esta primera hipótesis, nos preguntamos si la baja actividad catalítica del complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$  (**3i**) estaría asociada con una menor estabilidad de este complejo en disolución. Dada la flexibilidad que presentan los grupo etilo del ligando  $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$  (**2i**), que permitiría el acercamiento de sus unidades metilo al átomo de rodio en el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$  (**3i**), no podría descartarse la posibilidad de que se produjese un proceso de adición oxidante de uno de los metilos sobre el centro metálico desactivando así al catalizador (véase el Esquema 3.16). De hecho, es bien conocida la capacidad de los complejos de rodio(I) para activar intramolecularmente

<sup>40</sup> El ángulo cónico de Tolman es el parámetro comúnmente empleado en la bibliografía para cuantificar el efecto estérico de los ligandos fosfina: C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

<sup>41</sup> Recientemente, Allen y colaboradores han descrito un modelo matemático, más preciso y riguroso que el propuesto originalmente por Tolman, para el cálculo de los ángulos cónicos de fosfinas. Dicho modelo, que hace uso de coordenadas xyz del átomo metálico y todos los átomos que componen el ligando fosfina a estudiar (determinadas indistintamente mediante cálculos DFT o rayos-X de monocristal), es el que nosotros hemos empleado para el cálculo de los ángulos cónicos recogidos en la Tabla 3.3: J. A. Bilbrey, A. H. Kazez, J. Locklin, W. D. Allen, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1189-1197.

enlaces C-H presentes en sus ligandos.<sup>42</sup> En sentido, los experimentos llevados a cabo mediante RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y de  $^1\text{H}$  pusieron de manifiesto que, mientras que los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) son perfectamente estables en disolución a temperatura ambiente, el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$  (**3i**) evoluciona rápidamente en medios muy polares ( $\text{CD}_3\text{CN}$  y  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ ) para generar una mezcla de diferentes especies que no hemos podido identificar. La baja actividad catalítica observada para  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$  (**3i**) parece estar, por tanto, relacionada con su menor estabilidad.



Esquema 3.16: Posible vía de descomposición del complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NEt}_2)_3\}]$  (**3i**).

Analizada la influencia que ejercen los ligandos fosfina en la actividad catalítica de los complejos de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  (**3a-m**) podemos concluir que el catalizador más activo para la hidratación de nitrilos es el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**). Es por ello, que el resto de estudios catalíticos se han llevado a cabo empleando dicho derivado.

### 3.2.3.2. Estudio del proceso de hidratación del benzonitrilo catalizado por el complejo $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ (**3h**) en presencia de una base.

Tal y como se ha mencionado en la *Introducción* de este capítulo, los catalizadores de rodio descritos hasta la fecha en la literatura para la hidratación de nitrilos suelen requerir de condiciones básicas de reacción para operar de manera efectiva.<sup>24-26</sup> Aunque el objetivo de nuestro grupo de investigación dentro de este campo de trabajo es el desarrollo de catalizadores activos en agua bajo condiciones de pH neutro, nos preguntamos cual sería el efecto de la adición de una base al medio de reacción en la actividad catalítica del complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**). En este sentido, el *terc*-butóxido de potasio ( $\text{KO}^t\text{Bu}$ ) ha dado muy buenos resultados a la hora de emplear el complejo

<sup>42</sup> Algunos ejemplos representativos pueden hallarse en: (a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2000**, *19*, 1194-1197; (b) M. Stradiotto, K. L. Furdala, T. D. Tilley, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2958-2970; (c) A. Y. Verat, M. Pink, H. Fan, J. Tomaszewski, K. G. Caulton, *Organometallics* **2008**, *27*, 166-168.

bifuncional Rh-NHC **O** en esta transformación catalítica (véanse la Figura 3.3 y el Esquema 3.9),<sup>26</sup> por lo que escogimos esta base para nuestros experimentos.

Así, tras llevar a cabo la hidratación del benzonitrilo (**6a**) en agua en presencia de un 5 mol% del complejo **3h** y cantidades variables de KO<sup>t</sup>Bu (1-5 mol%; *i.e.* 0.2-1 equivalentes de base por átomo de Rh) observamos lo siguiente (véase la Figura 3.7): (i) en presencia de pequeñas cantidades de KO<sup>t</sup>Bu (1-3 mol%) la actividad catalítica de **3h** aumenta ligeramente, y (ii) al adicionar cantidades mayores de KO<sup>t</sup>Bu (4-5 mol%) la conversión disminuye drásticamente.

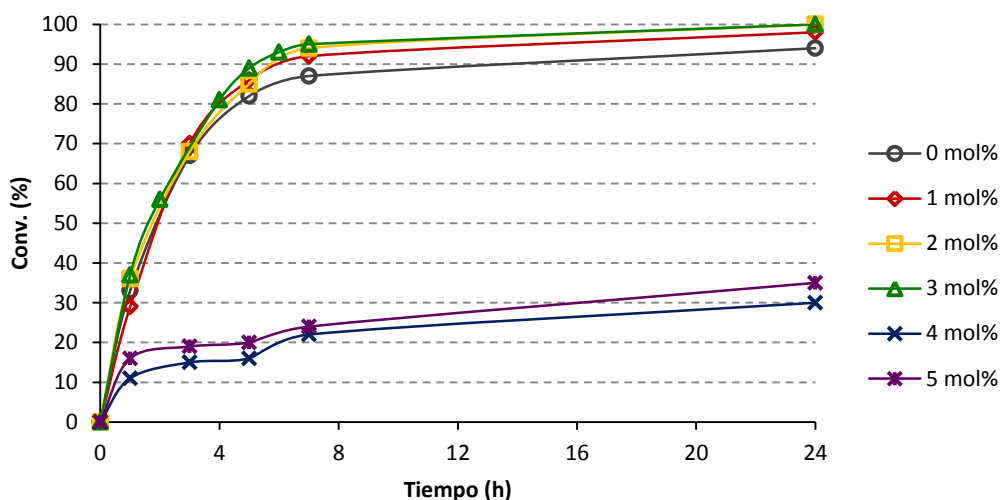


Figura 3.7: Hidratación catalítica del benzonitrilo (**6a**) promovida por el complejo  $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$  (**3h**) en presencia de cantidades variables de KO<sup>t</sup>Bu (0-5 mol%). Condiciones de reacción análogas a las recogidas en la Tabla 3.2.

Con el objetivo de racionalizar esta pérdida repentina de actividad catalítica, realizamos las medidas experimentales del pH del medio de reacción en cada uno de los ensayos recogidos en la Figura 3.7, ya que pensábamos que un cambio brusco en el pH podría ser el responsable de esta pérdida de actividad del catalizador. Como era de esperar (véase la Figura 3.8), el pH del medio varía significativamente con la adición de la base, desde 7.92 (en ausencia de KO<sup>t</sup>Bu) hasta 12.09 (en presencia de 5 mol% de KO<sup>t</sup>Bu). La conversión más alta (95% tras 7 h de reacción) se alcanza al emplear un 3 mol% de KO<sup>t</sup>Bu, lo que supone un pH del medio de reacción del 11.67. Sin embargo, tras incrementar esta cantidad de base (4-5 mol% de KO<sup>t</sup>Bu) la actividad catalítica disminuye drásticamente sin llevar asociada un cambio brusco del pH (desde 11.67 hasta 12.09).

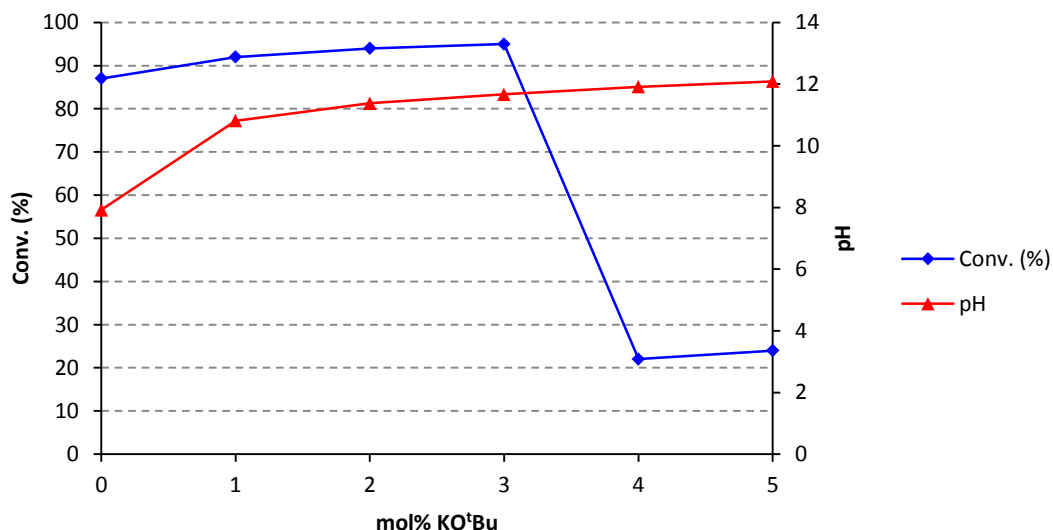


Figura 3.8: Hidratación catalítica del benzonitrilo (**6a**) promovida por el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) en presencia de cantidades variables de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (0-5 mol%). Valores de conversión tras 7 h de reacción (en azul) y del pH del medio (en rojo).

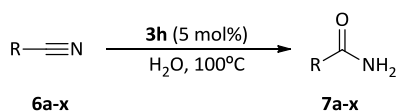
Por otro lado, experimentos llevados a cabo en tubo de RMN pusieron de manifiesto que tras añadir 1 equivalente de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  al complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) (equivalente a la adición de un 5 mol%  $\text{KO}^t\text{Bu}$  en los experimentos catalíticos recogidos en las Figuras 3.7 y 3.8), éste se descompone rápidamente y casi por completo generando en disolución una mezcla complicada de diferentes especies que no han podido ser identificadas. Dicha descomposición también se produce cuando se añaden cantidades sub-estequiométricas de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , si bien en estos casos la descomposición de **3h** es más lenta y tan solo parcial.

Nuestra interpretación de todos estos resultados es la siguiente: el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) es inestable en medio básico. No obstante, en presencia de pequeñas cantidades de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1-3 mol%) no se descompone por completo, alcanzándose mayores conversiones en estas condiciones de reacción debido a la mayor concentración de aniones  $\text{OH}^-$  (mucho más nucleófilos que el agua) presentes en el medio. A medida que aumenta la cantidad de base la descomposición de **3h** es mayor, reduciéndose prácticamente por completo la concentración de la especie catalíticamente activa presente en el medio de reacción. Es por ello que en estas condiciones de reacción (4-5 mol% de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ) las conversiones observadas son menores, a pesar de la mayor concentración de aniones  $\text{OH}^-$  presente en la reacción.

### 3.2.3.3. Estudio de la generalidad del proceso de hidratación de nitrilos catalizado por el complejo $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$ (**3h**).

Dado que la adición de pequeñas cantidades de  $KO^tBu$  no se traduce en una mejora significativa de la actividad catalítica del complejo  $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$  (**3h**), y que además induce su descomposición, decidimos estudiar la generalidad, utilidad sintética y limitaciones de **3h** en condiciones de reacción neutras. Así, en la Tabla 3.4 se recogen los resultados obtenidos en la hidratación de una familia variada de organonitrilos empleando un 5 mol% de **3h**, y llevando a cabo las reacciones en agua destilada (disoluciones 0.33 M en el nitrilo correspondiente) a 100°C.

Tabla 3.4: Hidratación de los nitrilos **6a-x** en las amidas primarias **7a-x** catalizada por el complejo  $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$  (**3h**) en agua.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato ( <b>6a-x</b> )	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. <b>7a-x</b> (%) <sup>c</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
1	R = Ph ( <b>6a</b> )	24	94	91 ( <b>7a</b> )	0.8
2	R = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ( <b>6b</b> )	24	96	88 ( <b>7b</b> )	0.8
3	R = 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F ( <b>6c</b> )	24	79	55 ( <b>7c</b> )	0.6
4	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F ( <b>6d</b> )	24	96	79 ( <b>7d</b> )	0.8
5	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <b>6e</b> )	24	94	91 ( <b>7e</b> )	0.8
6	R = 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ( <b>6f</b> )	7	99	92 ( <b>7f</b> )	2.8
7	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>6g</b> )	24	87	73 ( <b>7g</b> )	0.7
8	R = 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe ( <b>6h</b> )	24	92	71 ( <b>7h</b> )	0.7
9	R = 2-Piridil ( <b>6i</b> )	2	99	87 ( <b>7i</b> )	9.9
10	R = 3-Piridil ( <b>6j</b> )	24	90	75 ( <b>7j</b> )	0.7
11	R = 4-Piridil ( <b>6k</b> )	3	98	84 ( <b>7k</b> )	6.5
12	R = 2-Pirimidil ( <b>6l</b> )	1	99	89 ( <b>7l</b> )	19.8
13	R = Piracil ( <b>6m</b> )	1.5	96	82 ( <b>7m</b> )	12.8
14	R = 2-Tienil ( <b>6n</b> )	2	99	87 ( <b>7n</b> )	9.9
15	R = 3-Tienil ( <b>6o</b> )	24	86	56 ( <b>7o</b> )	0.7
16	R = 5-Me-2-furil ( <b>6p</b> )	2	99	90 ( <b>7p</b> )	9.9
17	R = 3-Furil ( <b>6q</b> )	24	96	77 ( <b>7q</b> )	0.8
18	R = <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>6r</b> )	24	12	--- ( <b>7r</b> )	0.1
19	R = CH <sub>3</sub> ( <b>6s</b> )	24	5	--- ( <b>7s</b> )	0.04
20	R = CH <sub>2</sub> Cl ( <b>6t</b> )	5	95	80 ( <b>7t</b> )	3.8
21	R = CCl <sub>3</sub> ( <b>6u</b> )	0.5	97	79 ( <b>7u</b> )	38.8
22	R = CH <sub>2</sub> Oph ( <b>6v</b> )	1	99	94 ( <b>7v</b> )	19.8
23	R = CH <sub>2</sub> OMe ( <b>6w</b> )	24	98	73 ( <b>7w</b> )	0.8
24	R = CH <sub>2</sub> -2-tienil ( <b>6x</b> )	7	98	86 ( <b>7x</b> )	2.8

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Nitrilo (**6a-x**; 1 mmol), complejo **3h** (5 mol%; 0.05 mmol), en 3 mL de agua, a 100°C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Conversiones determinadas mediante CG. <sup>c</sup> Rendimiento a producto aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado tras el tiempo indicado en cada caso ((mol producto/mol Rh)/tiempo).

Además del benzonitrilo (**6a**), que pudo ser transformado en benzamida (**7a**) con una conversión del 94% (por CG) tras 24 h de reacción (entrada 1), otros nitrilos aromáticos **6b-h** también pudieron ser hidratados de manera eficiente con el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**), generando las amidas primarias **7b-h** correspondientes con altos rendimientos ( $\geq 79\%$  por CG) en tiempos de reacción que oscilaron entre las 7 y las 24 h (entradas 2-8). Para esta familia de sustratos se observa que la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el anillo aromático condiciona en cierta medida la reactividad de los mismos, mostrando menor reactividad aquellos nitrilos que poseen grupos electrón-dadores (ej. entrada 8 vs 6). Por otro lado, debido a los impedimentos estéricos asociados, la presencia de sustituyentes en posición *orto* con respecto a la unidad  $\text{C}\equiv\text{N}$  también parece influir negativamente en la eficiencia del proceso (ej. entrada 3 vs 4). En este punto, nos gustaría mencionar que en ninguna de las reacciones catalíticas llevadas a cabo con el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) hemos observado procesos en competencia de hidrólisis de las amidas generadas (no se ha detectado nunca la presencia de los ácidos carboxílicos correspondientes en los crudos de reacción mediante cromatografía de gases).

El complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) también resultó activo en la hidratación de nitrilos heteroaromáticos (**6i-q**; entradas 9-17), observándose diferencias muy significativas en la velocidad del proceso en función de la posición relativa que ocupan el heteroátomo y el grupo ciano en el sustrato. Así, mientras que la 2-cianopiridina (**6i**) y la 4-cianopiridina (**6k**) son hidratadas de manera casi cuantitativa tras sólo 2-3 h de reacción, para generar picolinamida (**7i**) e isonicotinamida (**7k**), respectivamente, con altos rendimientos (entradas 9 y 11), la transformación de la 3-cianopiridina (**6j**) en nicotinamida (**7j**) resultó ser mucho más lenta y transcurrió con un rendimiento ligeramente inferior (entrada 10). Las diferencias de reactividad observadas para esta familia de cianopiridinas pueden ser racionalizadas atendiendo a los efectos resonantes que gobiernan las estructuras de estos derivados. Así, el carbono del grupo ciano del sustrato **6j** es menos electrófilo que los carbonos de los sustratos **6i** y **6k** y, por lo tanto, el ataque nucleofílico de la molécula de agua se ve desfavorecido en este caso.

Como puede apreciarse en las entradas 13 y 14, el proceso de hidratación también transcurrió rápidamente cuando empleamos como sustratos la 2-cianopirimidina (**6l**) y la cianopiracina (**6m**) (entradas 13 y 14); en ambos casos nos encontramos con heterociclos de alta electrofília que inducen una alta carga parcial positiva sobre el átomo de carbono del grupo ciano.

Cabe destacar que el producto de hidratación del sustrato **6m**, *i.e.* la piracinamida (**7m**), es un fármaco que se emplea en el tratamiento de la tuberculosis.<sup>43</sup>

De manera similar al caso de las cianopiridinas, los 2-ciano-heterociclos 2-tiofenocarbonitrilo (**6n**) y 5-metil-2-furanocarbonitrilo (**6p**) muestran una mayor reactividad que los 3-cianoheterociclos análogos, *i.e.* el 3-tiofenocarbonitrilo (**6o**) y 3-furanocarbonitrilo (**6q**) (véanse las entradas 14 vs 15 y 16 vs 17 de la Tabla 3.4). Este comportamiento puede explicarse nuevamente en base al diferente carácter electrófilo que presenta el átomo de carbono del grupo nitrilo, inducido por los efectos resonantes, en estas moléculas.

En este punto nos gustaría resaltar que la mayor reactividad mostrada por el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) frente a sustratos heteroaromáticos (especialmente los 2-sustituídos) vs sistemas aromáticos sencillos hace que **3h** se diferencie del resto de catalizadores de rodio previamente descritos en la bibliografía, con los que tales diferencias no han sido observadas.<sup>23-26</sup> De hecho, hasta donde sabemos, este comportamiento sólo ha sido descrito con algunos sistemas catalíticos heterogéneos,<sup>9</sup> tales como el Au/TiO<sub>2</sub>, el CeO<sub>2</sub>, el MnO<sub>2</sub> o el Ni<sub>0.7</sub>Mn<sub>0.3</sub>. Las diferencias de reactividad observadas con estos catalizadores heterogéneos han sido racionalizadas en términos de una adsorción más efectiva de los sustratos heteroaromáticos a la superficie del catalizador (véase la Figura 3.9), lo que explicaría la mayor accesibilidad del grupo ciano a las moléculas de agua adsorbidas previamente por la superficie del sólido, acelerando así el proceso catalítico.

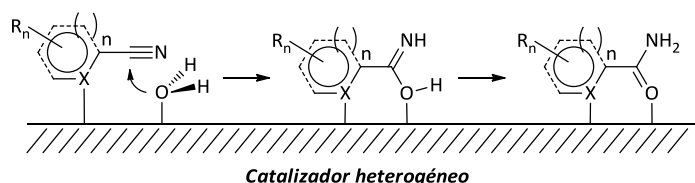


Figura 3.9: Mecanismo de acción propuesto para la hidratación de sustratos heteroaromáticos 2-sustituídos promovida por catalizadores heterogéneos.

Con catalizadores homogéneos generalmente se observa el efecto contrario, *i.e.* una menor reactividad de los sustratos heteroaromáticos vs los sistemas aromáticos sencillos. Esto es debido a la competencia que existe entre la coordinación del sustrato al centro metálico a través del

<sup>43</sup> (a) M. F. Murray, *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 36, 453-460; (b) Y. Zhang, D. Mitchison, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2003**, 7, 6-21.



heteroátomo vs nitrilo<sup>44</sup> (véase la Figura 3.10). Además, en el caso de los nitrilos con heteroátomos en posición 2, también se ha propuesto en algunos casos la posibilidad de que la amida formada genere un complejo quelato estable, desactivando así al catalizador (véase la Figura 3.10).

El hecho de que el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) muestre una reactividad más próxima a la de un catalizador heterogéneo que a la de uno homogéneo nos hizo plantearnos la posibilidad de que se estuvieran formando nanopartículas en el medio de reacción, y que éstas fueran en realidad las especies activas en el proceso de hidratación. El test por envenenamiento con mercurio es uno de los métodos más directos para distinguir si un catalizador metálico actúa de forma homogénea o heterogénea.<sup>45</sup> El rodio es un metal capaz de formar una amalgama con el  $\text{Hg}(0)$ , de manera que, si las nanopartículas de rodio son realmente las responsables de la actividad catalítica observada, la adición de mercurio repercutiría negativamente en la reacción. En este sentido, tras añadir unas gotas de mercurio al medio durante las reacciones de hidratación del benzonitrilo (**6a**) y la 2-cianopiridina (**6i**), no observamos cambios significativos en la actividad catalítica del complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**), confirmando que el proceso es homogéneo y que no se forman nanopartículas de rodio.

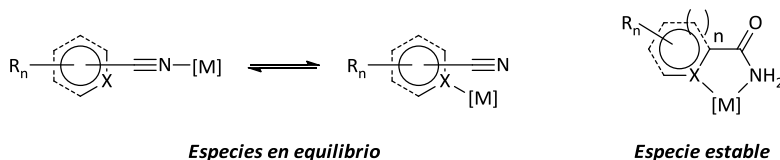


Figura 3.10: Posibles modos de coordinación de nitrilos heteroaromáticos a un centro metálico y posible desactivación de un catalizador por coordinación quelato de amidas heteroaromáticas 2-sustituidas.

La reactividad peculiar del derivado **3h** hacia los nitrilos heteroaromáticos 2-sustituidos parece estar, por tanto, exclusivamente condicionada por la naturaleza electrónica de dichos sustratos, en los que el carbono  $\text{C}\equiv\text{N}$  se encuentra muy activado. No obstante, no podemos descartar tampoco la idea de que el heteroátomo esté, junto con el ligando  $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$  (**2h**), participando en la formación de una red compleja de enlaces de hidrógeno que active de manera más efectiva la molécula agua, favoreciendo así el ataque nucleofílico de la misma al nitrilo coordinado. Por otro lado, no parece que lleguen a formarse en disolución complejos quelato con

<sup>44</sup> Véanse, por ejemplo la referencia y 18c: (a) K. L. Breno, M. D. Pluth, D. R. Tyler, *Organometallics* **2003**, *22*, 1203-1211; (b) R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8695-8697.

<sup>45</sup> Véase, por ejemplo: J. A. Wildegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 317-341.

los productos de reacción (véase la Figura 3.10) o, en caso de hacerlo, estos no son lo suficientemente estables como para que el proceso se inhiba.

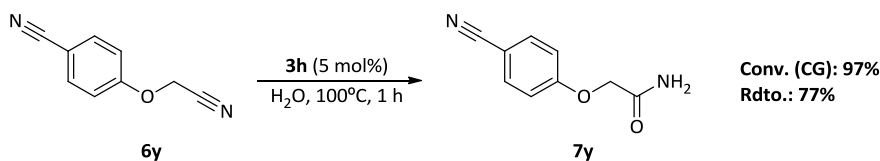
Una vez estudiado el comportamiento catalítico del derivado  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) frente a sustratos aromáticos y heteroaromáticos, evaluamos también la capacidad del mismo para promover la hidratación de nitrilos alifáticos. Así, hemos observado que se obtienen conversiones muy bajas ( $\leq 12\%$  por CG tras 24 h) al emplear como sustratos el heptanonitrilo (**6r**) y el acetonitrilo (**6s**) (véanse las entradas 18 y 19 en la Tabla 3.4). Esta baja actividad puede deberse a la mayor densidad electrónica existente sobre el átomo de carbono del grupo  $\text{C}\equiv\text{N}$  en estos nitrilos, debido al carácter electrón-dador de los grupos hexilo y metilo respectivamente, haciendo que el ataque nucleófilo de la molécula de agua se encuentre desfavorecido en comparación a los sustratos aromáticos y heteroaromáticos ensayados previamente. Si, por el contrario, introducimos en posición  $\alpha$  con respecto a la unidad ciano grupos aceptores por efecto inductivo, la actividad catalítica se ve notablemente favorecida, obteniéndose conversiones cuantitativas en todos los casos. Así, el cloroacetonitrilo (**6t**), el tricloroacetonitrilo (**6u**), el fenoxiacetonitrilo (**6v**) y el metoxiacetonitrilo (**6w**) pudieron ser convertidos en las correspondientes amidas **6t-w** con rendimientos superiores al 95% (por CG) tras 1-24 h de reacción (entradas 20-23 en la Tabla 3.4). El mayor efecto inductivo de los átomos de cloro y el grupo fenoxi frente al grupo metoxi es totalmente consistente con las actividades catalíticas observadas (véase la Figura 3.11).<sup>46</sup>

	$\text{Cl}_3\text{C-CN}$	>	$\text{PhO-CH}_2\text{-CN}$	>	$\text{Cl-CH}_2\text{-CN}$	>	$\text{MeO-CH}_2\text{-CN}$	>	$\text{CH}_3\text{-CN}$
	<b>(6u)</b>		<b>(6v)</b>		<b>(6t)</b>		<b>(6w)</b>		<b>(6s)</b>
<b>TOF (<math>\text{h}^{-1}</math>):</b>	38.8		19.8		3.8		0.8		0.04

Figura 3.11: Reactividad de organonitrilos alifáticos  $\alpha$ -sustituidos en el proceso de hidratación promovido por el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**).

También obtuvimos un buen resultado en la hidratación del 2-tienilacetonitrilo (**6x**), alcanzándose una conversión del 98% tras 7 h de reacción (TOF de  $2.8 \text{ h}^{-1}$ ; entrada 24), lo que pone de manifiesto que el ciclo heteroaromático muestra un efecto inductivo mayor que el grupo metoxi.

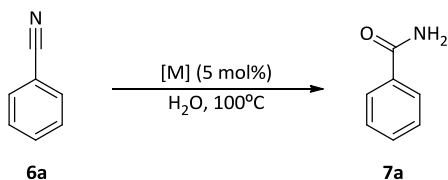
<sup>46</sup> Estos efectos electrónicos tan marcados no han sido previamente observados con otros catalizadores de rodio. Sin embargo, sí que se ha descrito un comportamiento similar en la hidratación de los nitrilos **6s** y **6t** empleando complejos de iridio: C. S. Chin, S. Y. Kim, K.-S. Joo, G. Won, D. Chong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 535-538.



Esquema 3.17: Monohidratación selectiva del dinitrilo **6y** en agua catalizada por el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**).

La sensibilidad manifiesta del complejo de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) hacia la naturaleza electrónica de los diferentes sustituyentes unidos al grupo ciano se evidenció claramente al emplear como sustrato el dinitrilo **6y**, que contiene dos unidades  $\text{C}\equiv\text{N}$  muy diferentes electrónicamente (véase el Esquema 3.17). Así, empleando nuestras condiciones estándar de reacción, **6y** sufre la hidratación selectiva del grupo  $\text{C}\equiv\text{N}$  más electrófilo, conduciendo a la formación exclusiva de la monoamida **7y**. Dicha amida, al igual que todas las generadas a la largo de nuestro estudio catalítico, pudo ser aislada en forma pura con buen rendimiento, y su estructura confirmada mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (detalles sobre el aislamiento y caracterización de los productos de reacción se encuentran recogidos en la *Parte Experimental*).

Tabla 3.5: Actividades catalíticas de diferentes complejos organometálicos en la reacción de hidratación del benzonitrilo (**6a**) empleando agua pura como disolvente.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	TOF ( $\text{h}^{-1}$ )	Ref.
1	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>3h</b> )	0.8	Este trabajo
2	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>I</b> )	20	19b
3	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\{\text{P}(\text{Me}_2\text{OH})\}]$ ( <b>L</b> )	10	20b
4	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\{\text{P}(5\text{-}(2\text{-aminotiazolil})\cdot\text{HCl})_3\}]$ ( <b>F</b> )	26.7	17
5	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{THPA}\}]$ ( <b>H</b> )	10	18b

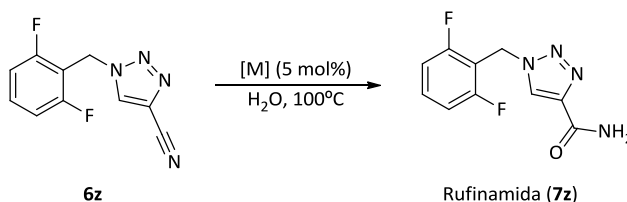
<sup>a</sup> Condiciones de reacción idénticas a las descritas en la Tabla 3.4 (5 mol% de catalizador, disoluciones 0.33 M de **6a** en agua y temperatura de trabajo de 100°C).

Llegados a este punto nos gustaría resaltar el hecho de que, pese a que el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) muestra una actividad catalítica, en general, menor que la de complejos bifuncionales análogos de rutenio (véase la Tabla 3.5 donde se recogen datos comparativos de TOF para la hidratación del sustrato modelo **6a**), en el caso particular de nitrilos heteroaromáticos 2-

sustituídos, este nuevo catalizador de rodio presenta una actividad comparable a los sistemas basados en rutenio, o incluso mayor en algunos casos.

Una prueba de ello es el ejemplo recogido en la Tabla 3.6. El complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) muestra una actividad catalítica superior en la hidratación del 4-ciano-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6z**) para generar rufinamida (**7z**), un fármaco empleado en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, una variedad de epilepsia, y comercializado bajo el nombre de *Inovelon*<sup>®</sup>.<sup>47</sup> Así, empleando el derivado **3h** y bajo nuestras condiciones de reacción estándar, observamos la formación prácticamente cuantitativa de la rufinamida (**7z**) tras sólo 3 h de reacción (83% de rendimiento a producto aislado; entrada 1). Del resto de complejos ensayados (entradas 2-5), sólo el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**I**) mostró una reactividad comparable (entrada 2). Hasta donde sabemos, no existen precedentes bibliográficos en el que se haya preparado la rufinamida (**7z**) mediante la hidratación catalítica del nitrilo **6z** promovida por catalizadores metálicos.<sup>48</sup>

Tabla 3.6: Hidratación catalítica del nitrilo **6z** para generar rufinamida (**7z**) en agua.<sup>a</sup>



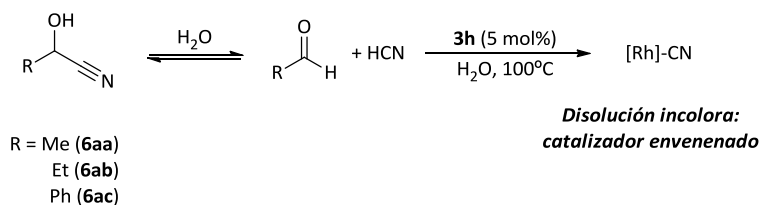
Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conv. (Rdto. <b>7z</b> ) (%) <sup>b</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
1	$[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>3h</b> )	3	99 (83)	6.6
2	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$ ( <b>I</b> )	3	98	6.5
3	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\{\text{P}(\text{Me}_2\text{OH})\}]$ ( <b>L</b> )	4	94	4.7
4	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\{\text{P}(5\text{-}(2\text{-aminotiazolil})\cdot\text{HCl})_3\}]$ ( <b>F</b> )	24	81	0.7
5	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{THPA}\}]$ ( <b>H</b> )	24	11	0.09

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Nitrilo **6z** (1 mmol), catalizador (5 mol%; 0.05 mmol), en 3 mL de agua, a 100°C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Conversiones determinadas mediante CG (Rendimiento a producto aislado). <sup>c</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado tras el tiempo indicado en cada caso ((mol producto/mol cat.)/tiempo).

<sup>47</sup> Véanse, por ejemplo: (a) S. Hakimian, A. Cheng-Hakimian, C. D. Anderson, J. W. Miller, *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, *8*, 1931-1940; (b) C. S. Wisniewski, *Ann. Pharmacother.* **2010**, *44*, 658-667; (c) F. M. C. Besag, *Expert Opin. Pharmacother.* **2011**, *12*, 801-806; (d) M. E. Lemmon, E. H. Kossoff, *Curr. Treat. Options Neurol.* **2013**, *15*, 519-528.

<sup>48</sup> Entre las diferentes rutas sintéticas descritas en la bibliografía para la preparación de la rufinamida (**7z**), una es la hidratación del nitrilo **6z** empleando como promotor NaOH<sub>(ac)</sub>. Véanse, por ejemplo: (a) W. H. Mudd, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229-3231; (b) S. Borukhova, T. Noël, B. Metten, E. de Vos, V. Hessel, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 2220-2225 y las citas allí recogidas.

Finalmente, debemos decir que, pese a la destacada actividad que muestra el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) en la hidratación de nitrilos que contienen un heteroátomo en posición  $\alpha$  con respecto al grupo  $\text{C}\equiv\text{N}$ , dicho catalizador es incapaz de hidratar cianhidrinas en las correspondientes  $\alpha$ -hidroxiamidas. Tal y como se ha mencionado anteriormente en la *Introducción*, las cianhidrinas en disolución acuosa se encuentran en equilibrio con el compuesto carbonílico correspondiente y ácido cianhídrico. El HCN provoca generalmente el envenenamiento de los catalizadores como consecuencia de la coordinación irreversible del anión cianuro al centro metálico. En este sentido, los intentos llevados a cabo para hidratar las cianhidrinas **6aa-ac** en agua empleando el catalizador  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) fueron totalmente infructuosos (véase el Esquema 3.18), observándose la pérdida rápida de color de la disolución (inicialmente amarilla) como consecuencia de la generación rápida de un ciano-complejo (especies que se caracterizan por su ausencia de color en disolución).



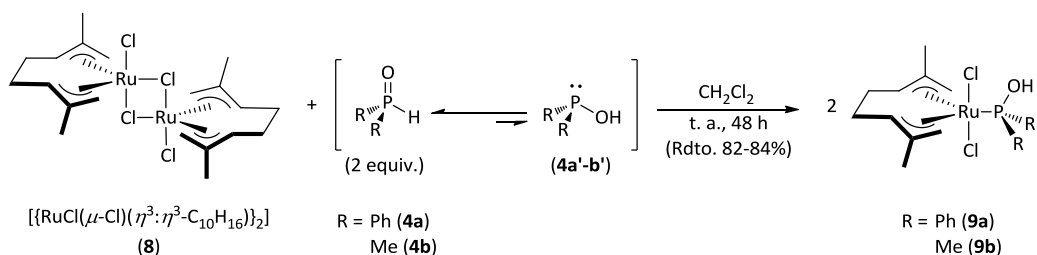
Esquema 3.18: Comportamiento del complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) frente a diferentes cianhidrinas en medio acuoso.

Una vez establecida la generalidad y limitaciones del complejo de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) en la hidratación catalítica de nitrilos en agua, nos planteamos extender nuestro estudio hacia el desarrollo de nuevos catalizadores que contuvieran ligandos fosfinito de fórmula general  $\text{PR}_2\text{OH}$  en su estructura. Nuestro interés en estos ligandos viene motivado por la excelente actividad catalítica mostrada por los complejos de rutenio(II)  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**)<sup>20b</sup> y de platino(II)  $[\text{PtH}\{\text{P}(\text{Me}_2\text{O})_2\text{H}\}\{\text{PMe}_2\text{OH}\}]$  (**A**)<sup>10</sup> desarrollados por los grupos de investigación de Tyler y Parkins, respectivamente. Tal y como hemos comentado anteriormente, los intentos que llevamos a cabo para preparar los complejos de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**5a-c**) no tuvieron éxito (véase el Esquema 3.12). Es por ello que nos focalizamos en la preparación de complejos de rutenio(IV) de tipo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16} = 2,7\text{-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo}$ ), especies que no cuentan con precedentes bibliográficos, y que nos permitirían determinar si un aumento en

el estado de oxidación del metal (mayor acidez de Lewis) conduciría a catalizadores de hidratación más activos que el derivado  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**) descrito por Tyler.<sup>20b</sup> Resultados previos de nuestro grupo de investigación habían puesto también de manifiesto que derivados de rutenio(IV) análogos  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_3)]$  ( $\text{PR}_3 = \text{PTA}, \text{THPA}$  y fosfinas tipo “caja” relacionadas) eran capaces de promover de manera eficiente la hidratación selectiva de nitrilos en amidas en agua.<sup>18b</sup>

### 3.2.4. Síntesis de los complejos $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ .

Aunque mucho menos explorado que otros precursores de rutenio, el dímero de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16} = 2,7\text{-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo}$ ; **8**) muestra una reactividad muy similar a la de los populares dímeros de rutenio(II)  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-areno})_2]$ , y en presencia de ligandos apropiados que donen un par de electrones sufren, en condiciones de reacción generalmente suaves, la ruptura de los puentes cloruro para generar derivados mononucleares de tipo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{L})]$ .<sup>49</sup> De acuerdo con esto, el tratamiento de **8** con 2 equivalentes del óxido de fosfina secundaria  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  correspondiente **4a-b**, en diclorometano y a temperatura ambiente, condujo a la formación selectiva de los complejos mononucleares  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  ( $\text{R} = \text{Ph}$  (**9a**),  $\text{Me}$  (**9b**)) tras 48 horas de agitación a temperatura ambiente (véase el Esquema 3.19).



Esquema 3.19: Síntesis de los complejos mononucleares de Ru(IV)  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**9a-b**).

La necesidad de un tiempo de reacción tan largo es debida a que el equilibrio existente entre los óxidos de fosfina **4a-b** y sus tautómeros  $\text{R}_2\text{POH}$  (**4a'-b'**) se encuentra fuertemente

<sup>49</sup> Para revisiones acerca de la química de coordinación y las aplicaciones catalíticas del complejo dinuclear de Ru(IV) **8** y sus derivados, véanse: (a) V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 165-183; (b) C. Bruneau, M. Achard, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 525-536.

desplazado hacia la izquierda.<sup>28</sup> Los complejos **9a-b** se aislaron como sólidos amarillos estables al aire y a la humedad con buenos rendimientos (82-84%), no observándose, a diferencia de lo que ocurría con el precursor de rodio  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) (véase el Esquema 3.12), la formación de subproductos en los crudos de estas reacciones.

### 3.2.5. Caracterización de los complejos $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ .

Los nuevos complejos de rutenio(IV)  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (R = Ph (**9a**), Me (**9b**)) fueron caracterizados empleando las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales (análisis elemental, RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e IR), avalando los datos obtenidos la estructura propuesta para los mismos (véase la *Parte Experimental*). En particular, los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  confirmaron la coordinación de los ligandos fosfinito  $\text{PR}_2\text{OH}$  al centro metálico, al observarse un fuerte desapantallamiento de la señal del complejo con respecto a la del óxido de fosfina  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  libre correspondiente ( $\Delta\delta_p = 60\text{-}80$  ppm). Además, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de estos derivados mostraron la equivalencia de las dos unidades alílicas del fragmento 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo, lo que denota la presencia de un eje de simetría  $\text{C}_2$ , y confirma la coordinación ecuatorial de los ligandos  $\text{PR}_2\text{OH}$  al fragmento metálico “ $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})]$ ”.<sup>49</sup> En lo que respecta a sus espectros de IR, para ambos compuestos se observa la presencia de una banda de absorción característica a  $3035\text{ cm}^{-1}$  (**9a**) y  $3188\text{ cm}^{-1}$  (**9b**) correspondiente a la vibración de tensión de la función OH. Dicho grupo funcional solo pudo observarse mediante RMN de  $^1\text{H}$  en el caso del derivado **9a**, apareciendo en el espectro como una señal singlete a 7.75 ppm.

Por otro lado, la estructura molecular del complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**) pudo ser confirmada de manera inequívoca mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. El procedimiento experimental seguido para la obtención de cristales apropiados de este complejo, junto con los datos técnicos referentes a las características del cristal medido y la toma de datos, se encuentran recogidos en la *Parte Experimental* de este *Capítulo 3*. La estructura, de la que sólo comentaremos los aspectos más relevantes, se muestra en la Figura 3.12, mientras que los datos más significativos de ángulos y distancias de enlace se encuentran recogidos en la Tabla 3.7.

Considerando que los grupos alilo del fragmento 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo actúan como ligandos monodentados enlazados al metal a través de sus centros de masas ( $\text{C}^*$  y  $\text{C}^{**}$ , véase la Tabla 3.7), la geometría en torno al átomo de rutenio podría describirse como bipiramidal trigonal distorsionada. Los ligandos cloruro ocupan las posiciones axiales de la bipirámide ( $\text{Cl}(1)\text{-Ru}(1)\text{-Cl}(2) =$

172.41(2)°, mientras que la unidad octadienilo y el átomo de fósforo del ligando PPh<sub>2</sub>OH se sitúan en posiciones ecuatoriales. Los dos grupos alilo del fragmento orgánico C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> se encuentran enlazados al centro metálico a través de sus tres átomos de carbono (coordinación  $\eta^3$ ) con distancias de enlace Ru-C comprendidas en el intervalo 2.196(3)-2.286(2) Å. Estos valores, junto con los ángulos de enlace dentro de las unidades alílicas (C(1)-C(2)-C(4) y C(7)-C(8)-C(9) de 116.4(2)° y 117.2(2)°, respectivamente), son comparables a los descritos en la bibliografía para otros complejos similares de rutenio(IV) que contienen la unidad ( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>).<sup>50</sup> A modo de ejemplo, en la Tabla 3.7 se recogen los parámetros geométricos del complejo [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] (**10**).<sup>51</sup>

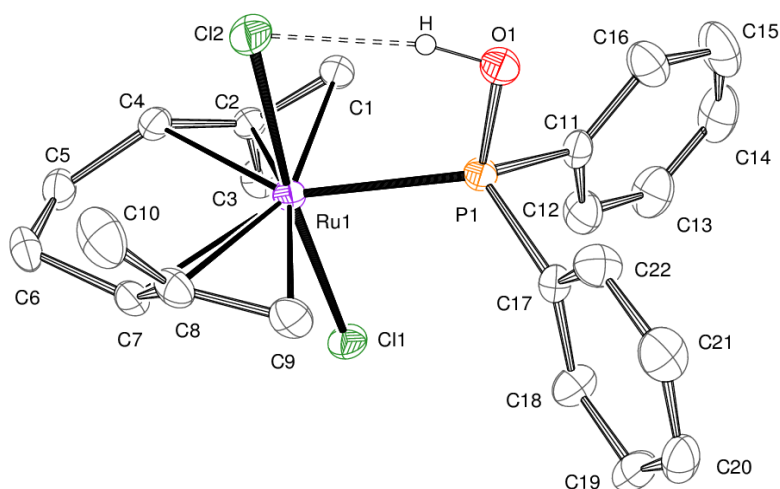


Figura 3.12: Vista tipo ORTEP de la estructura molecular del complejo [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PPh<sub>2</sub>OH)] (**9a**). Para mayor claridad se han omitido todos los átomos de hidrógeno, excepto el enlazado al átomo de oxígeno O(1). Los elipsoides térmicos están representados con una probabilidad del 30%.

El ligando fosforado PPh<sub>2</sub>OH se une al átomo de rutenio con una distancia Ru(1)-P(1) de 2.3784(7) Å, ligeramente inferior a la encontrada en [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PPh<sub>3</sub>)] (**10**), y superior a la

<sup>50</sup> Véanse, por ejemplo, las referencias 15g, 18b y: (a) V. Cadierno, P. Crochet, J. Díez, J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, S. García-Granda, M. A. Rodríguez, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3293-3307; (b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Díez, J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, S. García-Granda, J. Gimeno, M. A. Rodríguez, *Dalton Trans.* **2003**, 3240-3249; (c) C. Xu, S. A. Pullarkat, L. Y. Goh, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1537-1543; (d) R. K. Gupta, A. K. Singh, M. Yadav, P. Kumar, S. K. Singh, P. Li, Q. Xu, D. S. Pandey, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1924-1931; (e) J. Díez, J. Gimeno, I. Merino, E. Rubio, F. J. Suárez, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4868-4881; (f) L. Bellarosa, J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, G. Ujaque, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7749-7765.

<sup>51</sup> D. Wang, J. Unold, M. Bubrin, W. Frey, W. Kaim, M. R. Buchmeiser, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1808-1812.



descrita para el complejo de Ru(II) análogo  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L** en la Figura 3.2; Ru-P = 2.3078(1) Å).<sup>20b</sup> Por su parte, la distancia de enlace P(1)-O(1) (1.6040(18) Å) es prácticamente idéntica a la observada en el complejo **L** (1.613(3) Å).

Finalmente, indicar también que en la estructura del complejo **9a** se aprecia la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo OH y uno de los ligandos cloruro (véase la Figura 3.12). De acuerdo con la clasificación de Jeffrey, las distancias y ángulos del puente O(1)-H...Cl(2) (O(1)-H = 0.942 Å, H-Cl(2) = 2.000 Å, O(1)-Cl(2) = 2.917 Å y O(1)-H-Cl(2) = 163.89°) indican que dicho enlace de hidrógeno es de intensidad moderada.<sup>52</sup>

Tabla 3.7: Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados en los complejos  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**) y  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_3)]$  (**10**).

Distancias de enlace	Ángulos de enlace				
	<b>9a</b>	<b>10<sup>a</sup></b>			
Ru(1)-C(1)	2.225(2)	2.2012(15)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	172.41(2)	175.857(12)
Ru(1)-C(2)	2.272(2)	2.2823(15)	Cl(1)-Ru(1)-P(1)	86.48(2)	91.413(13)
Ru(1)-C(4)	2.279(2)	2.2838(14)	Cl(2)-Ru(1)-P(1)	86.11(2)	84.593(12)
Ru(1)-C(7)	2.286(2)	2.2666(14)	Cl(1)-Ru(1)-C*	95.53(2) <sup>b</sup>	92.34(-)
Ru(1)-C(8)	2.277(3)	2.2845(14)	Cl(1)-Ru(1)-C**	88.20(2) <sup>c</sup>	87.18(-)
Ru(1)-C(9)	2.196(3)	2.2436(15)	Cl(2)-Ru(1)-C*	88.92(2) <sup>b</sup>	88.36(-)
Ru(1)-Cl(1)	2.4178(6)	2.4206(40)	Cl(2)-Ru(1)-C**	93.51(2) <sup>c</sup>	95.45(-)
Ru(1)-Cl(2)	2.4540(6)	2.4193(30)	P(1)-Ru(1)-C*	113.33(2) <sup>b</sup>	114.96(-)
Ru(1)-P(1)	2.3784(7)	2.4231(40)	P(1)-Ru(1)-C**	115.56(2) <sup>c</sup>	113.98(-)
Ru(1)-C*	2.00648(19) <sup>b</sup>	2.004(-)	C*-Ru(1)-C**	131.11(1) <sup>b,c</sup>	131.05(-)
Ru(1)-C**	1.99960(18) <sup>c</sup>	2.011(-)	C(1)-C(2)-C(4)	116.4(2)	115.78(14)
P(1)-O(1)	1.6040(18)	-	C(7)-C(8)-C(9)	117.2(2)	116.46(13)
			Ru(1)-P(1)-O(1)	109.93(8)	-

<sup>a</sup> Datos tomados de la referencia 51. <sup>b</sup> C\* = centro de masa correspondiente a los átomos C(1), C(2) y C(4). <sup>c</sup> C\*\* = centro de masa correspondiente a los átomos C(7), C(8) y C(9).

### 3.2.6. Estudio de la hidratación catalítica de nitrilos promovida por los complejos $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ en agua.

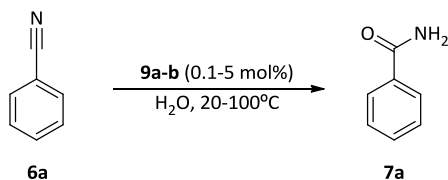
#### 3.2.6.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ en el proceso de hidratación de benzonitrilo en benzamida.

Al igual que hicimos con los complejos de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$  (**3a-m**), el potencial catalítico de los complejos de rutenio(IV) sintetizados  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**9a-b**) fue explorado inicialmente empleando como reacción modelo la hidratación del benzonitrilo (**6a**) para

<sup>52</sup> (a) G.A. Jeffrey, en *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press, Oxford, 1997; (b) T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 48-76.

generar benzamida (**7a**). Los resultados obtenidos en este estudio inicial se encuentran recogidos en la Tabla 3.8.

Tabla 3.8: Actividad catalítica de los complejos de rutenio(IV)  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**9a-b**) en la hidratación de benzonitrilo (**6a**) en benzamida (**7a**) empleando agua como disolvente.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Carga de cat. (mol%)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	TON <sup>c</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
1	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ ( <b>9a</b> )	5	100	0.25	> 99	20	80
2	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ ( <b>9a</b> )	1	100	2	98	98	49
3	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ ( <b>9b</b> )	1	100	1	> 99	100	100
4	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ ( <b>9a</b> )	1	60	24	88	88	3.7
5	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ ( <b>9b</b> )	1	60	3	> 99	100	33.3
6	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ ( <b>9b</b> )	1	20	72	> 99	100	1.4
7	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ ( <b>9b</b> )	0.2	60	24	> 99	500	20.8
8	$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ ( <b>9b</b> )	0.1	60	48	71 <sup>e</sup>	710	14.8

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 mmol de benzonitrilo (**6a**), el complejo de rutenio correspondiente (0.1-5 mol%; 0.001-0.05 mmol), 3 mL de agua, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, a la temperatura indicada (20-100°C), y en tubo sellado. <sup>b</sup> Determinada mediante CG. <sup>c</sup> Número de ciclo (mol producto/mol Ru). <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado tras el tiempo indicado en cada caso ((mol producto/mol Ru)/tiempo). <sup>e</sup> La reacción se queda bloqueada.

Así, hemos observado que un 5 mol% del complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**) es capaz de transformar en agua de manera cuantitativa el benzonitrilo en benzamida tras sólo 15 minutos de calentamiento a 100° C (entrada 1). Esto supone un valor de TOF de 80 h<sup>-1</sup>, superior al alcanzado con los complejos de Ru(II) bifuncionales **I**, **L**, **F** y **H** en las mismas condiciones de reacción (TOF = 10-26.7 h<sup>-1</sup>; véase la Tabla 3.5). La excelente actividad catalítica de  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**) nos animó a estudiar la reacción empleando cargas de catalizador menores. En este sentido, tal y como se recoge en la entrada 2 de la Tabla 3.8, empleando 1 mol% de **9a** la conversión es prácticamente cuantitativa (98% por CG) tras 2 horas de calentamiento (TOF = 49 h<sup>-1</sup>). El complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) resultó ser incluso más activo, al ser capaz de generar la benzamida (**7a**) deseada de forma cuantitativa en solo 1 hora empleando una carga de metal del 1 mol% (TOF = 100 h<sup>-1</sup>; entrada 3).

La mayoría de catalizadores para la hidratación de nitrilos en agua descritos hasta la fecha operan de forma eficiente a temperaturas  $\geq 100^\circ\text{C}$ , reduciéndose drásticamente su actividad al

disminuir la temperatura. En lo que respecta al complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**), hemos observado que, al llevar a cabo la reacción a 60°C con una carga del 1 mol%, su actividad disminuye significativamente, alcanzándose una conversión del 88% tras 24 h de reacción (TOF = 3.7 h<sup>-1</sup>; entrada 4). Sin embargo, para  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**), la pérdida de actividad no es tan marcada, y con él (1 mol%) pudo convertirse nuevamente **6a** en **7a** de forma cuantitativa tras 3 h de calentamiento a 60°C (TOF = 33.3 h<sup>-1</sup>; entrada 5). Este hecho pone de manifiesto la actividad catalítica superior del complejo con sustituyentes metilo **9b** frente el derivado más impedido estéricamente que contiene los grupos fenilo unidos al átomo de fósforo **9a**. Asimismo, es de destacar también que empleando 1 mol% de **9b** es posible transformar por completo el benzonitrilo (**6a**) en benzamida (**7a**) incluso a temperatura ambiente, si bien en este caso se requiere de un tiempo de reacción muy largo (72 h; entrada 6).

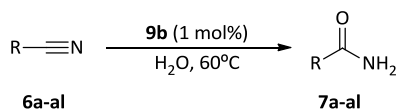
Antes de acometer un estudio sobre la generalidad y limitaciones de esta reacción, decimos explorar los límites de productividad del complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**), es decir qué valor máximo de TON (número de ciclo = moles de productos que pueden llegar a formarse con 1 mol de catalizador) podría alcanzarse con este derivado a 60°C. Para ello llevamos a cabo un par de experimentos con cargas más bajas del catalizador. Así, empleando un 0.2 mol% de **9b**, se alcanzó una conversión cuantitativa tras 24 h de reacción, lo que conduce a un valor de TON de 500 (entrada 7). Al disminuir la carga del catalizador al 0.1 mol%, la reacción se quedó bloqueada en una conversión del 71% (entrada 8), por lo que el valor máximo de TON que pudimos alcanzar con  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) fue de 710.

Tras este estudio inicial, nos gustaría resaltar nuevamente la alta actividad catalítica mostrada por el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**), con el que hemos podido alcanzar valores de TOF de 100 h<sup>-1</sup> a 100°C y de 33.3 h<sup>-1</sup> a 60°C (condiciones muy suaves para esta transformación catalítica), siendo éstas las mayores actividades descritas hasta la fecha para catalizadores homogéneos de rutenio activos en agua, a pH neutro, y a dichas temperaturas.

#### **3.2.6.2. Estudio de la generalidad del proceso de hidratación de nitrilos catalizado por el complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ (**9b**).**

Empleando el catalizador de rutenio(IV) más activo, *i.e.*  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**), llevamos a cabo un estudio de la generalidad del proceso. Los resultados obtenidos en la hidratación de una familia variada de nitrilos, en agua pura (disoluciones 0.33 M de nitrilo), a 60°C, y empleando una carga de catalizador del 1 mol%, se encuentran recogidos en la Tabla 3.9.

Tabla 3.9: Hidratación de los nitrilos **6a-al** en las amidas primarias **7a-al** catalizada por el complejo  $[RuCl_2(\eta^3-\eta^3-C_{10}H_{16})(PMe_2OH)]$  (**9b**) en agua.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato ( <b>6a-al</b> )	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rdto. <b>7a-al</b> (%) <sup>c</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
1	R = Ph ( <b>6a</b> )	3	> 99	89 ( <b>7a</b> )	33.3
2	R = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ( <b>6b</b> )	0.5	98	85 ( <b>7b</b> )	196
3	R = 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <b>6ad</b> )	7	98	80 ( <b>7ad</b> )	14
4	R = 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <b>6ae</b> )	2	> 99	74 ( <b>7ae</b> )	50
5	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br ( <b>6af</b> )	2	97	75 ( <b>7af</b> )	48.5
6	R = 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ( <b>6f</b> )	0.5	99	75 ( <b>7f</b> )	198
7	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COMe) ( <b>6ag</b> )	1	98	80 ( <b>7ag</b> )	98
8	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>6g</b> )	3	95	87 ( <b>7g</b> )	31.7
9	R = 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me ( <b>6ah</b> )	24	31	--- ( <b>7ah</b> )	1.3
10	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe ( <b>6ai</b> )	8	97	81 ( <b>7ai</b> )	12.1
11	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH ( <b>6aj</b> )	7	95	73 ( <b>7aj</b> )	13.6
12	R = 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ( <b>6ak</b> )	24	8	--- ( <b>7ak</b> )	0.3
13	R = 2-Piridil ( <b>6i</b> )	6	97	74 ( <b>7i</b> )	16.2
14	R = 3-Piridil ( <b>6j</b> )	0.5	98	84 ( <b>7j</b> )	196
15	R = 4-Piridil ( <b>6k</b> )	1	98	90 ( <b>7k</b> )	98
16	R = 2-Pirimidil ( <b>6l</b> )	48	93	69 ( <b>7l</b> )	1.9
17	R = Pirazil ( <b>6m</b> )	1	> 99	65 ( <b>7m</b> )	100
18	R = 2-Tienil ( <b>6n</b> )	0.5	99	71 ( <b>7n</b> )	198
19	R = 3-Tienil ( <b>6o</b> )	1	97	79 ( <b>7o</b> )	97
20	R = 5-Me-2-furil ( <b>6p</b> )	0.5	> 99	72 ( <b>7p</b> )	200
21	R = 3-Furil ( <b>6q</b> )	0.5	> 99	76 ( <b>7q</b> )	200
22 <sup>e</sup>	R = CH=CH <sub>2</sub> ( <b>6al</b> )	3	> 99	83 ( <b>7al</b> )	33.3
23	R = <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ( <b>6r</b> )	6	> 99	87 ( <b>7r</b> )	16.7
24 <sup>e</sup>	R = CH <sub>3</sub> ( <b>6s</b> )	6	97	65 ( <b>7s</b> )	16.2
25	R = CH <sub>2</sub> Cl ( <b>6t</b> )	0.25	> 99	80 ( <b>7t</b> )	400
26	R = CH <sub>2</sub> OPh ( <b>6v</b> )	0.083 (5 min)	99	92 ( <b>7v</b> )	1188

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Nitrilo (**6a-al**; 1 mmol), complejo **9b** (1 mol%; 0.01 mmol), en 3 mL de agua, a 60°C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Conversiones determinadas mediante CG. <sup>c</sup> Rendimiento a producto aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado tras el tiempo indicado en cada caso ((mol producto/mol Ru)/tiempo). <sup>e</sup> La reacción se ha llevado a cabo en D<sub>2</sub>O y la conversión se ha determinado mediante RMN de <sup>1</sup>H.

En líneas generales puede decirse que el complejo **9b** es un catalizador eficiente y versátil. Así, en lo que a nitrilos aromáticos se refiere, observamos que los sustratos que contienen grupos electrón-atractores se hidratan más rápido que el propio benzonitrilo (**6a**) (entradas 2-7 vs entrada 1), salvo en el caso de que la sustitución se sitúe en posición *orto* del anillo bencénico (entrada 3). Por el contrario, los grupos electrón-dadores ralentizan el proceso de hidratación (entradas 8-12 vs

entrada 1), observándose nuevamente el efecto perjudicial de la sustitución en posición *orto* del anillo aromático (entrada 9).

Nótese también que, a pesar de la alta tolerancia a grupos funcionales encontrada, el complejo **9b** no fue capaz de hidratar el 4-aminobenzonitrilo (**6ak**; entrada 12), debido posiblemente al fuerte carácter coordinante del grupo NH<sub>2</sub> que parece bloquear al catalizador. Independientemente de esto, las actividades catalíticas observadas en estas condiciones suaves de reacción (60°C) fueron por lo general altas (valores de TOF = 12.1-198 h<sup>-1</sup>) para la mayoría de sustratos aromáticos ensayados.

En lo que respecta a la hidratación de nitrilos heteroaromáticos, al contrario de lo que ocurría con el complejo de rodio(I) [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3h**), empleando [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (**9b**) la 2-cianopiridina (**6i**; entrada 13) se hidrata de manera mucho más lenta que la 3-cianopiridina (**6j**) y la 4-cianopiridina (**6k**) (entradas 14-15), alcanzándose en todos los casos conversiones superiores al 97% tras 0.5-6 h de reacción. Este comportamiento, más coherente con los datos descritos en la bibliografía para la hidratación de cianopiridinas con catalizadores metálicos homogéneos,<sup>44</sup> parece indicar que la picolinamida (**7i**) resultante de la hidratación de la cianopiridina (**6i**) es capaz de coordinarse al centro metálico de manera bidentada, reduciendo la actividad del catalizador. Los experimentos realizados empleando como sustratos la 2-cianopirimidina (**6l**) y la cianopiracina (**6m**) parecen avalar esta hipótesis. Así, mientras que con **6l** se requieren 48 h para alcanzar una conversión del 93% mediante CG (TOF = 1.9 h<sup>-1</sup>; entrada 16), la reacción con **6m** es cuantitativa tras tan sólo 1 h (TOF = 100 h<sup>-1</sup>; entrada 17). En el primer caso existe la posibilidad de formar el complejo quelato a través de ambos átomos de nitrógeno en posición *orto*, mientras que en el segundo sólo un átomo de nitrógeno estaría disponible en *orto* para generar una especie análoga.

A diferencia de los ejemplos anteriores, otros heterociclos como el tiofeno y el furano sustituidos con la función nitrilo en las posiciones 2 y 3 (entradas 18-21) no muestran grandes diferencias de reactividad. Todos ellos se convierten a las correspondientes amidas tras media o una hora de reacción, alcanzando valores de TOF que oscilan entre las 97 y las 200 h<sup>-1</sup>. Podemos concluir que la quelatación de los productos **7n** y **7p** no se produce, o en el caso de que se produzca, conduce a complejos muy poco estables que no impiden que la hidratación de los sustratos se produzca de manera eficaz. En su conjunto, los resultados obtenidos con todos estos nitrilos heteroaromáticos indican que, a diferencia de los observado con [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3h**), los

efectos resonantes que gobiernan las estructuras de estos derivados no juegan en este caso un papel clave en la reacción catalítica.

Por otro lado, una de las amidas primarias más empleadas en la industria es, sin duda alguna, la acrilamida (**7al**), un monómero ampliamente utilizado en la síntesis de polímeros de gran interés y aplicación.<sup>53</sup> Como puede observarse en la entrada 22 de la Tabla 3.9, este compuesto puede generarse de manera cuantitativa en agua por hidratación del acrilonitrilo (**6al**) con el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) (TOF = 33.3 h<sup>-1</sup>).

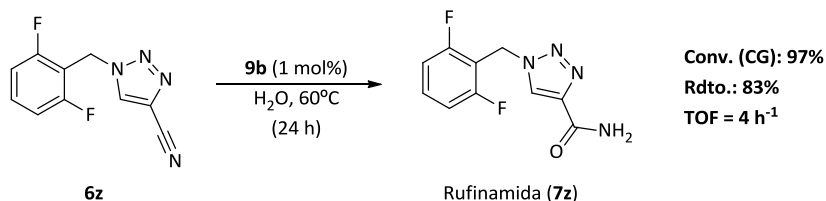
En cuanto a los nitrilos alifáticos, **9b** muestra un comportamiento similar al del complejo de rodio(I) **3h**. Así, el 1-heptanonitrilo (**6r**) y el acetonitrilo (**6s**) son hidratados tras 6 h de reacción (entradas 23 y 24, respectivamente), el cloroacetonitrilo (**6t**) requiere de media hora (entrada 25) y el fenoxiacetonitrilo (**6v**) de tan sólo 5 minutos, alcanzándose con este último un valor de TOF de 1188 h<sup>-1</sup> (entrada 26). Esta tendencia se entiende mediante el efecto electrónico inductivo generado por cada grupo funcional presente en posición  $\alpha$  con respecto a la unidad  $\text{C}\equiv\text{N}$  (véase la Figura 3.13).

	PhO-CH <sub>2</sub> -CN	>	Cl-CH <sub>2</sub> -CN	>	CH <sub>3</sub> -CN	≈	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CN
	<b>(6v)</b>		<b>(6t)</b>		<b>(6s)</b>		<b>(6r)</b>
TOF (h <sup>-1</sup> ):	1188		400		16.2		16.7

Figura 3.13: Reactividad de organonitrilos alifáticos  $\alpha$ -sustituidos en el proceso de hidratación promovido por el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**).

Los resultados hasta ahora comentados ponen de manifiesto una actividad muy superior del complejo de rutenio(IV)  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) en comparación con otros catalizadores homogéneos de rutenio previamente descritos en la literatura, que suelen operar con cargas de metal (5 mol%), y a temperaturas (100°C), más altas.<sup>12</sup> No obstante, al contrario de lo que ocurría con el complejo de rodio(I)  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**), hemos observado que el proceso de hidratación se ralentiza significativamente con aquellos sustratos que presentan heterociclos con átomos de nitrógeno en posición *orto*. No es de extrañar, por tanto, que la hidratación del 4-ciano-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6z**) empleando  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) requiera de un tiempo largo de reacción (24 h) para generar la rufinamida (**7z**) con buen rendimiento (véase el Esquema 3.20).

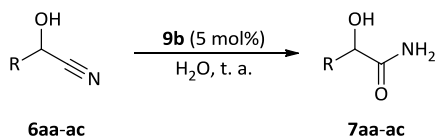
<sup>53</sup> Véase, por ejemplo: M. Friedman, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4504-4526 y referencias allí citadas.



Esquema 3.20: Hidratación catalítica de **6z** en agua para generar rufinamida (**7z**) empleando el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**).

Por último, tal y como se ha mencionado anteriormente, la hidratación selectiva de cianhidrinas para generar  $\alpha$ -hidroxiamidas constituye a día de hoy un reto debido a que la liberación de ácido cianhídrico en el medio causa el envenenamiento y la desactivación de los catalizadores. En este sentido, a día de hoy, sólo los complejos de rutenio(II)  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**J**)<sup>19c,f</sup> y  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**)<sup>20b</sup> han sido capaces de hidratar esta clase de nitrilos.

Tabla 3.10: Hidratación de las cianhidrinas **6aa-ac** catalizada por el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) en agua.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato ( <b>6aa-ac</b> )	Tiempo (h)	Conv.(%) <sup>b</sup>	Rdto. <b>7aa-ac</b> (%) <sup>b</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
1	R = Me ( <b>6aa</b> )	7 / 72	92 / > 99	85 ( <b>7aa</b> )	2.6 / 0.3
2	R = Et ( <b>6ab</b> )	72	> 99	89 ( <b>7ab</b> )	0.3
3 <sup>d</sup>	R = Ph ( <b>6ac</b> )	24	0	--- ( <b>7ac</b> )	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Cianhidrina (**6aa-ac**; 1 mmol), complejo **9b** (5 mol%; 0.05 mmol), en 3 mL de H<sub>2</sub>O, a temperatura ambiente, y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Conversiones determinadas mediante RMN de <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Rendimiento a producto aislado. <sup>d</sup> Los valores de la frecuencia de repetición (TOF) se han calculado tras el tiempo indicado en cada caso ((mol producto/mol Ru)/tiempo).

Tal y como se muestra en Tabla 3.10, el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) es activo en el proceso de hidratación de cianhidrinas alifáticas (entradas 1 y 2) a temperatura ambiente, condiciones suaves donde se minimiza la descomposición de los sustratos, si bien la reacción requiere de una carga del catalizador más alta (5 mol%) y un tiempo largo (72 h) para alcanzar su completitud. En estos casos no se observa pérdida de la coloración de la disolución, manteniéndose amarilla durante el transcurso del proceso. Concretamente, para el caso del lactonitrilo (**6aa**) observamos que tras 7 h de reacción la conversión alcanza ya el 92%, si bien se

requiere de 72 h para que la transformación catalítica se complete (entrada 1). Si comparamos esta reactividad con la descrita por Tyler, encontramos que para que el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**J**)<sup>19f</sup> convierta **6aa** en **7aa** de manera cuantitativa se necesitan 112 h, y que el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**L**)<sup>20b</sup> requiere de 17.5 h para alcanzar un 94% de conversión bajo idénticas condiciones experimentales.

Desgraciadamente, el sistema no es operativo con cianhidrinas aromáticas, como por ejemplo el mandelonitrilo (**6ac**, entrada 3), observándose una decoloración muy rápida de la disolución (señal del envenenamiento por cianuro del catalizador). Este diferente comportamiento podemos atribuirlo a que el equilibrio en esta clase de sustratos se encuentra mucho más desplazado hacia el aldehído aromático correspondiente y HCN.

### 3.2.6.3. Estudios acerca del reciclaje del complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ (**9b**).

A lo largo del estudio catalítico llevado a cabo con el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) observamos en muchos casos que, una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se mantiene homogénea a 60°C y que, tras enfriamiento de la misma a temperatura ambiente o a 0°C, la amida final precipita selectivamente como un sólido cristalino, permaneciendo el catalizador de rutenio **9b** totalmente disuelto en el agua. Éste es el caso, por ejemplo, de la reacción de hidratación del benzonitrilo (**6a**) para formar benzamida (**7a**) (véase la Figura 3.14).

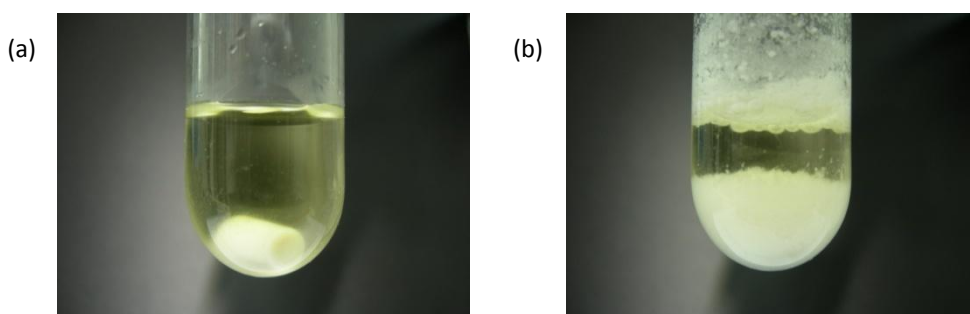


Figura 3.14: Imágenes tomadas para la reacción de hidratación del benzonitrilo (**6a**) catalizada por el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) bajo las condiciones de reacción recogidas en la Tabla 3.9: Una vez finalizada la reacción a 60°C (a), y tras precipitación selectiva de la benzamida (**7a**) resultante a temperatura ambiente (b).

Este hecho, nos animó a explorar la capacidad del catalizador  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) para ser reciclado por recuperación de la fase acuosa tras la cristalización de



la amida. Como reacción modelo escogimos la hidratación del pentafluorobenzonitrilo (**6b**), dado que es una reacción rápida en la que se alcanza prácticamente la completitud tras media hora de calentamiento (entrada 2 de la Tabla 3.9), lo que nos permitiría realizar varios ensayos consecutivos en un mismo día. Además, a 0°C, la pentafluorobenzamida (**7b**) formada precipita en el medio de reacción de manera prácticamente cuantitativa, pudiendo ser separada de la fase acuosa por simple decantación. En la Figura 3.15 se muestra la conversión de **6b** en **7b**, determinada mediante CG tras 30 minutos de reacción, en varios ciclos de reciclaje consecutivos (los detalles acerca del procedimiento están recogidos en la *Parte Experimental*). Así, observamos que el complejo mantiene su actividad catalítica durante al menos 6 ciclos (valor de TON acumulado en torno a 600), si bien a partir del séptimo dicha actividad comienza a disminuir progresivamente.

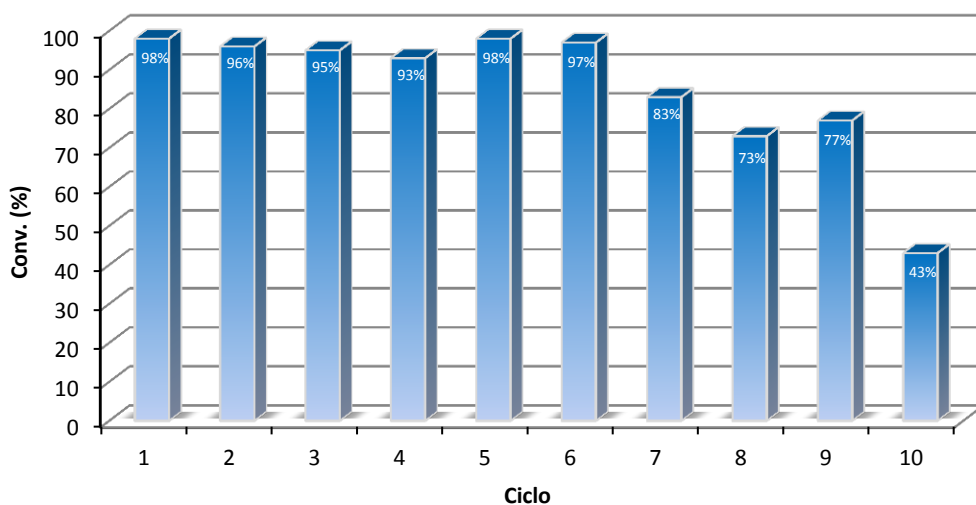


Figura 3.19: Reciclaje del complejo  $[RuCl_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-}C_{10}H_{16})(PMe_2OH)]$  (**9b**) en la reacción de hidratación de pentafluorobenzonitrilo (**6b**). Condiciones de reacción: 1 mmol **6b**, 1 mol% **9b**, 3 mL de agua destilada, a 60°C, y bajo atmósfera de  $N_2$ .

### 3.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en el *Capítulo 3*, y en relación a los objetivos que nos habíamos marcado, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- (i) La ruptura del dímero de rodio(I)  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) con diferentes ligandos fosfina potencialmente cooperativos nos ha permitido preparar una familia variada de complejos mononucleares de rodio(I), con fórmula general  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)_3]$  (**3a-m**), que han sido ensayados como catalizadores potenciales para la hidratación selectiva de nitrilos en amidas. Los derivados que contienen aminofosfinas  $\text{P}(\text{NR}_2)_3$  en su estructura han demostrado ser más activos que el resto.
- (ii) En particular, el derivado  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) ha resultado ser el catalizador más eficiente. Dicho complejo ha sido capaz de hidratar una amplia variedad de organonitrilos, mostrando una destacable sensibilidad hacia la naturaleza electrónica de los sustratos y una alta reactividad frente a nitrilos heteroaromáticos y heteroalifáticos, especialmente los  $\alpha$ -sustituídos. El comportamiento catalítico de este complejo difiere de manera significativa del mostrado con otros catalizadores homogéneos descritos en la bibliografía, que en general presentan una reactividad menor frente a sustratos heteroaromáticos vs aromáticos. El derivado  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) representa el primer catalizador de rodio para la hidratación de nitrilos en agua bajo condiciones de pH neutro.
- (iii) Empleando  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**) como catalizador, hemos desarrollado un proceso de síntesis eficiente para la rufinamida (**7z**), un fármaco antiepiléptico, por hidratación del 4-ciano-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6z**). Aunque la actividad de **3h** es en general menor que la de otros catalizadores de rutenio con fosfinas cooperativas descritos en la bibliografía, para esta transformación en particular el complejo **3h** resultó ser el más efectivo.
- (iv) Por otro lado, se han preparado y caracterizado los primeros complejos de rutenio(IV) con ligandos fosfinito, *i.e.*  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**9a-b**), por reacción de la

especie dímica  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**8**) con los óxidos de fosfina secundaria  $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  correspondientes.

- (v) Los complejos  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$  (**9a-b**) son catalizadores activos en la hidratación de nitrilos en agua, mostrando el derivado  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) una alta actividad (valores de TOF de hasta  $1188 \text{ h}^{-1}$ ) y generalidad en condiciones de reacción suaves ( $60^\circ\text{C}$ ) y con bajas cargas de metal. En nuestro conocimiento, el complejo **9b** es el catalizador homogéneo de rutenio más activo descrito hasta la fecha en agua.
- (vi) Además, el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$  (**9b**) representa uno de los pocos ejemplos conocidos hasta la fecha de un catalizador activo en la hidratación de cianhidrinas, pudiendo también ser fácilmente reciclado.

Finalmente, indicar que una parte de los resultados descritos en este *Capítulo 3* (los que conciernen a los catalizadores de rodio) han sido objeto de una publicación,<sup>54</sup> encontrándose el resto en fase de redacción.

---

<sup>54</sup> E. Tomás-Mendivil, R. García-Álvarez, C. Vidal, P. Crochet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1901-1910.

## 3.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en el *Capítulo 3* se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno empleando disolventes secos, líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. En el caso de las reacciones de catálisis, salvo que se diga lo contrario, éstas se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno y empleando técnicas de tubo sellado (con cierre de teflón).

Los disolventes orgánicos empleados en síntesis han sido destilados bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando hidruro cálcico (diclorometano) y sodio (THF; se utiliza benzofenona como indicador) como agentes deshidratantes. En el caso del éter dietílico y el n-hexano, éstos se han secado y desoxigenado mediante el sistema Pure-Solv 400 de Scharlab.

Todos los reactivos han sido adquiridos de fuentes comerciales y usados sin posterior purificación a excepción de los ligandos fosfina PPh<sub>2</sub>py (**2b**),<sup>55</sup> PPh<sub>2</sub>(py-4-NMe<sub>2</sub>) (**2c**),<sup>56</sup> PPh<sub>2</sub>(py-6-*terc*-amil) (**2d**),<sup>57</sup> PTA (**2e**),<sup>58</sup> DAPTA (**2f**),<sup>59</sup> PPh<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>) (**2g**),<sup>60</sup> P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub> (**2j**),<sup>61</sup> P(*N*-pirrolil)<sub>3</sub> (**2k**),<sup>61</sup> THPA (**2l**)<sup>62</sup> y THDP (**2m**),<sup>63</sup> los óxidos de fosfina secundarios Ph<sub>2</sub>P(O)H (**4a**)<sup>64</sup> y Me<sub>2</sub>P(O)H (**4b**),<sup>65</sup> los complejos de Rh(I) [{Rh(μ-Cl)(COD)}<sub>2</sub>] (**1**),<sup>66</sup> [RhCl(COD)(PPh<sub>3</sub>)] (**3a**),<sup>29</sup> [RhCl(COD)(PPh<sub>2</sub>py)] (**3b**),<sup>30</sup> [RhCl(COD)(THPA)] (**3l**)<sup>31</sup> y [{RhCl(COD)}<sub>2</sub>(μ-THDP)] (**3m**),<sup>27</sup> los organonitrilos 4-cianofenoxiacetonitrilo (**6y**)<sup>67</sup> y 4-ciano-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6z**),<sup>68</sup> [RuCl(μ-Cl)(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)}<sub>2</sub>] (**8**)<sup>69</sup>, y los complejos de Ru(II) [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>Me<sub>6</sub>){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**l**),<sup>19b</sup> [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)(L)] (L = PMe<sub>2</sub>OH (**L**),<sup>20b</sup> trihidrocloruro de la tris(5-(2-aminotiazolil))fosfina (**F**)<sup>17</sup>) y de Ru(IV)

<sup>55</sup> G. R. Newkome, D. C. Hager, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 947-949.

<sup>56</sup> D. Cuperly, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238-241.

<sup>57</sup> L. Hintermann, L. Xiao, A. Labonne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8246-8250.

<sup>58</sup> D. J. Daigle, *Inorg. Synth.* **1998**, *32*, 40-45.

<sup>59</sup> D. J. Darenbourg, C. G. Ortiz, J. W. Kamplain, *Organometallics* **2004**, *23*, 1747-1754.

<sup>60</sup> H. Schumann, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *299*, 169-178.

<sup>61</sup> K. G. Moloy, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7696-7710.

<sup>62</sup> (a) J.-P. Majoral, R. Kraemer, J. Navech, F. Mathis, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1481-1484; (b) J. Jaud, M. Benhammou, J.-P. Majoral, J. Navech, *Z. Kristallogr.* **1982**, *160*, 69-79; (c) M. Zablocka, C. Duhayon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2687-2690.

<sup>63</sup> (a) D. S. Payne, H. Nöth, G. Henniger, *Chem. Commun.* **1965**, 327-329; (b) R. Goetze, H. Nöth, D. S. Payne, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2637-2653; (c) H. Nöth, R. Ullmann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1019-1027.

<sup>64</sup> A. Camp, C. P. Healy, I. D. Jenkins, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1323-1327.

<sup>65</sup> H. R. Hays, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3690-3694.

<sup>66</sup> (a) G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218-220; (b) G. Giordano, R. H. Crabtree, *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 88-90.

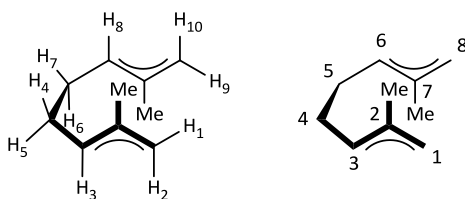
<sup>67</sup> R. J. Broersma Jr., G. A. Spittka, *US Pat. Appl.* US 4343808, **1982**.

<sup>68</sup> R. Portmann, *PCT Int. Appl.* WO 98/02423, **1998**.

<sup>69</sup> A. Salzer, A. Bauer, S. Geyser, F. Podewils, G. C. Turpin, R. D. Ernst, *Inorg. Synth.* **2004**, *34*, 59-65.

$[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{THPA})]$  (**H**),<sup>18b</sup> que han sido preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía.

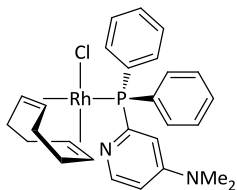
Las cromatografías *flash* se han realizado utilizando gel de sílice 60 (230-400 mesh) de la casa comercial Merck. Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT. Las medidas de cromatografía de gases (CG) se han llevado a cabo en un aparato Hewlett-Packard HP6890 acoplado a un detector de ionización de llama (FID), y utilizando una columna Supelco Beta-Dex 120. Las medidas de análisis elemental (AE) han sido proporcionadas por el Servicio Analítico del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ-CSIC, Sevilla), y llevadas a cabo en un microanalizador Leco-CHNS. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han registrado a 25°C en un espectrómetro "BRUKER AV300" a 300.1 MHz (<sup>1</sup>H), 75.47 MHz (<sup>13</sup>C), 121.5 MHz (<sup>31</sup>P) o 282.4 MHz (<sup>19</sup>F) utilizando la señal de disolvente como ajuste interno (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C), una disolución acuosa de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% como estándar para <sup>31</sup>P o CFC<sub>3</sub> para <sup>19</sup>F. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm). También se han realizado experimentos DEPT para todos los complejos organometálicos descritos. La notación empleada para los protones y carbonos del esqueleto 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo es la siguiente:



#### 3.4.1. Síntesis y caracterización de los complejos de Rh(I) $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{PR}_3)]$ (**3c-k**).

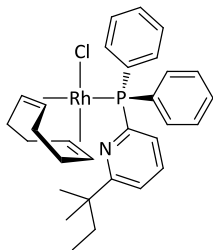
Sobre una disolución del dímero de Rh(I)  $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$  (**1**) (0.197 g, 0.400 mmol) en 20 mL de THF se añade la correspondiente fosfina **2c-k** (0.820 mmol) y la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina a vacío, generando la precipitación de un sólido amarillo (en el caso del complejo **3i** es un aceite), que se lava con una mezcla de *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O (1:1 v/v; 2 x 15 mL) y se seca a vacío.

[RhCl(COD){PPh<sub>2</sub>(py-4-NMe<sub>2</sub>)}] (**3c**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 80% (0.353 g). IR (KBr):  $\nu = 3051$  (d), 2921 (m), 2824 (d), 1589 (m), 1536 (d), 1480 (d), 1435 (f), 1376 (m), 1266 (d), 1187 (m), 1027 (d), 985 (f), 829 (d), 746 (d), 698 (m), 554 (d), 533 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 30.9$  (d,  $^1J_{\text{RhP}} = 149.6$  Hz) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 2.04$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.44 (sa, 2H, =CH), 5.36 (sa, 2H, =CH), 6.48 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.43 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.84 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.27 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.3$  (sa,  $\text{CH}_2$ ), 31.0 (sa,  $\text{CH}_2$ ), 38.8 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 68.0 (d,  $^1J_{\text{RhC}} = 13.9$  Hz, =CH), 106.1 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 107.4 (sa, =CH), 116.5 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 32.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.9 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 51.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 11.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 149.5 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 15.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 153.5 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 15.1$  Hz,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 156.2 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 61.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 58.79; H, 5.57; N, 5.20 (calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{ClPRh}$ : C, 58.65; H, 5.65; N, 5.07).

[RhCl(COD){PPh<sub>2</sub>(py-6-*terc*-amil)}] (**3d**):

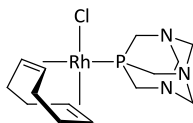


Sólido amarillo. Rendimiento: 85% (0.394 g). IR (KBr):  $\nu = 3053$  (d), 2961 (m), 2878 (m), 2830 (d), 1575 (m), 1557 (f), 1480 (m), 1434 (f), 1387 (m), 1333 (d), 1310 (d), 1185 (d), 1169 (d), 1093 (f), 1028 (d), 992 (m), 960 (d), 858 (d), 807 (m), 742 (f), 700 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 29.4$  (d,  $^1J_{\text{RhP}} = 151.8$  Hz) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.62$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.71 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.00 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 (sa, 2H, =CH), 5.59 (sa, 2H, =CH), 7.24-7.78 (m, 13H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.1$  (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.3 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 33.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 35.7 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.2 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 70.5 (d,  $^1J_{\text{RhC}} = 13.6$  Hz, =CH), 104.9 (dd,  $^1J_{\text{RhC}} = 12.1$  Hz,  $^2J_{\text{PC}} = 7.5$  Hz, =CH), 120.1 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.7 (d,  $^2J_{\text{PC}}$

### 3.4. Parte Experimental

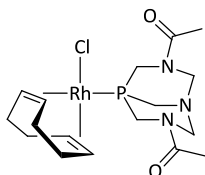
= 9.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 128.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 26.5 Hz, CH<sub>arom</sub>), 130.0 (s, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 43.0 Hz, C<sub>arom</sub>), 132.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.7 Hz, CH<sub>arom</sub>), 135.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.8 Hz, CH<sub>arom</sub>), 155.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 62.6 Hz, C<sub>arom</sub>), 167.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C<sub>arom</sub>) ppm. Anal. Elem. (%): C, 61.92; H, 6.40; N, 2.61 (calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>CINPRh: C, 62.13; H, 6.26; N, 2.42).

#### [RhCl(COD)(PTA)] (3e):



Sólido amarillo. Rendimiento: 90% (0.290 g). IR (KBr):  $\nu$  = 2995 (d), 2938 (m), 2874 (d), 1470 (d), 1418 (m), 1334 (d), 1290 (m), 1278 (f), 1241 (f), 1157 (m), 1055 (m), 1015 (m), 971 (f), 947 (f), 898 (m), 867 (d), 801 (m), 743 (m), 502 (f), 481 (m) cm<sup>-1</sup>. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -52.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhP</sub> = 149.4 Hz) ppm. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (sa, 2H, =CH), 4.17 (s, 6H, PCH<sub>2</sub>N o NCH<sub>2</sub>N), 4.49 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>N o NCH<sub>2</sub>N), 5.40 (sa, 2H, =CH) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.2 (s, CH<sub>2</sub>), 33.4 (s, CH<sub>2</sub>), 50.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 11.1 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 67.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhC</sub> = 14.1 Hz, =CH), 73.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>N), 107.3 (sa, =CH) ppm. Anal. Elem. (%): C, 41.78; H, 5.90; N, 10.65 (calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>CIPRh: C, 41.65; H, 5.99; N, 10.41).

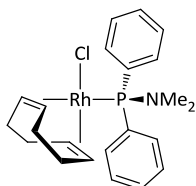
#### [RhCl(COD)(DAPTA)] (3f):



Sólido amarillo. Rendimiento: 83% (0.315 g). IR (KBr):  $\nu$  = 3004 (d), 2938 (d), 2879 (m), 2830 (d), 1636 (mf), 1465 (m), 1409 (f), 1350 (m), 1302 (d), 1236 (m), 1207 (m), 1121 (d), 1100 (m), 1048 (f), 995 (f), 958 (d), 892 (f), 871 (d), 797 (m), 705 (d), 629 (d), 565 (m), 497 (d), 469 (d) cm<sup>-1</sup>. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -29.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>RhP</sub> = 153.1 Hz) ppm. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 19.5 Hz, 1H, PCH<sub>2</sub>N), 3.75 (sa, 2H, =CH), 3.78-4.55 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>N y NCH<sub>2</sub>N), 4.92 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>N), 5.36 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 19.5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>N), 5.50 (sa, 2H, =CH), 5.76 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>N) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.3 (s, CH<sub>3</sub>), 21.6 (s, CH<sub>3</sub>), 28.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>RhC</sub> = 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 33.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>RhC</sub> = 9.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 36.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 17.2 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 42.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 15.2 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 47.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 20.9 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 62.0 (d,

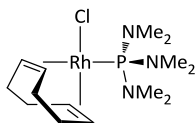
$^2J_{PC} = 3.8$  Hz,  $NCH_2N$ ), 67.3 (d,  $^2J_{PC} = 4.5$  Hz,  $NCH_2N$ ), 68.4 (dd,  $^1J_{RhC} = 11.3$  Hz,  $^2J_{PC} = 6.0$  Hz, =CH), 108.5 (sa, =CH), 169.5 (s, C=O), 170.0 (s, C=O) ppm. Anal. Elem. (%): C, 43.09; H, 6.10; N, 8.61 (calculado para  $C_{17}H_{28}N_3O_2ClPRh$ : C, 42.92; H, 5.93; N, 8.83).

$[RhCl(COD)\{PPh_2(NMe_2)\}]$  (**3g**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 87% (0.305 g). IR (KBr):  $\nu = 3060$  (d), 2994 (d), 2942 (m), 2867 (m), 2839 (m), 2796 (m), 1480 (d), 1432 (f), 1334 (d), 1279 (m), 1195 (f), 1097 (mf), 1070 (m), 985 (mf), 862 (m), 816 (d), 747 (d), 697 (mf), 671 (f), 545 (f), 502 (f), 466 (m)  $cm^{-1}$ .  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN (121.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 79.0$  (d,  $^1J_{RhP} = 159.7$  Hz) ppm.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.98$  (m, 4H,  $CH_2$ ), 2.37 (m, 4H,  $CH_2$ ), 3.05 (sa, 2H, =CH), 3.06 (d,  $^3J_{PH} = 9.3$  Hz, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 5.53 (sa, 2H, =CH), 7.43 (m, 6H,  $CH_{arom}$ ), 7.65 (m, 4H,  $CH_{arom}$ ) ppm.  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 28.7$  (s,  $CH_2$ ), 33.1 (s,  $CH_2$ ), 43.3 (d,  $^2J_{PC} = 6.2$  Hz,  $PN(CH_3)_2$ ), 70.0 (d,  $^1J_{RhC} = 14.0$  Hz, =CH), 105.9 (dd,  $^1J_{RhC} = 12.8$  Hz,  $^2J_{PC} = 6.7$  Hz, =CH), 127.9 (d,  $^2J_{PC} = 9.6$  Hz,  $CH_{arom}$ ), 129.9 (s,  $CH_{arom}$ ), 132.8 (d,  $^3J_{PC} = 11.5$  Hz,  $CH_{arom}$ ), 133.3 (d,  $^1J_{PC} = 44.2$  Hz,  $C_{arom}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 55.42; H, 6.19; N, 2.89 (calculado para  $C_{22}H_{28}ClNPRh$ : C, 55.54; H, 5.93; N, 2.94).

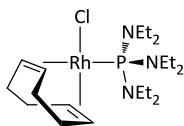
$[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$  (**3h**):<sup>32</sup>



Sólido amarillo. Rendimiento: 87% (0.285 g). IR (KBr):  $\nu = 2996$  (d), 2879 (m), 2791 (d), 1480 (d), 1457 (m), 1425 (d), 1279 (m), 1196 (f), 1066 (m), 986 (f), 961 (f), 757 (d), 710 (m), 660 (f), 514 (m), 486 (m)  $cm^{-1}$ .  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN (121.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 109.3$  (d,  $^1J_{RhP} = 194.4$  Hz) ppm.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.97$  (m, 4H,  $CH_2$ ), 2.34 (m, 4H,  $CH_2$ ), 2.77 (d,  $^3J_{PH} = 8.1$  Hz, 18H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.81 (sa, 2H, =CH), 5.37 (sa, 2H, =CH) ppm.  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 28.3$  (d,  $^2J_{RhC} = 1.7$  Hz,  $CH_2$ ), 33.5 (d,  $^2J_{RhC} = 3.2$  Hz,  $CH_2$ ), 39.5 (d,  $^2J_{PC} = 8.1$  Hz,  $N(CH_3)_2$ ), 65.2 (d,  $^1J_{RhC} = 13.9$  Hz, =CH), 106.0 (dd,  $^1J_{RhC} = 15.1$  Hz,  $^2J_{PC} = 6.0$  Hz, =CH) ppm. Anal. Elem. (%): C, 41.19; H, 7.25; N, 10.41 (calculado para  $C_{14}H_{30}N_3ClPRh$ : C, 41.04; H, 7.38; N, 10.26).

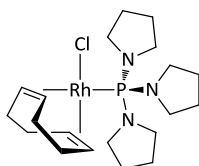


[RhCl(COD){P(NEt<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3i**):



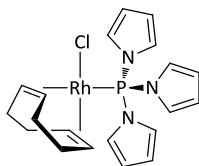
Aceite amarillo. Rendimiento: 84% (0.332 g). IR (KBr):  $\nu = 3197$  (d), 2966 (f), 2931 (f), 2868 (f), 2830 (m), 1456 (m), 1378 (f), 1334 (m), 1294 (d), 1181 (f), 1101 (m), 1076 (d), 1053 (d), 1013 (f), 931 (f), 869 (d), 855 (d), 797 (m), 650 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 113.0$  (d,  $^1J_{\text{RhP}} = 196.3$  Hz) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 1.16$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 18H, CH<sub>3</sub>), 1.89 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (dq,  $^3J_{\text{PH}} = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 12H, NCH<sub>2</sub>), 3.83 (sa, 2H, =CH), 5.85 (sa, 2H, =CH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 14.7$  (s, CH<sub>3</sub>), 28.5 (s, CH<sub>2</sub>), 33.6 (s, CH<sub>2</sub>), 41.8 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 8.8$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 65.5 (d,  $^1J_{\text{RHC}} = 14.1$  Hz, =CH), 104.4 (dd,  $^1J_{\text{RHC}} = 16.0$  Hz,  $^2J_{\text{PC}} = 6.2$  Hz, =CH) ppm. Anal. Elem. (%): C, 48.91; H, 8.70; N, 8.69 (calculado para C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>ClPRh: C, 48.64; H, 8.57; N, 8.51).

[RhCl(COD){P(*N*-pirrolidinil)<sub>3</sub>}] (**3j**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 93% (0.363 g). IR (KBr):  $\nu = 3185$  (d), 2931 (f), 2859 (f), 2826 (f), 1457 (d), 1340 (d), 1194 (m), 1124 (f), 1067 (mf), 1001 (mf), 954 (m), 910 (d), 868 (d), 813 (d), 756 (m), 668 (d), 562 (f), 537 (m), 520 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 90.3$  (d,  $^1J_{\text{RhP}} = 192.5$  Hz) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 1.68$  (m, 12H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (m, 12H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.96 (sa, 2H, =CH), 5.88 (sa, 2H, =CH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 26.3$  (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6.0$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.4 (s, CH<sub>2</sub>), 33.8 (s, CH<sub>2</sub>), 48.5 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6.3$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64.6 (d,  $^1J_{\text{RHC}} = 14.2$  Hz, =CH), 106.1 (dd,  $^1J_{\text{RHC}} = 15.9$  Hz,  $^2J_{\text{PC}} = 5.9$  Hz, =CH) ppm. Anal. Elem. (%): C, 49.48; H, 7.44; N, 8.33 (calculado para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>ClPRh: C, 49.24; H, 7.44; N, 8.61).

[RhCl(COD){P(*N*-pirrolil)<sub>3</sub>}] (**3k**):



Sólido amarillo. Rendimiento: 94% (0.357 g). IR (KBr):  $\nu = 3129$  (d), 3089 (d), 3028 (d), 2946 (d), 2867 (d), 2824 (d), 1454 (f), 1426 (d), 1336 (d), 1288 (m), 1238 (m), 1101 (mf), 1087 (f), 1063 (mf), 1051 (mf), 1040 (mf), 977 (m), 932 (d), 867 (m), 815 (d), 784 (d), 756 (f), 734 (mf), 716 (m), 632 (m), 615 (f), 574 (m), 540 (f), 523 (f), 478 (d)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 90.3$  (d,  $^1J_{\text{RHP}} = 231.9$  Hz) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.20$  (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (sa, 2H, =CH), 5.99 (sa, 2H, =CH), 6.37 (m, 6H, NCHCH), 7.10 (m, 6H, NCHCH) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 28.5$  (s,  $\text{CH}_2$ ), 33.1 (s,  $\text{CH}_2$ ), 73.8 (d,  $^1J_{\text{RHC}} = 13.0$  Hz, =CH), 113.0 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 7.4$  Hz, NCHCH), 114.9 (dd,  $^1J_{\text{RHC}} = 15.1$  Hz,  $^2J_{\text{PC}} = 5.6$  Hz, =CH), 124.8 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 8.5$  Hz, NCHCH) ppm. Anal. Elem. (%): C, 50.30; H, 5.33; N, 8.84 (calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClPRh}$ : C, 50.49; H, 5.08; N, 8.83).

### 3.4.2. Cálculos teóricos.

#### 3.4.2.1. Optimización de las estructuras de los complejos de rodio(I) 3h-m.

Los cálculos teóricos se han llevado a cabo empleando el programa Gaussian09.<sup>70</sup> Las optimizaciones geométricas se han realizado a través de la teoría del funcional de la densidad (DFT) híbrida B3LYP. Para el átomo de rodio, junto con sus bases asociadas, se ha utilizado la base de cálculo LANL2DZ con potencial de núcleo efectivo aumentada por una base de polarización de los orbitales f. Para los átomos no metálicos, C, N, P, Cl y H, se ha empleado la base 6-31G\*. Para determinar si las geometrías optimizadas eran un mínimo en la superficie de energía potencial, se han realizado los cálculos analíticos de frecuencia IR. Las imágenes de los mapas del potencial electrostático para los complejos  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolidinil})_3\}]$  (**3j**) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{N-pirrolil})_3\}]$  (**3k**) se han generado mediante el programa GABEDIT.

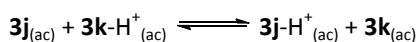
<sup>70</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A., Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, J. D. Fox, *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.

### 3.4.2.2. Basicidad relativa de los átomos de nitrógeno de los fragmentos pirrolidina/pirrol en los complejos $[RhCl(COD)\{P(N\text{-pirrolidinil})_3\}]$ (**3j**) y $[RhCl(COD)\{P(N\text{-pirrolil})_3\}]$ (**3k**).

Se han calculado las geometrías y energías electrónicas de las parejas **3j/3j-H<sup>+</sup>** y **3k/3k-H<sup>+</sup>** en disolución acuosa. Las estructuras iniciales de los complejos protonados se han creado partiendo de las de los precursores **3j** y **3k** neutros ya optimizadas y tras incorporárseles los protones a los átomos de nitrógeno que presentaban el potencial electrostático más negativo en cada caso. Para tener en cuenta el efecto del disolvente se ha empleado el modelo SMD<sup>71</sup> que se incluye en el programa Gaussian09. Así, las optimizaciones geométricas se han llevado a cabo mediante el programa Gaussian09<sup>70</sup> empleando la base SMD-B3LYP/6-31G\*(LANL2DZ para Rh). Se han realizado los cálculos analíticos de frecuencia para determinar si las geometrías optimizadas eran un mínimo en la superficie de energía potencial y para obtener las correcciones de la energía libre térmica ( $G^{\text{therm}}$ ). Con el objetivo de mejorar la calidad del cálculo de la energía, se ha empleado el funcional DFT M06 sobre la geometría ya optimizada aplicando la base SMD-M06/6-31+G\*\*(LANL2DZ para Rh). El valor de energía correspondiente a las interacciones de dispersión ( $E^{\text{disp}}$ ) se ha calculado siguiendo el método de Grimme y col.,<sup>72</sup> para finalmente incorporarlo a la fórmula global que determina la energía libre de cada especie:

$$G_{sol} = E_{\text{SMD-M06}} + G^{\text{therm}}_{\text{SMD-B3LYP}} + E^{\text{disp}}_{\text{DFT-m06}}$$

Una vez hecho esto se ha calculado el valor de  $\Delta G$  para el siguiente equilibrio:



$$\Delta G = G_{sol}(\mathbf{3j-H}^+ + \mathbf{3k}) - G_{sol}(\mathbf{3j} + \mathbf{3k-H}^+) = -37.12 \text{ Kcal/mol}$$

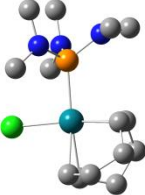
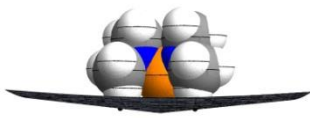
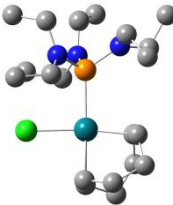
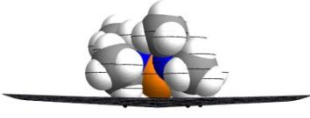
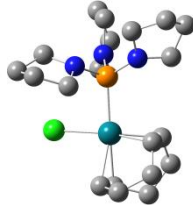
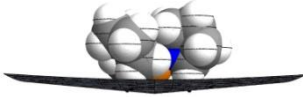
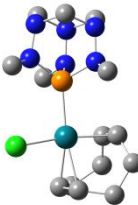

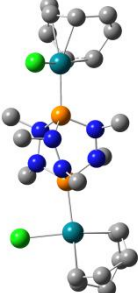
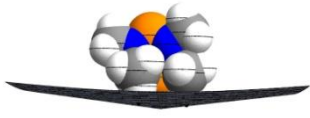
### 3.4.2.3. Cálculo de los ángulos cónicos de las fosfinas presentes en los complejos.

Una vez optimizadas las estructuras de los complejos de rodio(I) **3h-m** mediante cálculos DFT, y siguiendo las pautas marcadas por el procedimiento descrito por Allen y colaboradores,<sup>41</sup> se generan los correspondientes archivos que contienen las coordenadas xyz del átomo de rodio junto con los átomos presentes en el ligando fosfina (en el caso del complejo dinuclear **3m**, tan sólo se

<sup>71</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

<sup>72</sup> S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104-154119.

Tabla 3.12: Ángulos cónicos calculados para las fosfinas presentes en los complejo de rodio(I)  $[RhCl(COD)(PR_3)]$  (**3h-m**).

$[RhCl(COD)(PR_3)]$	Estructura optimizada mediante cálculos DFT	Imagen del cono generada mediante el software Mathematica 8.0®	Ángulo cónico (°)
$[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$ ( <b>3h</b> )			167.9
$[RhCl(COD)\{P(NEt_2)_3\}]$ ( <b>3i</b> )			174.0
$[RhCl(COD)\{P(N\text{-pirrolidinil})_3\}]$ ( <b>3j</b> )			169.8
$[RhCl(COD)(THPA)]$ ( <b>3l</b> )			165.0
$[\{RhCl(COD)\}_2(\mu\text{-THDP})]$ ( <b>3m</b> ) <sup>a</sup>			165.9

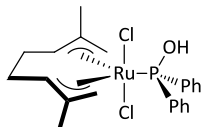
<sup>a</sup> Los cálculos DFT se han realizado para todo el complejo dinuclear **3m** y para el cálculo del ángulo cónico tan sólo se precisa de las coordenadas xyz de uno de los átomos de rodio junto con las coordenadas del ligando.

han tomado las coordenadas de uno de los átomos de rodio junto con el ligando THPA (**2m** coordinado). Estos datos se copian en el documento ComplexDataBase1.txt de libre acceso en las direcciones [www.psicode.org](http://www.psicode.org) y/o [www.ccqc.uga.edu](http://www.ccqc.uga.edu) junto con todo el paquete de programas denominado FindConeAngle. Para calcular el ángulo cónico y visualizar la solución, se ejecuta el archivo ConeAngleDriver.nb a través del software Mathematica<sup>73</sup> y se procede al cálculo. Los radios van der Waals son los siguientes:  $r = 1.80, 1.20, 1.70, 1.55, 1.52, 1.47, 1.80, 1.75 \text{ \AA}$  para P, H, C, N, O, F, S, Cl, respectivamente.<sup>74</sup> Los resultados se recogen en la Tabla 3.12.

### 3.4.3. Síntesis y caracterización de los complejos de Ru(IV) $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PR}_2\text{OH})]$ (**9a-b**).

#### 3.4.3.1. $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ (**9a**).

El complejo dímero de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**8**) (0.200 g, 0.32 mmol) se disuelve parcialmente en 50 mL de diclorometano y se añade  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (**4a**) (0.131 g, 0.64 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina bajo presión reducida y el sólido amarillo resultante se lava con *n*-hexano (2 x 10 mL) y éter dietílico (2 x 10 mL), tras lo cual se seca a vacío.



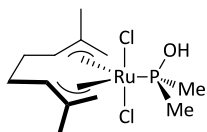
Sólido amarillo. Rendimiento: 82% (0.269 g). IR (KBr):  $\nu = 3035$  (f), 2909 (d), 2854 (d), 1437 (f), 1380 (m), 1216 (d), 1146 (f), 1100 (m), 1027 (d), 878 (f), 742 (m), 690 (f), 609 (d), 538 (f), 489 (f)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^3\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 80.2$  (s) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.14$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70-2.75 (m, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_6$ ), 3.15 (d, 2H,  $^3J_{\text{HP}} = 3.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2 + \text{H}_{10}$ ), 3.52-3.58 (m, 2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_7$ ), 3.85 (d, 2H,  $^3J_{\text{HP}} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1 + \text{H}_9$ ), 5.14-5.18 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_8$ ), 7.39-7.44 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.75 (s, 1H, OH), 8.00-8.06 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.11-8.17 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.1$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 37.2 ( $\text{C}_4 + \text{C}_5$ ), 67.1 ( $\text{C}_1 + \text{C}_8$ ), 107.7 (sa,  $\text{C}_3 + \text{C}_6$ ), 125.2 (s,  $\text{C}_2 + \text{C}_7$ ), 128.0 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.6-129.8 (m,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 139.1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 54.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 140.8 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 53.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C, 50.59; H, 5.38 (calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{OPRu}$ : C, 51.77; H, 5.33).

<sup>73</sup> Mathematica 8.0; Wolfram Research, Inc.: Champaign, IL, 2010.

<sup>74</sup> A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.

### 3.4.3.2. $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PMe}_2\text{OH})]$ (**9b**):

El complejo dímero de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**8**) (0.150 g, 0.24 mmol) se disuelve parcialmente en 50 mL de diclorometano y se añade  $\text{Me}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (**4b**) (0.037 g, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se elimina bajo presión reducida y el sirope amarillo resultante se disuelve en 30 mL de éter dietílico. La disolución amarilla se filtra sobre tierra de diatomeas para eliminar el sólido que pueda quedar en suspensión y a continuación se elimina el disolvente bajo presión reducida. El sólido resultante se pulveriza en la mínima cantidad de *n*-hexano, se lava y seca a vacío.



Sólido amarillo anaranjado. Rendimiento: 84% (0.156 g). IR (KBr):  $\nu = 3188$  (m), 2962 (d), 2906 (m), 2852 (d), 1457(d), 1413 (m), 1383 (m), 1283 (m), 1137 (f), 1024 (f), 948 (f), 912 (f), 849 (f), 736 (m), 699 (f), 556 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 108.5$  (s) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.91$  (d, 3H,  $^2J_{\text{PH}} = 9.6$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 2.03 (d, 3H,  $^2J_{\text{PH}} = 9.5$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 2.24 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.84-2.88 (m, 2H,  $\text{H}_4 + \text{H}_6$ ), 3.06 (d, 2H,  $^3J_{\text{HP}} = 4.8$  Hz,  $\text{H}_2 + \text{H}_{10}$ ), 3.42-3.47 (m, 2H,  $\text{H}_5 + \text{H}_7$ ), 4.25 (d, 2H,  $^3J_{\text{HP}} = 8.2$  Hz,  $\text{H}_1 + \text{H}_9$ ), 4.91-4.95 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_8$ ) ppm; la señal correspondiente al grupo OH no ha sido observada.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.8$  (d,  $^1J_{\text{PC}} = 41.1$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 20.6 (s,  $\text{CH}_3$ ), 22.2 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 35.7$  Hz,  $\text{PCH}_3$ ), 36.5 ( $\text{C}_4 + \text{C}_5$ ), 63.4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6.2$  Hz,  $\text{C}_1 + \text{C}_8$ ), 108.2 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 9.7$  Hz,  $\text{C}_3 + \text{C}_6$ ), 121.0 (s,  $\text{C}_2 + \text{C}_7$ ) ppm. Anal. Elem. (%): C: 37.17; H: 6.38 (calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{OPRu}$ : C, 37.31; H, 6.00).

### 3.4.4. Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$ (**9a**).

Los monocristales del complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_2\text{OH})]$  (**9a**) se han obtenido mediante difusión lenta de *n*-hexano sobre una disolución saturada de dicho complejo en diclorometano. La información más relevante sobre el cristal y su determinación estructural se recoge en la Tabla 3.13.

La recogida de datos se ha realizado en un difractómetro Oxford Diffraction Xcalibur Nova utilizando radiación de Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0.7107$  Å). Las imágenes han sido recogidas a una distancia cristal-detector fija de 55 mm, utilizando el método oscilante, con una oscilación de  $1^\circ$  y un tiempo

variable de exposición por imagen de 15 s. La estrategia de toma de datos ha sido calculada por el programa CRYSLIS PRO CCD.<sup>75</sup> La reducción de datos y el refinamiento de los parámetros de la celda han sido realizados con el programa CRISALIS PRO RED.<sup>75</sup> Se ha aplicado una corrección de absorción empírica utilizando el algoritmo SCALE3 ABSPACK accesible en el programa CRYSLIS PRO RED.<sup>75</sup> Se ha utilizado el paquete de *software* WINGX<sup>76</sup> para la determinación del grupo espacial, la resolución de la estructura y su posterior refinamiento. La estructura del complejo ha sido resuelta por interpretación de la función de Patterson y expansión de fases utilizando DIRDIF.<sup>77</sup> Se ha llevado a cabo el refinamiento isotrópico de mínimos cuadrados sobre  $F^2$  utilizando SHELXL97.<sup>78</sup> Durante las etapas finales del refinamiento, se han optimizado todas las coordenadas y los factores de temperatura anisotrópicos de los átomos diferentes al hidrógeno. Los átomos de hidrógeno han sido localizados geoméricamente y sus coordenadas han sido refinadas con respecto a los átomos a los que se encuentran enlazados. El átomo H-O(1) se ha localizado en el mapa de Fourier y posteriormente se ha incluido en el refinamiento con factores de temperatura isotrópicos. La densidad electrónica residual máxima se localiza próxima a los átomos pesados. La función minimizada fue  $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$  donde  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  (los valores de  $a$  y  $b$  se muestran en la Tabla 3.13) con  $\sigma^2(F_o^2)$  obtenida a partir de los análisis estadísticos habituales y  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$ . Los factores atómicos de dispersión se han obtenido de las *Tablas Internacionales para la Cristalografía de Rayos-X*.<sup>79</sup> Los cálculos geométricos se han realizado con PARST.<sup>80</sup> La representación gráfica se ha realizado mediante el programa ORTEP-3.<sup>81</sup>

---

<sup>75</sup> *CrysAlisPro CCD & CrysAlisPro RED*, Oxford Diffraction Ltd., Oxford, UK, **2008**.

<sup>76</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.

<sup>77</sup> P.T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W.P. Bosman, S. García-Granda, R.O. Gould, J.M.M. Smits, C. Smykalla, *The DIRDIF Program System, Technical Report of the Crystallographic Laboratory*, University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, **1999**.

<sup>78</sup> G.M. Sheldrick, *SHELXL97: Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

<sup>79</sup> *International Tables for X-Ray Crystallography*; Kynoch Press; Birmingham, U.K., **1974**; Vol. IV (Present distributor: Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands).

<sup>80</sup> Nardelli, M. *Comput. Chem.* **1983**, *7*, 95-97.

<sup>81</sup> L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

Tabla 3.13: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de la estructura cristalina del complejo **9a**.

Fórmula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> OPRu
Peso molecular (g mol <sup>-1</sup> )	510.38
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.7107
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones de la celda unidad	
<i>a</i> (Å)	8.94410(10)
<i>b</i> (Å)	14.5843(2)
<i>c</i> (Å)	16.6608(2)
α (°)	90
β (°)	96.0850(10)
γ (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2161.05(5)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.569
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.057
<i>F</i> (000)	1040
Dimensiones del cristal (mm)	0.121 x 0.095 x 0.077
Intervalo de θ (°)	6.63 - 89.80
Índices de Miller	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 11 -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18 -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Núm. de reflexiones medidas	16714
Completitud para theta max.	99.8%
Método del refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados
Núm. de datos/restricciones/parámetros	4936/1/248
GOF	1.026
Función peso ( <i>a</i> , <i>b</i> )	0.0451, 0.0000
Índice <i>R</i> <sub>1</sub> <sup>a</sup> final [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.0280
Índice <i>wR</i> <sub>2</sub> <sup>a</sup> final [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.0751
Índice <i>R</i> <sub>1</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.0379
Índice <i>wR</i> <sub>2</sub> <sup>a</sup> (todos los datos)	0.0772
Densidad electronica residual máx. y mín. (e Å <sup>-3</sup> )	0.436 y -0.406

$$^a R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

### 3.4.5. Procedimiento general para la hidratación de nitrilos promovida por los complejos [RhCl(COD){P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>}] (**3h**) y [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (**9b**).

En un tubo sellado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se introducen el correspondiente nitrilo (**6a-ai**; 1 mmol), el complejo de rodio(I) o rutenio(IV) correspondiente (5 mol% de **3h** o 1 mol% de **9b**, respectivamente) y 3 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agita a la temperatura (100°C para **3h** y 60°C para **9b**) y durante el tiempo indicado en cada caso (véanse las Tablas 3.5 y 3.10, respectivamente). El transcurso de las reacciones ha sido monitorizado tomando alícuotas (ca. 20 μL) del medio de reacción a intervalos de tiempo regulares que, tras extracción con diclorometano



(3 mL), fueron analizadas por cromatografía de gases. Una vez que la reacción ha terminado, se ha aplicado un procedimiento diferente para el aislamiento de cada amida en función de su solubilidad en agua.

Las amidas que precipitan en el medio de reacción, se extraen empleando acetato de etilo (3 x 3 mL), las fases orgánicas se combinan, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se llevan a sequedad. El crudo se purifica por cromatografía *flash* (gel de sílice; éter dietílico como eluyente). De manera alternativa, cuando se emplea el complejo de rutenio(IV) (**9b**) como catalizador, debido a la solubilidad de éste en agua, la amida precipitada se puede aislar mediante simple filtración o centrifugación y posterior lavado con agua.

En el caso de las amidas solubles en agua, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el crudo resultante se pulveriza en éter dietílico obteniéndose un sólido en suspensión que se filtra, se lava y se seca a vacío. En algunos casos se ha requerido de un paso extra de purificación mediante cromatografía *flash* (gel de sílice; diclorometano como eluyente).

La identidad de las amidas resultantes (**7a-al**) se ha confirmado por comparación de sus datos espectrocópicos (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ) con los descritos en la bibliografía. Los métodos empleados en cromatografía de gases (CG) para el seguimiento de las reacciones catalíticas, así como los datos espectroscópicos obtenidos para los compuestos **7a-al** se detallan a continuación (salvo que se comente lo contrario, los rendimientos indicados se corresponden a los obtenidos empleando como catalizador el complejo  $[\text{RhCl}(\text{COD})\{\text{P}(\text{NMe}_2)_3\}]$  (**3h**)):

**Método A:** El programa de temperatura comienza a 160°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 20°C/min hasta los 200°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 200°C de 20 minutos de duración.

**Método B:** El programa de temperatura comienza a 160°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 20°C/min hasta los 220°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 220°C de 20 minutos de duración.

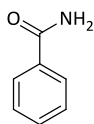
**Método C:** El programa de temperatura comienza a 80°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 20°C/min hasta los 200°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 200°C de 20 minutos de duración.

**Método D:** El programa de temperatura comienza a 60°C y se mantiene durante 2 minutos a esta temperatura, tras lo cual se programa una rampa de calentamiento de 20°C/min hasta los 200°C. Finalmente, se aplica una isoterma a 200°C de 10 minutos de duración.

**Método E:** El programa de temperatura consiste en una isoterma a 210°C de 30 minutos de duración.

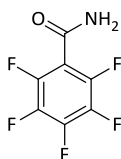
En este punto nos gustaría aclarar que durante el seguimiento de las reacciones catalíticas descritas en este *Capítulo 3*, no se ha utilizado patrón interno alguno para la determinación de las conversiones por CG. Se ha observado que la relación amida/nitrilo es comparable a los análisis de los crudos de reacción realizados mediante RMN de  $^1\text{H}$ , y que las conversiones así calculadas son coherentes con los resultados obtenidos en todos los casos al calcular los rendimientos aislados de los productos.

Benzamida (**7a**):<sup>17</sup>

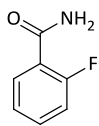


Sólido blanco. Rendimiento: 91% (0.110 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.44-7.55 (m, 3H), 7.89 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.9 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 127.2, 128.1, 131.5, 133.5, 171.0 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (benzonitrilo; **6a**) = 1.19 minutos,  $t_{\text{R}}$  (benzamida; **7a**) = 3.98 minutos.

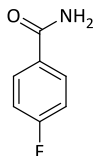
Pentafluorobenzamida (**7b**):<sup>19d</sup>



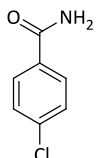
Sólido blanco. Rendimiento: 88% (0.186 g).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -RMN (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -159.7 (m), -149.5 (m), -139.7 (m) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.04 (sa, 2H) ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (pentafluorobenzonitrilo; **6b**) = 1.59 minutos,  $t_{\text{R}}$  (pentafluorobenzamida; **7b**) = 5.57 minutos.

2-Fluorobenzamida (**7c**):<sup>19d</sup>

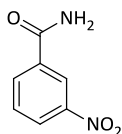
Sólido blanco. Rendimiento: 55% (0.076 g). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-RMN (282.4 MHz, MeOD):  $\delta = -115.3$  ppm. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.19-7.32$  (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.7$  y 1.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta = 115.8$  (d,  $^2J_{CF} = 23.5$  Hz), 121.9 (d,  $^2J_{CF} = 13.1$  Hz), 124.2 (d,  $^3J_{CF} = 3.4$  Hz), 130.4, 133.1 (d,  $^3J_{CF} = 8.9$  Hz), 160.3 (d,  $^1J_{CF} = 249.6$  Hz), 167.2 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-fluorobenzonitrilo; **6c**) = 1.35 minutos,  $t_R$  (2-fluorobenzamida; **7c**) = 3.33 minutos.

4-Fluorobenzamida (**7d**):<sup>17</sup>

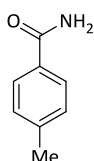
Sólido blanco. Rendimiento: 79% (0.110 g). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}-RMN (282.4 MHz, MeOD):  $\delta = -110.4$  ppm. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta = 7.19$  (m, 2H), 7.94 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta = 114.9$  (d,  $^2J_{CF} = 22.1$  Hz), 129.9 (d,  $^3J_{CF} = 8.9$  Hz), 164.9 (d,  $^1J_{CF} = 250.5$  Hz), 169.7 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (4-fluorobenzonitrilo; **6d**) = 1.30 minutos,  $t_R$  (4-fluorobenzamida; **7d**) = 4.47 minutos.

4-Clorobenzamida (**7e**):<sup>9l</sup>

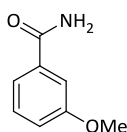
Sólido blanco. Rendimiento: 91% (0.142 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta = 7.48$  (m, 2H), 7.87 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta = 128.3, 129.0, 132.3, 137.6, 169.7$  ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (4-clorobenzonitrilo; **6e**) = 2.14 minutos,  $t_R$  (4-clorobenzamida; **7e**) = 6.85 minutos.

3-Nitrobenzamida (**7f**):<sup>82</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 92% (0.153 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 y 1.1 Hz, 1H), 8.43 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 y 1.1 Hz, 1H), 8.76 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 122.2, 125.8, 129.6, 133.2, 135.4, 148.3, 168.2 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (3-nitrobenzonitrilo; **6f**) = 3.91 minutos, t<sub>R</sub> (3-nitrobenzamida; **7f**) = 14.18 minutos.

4-Metilbenzamida (**7g**):<sup>17</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 73% (0.099 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.42 (s, 3H), 6.10 (sa, 2H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.5, 127.4, 129.3, 130.4, 142.6, 169.5 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (4-metilbenzonitrilo; **6g**) = 1.52 minutos, t<sub>R</sub> (4-metilbenzamida; **7g**) = 4.34 minutos.

3-Metoxibenzamida (**7h**):<sup>83</sup>

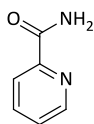
Sólido blanco. Rendimiento: 71% (0.107 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 3.86 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 54.4, 112.4, 117.4, 119.4, 129.2, 134.9, 159.8, 170.8 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la

<sup>82</sup> R. R. Gowda, D. Chakraborty, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2226-2229.

<sup>83</sup> M. Kim, J. Lee, H.-Y. Lee, S. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1807-1812.

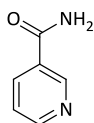
reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (3-metoxibenzonitrilo; **6h**) = 2.58 minutos,  $t_R$  (3-metoxibenzamida; **7h**) = 7.44 minutos.

Picolinamida (**7i**):<sup>9l</sup>



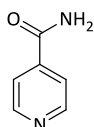
Sólido amarillo claro. Rendimiento: 87% (0.106 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.60 (sa, 1H), 7.43 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.7 y 4.8 Hz, 1H), 7.84 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (sa, 1H), 8.19 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.7 Hz, 1H), 8.56 43 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.6 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 122.4, 126.4, 137.3, 148.3, 149.6, 167.0 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-cianopiridina; **6i**) = 1.96 minutos,  $t_R$  (picolinamida; **7i**) = 2.82 minutos.

Nicotinamida (**7j**):<sup>9l</sup>



Sólido amarillo claro. Rendimiento: 75% (0.092 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.55 (m, 1H), 8.30 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.04 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 123.7, 130.0, 135.9, 148.1, 151.4, 168.4 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (3-cianopiridina; **6j**) = 1.35 minutos,  $t_R$  (nicotinamida; **7j**) = 5.70 minutos.

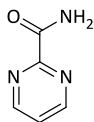
Isonicotinamida (**7k**):<sup>9l</sup>



Sólido amarillo claro. Rendimiento: 84% (0.102 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.84 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.6 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.6 Hz, 2H), 8.71 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.6 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.6 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 121.8, 142.0, 149.6, 168.3 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el

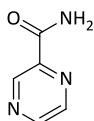
seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (4-cianopiridina; **6k**) = 1.36 minutos,  $t_R$  (isonicotinamida; **7k**) = 5.91 minutos.

2-Pirimidilamida (**7l**):<sup>9l</sup>



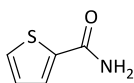
Sólido veis. Rendimiento: 89% (0.110 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.65 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.9 Hz, 1H), 8.96 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 4.9 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 123.1, 157.4, 157.6, 165.7 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-cianopirimidina; **6l**) = 3.24 minutos,  $t_R$  (2-pirimidilamida; **7l**) = 5.99 minutos.

Piracinamida (**7m**):<sup>9l</sup>



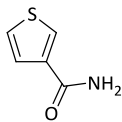
Sólido amarillo claro. Rendimiento: 82% (0.101 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 8.70 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1H), 9.27 (d,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.5 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 143.5, 145.0, 147.2, 166.5 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (cianopiracina; **6m**) = 0.98 minutos,  $t_R$  (piracinamida; **7m**) = 3.37 minutos.

2-Tienilamida (**7n**):<sup>19d</sup>



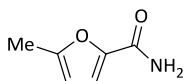
Sólido blanco. Rendimiento: 87% (0.111 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.13 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 5.0 y 3.8 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 5.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $^4J_{\text{HH}}$  = 3.8 y 1.1 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 127.4, 129.2, 130.8, 138.4, 165.2 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (2-tiofenocarbonitrilo; **6n**) = 1.32 minutos,  $t_R$  (2-tienilamida; **7n**) = 4.45 minutos.

#### 3-Tienilamida (**7o**):<sup>9l</sup>



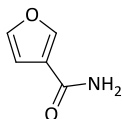
Sólido amarillo claro. Rendimiento: 56% (0.071 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.48 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 y 1.3 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 126.1, 126.5, 129.3, 136.7, 166.4 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (3-tiofenocarbonitrilo; **6o**) = 1.36 minutos, t<sub>R</sub> (3-tienilamida; **7o**) = 4.65 minutos.

#### 5-Metil-2-furilamida (**7p**):<sup>17</sup>



Sólido blanco. Rendimiento: 90% (0.113 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.35 (s, 3H), 6.12 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, 1H), 6.29 (sa, 2H), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.8, 108.7, 116.4, 145.8, 155.1, 160.6 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (5-metil-2-furanocarbonitrilo; **6p**) = 1.02 minutos, t<sub>R</sub> (5-metil-2-furilamida; **7p**) = 2.96 minutos.

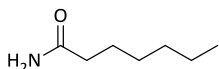
#### 3-Furilamida (**7q**):<sup>84</sup>



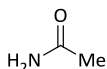
Sólido blanco. Rendimiento: 77% (0.086 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 6.79 (m, 1H), 7.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 108.5, 122.0, 143.9, 145.7, 166.2 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (3-furanocarbonitrilo; **6q**) = 0.94 minutos, t<sub>R</sub> (3-furilamida; **7q**) = 3.37 minutos.

---

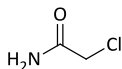
<sup>84</sup> R. S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1197-1202.

1-Heptanamida (**7r**):<sup>19d</sup>

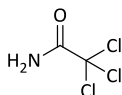
Sólido veis. Rendimiento: 87% (0.112 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 0.93 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H), 1.34 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 2.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 13.0, 22.2, 25.5, 28.6, 31.3, 35.1, 177.9 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico C para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (1-heptanonitrilo; **6r**) = 4.33 minutos,  $t_R$  (1-heptanamida; **7r**) = 7.10 minutos.

Acetamida (**7s**):<sup>17</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 65% (0.038 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.89 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 21.2, 177.2 ppm. El seguimiento de la reacción se ha realizado mediante RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O.

Cloroacetamida (**7t**):<sup>17</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 80% (0.075 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.06 (s, 2H), 6.04 (sa, 1H), 6.56 (sa, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 41.4, 170.5 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico D para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (cloroacetamida; **7t**) = 6.77 minutos,  $t_R$  (cloroacetamida; **7t**) = 6.77 minutos.

Tricloroacetamida (**7u**):<sup>85</sup>

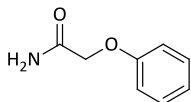
Sólido blanco. Rendimiento: 79% (0.128 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.41 (sa, 1H), 6.65 (sa, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 92.53, 164.6 ppm. Se ha empleado el método

<sup>85</sup> I. N. Stepanenko, B Cebrián-Losantos, V. B. Arion, A. A. Krokhin, A. A. Nazarov, B. K. Keppler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 400-411.



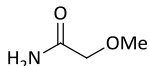
cromatográfico D para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (tricloroacetnitrilo; **6u**) = 2.21 minutos,  $t_R$  (tricloroacetamida; **7u**) = 8.76 minutos.

Fenoxiacetamida (**7v**):<sup>86</sup>



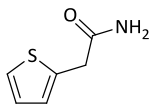
Sólido veis. Rendimiento: 94% (0.142 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.51 (s, 2H), 6.62 (sa, 2H), 6.95 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 67.1, 114.6, 122.1, 129.8, 157.2, 171.5 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (fenoxiacetonitrilo; **6v**) = 2.10 minutos,  $t_R$  (fenoxiacetamida; **7v**) = 4.43 minutos.

Metoxiacetamida (**7w**):<sup>44a</sup>



Sólido blanco. Rendimiento: 73% (0.065 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.44 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.24 (sa, 1H), 6.50 (sa, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 59.2, 71.8, 172.8 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico D para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  (metoxiacetonitrilo; **6w**) = 2.12 minutos,  $t_R$  (metoxiacetamida; **7w**) = 6.02 minutos.

(2-Tienil)acetamida (**7x**):<sup>87</sup>

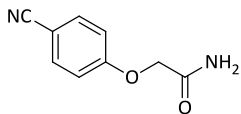


Sólido amarillo claro. Rendimiento: 86% (0.121 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.80 (s, 2H), 5.67 (sa, 1H), 5.88 (sa, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.26 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 5.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.3 Hz, 2H), ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.0, 125.6, 127.4, 136.1, 172.4 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_R$  ((2-tienil)acetnitrilo; **6x**) = 2.30 minutos,  $t_R$  ((2-tienil)acetamida; **7x**) = 5.22 minutos.

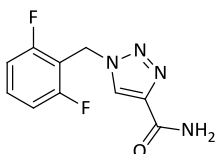
---

<sup>86</sup> S. A. Lakatos, Y. N. Luzikov, M. N. Preobrazhenskaya, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8241-8248.

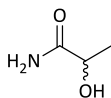
<sup>87</sup> M. K. Gupta, Z. Li, T. S. Snowden, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1602-1605.

(4-Cianofenoxi)acetamida (**7y**):<sup>88</sup>

Sólido veis. Rendimiento: 77% (0.136 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 4.62 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.71 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 66.4, 104.5, 115.4, 118.4, 133.8, 161.2, 171.5 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico E para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  ((4-cianofenoxi)acetamida; **7y**) = 13.06 minutos.

Rufinamida (**7z**):<sup>89</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 83% (0.198 g).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -RMN (282.4 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -114.6 (s) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5.73 (s, 2H), 7.20 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (sa, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.85 (sa, 1H), 8.55 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 41.6, 111.5 (m), 112.4 (d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.9 Hz), 127.2, 132.3 (m), 143.3, 161.2 (dd,  $^1J_{\text{CF}}$  = 249.5 Hz,  $^3J_{\text{CF}}$  = 7.4 Hz), 161.7 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico E para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (4-ciano-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol; **6z**) = 6.06 minutos,  $t_{\text{R}}$  (rufinamida; **7z**) = 12.08 minutos.

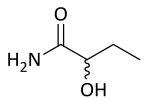
L/D-Lactamida (**7aa**):<sup>21</sup>

Sólido blanco. Rendimiento: 85% (0.076 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, D $_2$ O):  $\delta$  = 1.28 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.8 Hz, 3H), 4.16 (q,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.8 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, D $_2$ O):  $\delta$  = 19.6, 67.4, 180.8 ppm. El seguimiento de la reacción se ha realizado mediante RMN de  $^1\text{H}$  en D $_2$ O.

<sup>88</sup> H. Nagaya, N. Inatomi, M. Nakao, H. Yukimasa, *PCT Int. Appl.* WO 97/11705, **1997**.

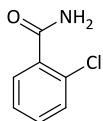
<sup>89</sup> E. Attolino, L. Colombo, I. Mormino, P. Allegrini, *US Pat. Appl.* US 0234616, **2010**.

L/D-2-Hidroxibutanamida (**7ab**):<sup>21</sup>



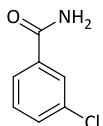
Sólido blanco. Rendimiento: 89% (0.092 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 0.82 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H), 1.49-1.73 (m, 2H), 3.99 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 y 4.4 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 8.4, 26.6, 72.2, 180.0 ppm. El seguimiento de la reacción se ha realizado mediante RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O.

2-Clorobenzamida (**7ad**):<sup>19d</sup>



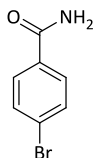
Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 80% (0.124 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.35-7.53 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 126.6, 128.5, 129.7, 130.4, 130.8, 135.9, 171.0 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (2-clorobenzonitrilo; **6ad**) = 2.62 minutos, t<sub>R</sub> (2-clorobenzamida; **7ad**) = 5.54 minutos.

3-Clorobenzamida (**7ae**):<sup>19d</sup>



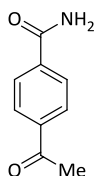
Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 74% (0.115 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.90 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 125.6, 127.4, 129.7, 131.4, 134.2, 135.6, 169.3 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (3-clorobenzonitrilo; **6ae**) = 1.59 minutos, t<sub>R</sub> (3-clorobenzamida; **7ae**) = 5.67 minutos.

4-Bromobenzamida (**7af**):<sup>17</sup>



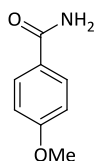
Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 75% (0.150 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.63 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.6 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 126.0, 129.1, 131.3, 132.7, 169.8 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (4-bromobenzonitrilo; **6af**) = 2.32 minutos,  $t_{\text{R}}$  (4-bromobenzamida; **7af**) = 6.60 minutos.

#### 4-Acetilbenzamida (**7ag**):<sup>90</sup>



Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 80% (0.130 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 2.65 (s, 3H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 25.5, 127.6, 128.1, 137.7, 139.3, 169.8, 198.3 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (4-acetilbenzonitrilo; **6ag**) = 3.59 minutos,  $t_{\text{R}}$  (4-acetilbenzamida; **7ag**) = 9.60 minutos.

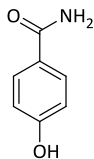
#### 4-Metoxibenzamida (**7ai**):<sup>91</sup>



Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 81% (0.122 g).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 3.85 (s, 3H), 6.98 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 54.5, 113.3, 125.5, 129.2, 162.7, 170.6 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico A para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención:  $t_{\text{R}}$  (4-metoxibenzonitrilo; **6ai**) = 2.63 minutos,  $t_{\text{R}}$  (4-metoxibenzamida; **7ai**) = 6.26 minutos.

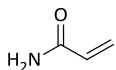
<sup>90</sup> D. U. Nielsen, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. M. Gøgsig, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4454-4457.

#### 4-Hidroxibenzamida (**7aj**):<sup>82</sup>



Sólido blanco. Rendimiento (correspondiente a **9b**): 73% (0.100 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, MeOD):  $\delta$  = 114.6, 124.2, 129.4, 160.9, 170.9 ppm. Se ha empleado el método cromatográfico B para el seguimiento de la reacción: Tiempos de retención: t<sub>R</sub> (4-hidroxibenzonitrilo; **6aj**) = 5.02 minutos, t<sub>R</sub> (4-hidroxibenzamida; **7aj**) = 9.12 minutos.

#### Acrilamida (**7al**):<sup>91</sup>



Sólido blanco. Rendimiento: 83% (0.059 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 5.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.2 y 2.4 Hz, 1H), 6.07-6.23 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75.4 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 128.4, 129.4, 170.8 ppm. El seguimiento de la reacción se ha realizado mediante RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O.

### 3.4.6. Preparación de las disoluciones reguladoras del pH.

Sobre una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio (3.4 g, 0.025 mol) se añade una disolución de hidróxido potásico o ácido fosfórico hasta alcanzar el pH deseado. Se añade agua destilada hasta alcanzar 250 mL (0.1 M). La disolución de pH 14 empleada fue una disolución acuosa de KOH 1M.

### 3.4.7. Reciclaje del complejo [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (**9b**).

En un tubo sellado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se introducen pentafluorobenzonitrilo (**6b**; 1 mmol), el complejo rutenio(IV) [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)(PMe<sub>2</sub>OH)] (**9b**) (1 mol%) y 3 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se toma una alícuota (ca. 20  $\mu$ L) del medio de reacción y se extrae el producto con diclorometano (3 mL) para ser analizado mediante cromatografía de gases. La reacción se deja que alcance la

completitud (monitorizada mediante CG), tras lo cual se enfría a 0°C para inducir la cristalización completa de la pentafluorobenzamida (**7b**). La disolución se filtra obteniéndose una disolución amarilla homogénea que contiene la especie catalítica disuelta. Finalmente, a dicha disolución acuosa se le añade la misma cantidad de pentafluorobenzonitrilo (**6b**; 1 mmol) para la siguiente reacción.



## Conclusiones Generales

y

## Perspectivas

En la presente *Tesis Doctoral* se ha descrito el diseño de nuevos complejos metálicos con ligandos hidrófilos y su aplicación como catalizadores en diferentes transformaciones orgánicas llevadas a cabo en medio acuoso. Creemos oportuno, llegados a este punto, valorar los hallazgos realizados y contextualizar los mismos en relación al estado del arte a día de hoy.

En el *Capítulo 1*, entre los complejos de paladio(II) con ligandos bipyridina hidrófilos, el derivado *cis*-[PdCl<sub>2</sub>(3,3'-dh-2,2'-bpy)] ha mostrado una destacable actividad catalítica en la adición de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en medio acuoso, y bajo condiciones de reacción suaves. En el contexto de esta reacción catalítica, el mayor desafío actual consiste en el desarrollo de versiones asimétricas, destacando en particular las adiciones sobre alquenos sustituidos que generen carbonos cuaternarios ópticamente puros.<sup>1</sup> En nuestro estudio este aspecto no ha sido abordado, sin embargo son dos las aportaciones principales que hemos

---

<sup>1</sup> Véase, por ejemplo: J. C. Holder, L. Zou, A. N. Marziale, P. Liu, Y. Lan, M. Gatti, K. Kikushima, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996-15007 y referencias allí citadas.



hecho a este campo de trabajo. La primera avala la utilización del agua como medio de reacción, ya que hemos demostrado que esta transformación catalítica transcurre de manera más eficiente y selectiva en agua que en medio orgánico convencional. La segunda aportación de nuestro trabajo es que proporciona información valiosa en cuanto a quién es la especie activa en el proceso, es decir, si se trata realmente de un proceso catalítico homogéneo o heterogéneo. La formación de nanopartículas en procesos catalíticos promovidos por complejos de paladio es común en muchos estudios, no obstante, se tiende a pasar de pies puntillas mencionando como mucho que “se observa la formación de paladio negro”. Identificar la especie activa en un proceso catalítico resulta de gran interés no sólo para entender el mecanismo del mismo, sino para poder desarrollar nuevos catalizadores más eficientes y selectivos.

En el *Capítulo 2*, hemos abordamos la síntesis de nuevos complejos de oro(I) y oro(III) con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos hidrosolubles, junto con un estudio acerca de su estabilidad en agua, y su aplicación en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos para generar enol-lactonas de cinco miembros de manera selectiva. Se ha observado que los complejos de oro(III) son más estables en disolución acuosa que sus precursores de oro(I), si bien los segundos muestran mayor actividad catalítica que los primeros. La reacción transcurre en todos los casos sin necesidad de incorporar al medio de reacción sales de plata para activar a los catalizadores, gracias a la disociación espontánea de los ligandos cloruro en medio acuoso. Este hecho justifica la utilización de sistemas acuosos como medios de reacción para este proceso. Asimismo, no se observa la hidratación de ninguno de los productos sintetizados, siendo incluso viable la desimetrización de una serie de diinos simétricos. En la mayoría de reacciones que hemos llevado a cabo se generan selectivamente enol-lactonas que contienen un centro quiral. Esto abre las puertas al diseño de nuevos complejos de oro estabilizados mediante ligandos NHC ópticamente puros para el desarrollo de procesos enantioselectivos. Dos son las novedades principales que aporta nuestro estudio: (i) la preparación de los primeros ejemplos de complejo de oro(III) con ligandos NHC hidrosolubles, y (ii) la utilización, por primera vez, de catalizadores de tipo oro-NHC para el desarrollo de una transformación selectiva de alquinos en medio acuoso diferente de la hidratación.<sup>2</sup> Este último punto demuestra el enorme potencial que presenta este tipo de derivados en química orgánica sintética.

---

<sup>2</sup> Véanse, entre otros: (a) A. Almássy, C. E. Nagy, A. C. Bényei, F. Joó, *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490; (b) C. E. Czégéni, G. Papp, Á. Kathó, F. Joó, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *340*, 1-8; (c) G. A. Fernández, A. S. Picco, M. R. Ceolín, A. B. Chopa, G. F. Silbestri, *Organometallics* **2013**, *32*, 6315-6323.

Por último, en el *Capítulo 3*, se ha descrito la aplicación de una familia de complejos de rodio(I) que contienen fosfinas cooperativas con el objetivo de desarrollar un sistema catalítico que promueva la hidratación selectiva de nitrilos en amidas primarias empleando directamente agua como disolvente. Entre los diferentes derivados de rodio(I) ensayados, las especies que contienen aminofosfinas  $P(NR_2)_3$  como ligandos han mostrado las mayores actividades catalíticas, especialmente ante nitrilos  $\alpha$ -heterosustituídos. De nuestro trabajo ha salido a la luz el primer catalizador de rodio para la hidratación de nitrilos capaz de operar en agua sin aditivos básicos, *i.e.*  $[RhCl(COD)\{P(NMe_2)_3\}]$ . Por otro lado, inspirados por las excelentes actividades descritas con derivados de platino(II)<sup>3</sup> y rutenio(II)<sup>4</sup> con ligandos de tipo fosfinito, también hemos desarrollado un catalizador de rutenio(IV), *i.e.*  $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(PMe_2OH)]$ , capaz de promover la hidratación de un amplio abanico de nitrilos en medio acuoso, bajo condiciones de reacción muy suaves (60°C) y con bajas cargas de metal (1 mol%). De hecho este complejo de rutenio(IV) que hemos desarrollado representa el catalizador homogéneo de rutenio más activo para la hidratación de nitrilos descrito hasta la fecha. La presencia de un ligando de tipo fosfinito parece ser la clave para que la reacción transcurra de manera tan eficiente. En este sentido, elucidar de manera inequívoca el papel del ligando fosfinito en dicho proceso es crucial para entender cómo transcurre, lo que permitirá llevar a cabo el diseño racional de nuevos catalizadores más activos en un futuro próximo.

<sup>3</sup> (a) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657-8660; (b) T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 249-261.

<sup>4</sup> S. M. M. Knapp, T. J. Sherbow, R. B. Yelle, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Organometallics* **2013**, *32*, 3744-3752.