



Universidad de Oviedo

*Programa de Doctorado "Síntesis y Reactividad Química"*

**"Desarrollo de nuevos procesos catalíticos promovidos por metales en  
disolventes sostenibles"**

**María Jesús Rodríguez Álvarez**

**Tesis Doctoral**

**2019**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Desarrollo de nuevos procesos catalíticos promovidos por metales en disolventes sostenibles.	Inglés: Development of new catalytic processes promoted by metals in sustainable solvents.
2.- Autor	
Nombre: MARÍA JESÚS RODRÍGUEZ ÁLVAREZ	DNI/Pasaporte/NIE: -Z
Programa de Doctorado: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

### RESUMEN (en español)

En la presente *Tesis Doctoral* se recoge el empleo de mezclas eutécticas basadas en cloruro de colina (*Deep Eutectic Solvents, DESs*) o agua como disolventes sostenibles en el ámbito de la catálisis metálica y la biocatálisis, trabajando en la mayoría de los casos bajo condiciones de reacción muy suaves: (i) a temperatura ambiente; (ii) en ausencia de atmósfera inerte; y (iii) sin emplear co-catalizadores (bases o extractores de cloruro), maximizando así varios de los principios fundacionales de la *Química Sostenible*.

Por tanto, en la primera parte del *Capítulo 1* se estudian reacciones de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en enol-lactonas de cinco miembros, catalizadas por un complejo iminosforano de Au(I), y empleando la mezcla eutéctica cloruro de colina/urea (1*ChCl*/2*Urea*) como medio de reacción alternativo. Gracias al empleo de este disolvente eutéctico, no es necesario utilizar ningún aditivo (extractor de cloruro o base), teniendo lugar la reacción a temperatura ambiente, sin exclusión de aire y empleando una baja carga de catalizador (1 mol%). Además, cabe destacar que el catalizador ha podido ser reutilizado hasta en número máximo de cuatro ciclos consecutivos. En esta transformación, el disolvente juega un papel crucial, ya que cuando se emplea agua o disolventes orgánicos tradicionales, se obtienen menores rendimientos o se requieren tiempos de reacción más largos. En la segunda parte de este *Capítulo 1*, se describe el uso de varios complejos iminofosforano-fosfina de Au(I) como catalizadores eficientes y selectivos en la cicloisomerización de alquil amidas para generar las correspondientes lactamas cíclicas con rendimientos cuantitativos. De nuevo, las reacciones se pudieron llevar a cabo a temperatura ambiente y en presencia de aire. En este caso es importante destacar que estas reacciones de cicloisomerización pueden llevarse a cabo tanto en mezclas eutécticas como en medio acuoso, pudiéndose reciclar para el caso del agua el sistema catalítico, siendo este el primer ejemplo bibliográfico que describe el reciclado del catalizador en la cicloisomerización de alquil amidas.

En el *Capítulo 2* se describe el diseño de procesos quimioenzimáticos *one-pot* tándem



que permiten obtener compuestos enantiopuros de alto valor añadido en medio acuoso. En todos los casos, el primer paso de la reacción consiste en un proceso de cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados acíclicos que contiene un nucleófilo heteroatómico en su estructura (alquinoles, ácidos alquinoicos o alquínil amidas), catalizada por compuestos de metales de transición [Pd(II) y Au(III)]. El segundo paso de este proceso *tándem* involucra la hidrólisis de los heterociclos formados en el paso anterior, lo que nos ha permitido obtener cetonas proquirales de forma eficiente y selectiva, en medio acuoso y bajo condiciones de reacción suaves. El último paso de este proceso quimioenzimático consiste en la bioreducción selectiva de las cetonas anteriormente mencionadas mediante el empleo de cetereductasas (*KREDs*), generando así en un proceso *one-pot* *tándem* los alcoholes enantioméricamente puros deseados. En este punto queremos destacar que nuestro trabajo fue el primero en describir la combinación de reacciones de cicloisomerización catalizadas por oro con bioreducciones catalizadas por *KREDs* en un mismo medio de reacción acuoso.

En el *Capítulo 3* se presenta la reacción de isomerización de alcoholes alílicos en cetonas saturadas catalizada por un complejo bis(alilo) de rutenio(IV), empleando en este caso como disolvente para dicha reacción varias mezclas eutécticas basadas en cloruro de colina. Teniendo en cuenta la alta eficiencia y selectividad de este proceso en *DESs* (observamos conversiones cuantitativas a las cetonas deseadas), decidimos diseñar dos tipos de procesos *tándem* que acoplan la reacción de isomerización de alcoholes alílicos en *DESs* con: (i) la bioreducción de cetonas proquirales mediada por *KREDs*; o (ii) la adición de reactivos organometálicos polares (RLi, RMgX) a cetonas. En ambos casos los alcoholes finales se obtuvieron con buenos rendimientos y bajo condiciones de reacción suaves (en consonancia con los principios de la *Química Sostenible*). Para el caso específico de la transformación quimioenzimática (metal/enzima) se obtuvieron alcoholes secundarios enantioméricamente puros. Finalmente es importante destacar que ambos estudios no contaban con precedentes en la química de mezclas eutécticas.

Finalmente, en el *Capítulo 4* se recogen otros estudios que tienen como objetivo el diseño de procesos de síntesis orgánica: (i) mediados por metales de los grupos principales; o (ii) catalizados por complejos de metales de transición, empleando tanto disolventes orgánicos convencionales (*COVs*) como medios de reacción sostenibles (glicerol). Se presentan discusiones breves en cada caso, adjuntando las correspondientes separatas para su consulta en caso necesario.

### RESUMEN (en Inglés)

This *PhD Thesis* describes the use of *Deep Eutectic Solvents* based on choline chloride (*DESs*) or water as sustainable solvents in the field of metal-catalyzed organic reactions and biocatalyzed enantioselective transformations, working in most cases under mild conditions: (i)



at room temperature; (ii) in the absence of protecting atmosphere; and (iii) without co-catalysts (like bases or chloride abstractors), thus maximizing several principles of *Sustainable Chemistry*.

Therefore, in the first part of *Chapter 1*, we present the cycloisomerization reactions of  $\gamma$ -alkynoic acids into five-membered enol-lactones, catalyzed by an iminophosphorane-Au(I) complex and using the eutectic mixture choline chloride/urea (1*ChCl*/2*Urea*) as sustainable reaction media. Thanks to the use of this eutectic solvent: (i) it is not necessary to employ any additive (base or chloride abstractor); (ii) the reaction takes place at room temperature and in the presence of air; and (iii) a low catalyst loading (1 mol%) is able to trigger the cycloisomerization reaction. At this point, it is important to note that the catalyst has been recycled up to a maximum of four consecutive cycles. In this transformation, the eutectic solvent plays a crucial role, since when water or traditional organic solvents are used, lower yields are obtained, or longer reaction times are required. In the second part of this *Chapter 1*, we described the use of several iminophosphorane-phosphine-Au(I) complexes as efficient and selective catalysts in the cycloisomerization of alkynyl amides into the corresponding cyclic lactams (in quantitative yields). Again, the reactions could be carried out at room temperature and in the presence of air. In this case, it is important to remark that these cycloisomerization reactions can be performed either in eutectic mixtures or in aqueous medium as solvent. For the specific case of water, we were able to recycle the catalytic system up to four consecutive times, this being the first bibliographic example that describes the recycling of the metal catalyst in the cycloisomerization of alkynyl amides.

*Chapter 2* describes the design of *one-pot* tandem chemoenzymatic processes that allow us to obtain high added-value enantiopure alcohols in aqueous medium. In all cases, the first step of the reaction consists on the cycloisomerization of acyclic unsaturated organic substrates containing a heteroatomic nucleophile in its structure (alkynols, alkynoic acids or alkynyl amides), catalyzed by different transition metals [Pd(II) or Au(III)]. The second step of this tandem process involves the hydrolysis of the heterocycles formed in the previous step, which has allowed us to obtain prochiral ketones (with high efficiency and selectivity) in aqueous medium and under mild reaction conditions. The last step of this chemoenzymatic process consists in the selective bioreduction of the aforementioned ketones by using ketoreductases (*KREDs*), thus generating, in a tandem and chemoenzymatic *one-pot* process, the desired enantiomerically pure secondary alcohols. At this point, we would like to emphasize that our work was the first to report the combination of Au(III)-catalyzed cycloisomerization reactions with the bioreductions of ketones catalyzed by *KREDs* in aqueous media.

In *Chapter 3* the isomerization reaction of allylic alcohols into saturated ketones catalyzed by a bis(allyl)-ruthenium(IV) complex is presented, using in this case eutectic



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
University of Oviedo

mixtures based on choline chloride as sustainable solvents. Taking into account the high efficiency and selectivity of this process in *DESs* (we observed quantitative conversions of the racemic allylic alcohol into the desired prochiral ketones), we decided to design two types of *one-pot* tandem processes that couple the ruthenium-catalyzed isomerization of allylic alcohols in *DESs* with: (i) the bioreduction of prochiral ketones into enantiopure secondary alcohols (mediated by *KREDs*); or (ii) the addition of polar organometallic reagents ( $\text{RLi}$ ,  $\text{RMgX}$ ) to ketones to yield highly-substituted tertiary alcohols. In both cases, the final alcohols were obtained with good yields and under mild reaction conditions (in accordance with the principles of *Sustainable Chemistry*). Finally, it is important to point out that both studies did not have precedents in the literature of deep eutectic mixtures.

Finally, in *Chapter 4* we present different studies aimed at designing either main-group-metal mediated or transition-metal catalyzed organic processes in conventional organic solvents (*VOCs*) or sustainable reaction media (glycerol). Brief discussions for each case are included. Reprints of these publications are attached for their reading, if necessary.

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

## ÍNDICE

	<b>ÍNDICE</b>	I
	<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	VII
	<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	1
<b>1.</b>	<b>CAPÍTULO 1: CICLOISOMERIZACIÓN DE DERIVADOS ALQUINOICOS (ÁCIDOS <math>\gamma</math>-ALQUINOICOS O ALQUINIL AMIDAS) CATALIZADA POR COMPLEJOS IMINOSFOSFORANO DE Au(I) EN DISOLVENTES SOSTENIBLES [MEZCLAS EUTÉCTICAS PROFUNDAS (DESS) O AGUA] A TEMPERATURA AMBIENTE, AL AIRE Y EN AUSENCIA DE CO-CATALIZADORES (EXTRACTORES DE CLORURO O BASES).</b>	13
<b>1.1.</b>	<b>Introducción</b>	18
<b>Parte A</b>	<b>Cicloisomerización de ácidos <math>\gamma</math>-alquinoicos en mezclas eutécticas catalizadas por un complejo iminofosforano de Au(I), a temperatura ambiente y al aire.</b>	20
<b>A.1.1</b>	<b>Introducción</b>	20
<b>A.1.2.</b>	<b>Resultados y Discusión.</b>	25
A.1.2.1.	Síntesis del complejo iminofosforano de Au(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ).	25
A.1.2.2.	Estudio de la actividad catalítica del complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ) en la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos.	28
A.1.2.2.1	Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico promovido por el complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ).	28
A.1.2.2.2	Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos promovido por el complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ).	30
A.1.2.2.3	Estudio del reciclaje del complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ) en la cicloisomerización del ácido 2-(etoxicarbonil)-2-metil-4-pentinoico ( <b>6c</b> ) en la mezcla eutéctica 1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i> .	33
<b>A.1.3.</b>	<b>Conclusiones.</b>	35
<b>A.1.4.</b>	<b>Parte Experimental.</b>	36
A.1.4.1.	Procedimiento general para la síntesis de los disolventes eutécticos de bajo punto de fusión.	37
A.1.4.2.	Procedimiento general y caracterización del complejo metálico de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ).	38
A.1.4.3.	Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ).	38
A.1.4.4.	Síntesis y caracterización de los ácidos $\gamma$ -alquinoicos <b>6b</b> , <b>6c</b> , <b>6e</b> , <b>6f</b> y <b>6g</b> .	40
A.1.4.5.	Procedimiento general para la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos <b>7a-g</b> catalizada por el complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ ( <b>5</b> ) y caracterización de las enol-lactonas resultantes.	41
<b>Parte B</b>	<b>Cicloisomerización de alquínil amidas catalizadas por complejos iminofosforanos de Au(I) en disolventes no convencionales a temperatura ambiente y al aire.</b>	49
<b>B.1.1.</b>	<b>Introducción.</b>	49
<b>B.1.2.</b>	<b>Resultados y Discusión.</b>	54
B.1.2.1	Síntesis de los ligandos iminofosforano-fosfina $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{\text{=NP(=S)(OR)}_2\}\text{Ph}_2$ (R = Et ( <b>10a</b> ); Ph ( <b>10b</b> )).	54

B.1.2.2	Síntesis de los complejos monometálicos de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2]$ (R = Et ( <b>11a</b> ); Ph ( <b>11b</b> )).	54
B.1.2.3.	Síntesis de los complejos bimetalicos de oro(I) $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2)\text{Ph}_2]$ (R = Et ( <b>12a</b> ); Ph ( <b>12b</b> )).	55
B.1.2.4.	Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal del complejo bimetalico de oro(I) $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2)\text{Ph}_2]$ ( <b>12b</b> ).	56
B.1.2.5	Estudio de la actividad catalítica de los complejos de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2]$ ( <b>11a-b</b> ) y $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2)\text{Ph}_2]$ ( <b>12a-b</b> ) en la cicloisomerización de alquinil amidas.	58
B.1.2.5.1.	Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización de la <i>N</i> -tosil-pent-4-in-amida ( <b>13a</b> ) promovido por los complejos de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2]$ ( <b>11a-b</b> ) y $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2)\text{Ph}_2]$ ( <b>12a-b</b> ).	58
B.1.2.5.2.	Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de alquinil amidas ( <b>13a-f</b> ) promovido por el complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2\}\text{Ph}_2]$ ( <b>11b</b> ).	60
B.1.2.5.3	Estudio acerca del reciclaje del complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2\}\text{Ph}_2]$ ( <b>11b</b> ) en la cicloisomerización de la alquinil amida <b>13d</b> en agua.	62
<b>B.1.3.</b>	<b>Conclusiones.</b>	64
<b>B.1.4.</b>	<b>Parte Experimental.</b>	65
B.1.4.1.	Procedimiento general y caracterización de los complejos monometálicos iminofosforano-fosfina de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2]$ (R = Et ( <b>11a</b> ); Ph ( <b>11b</b> )).	65
B.1.4.2.	Procedimiento general y caracterización de los complejos bimetalicos iminofosforano-fosfina de oro(I) $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2)\text{Ph}_2]$ (R = Et ( <b>12a</b> ); Ph ( <b>12b</b> )).	66
B.1.4.3.	Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo bimetalico de oro(I) $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2)\text{Ph}_2]$ ( <b>12b</b> ).	67
B.1.4.4.	Síntesis y caracterización de las alquinil amidas <b>13a-f</b> .	69
B.1.4.5.	Procedimiento general para la cicloisomerización catalítica de las alquinil amidas <b>13a-f</b> catalizada por el complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2\}\text{Ph}_2]$ ( <b>11b</b> ) y caracterización de las lactamas resultantes.	70
<b>2.</b>	<b>CAPÍTULO 2: COMBINACIÓN ONE-POT TÁNDEM DE CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR METALES Y BIOCATÁLISIS EN MEDIOS ACUOSOS: CONSTRUCCIÓN ASIMÉTRICA DE ALCOHOLES, LACTONAS Y COMPUESTOS <math>\gamma</math>-HIDROXI-CARBONILO QUIRALES.</b>	77
<b>2.1.</b>	<b>Introducción.</b>	78
2.1.1	Combinación de la isomerización/cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados catalizada por metales de transición con procesos de aminación, reducción o hidrólisis enzimáticas en medios acuosos.	80
2.1.1.1.	Combinación de la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por complejos de Ru(IV) con procesos de bioaminación o bio reducción enantioselectiva en medios acuosos.	80
2.1.1.2.	Combinación de la cicloisomerización de alenil acetatos catalizada por un compuesto supramolecular de Au(I) con lipasas/esterasas en medio acuoso.	83
2.1.2.	Otras combinaciones de reacciones catalizadas por metales de transición con biotransformaciones en medios acuosos.	84
2.1.2.1.	Combinación de la hidrogenación de azidas catalizada por nanopartículas de paladio con la bio reducción de cetonas en medio acuoso.	85

2.1.2.2.	Combinación de procesos de metátesis de olefinas catalizadas por complejos de rutenio con varias transformaciones enzimáticas en medio acuoso.	85
2.1.2.3.	Combinación de procesos tipo <i>Click Chemistry</i> (CuAAC) catalizados por cobre en medio acuoso con reacciones de apertura biocatalítica de epóxidos o bio reducciones.	86
2.1.2.4.	Combinación de reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio en medio acuoso con procesos de reducción, aminación o halogenación biocatalíticos.	87
2.1.2.5.	Combinación de oxidaciones catalizadas por metales de transición en medio acuoso con reducciones enzimáticas.	88
<b>2.2.</b>	<b>Resultados y Discusión</b>	<b>91</b>
2.2.1.	Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización y posterior hidrólisis del 4-pentin-1-ol ( <b>9a</b> ) y 3-pentin-1-ol ( <b>9b</b> ) promovida por los complejos de paladio(II) <b>5-8</b> en agua.	91
2.2.2.	Estudio del proceso quimioenzimático secuencial <i>one-pot</i> tándem para la síntesis enantioselectiva del 1,4-pentanodiol ( <b>12</b> ) en medio acuoso y a temperatura ambiente.	93
2.2.3.	Síntesis quimioenzimática <i>one-pot</i> del 1,4-pentanodiol ( <b>12</b> ) y su posterior oxidación catalítica promovida por el sistema enzimático Lacasa/TEMPO para obtener $\gamma$ -valerolactona ( <b>13</b> ) de forma enantiopura.	93
2.2.4.	Estudio de la cicloisomerización y posterior hidrólisis del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) promovida por compuestos de paladio u oro en agua.	95
2.2.5.	Conversión quimioenzimática <i>one-pot</i> del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) para la obtención del ácido $\gamma$ -hidroxivalérico enantiopuro en medio acuoso.	97
2.2.6.	Conversión quimioenzimática del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) en $\gamma$ -valerolactona enantiopura ( <b>13</b> ) a través de la combinación de un proceso formal de hidroxialcoxilación catalizado por KAuCl <sub>4</sub> ( <b>17</b> ) con la posterior bio reducción promovida por ceto reductasas (KREDs).	98
2.2.7.	Conversión quimioenzimática <i>one-pot</i> de la <i>N</i> -tosil-pent-4-in-amida ( <b>22</b> ) en la $\gamma$ -hidroxiamida enantiopura <b>24a</b> a través de la combinación de catálisis metálica y biocatálisis en agua.	99
2.2.8.	Estudio de la cicloisomerización/aminólisis intermolecular del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) con aminas secundarias aromáticas en ausencia de disolvente.	100
<b>2.3.</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>104</b>
<b>2.4.</b>	<b>Parte Experimental</b>	<b>105</b>
2.4.1.	Procedimiento general para la reacción de cicloisomerización/hidrólisis del 4-pentin-1-ol ( <b>9a</b> ) o 3-pentin-1-ol ( <b>9b</b> ) catalizada por compuestos de metales de transición: síntesis y caracterización de la 5-hidroxi-2-pentanona ( <b>11</b> ).	106
2.4.2.	Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> y caracterización del ( <i>R</i> )-1,4-pentanodiol ( <b>12</b> ).	107
2.4.3.	Procedimiento general <i>one-pot</i> para la conversión del 4-pentin-1-ol ( <b>9a</b> ) o 3-pentin-1-ol ( <b>9b</b> ) en ( <i>R</i> )- $\gamma$ -valerolactona (GVL, <b>13</b> ).	108
2.4.4.	Procedimiento general para la cicloisomerización/hidrólisis del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) catalizada por metales de transición: síntesis y caracterización del ácido levulínico ( <b>16</b> ).	109
2.4.5.	Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> y caracterización del ácido ( <i>R</i> )- $\gamma$ -hidroxivalérico ( <b>19</b> ).	109
2.4.6.	Procedimiento general para la síntesis y caracterización del isopropil levulinato ( <b>20a</b> ).	110
2.4.7.	Procedimiento general para la conversión del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ) en ( <i>R</i> )- $\gamma$ -valerolactona ( <b>13</b> ).	112



2.4.8.	Procedimiento general para la cicloisomerización/hidrólisis catalizada por metales de transición de la <i>N</i> -tosil-pent-4-in-amida ( <b>22</b> ): síntesis y caracterización de 4-oxo- <i>N</i> -tosilpentanamida ( <b>23a</b> ).	112
2.4.9.	Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> y caracterización de la ( <i>R</i> )-4-hidroxi- <i>N</i> -tosilpentanamida ( <b>24a</b> ).	113
2.4.10.	Procedimiento general para la cicloisomerización/aminólisis promovida por metales de transición del ácido 4-pentinoico ( <b>14</b> ): síntesis y caracterización de $\gamma$ -cetoamidas <b>23b-h</b> .	114
2.4.11.	Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> y caracterización de las $\gamma$ -hidroxiamidas <b>24b-h</b> .	115
2.4.12.	Asignación de la configuración absoluta.	117
<b>2.5.</b>	<b>Anexo.</b>	<b>118</b>
2.5.1.	Estudio de la reducción enzimática de 5-hidroxi-pentan-2-ona ( <b>11</b> ) empleando diversas KREDs.	118
2.5.2.	Estudio de la reducción enzimática del ácido levulínico ( <b>16</b> ) empleando diversas KREDs.	119
2.5.3.	Estudio de la reducción enzimática del isopropil levulinato ( <b>20a</b> ) empleando diversas KREDs.	120
2.5.4.	Estudio de la reducción enzimática del fenil levulinato ( <b>20b</b> ) empleando diversas KREDs.	121
2.5.5.	Estudio de la reducción enzimática de la 4-oxo- <i>N</i> -tosilpentanamida ( <b>23a</b> ) empleando diversas KREDs.	122
<b>3.</b>	<b>CAPÍTULO 3: COMBINACIÓN ONE-POT TÁNDEM DE LA ISOMERIZACIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS DE ALCOHOLES ALÍLCOS EN CETONAS PROQUIRALES CATALIZADA POR COMPUESTOS DE Ru(IV) CON CETOREDUCTASAS (KREDs) O COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS POLARES (RLi/R<sub>2</sub>Mg) EN DISOLVENTES EUTÉCTICOS SOSTENIBLES (DESS)</b>	<b>123</b>
<b>3.1.</b>	<b>Introducción.</b>	<b>124</b>
3.1.1.	Diseño de procesos <i>one-pot</i> tándem metal/enzima en disolventes no-convencionales.	127
3.1.2.	Diseño de procesos <i>one-pot</i> tándem que combinan reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición y procesos de síntesis mediados por compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX).	129
<b>3.2.</b>	<b>Resultados y Discusión.</b>	<b>132</b>
3.2.1.	Isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol ( <b>2a</b> ) catalizada por complejos bis(alilo) de Ru(IV) empleando diferentes DESSs como medio de reacción sostenible.	132
3.2.2.	Estudio del reciclaje del complejo [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )Cl( $\kappa^2$ -O, <i>O</i> -CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )] ( <b>1b</b> ) en la isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol ( <b>2a</b> ) empleando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea.	134
3.2.3.	Diseño de un proceso quimioenzimático secuencial/concurrente <i>one-pot</i> para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior bio-reducción enantioselectiva empleando una mezcla DES-buffer como medio de reacción sostenible.	135
3.2.4.	Estudio del proceso secuencial <i>one-pot</i> para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior adición quimioselectiva de RLi/R <sub>2</sub> Mg en disolventes eutécticos.	141
<b>3.3.</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>144</b>
<b>3.4.</b>	<b>Parte Experimental.</b>	<b>145</b>
3.4.1.	Procedimiento general para la reacción de isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol ( <b>2a</b> ) promovido por el complejo de rutenio(IV) [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )Cl( $\kappa^2$ -O, <i>O</i> -CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )] ( <b>1b</b> ) empleando diferentes DESSs como medio de reacción.	146

3.4.2.	Procedimiento general para el reciclaje del complejo de rutenio(IV) [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )Cl( $\kappa^2$ -O,O-CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> )] ( <b>1b</b> ) en la isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol ( <b>2a</b> ).	146
3.4.3.	Procedimiento general para la reducción enzimática de las cetonas proquirales <b>3a-d</b> en las mezclas <i>DESS-buffer</i> .	146
3.4.4.	Procedimiento general para la reacción <i>one-pot</i> secuencial de isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio y bio-reducción asimétrica empleando KREDs purificadas o LKADH sobreexpresada.	147
3.4.5.	Procedimiento general para la reacción <i>one-pot</i> concurrente de isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio y bio-reducción asimétrica empleando KREDs purificadas o LKADH sobreexpresadas.	147
3.4.6.	Procedimiento general de la reacción secuencial <i>one-pot</i> tándem para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior adición quimioselectiva de RLi/R <sub>2</sub> Mg en disolventes eutécticos.	150
4.	<b>CAPÍTULO 4: OTROS TRABAJOS PUBLICADOS.</b>	152
	<b>CONCLUSIONES GENERALES.</b>	172

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ác.	Ácido
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADH	Alcohol deshidrogenasa
AH	Aceptor de hidrógeno
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -butilo
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo
<sup>s</sup> Bu	<i>sec</i> -butilo
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Benceno
ChCl	Cloruro de colina, cloruro de (2-hidroxi-etil)trimetilamonio
CG	Cromatógrafo de Gases
CM	Cross Metathesis
COVs	Compuestos Orgánicos Volátiles
CPME	Ciclopentilmetiléter
CSD	Cambridge Structural Database
CuAAC	Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions
DAPTA	3,7-Diacetil-1,3,7-triaza-5-fosfabiciclo[3.3.1]nonano
DES	Deep Eutectic Solvent
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DH	Dador de hidrógeno
DMF	Dimetilformamida
DMA	Dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMU	Dimetilurea
Dppm	bis(difenilfosfino)metano)
<i>ee</i>	Exceso enantiómerico
EG	Etilenglicol
Equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
FID	Detector de ionización de llama
Gli	Glicerol
GVL	Gamma-valerolactona

HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	Herzios
IR	Infrarrojo
KREDs	Cetoreductasas
$\nu$	Frecuencia
L	Ligando
Lac	Ácido láctico
LI	Líquido iónico
<i>Lk</i>	<i>Lactobacillus kéfir</i>
LMMs	Low Melting Mixtures
Lac	Ácido Láctico
Me	Metilo
MS	Espectrometría de masas
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
EI	Ionización electrónica
$m/z$	Masa por carga
Ms	Mesitilo
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
NADPH	Nicotinamina adenina dinucleótido fosfato
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PEG	Polietilenglicol
Ph	Fenilo
<i>i</i> PrOH	2-propanol
PTA	1,3,5-Triaza-7-fosfatricilo[3.3.1.1 <sup>[3,7]</sup> ]decano
Prol	Prolina
RCM	Ring Closing Metathesis
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
$\delta$	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
$^nJ(XY)$	Constante de acoplamiento entre X e Y a n enlaces
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
T	Temperatura
t	Tiempo
t.a.	Temperatura ambiente

TAs	Transaminasas
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsilano
TOF	Frecuencia de repetición
TON	Número de ciclo
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta
vs	<i>Versus</i>
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, así como tampoco las referidas a la nomenclatura química aceptada por la IUPAC.)

## INTRODUCCIÓN GENERAL

Durante las últimas décadas, el empleo de catalizadores basados en metales de transición<sup>1</sup> o el uso de compuestos organometálicos altamente polares [como reactivos organolíticos (RLi) o Grignard (RMgX)]<sup>2</sup> por una gran cantidad de grupos de investigación en todo el mundo (tanto a nivel académico como industrial), ha permitido el acceso a una amplia variedad de nuevos compuestos orgánicos con estructuras altamente complejas, mediante la formación eficiente y selectiva de nuevos enlaces carbono-carbono (C-C) o carbono-heteroátomo (C-X), ya sea en su versión estequiométrica o catalítica. Tradicionalmente en esta formación de enlaces C-C o C-X se ha tratado de maximizar parámetros estrictamente sintéticos (selectividad y tolerancia a grupos funcionales) o de productividad (rendimiento). Sin embargo en los albores de este siglo, un nuevo concepto, la llamada *Química Sostenible*, ha comenzado a despertar el interés entre los químicos sintéticos por maximizar los factores ecológicos a la hora de diseñar nuevos procesos de síntesis química.<sup>3</sup> Este cambio de mentalidad en la química moderna es el resultado de los desafíos ecológicos impuestos por nuestra sociedad actual (relacionados con la disponibilidad limitada de recursos naturales y sus consecuencias),<sup>4</sup> que exigen en muchos casos soluciones no triviales para desarrollar un cambio de paradigma en la fabricación de los productos de consumo fabricados por la industria química (como fármacos, fertilizantes, o nuevos materiales).<sup>5</sup>

En este sentido, y dentro del marco de la *Química Sostenible*,<sup>3</sup> la selección de un medio de reacción respetuoso con el medio ambiente ocupa un lugar estratégico,<sup>6</sup> ya que: *i*) las propiedades fisicoquímicas de un disolvente determinado podrían aumentar el rendimiento y la selectividad de la reacción en estudio (el denominado “*solvent effect*”);<sup>7</sup> *ii*) el 80-90% del balance de masa total de la

---

<sup>1</sup> (a) *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, (eds. L. S. Hegedus, B. Sodeberg), University Science Books, Sausalito, 2009; (b) *Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis*, (ed. J. F. Hartwig), University Science Books, Sausalito, 2010; (c) R. Bates, *Organic Synthesis using Transition Metals*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2013.

<sup>2</sup> (a) *Main Group Metals in Organic Chemistry*, (eds. H. Yamamoto, K. Oshima), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2004; (b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, (eds. Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, 2008; (c) *Lithium Compounds in Organic Synthesis: from Fundamentals to Applications*, (eds. R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2014.

<sup>3</sup> (a) P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *35*, 686.

<sup>4</sup> (a) S. M. Lélé, *World Development*, **1991**, *19*, 607; (b) A. A. Bartlett, *Population & Environment* **1994**, *16*, 5.

<sup>5</sup> (a) S. L. Tang, R. L. Smith, M. Poliakoff, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 761; (b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2007.

<sup>6</sup> P. T. Anastas, *Handbook of Green Chemistry, Vol. 4, 5 and 6, Green Solvents: Volume 4: Supercritical Solvents*, (eds. W. Leitner, P. G. Jessop); *Volume 5: Reactions in Water*, (ed. C.-J. Li); *Volume 6: Ionic Liquids*, (ed. P. Wasserschied, A. Stark), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2010.

<sup>7</sup> C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011.

mayoría de los procesos químicos utilizados está compuesto por los disolventes;<sup>8</sup> y *iii*) es bien conocida la fácil separación del producto final o el reciclado del catalizador empleado cuando se usan disolventes no convencionales.<sup>9</sup> Por lo tanto, teniendo en cuenta estos conceptos y aunque no existe un medio de reacción sostenible universal para todas las posibles reacciones, se han descrito a lo largo de los últimos años las siguientes alternativas a los disolventes orgánicos tradicionales (COVs) en el ámbito de las transformaciones orgánicas catalizadas o mediadas por metales: *i*) agua;<sup>10</sup> *ii*) líquidos iónicos tradicionales;<sup>11</sup> *iii*) fluidos supercríticos;<sup>12</sup> *iv*) disolventes perfluorados;<sup>13</sup> y *v*) disolventes basados en biomasa.<sup>14</sup>

Hoy en día, la mayoría de los esfuerzos en este campo están focalizados hacia el desarrollo de nuevas familias de disolventes sostenibles que deben maximizar los siguientes parámetros: *i*) deben ser seguros y no tóxicos, tanto para los seres humanos como para el medio ambiente; *ii*) deben ser producidos a partir de fuentes naturales biorenovables y ser biodegradables; *iii*) deben presentar baja presión de vapor y alto punto de ebullición (no volátiles); *iv*) deben poder disolver una amplia gama de compuestos; *v*) debe ser posible ajustar las propiedades fisicoquímicas del disolvente cambiando su composición (“*tunability*”); y, finalmente *vi*) deberían ser baratos y reciclables.<sup>15</sup> En este contexto, y gracias al trabajo pionero de varios grupos de investigación en diferentes campos de la química (que van desde la electroquímica y la extracción de metales,<sup>16</sup> la nanotecnología,<sup>17</sup> los procesos de separación/extracción,<sup>18</sup> la estabilización del ADN,<sup>19</sup> o la química de los materiales<sup>20</sup>), se ha desarrollado una familia neotérica de medios de reacción no moleculares, los llamados disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents, DESs*), que han sido reconocidos como medios de reacción sostenible de primer orden capaces de, en algunos casos, superar las limitaciones de los

---

<sup>8</sup> D. J. C. Constable, C. Jiménez-González, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 133.

<sup>9</sup> (a) D. Cole-Hamilton, R. Tooze, *Catalyst Separation, Recovery and Recycling. Chemistry and Process Design*, Springer, 2006; (b) M. Benaglia, *Recoverable and Recyclable Catalyst*, John Wiley & Sons, Chichester, 2009.

<sup>10</sup> *Metal-Catalysed Reactions in Water*, (ed. P. H. Dixneuf, V. Cadierno), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2013.

<sup>11</sup> M. Earle, P. Wasserscheid, P. Schulz, H. Olivier-Bourbigou, F. Favre, M. Vaultier, A. Kirschning, V. Singh, A. Riisager, R. Fehrmann, S. Kuhlmann, *Organic Synthesis*, en *Ionic Liquids in Synthesis* (eds. P. Wasserscheid, T. Welton), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2008.

<sup>12</sup> R. Noyori, T. Ikariya, *Supercritical Fluids for Organic Synthesis*, en *Stimulating Concepts in Chemistry* (eds. F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2000.

<sup>13</sup> B. Betzemeier, P. Knochel, *Perfluorinated Solvents - a Novel Reaction Medium in Organic Chemistry*, en *Modern Solvents in Organic Synthesis. Topics in Current Chemistry*, vol. 206, (ed. P. Knochel) Springer, Berlin, Heidelberg, 1999.

<sup>14</sup> M. Plagiario, M. Rossi, *The Future of Glycerol: 2nd Edition*, Green Chemistry Series, Royal Society of Chemistry, London, 2010.

<sup>15</sup> C. J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 747.

<sup>16</sup> E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 11060.

<sup>17</sup> A. Abo-Hamad, M. Hayyam, M. A. AlSaadi, M. A. Hashim, *Chem. Eng. J.*, **2015**, *273*, 551.

<sup>18</sup> B. Tang, H. Zhang, K. H. Row, *J. Sep. Sci.*, **2015**, *38*, 1053.

<sup>19</sup> H. Zhao, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2015**, *90*, 19.

<sup>20</sup> F. del Monte, D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, *ChemSusChem*, **2014**, *7*, 999.

disolventes no-convencionales tradicionales anteriormente mencionados. El término Disolvente Eutéctico Profundo (*Deep Eutectic Solvent*), fue acuñado por A. P. Abbott<sup>21</sup> en 2003 para describir la formación de una mezcla eutéctica líquida al combinar una sal de amonio cuaternaria (cloruro de colina, cloruro de 2-hidroxietil-trimetil amonio, *ChCl*, vitamina B4<sup>22</sup>) con urea en una proporción molar 1:2. En este punto debemos mencionar que estas mezclas eutécticas también han sido nombradas en la bibliografía como: i) Líquidos Iónicos de Bajo Eutéctico (*Deep Eutectic Ionic Liquids, DEILs*); ii) Mezclas de Baja Temperatura de Transición (*Low Transition Temperature Mixtures, LTTMs*);<sup>23</sup> o iii) Mezclas de Bajo Punto de Fusión (*Low Melting Mixtures, LMMs*).<sup>24</sup> En general, estos disolventes eutécticos (*DESs*) se obtienen mediante una simple combinación (sin la formación de subproductos ni la necesidad de pasos de purificación) de dos componentes inspirados en la naturaleza (seguros, no tóxicos y biorenovables) que pueden participar en una interacción recíproca de enlaces de hidrógeno para producir una nueva mezcla eutéctica con un punto de fusión inferior al de cualquiera de los componentes individuales de la mezcla.<sup>25</sup> En estas mezclas, uno de los componentes debe ser un aceptor de enlaces de hidrógeno [*Hydrogen Bond Acceptor* (HBA)], siendo generalmente derivados iónicos como cloruro de colina u otras sales de amonio], mientras que el segundo componente debe ser un dador de enlace de hidrógeno [*Hydrogen Bond Donor* (HBD)], como polioles naturales (carbohidratos, etilenglicol o glicerol), ureas o ácidos orgánicos (ácido cítrico, malónico, oxálico)]. Teniendo en cuenta la amplia variedad de componentes biorenovables que tenemos a nuestra disposición (ver Figura IG1) para poder llevar a cabo la síntesis de *DESs*, en teoría un químico sintético podría diseñar fácilmente una mezcla eutéctica para cada tarea específica, pues las propiedades fisicoquímicas del disolvente eutéctico son ajustables simplemente modificando su composición, lo que permitiría maximizar el efecto de disolvente deseado (*solvent effect*),<sup>7</sup> trabajando además bajo condiciones más respetuosas con el medio ambiente.

---

<sup>21</sup> A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.*, **2003**, 70.

<sup>22</sup> J. K. Blusztajn, *Science*, **1998**, *284*, 794.

<sup>23</sup> M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3074.

<sup>24</sup> Las mezclas de bajo punto de fusión (*LMMs*) están basadas en la combinación de ácidos orgánicos naturales (por ejemplo, ácido cítrico) o diferentes carbohidratos/azúcares con urea y sales de amonio. G. Imperato, E. Eibler, J. Niedermaier, B. König, *Chem. Commun.*, **2005**, 1170.

<sup>25</sup> La mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* es líquida a temperatura ambiente (punto de fusión 12 °C), mientras que sus componentes sólidos presentan puntos de fusión más altos (urea: 133 °C; cloruro de colina: 302 °C). Para más información, ver referencia 21.



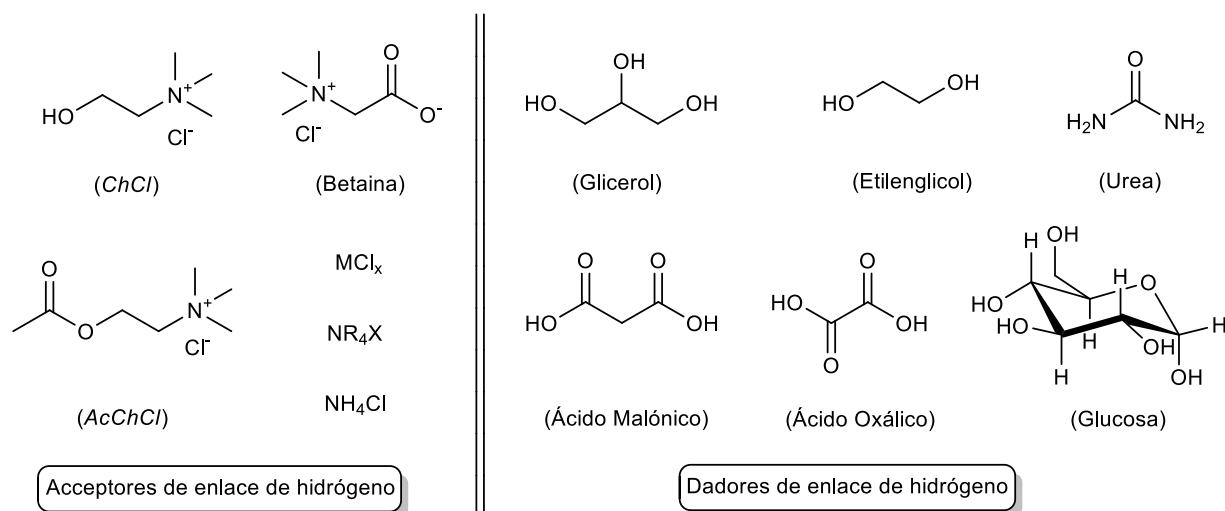


Figura IG.1: Aceptores y dadores de enlace de hidrógeno más comúnmente empleados en la síntesis de Disolventes Eutécticos (DESs).

Aunque todos los autores postulan la necesidad de emplear al menos dos componentes (un dador y un aceptor de enlace de hidrógeno) para sintetizar el *DES* deseado, existen diferentes teorías que tratan de explicar la formación de estas mezclas eutécticas. Así, algunos autores proponen la formación de clústeres entre el dador y el aceptor de enlace de hidrógeno,<sup>26</sup> mientras que otros autores explican la formación de estos disolventes a través de una simple mezcla mecánica de los dos componentes.<sup>27</sup> En este sentido, Abbott y colaboradores han postulado que la formación de estas mezclas eutécticas es debida a que el dador de enlace de hidrógeno (urea) interactúa con el anión del aceptor de hidrógeno (cloruros del *ChCl*) e incrementa su tamaño efectivo, lo que conlleva una reducción de la interacción con su catión (catión amonio de *ChCl*) y por consiguiente produce una disminución del punto de fusión de la mezcla (ver Figura IG.2).<sup>21</sup> Recientemente, Edler y colaboradores han empleado técnicas de difracción de neutrones y modelado atómico para estudiar la estructura líquida de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2Urea.<sup>28</sup> Estas investigaciones mostraron la formación de una fuerte red de enlaces de hidrógeno en la fase líquida de la mezcla 1*ChCl*/2Urea, que conlleva la ordenación entre la urea, el anión cloruro y el catión colina (a través de su grupo OH) en una intrincada estructura tipo sándwich que maximiza las interacciones atractivas. Además, los mismos autores también establecieron que la retención de esta nanoestructura es posible hasta un 42% de hidratación de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2Urea. A mayores porcentajes de agua, la mezcla obtenida se describe mejor como una solución acuosa de los componentes aislados de la mezcla eutéctica.<sup>29</sup>

<sup>26</sup> R. Rastogi, P. S. Bassi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 2398.

<sup>27</sup> P. S. Savchenko, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **1959**, 4, 186.

<sup>28</sup> O. S. Hammond, D. T. Brown, K. J. Edler, *Green Chem.*, **2016**, 18, 2736.

<sup>29</sup> O. S. Hammond, D. T. Brown, K. J. Edler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 9782

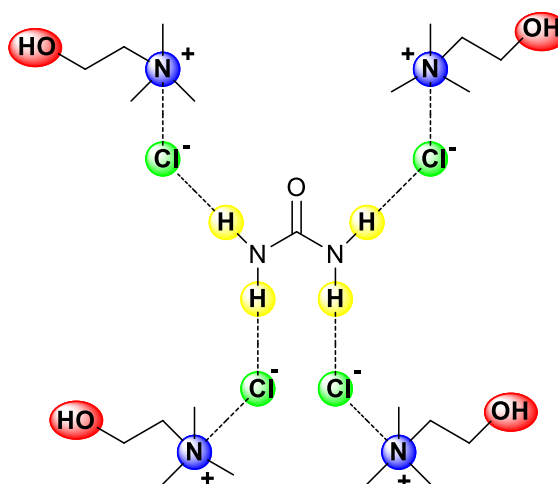


Figura IG.2: Interacciones intermoleculares por enlace de hidrógeno entre la urea (HBD) y el cloruro de colina (HBA).

En la presente *Tesis Doctoral* nos hemos centrado en el empleo de mezclas eutécticas basadas en cloruro de colina (*ChCl*). Esta sal de amonio cuaternaria es un micronutriente esencial humano [ingesta diaria recomendada (IDR) 50 mg]<sup>22</sup> que se produce en escala de millones de toneladas por año (a través de un proceso que transcurre con total economía atómica<sup>30</sup> que emplea como reactivos  $N(CH_3)_3$ , HCl y óxido de etileno) para ser usado como aditivo en la alimentación de aves de corral. Esta sal de amonio no es solo barata y fácil de obtener (se puede extraer además de la biomasa) sino que también es no tóxica y biodegradable.<sup>31</sup> En este punto es importante destacar que al emplear *ChCl* como aceptor de hidrógeno pueden sintetizarse: *i*) los conocidos como *disolventes bebibles* (“*drinkable solvents*”) al combinar el *ChCl* con sacarina o ácido láctico;<sup>32</sup> o *ii*) los disolventes eutécticos profundos naturales (*Natural Deep Eutectic Solvents, NADESs*) cuando la urea, ácidos carboxílicos renovables (por ejemplo, oxálico, cítrico o succínico), aminoácidos, polioles renovables (por ejemplo, glicerol o carbohidratos) o incluso agua se utilizan como dadores de enlace de hidrógeno.<sup>33,34</sup> En este punto queremos destacar que, aunque la mayoría de los *DESs* están basados en mezclas con la especie iónica *ChCl*, en nuestra opinión los *DESs* no pueden considerarse como líquidos iónico (*LIs*) tradicionales (habitualmente basados en cationes fosfonio o amonio con aniones florados) porque: *i*) los *DESs* no están completamente compuestos por especies iónicas; y *ii*) también se pueden

<sup>30</sup> (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 259; (c) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.

<sup>31</sup> (a) M. Petkovic, J. L. Ferguson, H. Q. N. Gunaratne, R. Ferreira, M. C. Leitão, K. R. Seddon, L. P. N. Rebelo, C. S. Pereira, *Green Chem.*, **2010**, 12, 643; (b) M. Hayyan, M. A. Hashim, A. Hayyan, M. A. Al-Saadi, I. M. AlNashef, M. E. S. Mirghani, O. K. Saheed, *Chemosphere*, **2013**, 90, 2193.

<sup>32</sup> (a) Y. Fukaya, Y. Izuka, K. Sekikawa, H. Ohno, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1155; (b) Y. Xu, X. Lu, Q. Zhou, K. Dong, H. Yao, S. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 11174.

<sup>33</sup> (a) Y. H. Choi, J. van Spronsen, Y. Dai, M. Verberne, F. Hollmann, I. W. C. E. Arends, G. J. Witkamp, R. Verpoorte, *Plant. Physiol.*, **2011**, 156, 1701; (b) A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis, A. R. C. Duarte, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2014**, 2, 1063.

<sup>34</sup> Como el lector podrá percibir al ir leyendo esta *Tesis Doctoral*, nuestro trabajo se ha centrado en el uso de *NADESs* (de ahora en adelante *DESs*) en los campos de la catálisis metálica y la química enzimática.

obtener a partir de la mezcla de especies no iónicas (por ejemplo, la mezcla de ácido cítrico con dimetilurea).<sup>35</sup> Además, y debido a la naturaleza de sus componentes, los *DESs* derivados del *ChCl* reúnen muchas ventajas en comparación con los líquidos iónicos tradicionales ya mencionados, pues presentan: *i*) bajo precio; *ii*) estabilidad química frente al agua; *iii*) fácil preparación (ya que los *DES* se obtienen simplemente mezclando sus dos componentes, superando así todos los problemas de purificación y eliminación de residuos generalmente encontrados con los *LIs* tradicionales); y *iv*) la mayoría de ellos son biodegradables, biocompatibles y no tóxicos, lo que refuerza la sostenibilidad de estos medios de reacción.

Debido a todas las ventajas ya mencionadas derivadas del uso de *DESs* como medios de reacción sostenibles, no es sorprendente encontrar en la bibliografía una amplia variedad de aplicaciones para los *DESs* en los diferentes campos de la síntesis orgánica. En este sentido, estas mezclas eutécticas han sido extensamente empleadas como disolvente alternativo a los disolventes orgánicos (*COVs*) en síntesis orgánica tradicional, pues la simple adición de agua al crudo de reacción permite aislar el producto orgánico final mediante una separación de fases (si el producto es líquido) o precipitación (si es un sólido). En muchos de estos procesos de síntesis, la mezcla eutéctica no es sólo el medio de reacción para disolver a reactivos y productos sino también un promotor de la reacción deseada. En este sentido, uno de los trabajos pioneros que demostraron la capacidad activadora de las mezclas eutécticas en síntesis orgánica fue publicado por el grupo de investigación del Prof. Shankarling, al encontrar una mejora de la velocidad de reacción en la sustitución electrofílica de los derivados de 1-aminoantra-9,10-quinona en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*, cuando se compara con el empleo de disolventes orgánicos convencionales (*COVs*) como metanol o cloroformo (ver Esquema IG.1).<sup>36</sup> Esta mejora de la velocidad de reacción podría estar relacionada con la naturaleza básica de esta mezcla eutéctica.<sup>37</sup> Al final de la reacción, la adición de agua permite precipitar el producto dibromado deseado con buen rendimiento (84-95%), pudiendo ser reciclada la mezcla eutéctica hasta en cinco ciclos consecutivos, por simple evaporación de agua sin pérdida apreciable de actividad.<sup>38</sup>

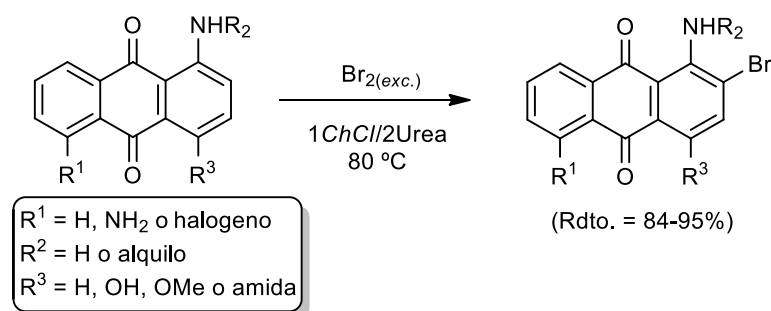
---

<sup>35</sup> G. Imperato, S. Hoger, D. Lenoir, B. König, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 1051.

<sup>36</sup> S. B. Phadtare, G. S. Shankarling, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 458.

<sup>37</sup> Debido a las diferentes propiedades ácido-base de la amplia variedad de componentes que pueden formar los *DESs* (compuestos salinos, ácidos carboxílicos, polioles, amidas, aminoácidos...), el carácter ácido o básico de las mezclas eutécticas resultantes puede, en teoría, ajustarse según las necesidades específicas de cada reacción. La función de Hammet ( $H_0$ ) se ha utilizado para evaluar la acidez o basicidad de diferentes *DESs*, mediante la determinación del grado de ionización al utilizar ácidos débiles como indicadores. Para el caso particular de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* el valor de la función de Hammet obtenido es 10.86 y sugiere que esta mezcla eutéctica se comporta como una base débil (cuanto más alto el valor  $H_0$ , más alta la alcalinidad del disolvente). Es importante tener en cuenta el efecto del contenido en agua de la mezcla, ya que el valor de  $H_0$  disminuye hasta 10.65 cuando la mezcla contiene un 3% en peso de agua, pues parte de los puntos básicos de la mezcla se han solvatado con agua. W. Li, Z. Zhang, B. Han, S. Hu, J. Song, Y. Xie, X. Zhou, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 1142.

<sup>38</sup> El empleo de mezclas eutécticas como medios de reacción y promotores de reacciones orgánicas constituye un área de rápido crecimiento con una gran cantidad de trabajos publicados cada año. Por lo tanto se



Esquema IG.1: Reacción de bromación de 1-aminoantra-9,10-quinonas en la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea.

Al igual que acabamos de comentar para la síntesis orgánica más tradicional, el campo de la catálisis aplicada a la química orgánica también se ha visto claramente influenciado por la llegada de las mezclas eutécticas. En este sentido, las tres grandes familias de herramientas catalíticas a disposición de los químicos orgánicos sintéticos (catálisis metálica, organocatálisis y biocatálisis) han sido utilizadas en diferentes mezclas eutécticas. A continuación resumiremos de forma breve el estado del arte de cada una de estas herramientas sintéticas en DESs al comienzo del trabajo experimental (2013/2014) recogido en esta Memoria:

- *Reacciones biocatalíticas en DESs*: la mayoría de las reacciones orgánicas biocatalíticas se realizan típicamente en agua o líquidos iónicos tradicionales,<sup>39</sup> que comparten muchas características fisicoquímicas con los DESs. Sin embargo, la utilización de mezclas eutécticas como disolventes en estas biotransformaciones no ha sido estudiada de manera sistemática hasta fechas recientes, pues es bien conocido que los dadores de hidrógeno fuertes (como la urea) desnaturalizan las proteínas.<sup>40</sup> Sin embargo, Srienc, Kazlauskas y colaboradores fueron los primeros en describir la actividad de varias hidrolasas en la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea (ver Esquema IG.2),<sup>41a</sup> que mostraron una buena actividad catalítica a pesar de la presencia de urea (que como ya hemos comentado puede desnaturalizar enzimas) o alcoholes (que pueden interferir con las reacciones catalizadas por las hidrolasas). En este sentido, es importante destacar que la conversión del 2-feniloxirano (óxido de

---

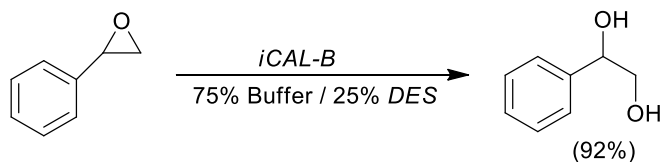
recomienda la consulta de las siguientes revisiones donde se compilan las contribuciones más importantes en este campo: (a) P. Liu, J.-W. Hao, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 48675; (b) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 612.

<sup>39</sup> (a) K. Faber, *Biotransformations in Organic Synthesis, 6<sup>th</sup> Edition*, Springer, Berlin, 2011; (b) T. Itoh, *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 10567.

<sup>40</sup> (a) J. T. Gorke, F. Srienc, R. J. Kazlauskas, *Biotechnol. Bioprocess Eng.*, **2010**, 15, 40; (b) P. Domínguez de María, Z. Maugeri, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2011**, 15, 220.

<sup>41</sup> (a) J. T. Gorke, F. Srienc, R. J. Kazlauskas, *Chem. Commun.*, **2008**, 1235. Para otros ejemplos del uso de hidrolasas en DESs, ver: (b) D. Lindberg, M. de la Fuente Revenga, M. Widersten, *J. Biotechnol.*, **2010**, 147, 169; (c) H. Zhao, G. A. Baker, S. Holmes, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1908; (d) B. N. Borse, V. S. Borude, S. R. Shukla, *Curr. Chem. Lett.*, **2012**, 1, 59; (e) D. González-Martínez, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 1513. Para revisiones en este campo ver: (f) E. Durand, J. Lecomte, P. Villeneuve, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, **2013**, 115, 379; (g) V. Gotor-Fernández, C. E. Paul, *Sustainable Catalysis in Ionic Liquids, Chapter 8*, (Ed. P. Lozano), CRC Press, Boca Raton, 2018.

estireno) en el correspondiente diol catalizado por la lipasa *Candida Antartica* inmovilizada (*i*CAL-B) se mejoró 20 veces al utilizar la mezcla 1*ChCl*/2*Urea* como co-disolvente.<sup>41a</sup> Tras este estudio pionero, otras clases de enzimas, como liasas<sup>42</sup> u oxidoreductasas,<sup>43</sup> han sido utilizadas en *DES*s.



Esquema IG.2: Biotransformación catalizada por la lipasa soportada *i*CAL-B en presencia de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*.

- *Reacciones organocatalíticas en DES*s: en los últimos años ha tenido lugar el florecimiento de la conocida como *edad de oro* de la organocatálisis,<sup>44</sup> dejándose notar su influencia en todas las ramas de la química orgánica sintética. Esta influencia se debe al hecho de que esta herramienta catalítica permite potencialmente reducir el costo, el tiempo y el consumo de energía de los procesos de síntesis orgánica, haciendo por tanto que estos procedimientos experimentales sean más sostenibles. Como varios de los organocatalizadores más comúnmente utilizados ya están presentes en algunas mezclas eutécticas (por ejemplo, aminas, tioureas o derivados de prolina), el uso combinado de *DES*s como disolvente sostenible y catalizador en síntesis orgánica es bien conocido.<sup>38</sup> Sin embargo, también existen ejemplos en la literatura que describen el uso de un organocatalizador externo en reacciones de síntesis orgánica que emplean mezclas eutécticas como disolvente sostenibles.<sup>45</sup> En este sentido, König y colaboradores fueron los primeros en describir el uso de un organocatalizador exógeno (en este caso, *L*-prolina) en reacciones de tipo Diels-Alder en *DES*s.<sup>46</sup> Después de cuatro horas de calentamiento (80 °C) en la mezcla eutéctica *L*-carnitina/dimetilurea (DMU), se obtuvo el correspondiente aducto Diels-Alder con un rendimiento del 93% (ver Esquema IG.3). Más recientemente el uso de *DES*s en el campo de la organocatálisis ha sido extendido al estudio de: *i*) adiciones de tipo Michael catalizadas por chincona;<sup>47</sup> *ii*) la reacción aldólica cruzada catalizada por *L*-isoleucina entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos;<sup>48</sup> *iii*) reacciones aldólicas

---

<sup>42</sup> Z. Maugeri, P. Domínguez de María, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2014**, *107*, 120.

<sup>43</sup> V. Gotor-Fernández, C. E. Paul, *J. Biotechnol.*, **2019**, *293*, 24.

<sup>44</sup> P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138.

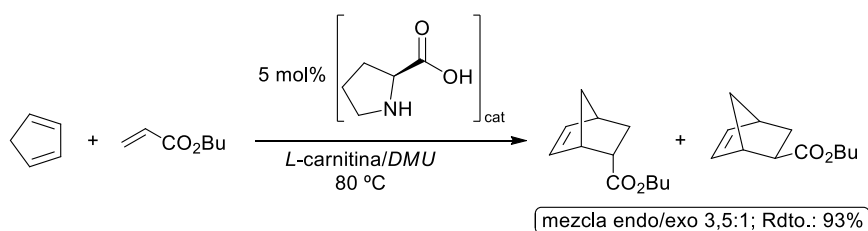
<sup>45</sup> Revisión sobre el uso de organocatalizadores en *DES*s: N. Guajardo, C. R. Müller, R. Schrebler, C. Carlesi, P. Domínguez de María, *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 1020.

<sup>46</sup> F. Ilgen, B. König, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 848.

<sup>47</sup> E. Masolo, S. Palmieri, M. Benaglia, V. Capriati, F. M. Perna, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 792.

<sup>48</sup> N. Fanjul-Mosteirín, C. Concellón, V. del Amo, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4266.

directas catalizadas por *L*-prolina;<sup>49</sup> y iv) la adición tipo Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\beta$ -nitroalquenos catalizada por 2-aminobencimidazol.<sup>50</sup>



Esquema IG.3: Reacción Diels-Alder organocatalizada por *L*-prolina en la mezcla eutéctica *L*-carnitina/DMU.

- *Reacciones catalizadas por metales de transición en DESs*: el empleo de especies metálicas como catalizadores en síntesis orgánicas constituye, sin lugar a dudas, una de las metodologías más prolíficas que podemos encontrar los químicos dentro de nuestro arsenal de herramientas sintéticas, pues nos proporcionan instrumentos poderosos para lograr niveles elevados de quimio-, regio- y estereoselectividad en la fabricación de productos orgánicos altamente funcionalizados.<sup>1</sup> Por lo tanto, no es sorprendente que los *DESs* ya se hayan utilizado como medios de reacción sostenibles en reacciones orgánicas catalizadas por metales.<sup>51</sup> En este sentido, los ejemplos pioneros publicados por König y colaboradores, en la primera década de este siglo, describían el empleo de catalizadores metálicos en presencia de mezclas eutécticas en procesos que estaban perfectamente instaurados y asentados en el campo de la síntesis orgánica, como: *i*) los acoplamientos C-C catalizados por Pd;<sup>35,46,52</sup> *ii*) reacciones de ciclación 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales catalizada por cobre (CuAAC);<sup>46</sup> o *iii*) la hidrogenación de olefinas catalizada por Rh;<sup>35</sup> empleando en todos los casos mezclas de bajo punto de fusión (*Low Melting Mixtures, LMMs*) como disolvente. Teniendo en cuenta que éste era el estado del arte cuando comenzamos nuestros estudios, decidimos enfocar nuestra nueva línea de investigación hacia el empleo de mezclas eutécticas basadas en *ChCl* en procesos de síntesis orgánica catalizados por metales de transición, pues no contaban con precedentes bibliográficos. Así, nuestros primeros estudios se encaminaron hacia el estudio de la isomerización de alcoholes alílicos en cetonas saturadas catalizada por complejos bis(alilo) de rutenio(IV) (ver Esquema IG4 (a)).<sup>53</sup> En este caso, descubrimos que las mejores condiciones catalíticas implicaban: *i*) el uso de la mezcla eutéctica *1ChCl/2Gli* como disolvente en ausencia de aditivos o co-catalizadores; y *ii*) el empleo de un ligando

<sup>49</sup> (a) R. Martínez, L. Berbegal, G. Guillena, D. J. Ramón, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 1724; (b) D. Brenna, E. Massolo, A. Puglisi, S. Rossi, G. Celentano, M. Benaglia, V. Capriati, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 2620.

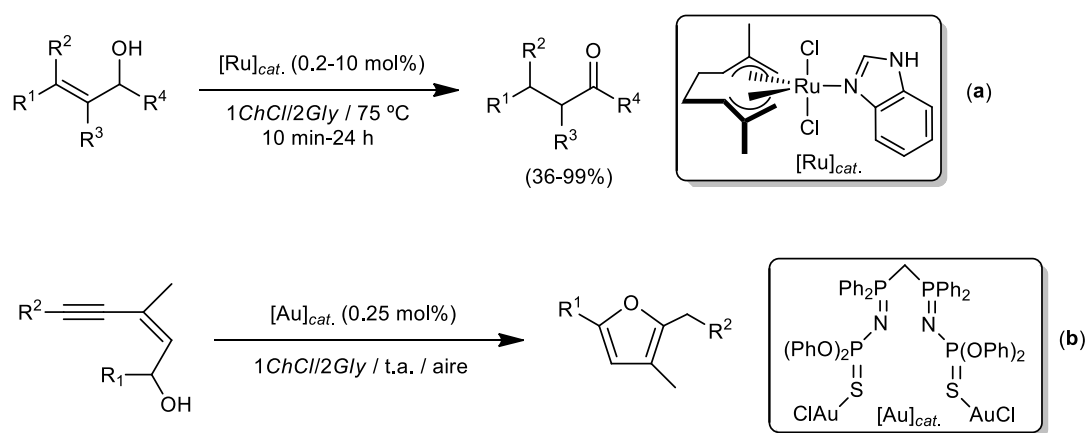
<sup>50</sup> D. Ros Níguez, G. Guillena, D. A. Alonso, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2017**, *5*, 10649.

<sup>51</sup> Para revisiones recientes sobre el empleo de la dupla metales/*DESs* en síntesis orgánica ver: (a) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 5147; (b) C. Vidal, J. García-Álvarez, *Metal-Promoted Organic Transformations in DES*, en *Deep Eutectic Solvents, Properties, and Applications*, (eds. D. J. Ramón, G. Guillena), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2019.

<sup>52</sup> G. Imperato, R. Vasold, B. König, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2243.

<sup>53</sup> C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.*, **2014**, *44*, 76.

bencimidazol en el complejo de rutenio(IV), que puede participar en interacciones de enlace de hidrógeno con los componentes de la mezcla eutéctica. Tras este estudio pionero, hemos descrito más recientemente el empleo de complejos bis(iminofosforano) de Au(I) como catalizadores eficientes y selectivos en la cicloisomerización de (*Z*)-eninos, trabajando en todos los casos a temperatura ambiente, en presencia de aire y sin la necesidad de emplear abstractor de cloruros (ver Esquema IG4 (b)).<sup>54</sup> Dentro de este epígrafe, queremos destacar que durante los últimos cinco años este campo de la química ha sufrido un crecimiento exponencial describiéndose: *i*) nuevos sistemas catalíticos para reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd;<sup>55</sup> *ii*) hidroformilaciones de olefinas catalizadas por Rh;<sup>56</sup> *iii*) reacciones multicomponente catalizadas por CuFeO<sub>2</sub>;<sup>57</sup> *iv*) la oxidación de tolueno con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalizada por compuestos de Fe(III);<sup>58</sup> *v*) la síntesis de tetrahydroisoquinolinas (a través de un proceso de acoplamiento deshidrogenativo catalizado por óxido de cobre);<sup>59</sup> *vi*) cicloisomerizaciones de 1-mercapto-3-in-2-oles catalizada por Pd;<sup>60</sup> o *vii*) aminocarbonilaciones de ioduros de arilo catalizadas por Pd.<sup>61</sup>



Esquema IG.4: Contribuciones de nuestro grupo de investigación al campo de estudio de reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición en mezclas eutécticas basadas en ChCl.

<sup>54</sup> C. Vidal, L. Merz, J. García-Álvarez, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3870.

<sup>55</sup> (a) F. Jerome, M. Ferreira, H. Bricout, S. Manuel, E. Monflier, S. Tilloy, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3876; (b) X. Marset, A. Khoshnood, L. Sotorríos, E. Gómez-Bengoia, D. A. Alonso, D. J. Ramón, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 1269; (c) M. Iwanow, J. Finkelmeyer, A. Söldner, M. Kaiser, T. Gärtner, V. Sieber, B. König, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 12467; (d) X. Marset, G. Guillena, D. J. Ramón, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 10522; (e) X. Marset, S. De Gea, G. Guillena, D. J. Ramón, *ACS Sustainable Chem.*, **2018**, *6*, 5743; (f) G. Dilauro, S. Mata García, D. Tagarelli, P. Vitale, F. M. Perna, V. Capriati, *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 3495; (g) B. Saavedra, N. González-Gallardo, A. Meli, D. J. Ramón, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, DOI: 10.1002/adsc.201900472.

<sup>56</sup> M. Ferreira, F. Jerome, H. Bricout, S. Manuel, D. Landy, S. Fourmentin, S. Tilloy, E. Monflier, *Catal. Lett.*, **2015**, *63*, 62.

<sup>57</sup> J. Lu, X.-T. Li, E.-Q. Ma, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 2854.

<sup>58</sup> N. Guajardo, C. Carlesi, A. Aracena, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 2451.

<sup>59</sup> X. Marset, J. M. Pérez, D. J. Ramón, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 826.

<sup>60</sup> R. Mancuso, A. Maner, L. Cicco, F. M. Perna, V. Capriati, B. Gabriele, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 4239.

<sup>61</sup> F. Messa, S. Perrone, M. Capua, F. Tolomeo, L. Troisi, V. Capriati, A. Salomone, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 8100.

Finalmente, y antes de terminar con esta sección, creemos que es importante señalar que los *DESS* basados en *ChCl* también se han descrito como el disolvente de elección para llevar a cabo reacciones orgánicas mediadas por compuestos organometálicos polares de los grupo principales (RLi o RMgX). En este sentido, hemos descrito la posibilidad de realizar la rápida adición quimioselectiva de compuestos organolíticos (RLi) u organomagnésicos (RMgX) a cetonas<sup>62</sup> o iminas,<sup>63</sup> trabajando a temperatura ambiente y en ausencia de atmósfera protectora, lo que ha permitido diseñar nuevos puentes que comunican la química organometálica de los elementos del bloque s y el empleo de condiciones de reacción más sostenibles.<sup>64</sup> Para una completa visión de este nuevo campo de la química de mezclas eutécticas se recomienda la lectura de la *Introducción* del *Capítulo 3* de esta *Memoria*.<sup>65</sup>

Teniendo en cuenta todos los antecedentes presentados en esta *Introducción*, la presente *Tesis Doctoral* pretende continuar con las líneas de estudio de nuestro grupo de investigación que se centran en: *i*) el estudio de reacciones orgánicas catalizadas por complejos de metales de transición o promovidas por compuestos organometálicos polares (RLi, RMgX), usando disolventes no convencionales como medio de reacción [agua y *Deep Eutectic Solvents (DESS)*]; o *ii*) el diseño de procesos *one-pot* tándem que combinen la catálisis metálica y enzimática. En particular, en esta *Memoria* se describe:

- en el *Capítulo 1*, el estudio de la actividad catalítica de varios complejos iminofosforano de Au(I) en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquinil amidas empleando disolventes sostenibles [agua o mezclas eutécticas (*DESS*)] y trabajando a temperatura ambiente, en presencia de aire y sin la necesidad de emplear co-catalizadores (bases o abstractores de cloruro).

- en el *Capítulo 2*, el diseño de procesos quimioenzimáticos *one-pot* tándem en medio acuoso para obtener compuestos orgánicos enantiopuros, mediante la combinación de procesos de cicloisomerización de sustratos orgánicos instaurados [catalizados por compuestos de Pd(II) o Au(III)] con la bio-reducción enantioselectiva de cetonas proquirales promovida por cetoreductasas (*KREDs*).

- en el *Capítulo 3*, la isomerización de alcoholes alílicos en cetonas proquirales empleando *DESS* basados en *ChCl* como medios de reacción sostenibles. La utilización de estos disolventes

---

<sup>62</sup> C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5969.

<sup>63</sup> C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 16145.

<sup>64</sup> En estudios independientes, el grupo de investigación del Prof. Capriati ha corroborado el éxito del empleo de la combinación formada por reactivos organolíticos y mezclas eutécticas basadas en *ChCl*: (a) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8655; (b) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9459; (c) P. Cristina, S. Ghinato, G. Dilauro, F. M. Perna, V. Capriati, M. Blangetti, *Chem. Commun.*, **2019**, DOI: 10.1039/C9CC03927A.

<sup>65</sup> Para revisiones recientes sobre el uso de reactivos organometálicos polares en medios de reacción no convencionales ver: (a) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 6779; (b) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 14854.



eutéticos nos ha permitido diseñar procesos *one-pot* tándem que combinan la isomerización de alcoholes alílicos anteriormente mencionada con: *i*) la bioreducción de las cetonas obtenidas con *KREDs*, para generar los correspondientes alcoholes secundarios enantiopuros; o *ii*) la adición selectiva de reactivos organometálicos polares (RLi, RMgX) a las cetonas obtenidas para generar alcoholes terciarios altamente funcionalizados.

- en el *Capítulo 4*, un resumen donde se recogen otros estudios que tienen como objetivo el diseño de procesos de síntesis orgánica: *i*) mediados por metales de los grupos principales; o *ii*) catalizados por complejos de metales de transición, empleando tanto disolventes orgánicos convencionales (*COVs*) como medios de reacción sostenibles (glicerol).

## Capítulo 1

**CICLOISOMERIZACIÓN DE DERIVADOS ALQUINOICOS (ÁCIDOS  $\gamma$ -ALQUINOICOS O ALQUINIL AMIDAS)  
CATALIZADA POR COMPLEJOS IMINOSFOSFORANO DE Au(I) EN DISOLVENTES SOSTENIBLES  
[MEZCLAS EUTÉCTICAS PROFUNDAS (DESS) O AGUA] A TEMPERATURA AMBIENTE, AL AIRE Y EN  
AUSENCIA DE CO-CATALIZADORES (EXTRACTORES DE CLORURO O BASES).**

### Resumen

En este primer *Capítulo* de la presente *Memoria*, que ha sido dividido en dos *Partes* (A y B) para su mejor seguimiento, se ha descrito la síntesis y caracterización de nuevos complejos de Au(I) que contienen ligandos: *i*) iminofosforano (derivado de la fosfina hidrosoluble PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano); o *ii*) iminofosforano-fosfina (derivados de la difosfina dppm = bis(difenilfosfino)metano). Todos los complejos sintetizados han sido totalmente caracterizados (mediante técnicas de RMN multinuclear, análisis elemental, IR y en algunos casos difracción de Rayos-X de monocristal), obteniéndose con buenos rendimientos como sólidos blancos estables al aire, al agua y solubles en mezclas eutécticas (DESS) basadas en cloruro de colina (*ChCl*).

Para el caso de las cicloisomerizaciones de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos (*Parte A* del *Capítulo*), hemos encontrado que el complejo de Au(I)  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**) es un catalizador eficiente y selectivo en este proceso, permitiendo obtener de forma eficiente y selectiva las correspondiente enol-lactonas heterocíclicas de cinco miembros **7a-g**, usando la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2Urea como disolvente sostenible y trabajando: *i*) a temperatura ambiente; *ii*) con bajas cargas de catalizador; *iii*) al aire; y *iv*) sin necesidad de emplear co-catalizadores (bases o extractores de cloruro). El empleo de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2Urea permite reciclar el sistema catalítico hasta un número máximo de 4 ciclos consecutivos.

Por su lado (*Parte B* del *Capítulo*), los complejos iminofosforano-fosfina de Au(I) monucleares  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP(=S)(OR)}_2\}\text{Ph}_2\}]$  (**11a-b**) y dinucleares  $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP(=S)(OR)}_2\}\text{Ph}_2\}]$  (**12a-b**) han demostrado ser los catalizadores a elegir para promover la cicloisomerización de las alquinil amidas **13a-f**, tanto en medio acuoso como en mezclas eutécticas, constituyendo en ambos casos uno de los pocos ejemplos descritos en la bibliografía donde esta reacción de cicloisomerización tiene lugar a temperatura ambiente y en ausencia de co-catalizadores. En este punto, es importante destacar que el empleo de mezclas eutécticas como medio de reacción

sostenible nos ha permitido describir, por primera vez en la bibliografía, el reciclaje un sistema catalítico capaz de promover la cicloisomerización de alquinil amidas.

## 1.1. INTRODUCCIÓN

En el año 1991 Barry Trost introdujo en la química orgánica sintética el término “Economía Atómica”.<sup>1</sup> Éste nuevo concepto tiene en cuenta el número de átomos de los reactivos empleados que se incorporan satisfactoriamente en la estructura del producto final. El valor numérico final asociado al concepto de economía atómica de un proceso se calcula dividiendo la masa molecular del producto obtenido entre el sumatorio de masas moleculares de los reactivos empleados. En teoría, al diseñar un proceso sintético que transcurra con total economía atómica (100 %) se evitaría la formación de subproductos, cumpliendo así con uno de los principios fundamentales de la *Química Sostenible*.<sup>2</sup> Tras acuñar el término economía atómica, Trost enumeró en un artículo de revisión (2001) los ejemplos más clásicos de reacciones orgánicas que transcurren con total economía atómica:<sup>3</sup> i) reacciones de isomerización/cicloisomerización; ii) adiciones intermoleculares; y iii) reordenamientos sigmatrópicos. Si nos centramos en este caso en las reacciones de isomerización/cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados debemos tener en cuenta que, aunque las reacciones de isomerización siempre proceden con total economía atómica, a menudo carecen de aplicaciones sintéticas ya que el aumento en la complejidad estructural del producto final no suele ser elevado. Como alternativa, las reacciones de cicloisomerización<sup>4</sup> han sido ampliamente utilizadas como procesos sintéticos eficientes y selectivos para formar sistemas heterocíclicos con estructuras complejas en comparación con los productos acíclicos de partida. En este campo cobran especial relevancia los procesos de adición intramolecular de un nucleófilo heteroatómico a un alquino activado mediante el empleo de un complejo organometálico [generalmente de oro(I)].<sup>5</sup> Como podemos observar en el Esquema 1.1, desde un punto de vista mecanístico, el proceso de ciclación electrofílica anteriormente mencionado comienza con la activación del sustrato mediante la coordinación  $\pi$  del triple enlace  $C\equiv C$  al centro metálico, generándose así una especie intermedia activada I. Este intermedio activado ha aumentado la electrofilia de los carbonos de la insaturación, favoreciendo así el ataque intramolecular de un nucleófilo heteroatómico. Como consecuencia, el nucleófilo empleado (en nuestro caso el grupo carboxilato o el grupo amida) puede atacar al alquino, haciendo que el intermedio I evolucione hacia la especie cíclica II que contiene

<sup>1</sup> (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259.

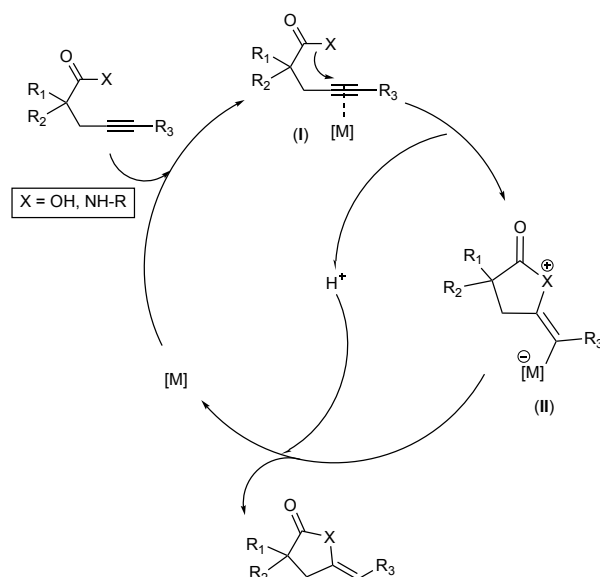
<sup>2</sup> (a) P. T. Anastas, J. Warner, en *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, en *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *35*, 686.

<sup>3</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.

<sup>4</sup> (a) S. Cacchi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 42; (b) I. Collins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1377; (c) N. B. Carter, A. E. Nadany, J. B. Sweeney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2324; (d) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079; (e) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2285; (f) M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174; (g) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 1.

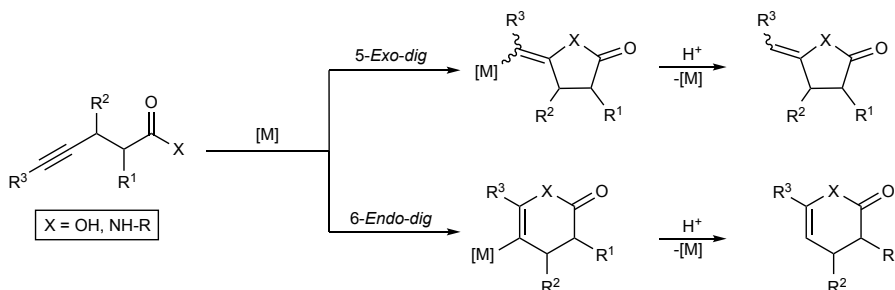
<sup>5</sup> (a) A. Fürstner, P. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410; (b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3180; (c) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 9028; (d) K. C. K. Swamy, A. L. Siva Kumari, A. Siva Reddy, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 6651; (e) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 4567.

un nuevo enlace carbono-nucleófilo y un enlace carbono-metal. La protodesmetalación final libera el producto cíclico deseado (en este caso las correspondientes enol-lactona o alquiliden-lactamas), volviéndose a regenerar la especie metálica que puede iniciar un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 1.1: Ciclo catalítico comúnmente propuesto para la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y alquínil amidas promovidos por metales de transición.

Para el caso de las reacciones de cicloisomerización promovidas por metales de transición debemos tener en cuenta que, además del heterociclo de cinco miembros (producto resultante de la ciclación 5-*exo-dig* de los sustratos), pueden obtenerse también especies isoméricas de seis miembros (producto resultante de la ciclación 6-*exo-dig*). En el Esquema 1.2 podemos observar cómo, de acuerdo con las reglas de Baldwin,<sup>6</sup> se pueden formar estos dos isómeros. Por ello debemos recordar que la regioselectividad de la reacción viene generalmente controlada por: *i*) las condiciones de reacción empleadas; *ii*) la naturaleza de los grupos R que están presentes en la estructura de los productos acíclicos de partida; y sobre todo, *iii*) la naturaleza del catalizador metálico empleado para promover este proceso de ciclación.



Esquema 1.2: Según las reglas de Baldwin la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y alquínil amidas puede producirse tanto de manera 5-*exo-dig* como 6-*endo-dig*.

<sup>6</sup> J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.

Como ejemplo representativo de la influencia del catalizador metálico empleado en la regioselectividad del proceso de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos podemos citar el caso de la síntesis del antibiótico “cyanobacterin”, una  $\gamma$ -butirolactona presente en la cianobacteria *Syctonema hofmanni* que puede obtenerse en el laboratorio (en su forma racémica) a través de un proceso de cicloisomerización de un ácido  $\gamma$ -alquinoico catalizado por nitrato de plata.<sup>7</sup> Al usar la sal de plata(I) anteriormente mencionada como catalizador obtendríamos el producto deseado (a través de una cicloisomerización 5-*exo-dig*), mientras que al utilizar una sal de mercurio(II) se obtendría el producto de la ciclación 6-*exo-dig*.

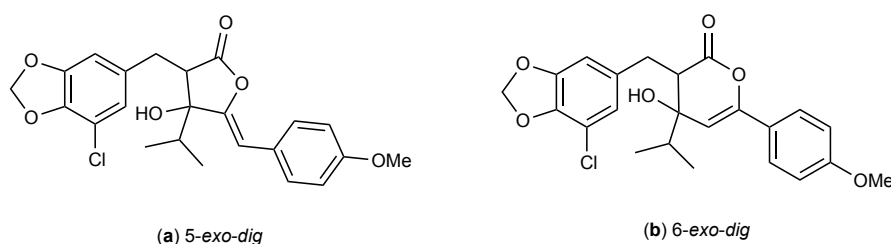


Figura 1.1: Productos de ciclación obtenidos en la síntesis del antibiótico “cyanobacterin”.

En este punto es importante destacar que en aquellos estudios catalíticos (como es nuestro caso) en los que se emplean alquinos terminales ( $R^3 = H$ ) e independientemente del catalizador utilizado, la reacción en la mayoría de los casos es selectiva hacia la formación de productos 5-*exo-dig*.<sup>8</sup> Con anterioridad a la publicación de los trabajos recogidos en este *Capítulo 1*, se habían descrito en la bibliografía múltiples complejos mononucleares y sales de metales de transición capaces de promover estos procesos de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y alquínil amidas (fundamentalmente en

<sup>7</sup> T. T. Jong, P. G. Williard, J. P. Porwoll, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 735.

<sup>8</sup> Un estudio sobre la influencia del sustituyente  $R^3$  en la regioselectividad del proceso de cicloisomerización puede encontrarse en: B. Y.-W. Man, A. Knuhtsen, M. J. Page, B. A. Messerle, *Polyhedron*, **2013**, 61, 248.

disolventes orgánicos tradicionales),<sup>4b,9</sup> entre los que podemos destacar catalizadores de Ru,<sup>10</sup> Ir y Rh,<sup>11</sup> Pd,<sup>12</sup> Pt,<sup>13</sup> Cu,<sup>14</sup> Ag,<sup>15</sup> Au,<sup>16</sup> y Hg.<sup>17</sup>

Como hemos comentado con anterioridad, la mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía sobre procesos de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquínil amidas han sido llevados a cabo en condiciones anhidras. Estas condiciones son necesarias con el objeto de evitar que se produzca la hidrólisis de la correspondiente enol-lactona o alquiliden-lactama (apertura del heterociclo de cinco miembros como consecuencia del ataque nucleófilo del agua catalizado por el metal), generando así el correspondiente cetoácido o cetoamida (ver Esquema 1.3). Se ha podido observar que incluso trazas de agua presentes en el medio de reacción pueden conducir a la formación de subproductos de hidrólisis.<sup>18</sup>

---

<sup>9</sup> Para revisiones sobre adiciones inter- e intramoleculares de nucleófilos heteroatómicos a alquinos catalizadas por metales de transición, ver: (a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2127; (b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368; (c) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8079.

<sup>10</sup> Catalizadores de Ru: M. Jiménez-Tenorio, M. C. Puerta, P. Valerga, F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, G. M. Massanet, *Chem Commun.*, **2001**, 2324.

<sup>11</sup> Catalizadores de Ir y Rh: (a) S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *607*, 97; (b) E. Mas-Marzá, E. Peris, I. Castro-Rodríguez, K. Meyer, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3158; (c) J. H. H. Ho, D. S. C. Black, B. A. Messerle, J. K. Clegg, P. Turner, *Organometallics*, **2006**, *25*, 5800; (d) E. Mas-Marzá, J. A. Mata, E. Peris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3729; (e) B. Y.-W. Man, M. Bhadbhade, B. A. Messerle, *New J. Chem.*, **2011**, *35*, 1730; (e) G. Mancano, M. J. Page, M. Bhadbhade, B. A. Messerle, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 10159.

<sup>12</sup> Catalizadores de Pd: (a) D. M. T. Chan, T. B. Marder, D. Milstein, N. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6385; (b) T. Tsuda, Y. Ohashi, N. Nagahama, R. Sumiya, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2650; (c) M. Cavicchioli, D. Bouyssi, J. Goré, G. Balme, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1429; (d) Z. Huo, N. T. Patil, T. Jin, N. K. Pahadi, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 680; (e) F. Neatu, L. Protesescu, M. Florea, V. I. Pârvulescu, C. M. Teodorescu, N. Apostol, P. Y Toullec, V. Michelet, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2145; (f) N. Nebra, J. Monot, R. Shaw, B. Martín-Vaca, D. Borissou, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 2930; (g) R. Brunel, J. Monot, C. E. Kefalidis, L. Maron, B. Martín-Vaca, D. Borissou, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2652.

<sup>13</sup> Catalizadores de Pt: (a) A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15024; (b) J. Alemán, V. del Solar, C. Navarro-Ranning, *Chem Commun.*, **2010**, *46*, 454; (c) J. Alemán, V. del Solar, L. Cubo, A. G. Quiroga, C. Navarro-Ranning, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 10601; (c) J. Alemán, V. del Solar, C. Martín-Santos, L. Cubo, C. Navarro-Ranning, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7287; (d) D. Ke, N. A. Espinosa, S. Mallet-Ladeira, J. Monot, B. Martín-Vaca, D. Borissou, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2324.

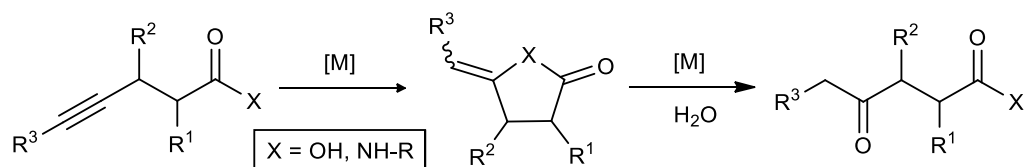
<sup>14</sup> Catalizadores de Cu: (a) T. L. Mindt, R. Schibli, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 10247; (b) C. Sun, Y Fang, S. Li, Y. Zhang, Q. Zhao, S. Zhu, C. Li, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4084; (c) D. Rambabu, S. Bhavani, K. S. Nalivela, S. Mukherjee, M. V. B. Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2151.

<sup>15</sup> Catalizadores de Ag: (a) J. Castaner, J. Pascual, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3962; (b) V. Dalla, P. Pale, *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 803; (c) T. Yoshikawa, M. Shindo, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5378.

<sup>16</sup> Catalizadores de Au: (a) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2285; (b) E. Genin, P. Y. Tolluec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3112; (c) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7896; (d) E. Jiménez-Nuñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.*, **2007**, 333; (e) F. Neatu, V. I. Pârvulescu, V. Michelet, J.-P. Genêt, A. Coguet, C. Hardacre, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 102; (f) J. A. Goodwin, A. Aponick, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8730.

<sup>17</sup> Catalizadores de Hg: (a) R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 560; (b) M. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 582; (c) M. J. Sofia, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2331; (d) R. W. Spencer, T. F. Tam, E. Thomas, V. J. Robinson, A. Krants, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5589; (e) H. Imagawa, Y. Fujikawa, A. Tsuchihiro, A. Kinoshita, T. Yoshinaga, H. Takao, M. Sishizawa, *Synlett*, **2006**, 639.

<sup>18</sup> P. Y. Tolluec, E. Genin, S. Antoniotti, J.-P. Gênet, V. Michelet, *Synlett*, **2008**, 707.



Esquema 1.3: Proceso secundario de hidrólisis de enol-lactonas o alquínil amidas cíclicas.

Por tanto, es importante destacar que antes de la publicación de nuestro trabajo, existían pocos ejemplos descritos en la bibliografía en los que estas reacciones de cicloisomerización pudieran ser llevadas a cabo de forma eficiente y selectiva en presencia de agua (utilizando catalizadores de Pd,<sup>19</sup> Pt,<sup>13b</sup> Cu<sup>14a</sup> y Au<sup>20</sup>). En este campo destacan los trabajos de Cadierno, Michelet, Conejero y colaboradores que han sido capaces de promover la cicloisomerización de una familia variada de ácidos pentinoicos empleando como catalizadores complejos de oro(III), que contenían ligandos carbeno *N*-heterocíclicos solubles en agua, en mezclas bifásicas agua/tolueno, sin observar los correspondientes productos secundarios de hidrólisis.<sup>20</sup>

Con el fin de facilitar la lectura y comprensión de este *Capítulo 1*, nos ha parecido conveniente dividirlo en dos partes bien diferenciadas, describiendo primeramente la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos catalizadas por complejos iminofosforano de oro (I) y finalizándolo con la cicloisomerización de alquínil amidas promovidas por complejos iminofosforano de oro (I).

<sup>19</sup> (a) L. Zhou, H.-F. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8449; (b) K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, 498; (c) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 3190.

<sup>20</sup> (a) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Díez, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2520; (b) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 3086.



**PARTE A: CICLOISOMERIZACIÓN DE ÁCIDOS  $\gamma$ -ALQUINOICOS EN MEZCLAS EUTÉCTICAS CATALIZADAS POR UN COMPLEJO IMINOFOSFORANO DE Au(I), A TEMPERATURA AMBIENTE Y AL AIRE.**

**A.1.1. INTRODUCCIÓN**

La cicloisomerización de ácidos alquinoicos (también denominada hidroxio-oxicarbonilación intramolecular de alquinos), catalizada por metales de transición permite obtener de forma eficiente, selectiva, con total economía atómica y en un solo paso de reacción las correspondientes enol-lactonas exocíclicas de cinco miembros sustituidas ( $\gamma$ -alquilideno- $\gamma$ -butirolactonas). Además, es importante destacar que una gran variedad de  $\delta$ - o  $\gamma$ -alquilideno lactonas son de origen natural (ver Figura 1.2)<sup>21</sup> y presentan una notable actividad biológica,<sup>22</sup> por lo que son moléculas diana muy atractivas para la industria farmacéutica.

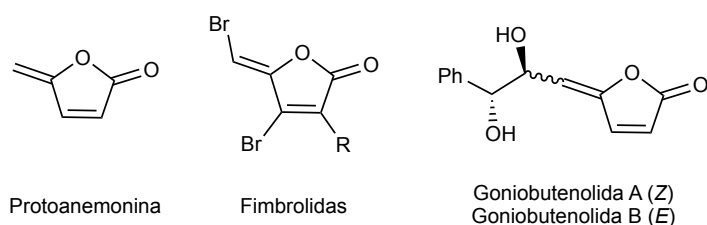
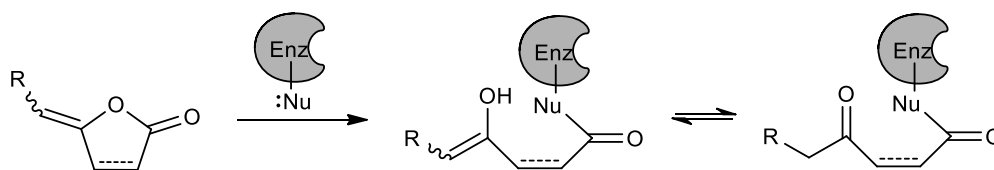


Figura 1.2: Ejemplos de enol-lactonas sintetizadas de origen natural.

El grupo enol-éster es el responsable de las actividades antibióticas y citotóxicas observadas para estos compuestos heterocíclicos de 5 miembros. En el mecanismo de actuación propuesto, la enol-lactona realiza una acción inhibitoria suicida sobre varias enzimas que contienen grupos nucleofílicos en el centro activo a través de un proceso de adición nucleofílica irreversible, similar a los procesos de hidrólisis anteriormente mencionados (véase Esquema 1.4).<sup>23</sup>



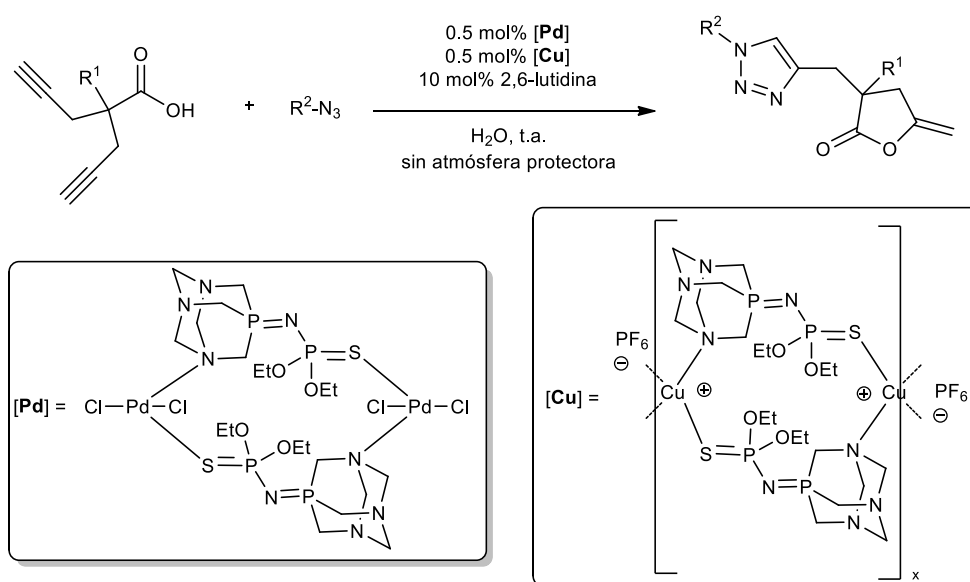
Esquema 1.4: Mecanismo de acción de las enol-lactonas cíclicas al actuar como inhibidor suicida de enzimas.

<sup>21</sup> Para revisiones, véanse: (a) A. R. Atta-ur-Rahman, en *Studies in Natural Products Chemistry Vol. 16*, Elsevier, Amsterdam, 1995; (b) S. Sakuda, Y. Yamada, en *Comprehensive Natural Products Chemistry*, (Ed. R. H. D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn), Pergamon, 1999.

<sup>22</sup> Ejemplos representativos de moléculas que contienen dicha subestructura y que presentan actividad biológica pueden encontrarse en: (a) R. Kazlauskas, P. T. Murphy, J. R. Quinn, J. R. Wells, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 17, 37; (b) X. Fang, J. E. Anderson, C. Chang, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 9751; (c) X. Yang, Y. Shimizu, J. R. Steiner, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 761; (d) C.-H. Chen, W.-L. Lo, Y.-C. Chen, *J. Natural Prod.*, **2006**, 69, 927; (e) V. Gómez-Roldan, S. Fermas, P. B. Brewer, V. Puech-Pages, 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.

<sup>23</sup> (a) M. I. Konaklieva, J. B. Plotkin, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, 5, 73; (b) H. Harkat, A. Y. Dembelé, J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1871.

Por todos estos motivos, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de estas estructuras heterocíclicas de cinco miembros altamente sustituidas, tratando además de cumplir con el mayor número posible de las premisas recogidas en los doce principios de la *Química Verde*,<sup>2</sup> es un gran reto. Como hemos comentado anteriormente en la introducción general de este *Capítulo 1*, una de las posibles aproximaciones sintéticas para obtener enol-lactonas cíclicas implica el uso de metales de transición como sistemas catalíticos en la cicloisomerización de ácidos alquinoicos, mediante la activación del triple enlace por el compuesto metálico empleado, y un posterior ataque nucleófilo intramolecular por parte del grupo carboxilo, transcurriendo además el proceso con total economía atómica. Dentro de esta metodología se han reportado numerosos metales, como hemos comentado anteriormente, entre los que destacan el uso de Rh,<sup>24</sup> Hg,<sup>17b,25</sup> Cu,<sup>14b</sup> Ag,<sup>15b,26</sup> y Pd.<sup>12f,27</sup>



Esquema 1.5: Reacción “one-pot” tándem de cicloisomerización/CuAAC para la síntesis de triazol-enol lactonas en agua.

En este punto queremos remarcar que en nuestro grupo de investigación se ha descrito previamente un procedimiento general *one-pot* en medio acuoso que implica<sup>19c</sup> (ver Esquema 1.5): *i*) la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y  $\gamma,\gamma$ -dialquinoicos en agua [empleando un nuevo complejo iminofosforano de Pd(II) como catalizador]; y *ii*) un posterior proceso de cicloadición 1,3-dipolar de azidas (click chemistry) de las propargil enol-lactonas intermedias obtenidas, utilizando como

<sup>24</sup> T. B. Marder, D. M. T. Chan, W. C. Fultz, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1885.

<sup>25</sup> A. Jellal, J. Grimaldi, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3179.

<sup>26</sup> (a) J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 367; (b) R. Rossi, F. Bellina, C. Bechini, L. Mannina, P. Vergamini, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 135.

<sup>27</sup> (a) C. Lambert, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5323; (b) D. Bouyssi, J. Gore, G. Balme, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2811; (c) A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. R. Pietroni, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 976; (d) R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, A. Catanese, L. Mannina, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5281; (e) K. Ogata, D. Sasano, T. Yokoi, K. Isozaki, H. Seike, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, **2012**, 14, 1888; (f) N. Conde, R. SanMartin, M. T. Herrero, E. Domínguez, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 3283.

catalizador un polímero de coordinación de Cu(I), que había sido previamente sintetizado en nuestro grupo de investigación.<sup>28</sup> Esta reacción se llevó a cabo empleando agua como disolvente, obteniéndose con total regioselectividad la formación de las enol-lactonas de cinco miembros deseadas. Es importante remarcar que, además, en ningún caso se observó la hidrólisis de la enol-lactona, o los productos correspondientes a cada uno de los procesos por separado.

Entre todos los metales de transición anteriormente mencionados, los complejos basados en oro, debido a sus efectos relativistas, han asumido un papel preponderante en este tipo de transformaciones ya que son buenos ácidos de Lewis y por tanto tienen gran afinidad por electrófilos blandos como son los sistemas  $\pi$  insaturados (alquinos, alquenos, eninos, alenos, etc.)<sup>5</sup> activándolos fácilmente frente a la adición de nucleófilos para formar enlaces C-C, C-O, C-N y C-S.<sup>29</sup> Como se comentó en la *Introducción general* de este *Capítulo*, nuestro grupo ha realizado una aportación en este campo de investigación al describir nuevos complejos organometálicos de Au(I) y Au(III) estabilizados con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (véase Figura 1.3) capaces de promover de forma selectiva la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en enol-lactonas en medio acuoso.<sup>20</sup>

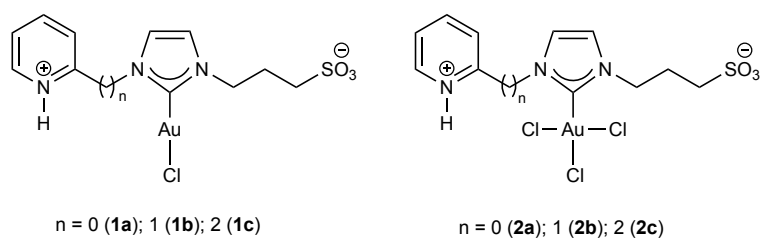


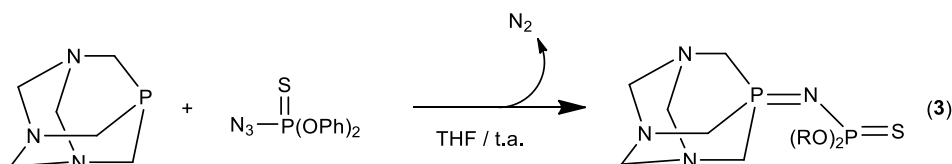
Figura 1.3: Catalizadores de Au(I) y Au(III) estabilizados con ligando NHC descritos por el grupo de investigación.

Por tanto, cuando comenzamos nuestros estudios existían muy pocos ejemplos de sistemas catalíticos en los que estas reacciones de cicloisomerización se pudiesen llevar a cabo de forma eficiente y selectiva en presencia de agua o en medios puramente acuosos.<sup>13b,14a,19,20</sup> Así, y tras llevar a cabo una lectura de estos trabajos previos en agua, pudimos observar que: *i*) la eficiencia de estos sistemas catalíticos era, en general, baja; *ii*) se requerían altas cargas de catalizador; y *iii*) los tiempos de reacción eran largos. Además, en algunos casos, se describía la ya mencionada hidrólisis de las enol-lactonas, obteniéndose los ceto-ácidos correspondientes y por tanto dando lugar a mezclas de reacción. Teniendo en cuenta todas estas limitaciones se hacía necesario el diseño de nuevos sistemas catalíticos que pudiesen llevar a cabo estas reacciones de cicloisomerización en medios de reacción alternativos y sostenibles de forma eficiente y selectiva. En este sentido, cabe destacar que nuestro grupo de

<sup>28</sup> (a) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2127; (b) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, F. J. Suárez, C. Vincent, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 5854.

<sup>29</sup> (a) N. Krause, N. Morita, *Application of Copper, and Gold in Preparative Organic Chemistry*, en *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; (eds. R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos) Elsevier, Oxford, 2006; Vol. 9; (b) N. Krause, *Organogold Chemistry*, en *Organometallics in Synthesis, Fourth Manual* (ed. B. H. Lipshutz), Wiley, New Jersey, 2013.

investigación ha desarrollado a lo largo de estos últimos años ligandos iminofosforano<sup>30</sup> (con fórmula general  $R_3P=NR'$ , denominados también en la bibliografía ligandos fosfaceno o fosfiniminas) solubles y estables en agua, que han mostrado su capacidad para genera catalizadores metálicos altamente eficientes en medios acuosos.<sup>19c,28</sup> La idea de obtención de estos ligandos iminofosforano (mediante una reacción de Staudinger<sup>31</sup>) fue desarrollada inicialmente por el grupo del profesor J.-P. Majoral, que describió la oxidación de la fosfina hidrosoluble PTA (PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano) con diferentes azidas orgánicas.<sup>32</sup> En este caso, debido al carácter polar del enlace P=N, estos ligandos sufrían procesos de hidrólisis, generando como productos el óxido de fosfina ( $R_3P=O$ ) y la amina correspondiente ( $H_2NR'$ ). Sin embargo, en nuestro grupo hemos sido capaces de impedir este proceso indeseado de hidrólisis mediante el empleo de azidas tiofosforiladas  $[N_3P(=S)(OR)_2]$  (ver Esquema 1.6), que permiten la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno a través de la estructura P-N-P-S del ligando iminofosforano **3**. Estos ligandos han sido coordinados con éxito a precursores de Cu(I) y Pd(II) dando lugar a catalizadores altamente eficientes y selectivos capaces de actuar a temperatura ambiente, en presencia de aire y en medio acuoso.<sup>19c,28</sup>



Esquema 1.6: Síntesis del ligando iminofosforano **3** soluble y estable en agua.

Teniendo en cuenta que los antecedentes expuestos a lo largo de esta *Introducción* ponen de manifiesto: *i*) la necesidad de buscar nuevos medios de reacción sostenibles y respetuosos con el medio ambiente que puedan sobrepasar los resultados descritos anteriormente en la bibliografía para la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en agua; *ii*) nuestra experiencia previa en el desarrollar de ligandos iminofosforano como catalizadores capaces de promover reacciones de cicloisomerización en disolventes próticos y polares (agua);<sup>19c,28</sup> y *iii*) nuestra capacidad para desarrollar procesos de catálisis homogénea que transcurren con total economía atómica, a temperatura ambiente y en presencia de aire; decidimos encaminar nuestros estudios al desarrollo de complejos iminofosforano de Au(I) como catalizadores eficientes y selectivos en procesos de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos

<sup>30</sup> Para ejemplos de ligandos iminofosforano solubles en disolventes orgánicos descritos por nuestro grupo de investigación, ver: (a) 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; (b) V. Cadierno, J. Díez, J. García-Álvarez, J. Gimeno, *Organometallics*, **2004**, *23*, 3425; (c) V. Cadierno, J. Díez, J. García-Álvarez, J. Gimeno, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1809; (e) V. Cadierno, J. Díez, J. García-Álvarez, J. Gimeno, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 941.

<sup>31</sup> (a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635. Revisiones sobre la reacción de Staudinger: (b) Y. G. Gololobov, I. N. Zhamurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 437; (c) Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1353; (d) A. W. Johnson en *Ylides and Imines of Phosphorous*, New York, **1999**, p. 403.

<sup>32</sup> M. Benhammou, R. Kraemer, H. Germa, J.-P. Majoral, J. Navech, *Phosphorus and Sulfur*, **1982**, *14*, 105.

empleando disolventes eutécticos de bajo punto de fusión (*DESs*) como medios de reacción respetuosos con el medio ambiente.<sup>33</sup>

**Objetivos:**

Tal y como acabamos de comentar, en el momento de comenzar nuestro trabajo experimental no existía ningún precedente bibliográfico sobre sistemas catalíticos que pudiesen promover la cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados en disolventes eutécticos profundos (*DESs*). Dado que el oro es uno de los metales más efectivos para la activación catalítica de alquinos, nos planteamos el diseño de un nuevo complejo iminofosforano de oro(I) y el estudio de su actividad catalítica en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos, a temperatura ambiente y en presencia de aire, usando disolventes eutécticos de bajo punto de fusión (*DESs*) como medios de reacción baratos y respetuosos con el medio ambiente.

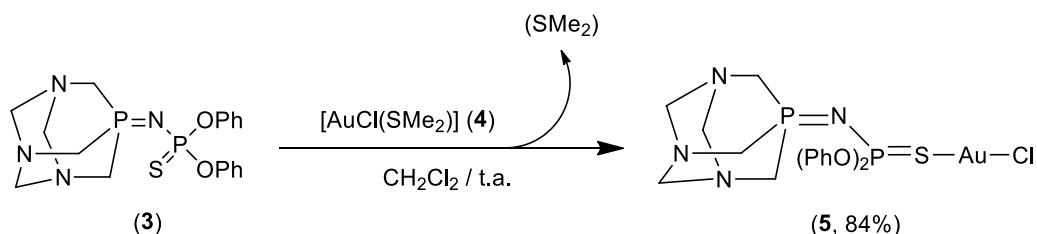
---

<sup>33</sup> Para otras aportaciones del grupo a procesos de síntesis orgánica catalizados por complejos de metales de transición utilizando *DESs* como medio de reacción, ver: (a) C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.*, **2014**, *44*, 76; (b) C. Vidal, J. García-Álvarez, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3515; (c) C. Vidal, L. Merz, J. García-Álvarez, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3870.

## A.1.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A.1.2.1. Síntesis del complejo iminofosforano de Au(I)  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (5).

El primer objetivo de nuestro estudio ha sido la preparación de un nuevo complejo de oro(I) que contenga en su estructura el ligando iminofosforano  $(PTA)=NP(=S)(OPh)_2$  (**3**, PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano).<sup>28</sup> El complejo precursor de oro(I) empleado  $[AuCl(SMe_2)]$  (**4**)<sup>34</sup> reacciona con una cantidad estequiométrica del ligando  $(PTA)=NP(=S)(OPh)_2$  (**3**), en diclorometano y a temperatura ambiente para generar, de forma selectiva y con un buen rendimiento (84 %), la especie mononuclear  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (**5**) (véase el Esquema 1.7), como resultado de la eliminación del ligando lábil dimetilsulfuro ( $SMe_2$ ) y la coordinación selectiva del átomo de azufre del grupo tiofosforilo  $(PhO)_2P=S$  del ligando iminofosforano **3** al átomo de oro.



Esquema 1.7: Síntesis del complejo  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (5).

El complejo **5** se ha aislado como un sólido de color blanco estable al aire, soluble en diclorometano y acetona, pero insoluble en hexano y éter dietílico. La estructura propuesta para el mismo ha sido confirmada mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas (IR y RMN de  $^{31}P\{^1H\}$ ,  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$ ) convencionales. En particular, su espectro de  $^{31}P\{^1H\}$ , muestra la presencia de dos señales anchas a  $\delta = -31.58$  y  $38.84$  ppm, asignables a los grupos  $P=N$  y  $(PhO)_2P=S$ , respectivamente. Cabe destacar el apantallamiento observado para la señal del grupo tiofosforilo  $(PhO)_2P=S$  cuando se compara con el ligando libre **3** ( $\Delta\delta = 18.8$  ppm),<sup>28</sup> indicativo de la coordinación  $\kappa^1-S$  del ligando. Este hecho se ve también reafirmado por el desplazamiento químico observado para el átomo de fósforo del grupo iminofosforano ( $-31.58$  ppm) que es comparable al encontrado en el ligando libre **3** ( $-34.27$  ppm). Como era de esperar, los espectros de  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$  muestran señales correspondientes al grupo adamantilo de la fosfina PTA y al grupo fenilo del fragmento tiofosforilado  $(PhO)_2P=S$ .

La estructura del complejo **5** ha sido totalmente confirmada mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. Los cristales empleados para este estudio fueron obtenidos por difusión lenta de éter dietílico sobre una disolución saturada del complejo **5** en diclorometano. La estructura, de la que sólo discutiremos los aspectos más relevantes, se muestra en la Figura 1.4. Los datos más

<sup>34</sup> M.-C. Brandys, M. C. Jennings, R. J. Puddephat, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 4601.

significativos de ángulos y distancias de enlace se encuentran recogidos en la Tabla 1.1. Los datos técnicos referentes a la toma de datos y características de los cristales se encuentran recogidos en la Tabla 1.5 (véase *Parte Experimental*).

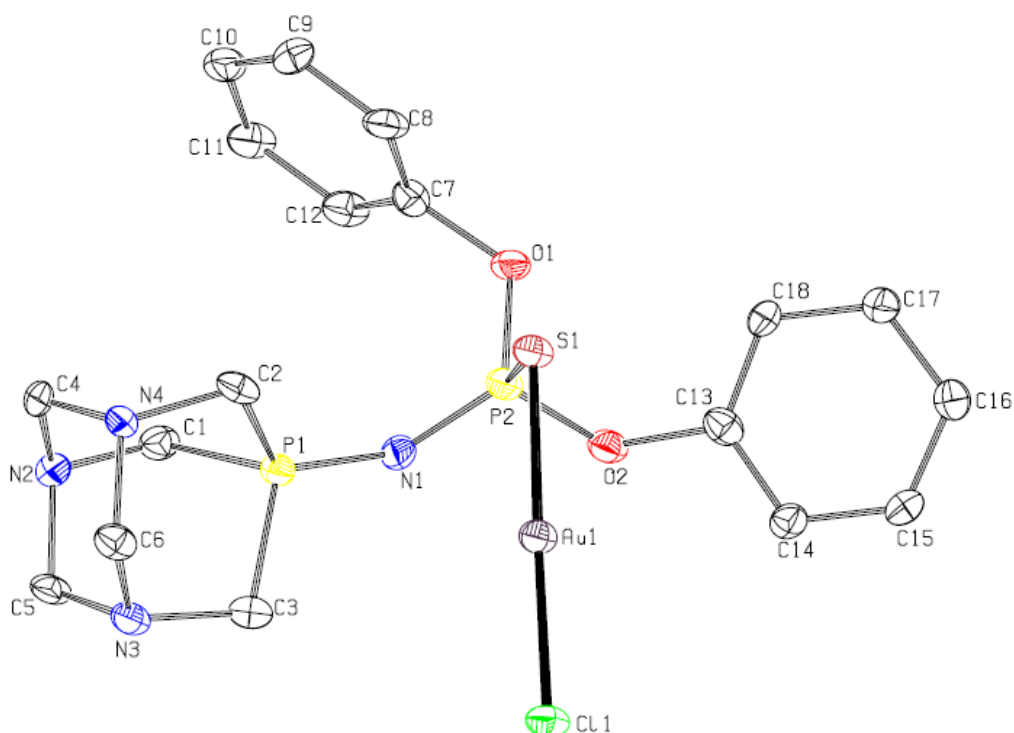


Figura 1.4: Estructura del complejo  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (**5**). Los elipsoides térmicos se han dibujado con un nivel de probabilidad del 30%. Para mayor claridad se han omitido todos los átomos de hidrógeno de la molécula

Tabla 1.1: Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados en el complejo **5**

Au(1)-Cl(1)	2.289(3)	Cl(1)-Au(1)-S(1)	178.4(1)
Au(1)-S(1)	2.285(3)	Au(1)-S(1)-P(2)	94.9(2)
S(1)-P(2)	2.002(5)	S(1)-P(2)-N(1)	120.3(5)
P(2)-N(1)	1.56(1)	S(1)-P(2)-O(1)	112.1(4)
N(1)-P(1)	1.61(1)	P(2)-N(1)-P(1)	131.6(8)

La estructura molecular del complejo revela la existencia de un átomo de oro que se encuentra unido a un átomo de azufre del grupo tiofosforilo del ligando iminofosforano **3** y a un átomo de cloro con un entorno de coordinación prácticamente lineal  $[Cl(1)-Au(1)-S(1) = 178.4(1)^\circ]$ . La distancia de enlace Au-S  $[Au(1)-S(1) = 2.285(3) \text{ \AA}]$  es ligeramente más larga que las encontradas en otros complejos que contienen fragmentos  $(RO)_2P=S$  unidos a Au(I)  $[2.266(1) \text{ \AA} - 2.271(2) \text{ \AA}]$ ,<sup>35,36c</sup> mientras que la distancia Au-Cl  $[Au(1)-Cl(1) = 2.289(3) \text{ \AA}]$  se encuentra muy cercana al valor descrito para la distancia de enlace Au-Cl en átomos de cloro coordinados a unidades de oro(I) de tipo Au-S=P-N=P  $[2.284(2) \text{ \AA}]$ .<sup>33c</sup> Cabe destacar además la semejanza entre las longitudes del enlace formalmente sencillo  $[P(2)-N(1) =$

<sup>35</sup> (a) C. Larré, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 2031; (b) C.-O. Turrin, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, *631*, 2881.

1.56(1) Å] y doble [N(1)-P(2) = 1.61(1) Å] fósforo-nitrógeno en la unidad *N*-tiofosforilada -P=N-P=S. Este hecho está determinado por la fuerte naturaleza  $\pi$ -aceptora del grupo tiofosforilo, que incrementa la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno a lo largo del fragmento P=N-P=S.<sup>36</sup> La preferencia observada por la *S*-coordinación frente a la *N*-coordinación de la unidad P=N-P(=S)(OPh)<sub>2</sub> en el complejo **5** está en total acuerdo con los precedentes descritos en la química de coordinación de ligandos iminofosforano *N*-tiofosforilados derivados de las fosfinas hidrosolubles PTA y DAPTA (3,7-diacetil-1,3,7-triaza-5-biciclo[3.3.1]nonano), la cual ha sido dominada por la coordinación del átomo de azufre a diferentes centros metálicos.<sup>19c,28,37</sup> No obstante, debemos remarcar que este hecho contrasta con los resultados descritos por Contel y colaboradores con ligandos iminofosforanos análogos (**A** y **B** en Figura 1.5), cuya coordinación quelato en diferentes fragmentos metálicos tiene lugar a través del par de electrones del átomo de nitrógeno del grupo iminofosforano (complejos **C-E** en Figura 1.5). Estas especies monoméricas de Pd(II), Pt(II) y Au(III) presentan interesantes propiedades como potenciales especies antitumorales.<sup>38</sup>

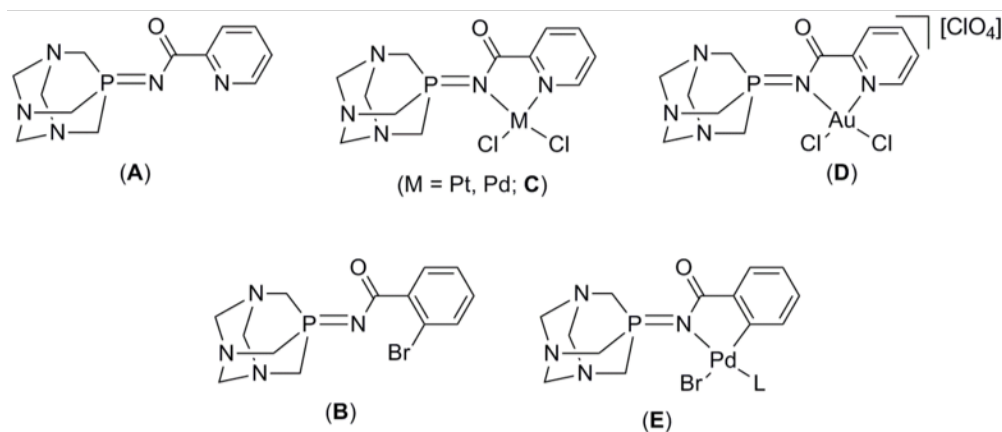


Figura 1.5: Estructura de los ligandos iminofosforanos derivados de la fosfina PTA (**A-B**) y de sus correspondientes complejos de Pt(II), Pd(II) y Au(III) (**C-E**).

<sup>36</sup> (a) C. Larré, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 601; (b) V. Maraval, R. Laurent, B. Donnadieu, M. Mauzac, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2499; (c) M. S. Balakrishna, R. M. Abhyankar, M. G. Walawalker, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2733; (d) J. J. Longlet, S. G. Bodige, W. H. Watson, R. H. Nielson, *Inorg. Chem.*, **2002**, 42, 6507; (e) V. Maraval, R. Laurent, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Synthesis*, **2003**, 389; (f) G. Magro, B. Donnadieu, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2151.

<sup>37</sup> J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vincent, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 6533.

<sup>38</sup> (a) M. Carreira, R. Calvo-Sanjuán, M. Sanau, X. Zhao, R. S. Magliozzo, I. Marzo, M. Contel, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 116, 204; (b) M. Carreira, R. Calvo-Sanjuán, M. Sanau, I. Marzo, M. Contel, *Organometallics*, **2012**, 31, 5772.



### A.1.2.2. Estudio de la actividad catalítica del complejo de oro(I) [AuCl{ $\kappa^1$ -S-(PTA)=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}] (5) en la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos.

#### A.1.2.2.1. Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico promovido por el complejo de oro(I) [AuCl{ $\kappa^1$ -S-(PTA)=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}] (5).

La actividad catalítica del complejo de oro(I) [AuCl{ $\kappa^1$ -S-(PTA)=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}] (5) en la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos fue inicialmente evaluada empleando, dada su sencillez estructural y su disponibilidad comercial, el ácido 4-pentinoico (6a) como sustrato modelo. Los ensayos catalíticos encaminados a la optimización del proceso se encuentran recogidos en la Tabla 1.2.

En primer lugar, empleando una carga de catalizador de 1 mol% y llevando a cabo las reacciones bajo condiciones aeróbicas estudiamos el comportamiento catalítico de 5 en diferentes mezclas eutécticas como medios de reacción (véanse entradas 1-3). Así, hemos encontrado que el complejo 5 es capaz de catalizar la reacción de cicloisomerización en diferentes Disolventes Eutécticos Profundos (*Deep Eutectic Solvents, DESs*) a temperatura ambiente y en ausencia de un co-catalizador. En estas condiciones observamos que se genera la correspondiente enol-lactona 7a como único producto de reacción y con rendimiento cuantitativo tras tan sólo 15 minutos (entrada 2) o bien tras media hora de reacción (entradas 1 y 3). Este rendimiento ha sido determinado tanto por GC como por RMN de <sup>1</sup>H. En la fecha de publicación de este trabajo, ésta era la actividad catalítica más alta que se encontraba recogida en la literatura utilizando un disolvente no-convencional como medio de reacción, en ausencia de co-catalizadores y a temperatura ambiente.<sup>19c,20,39</sup>

Es importante hacer notar que no se detectaron, tanto por GC como por RMN, subproductos procedentes de la hidrólisis de la correspondiente enol-lactona 7a en los diferentes DESs empleados [1ChCl/2Gli (Gli = glicerol; entrada 1), 1ChCl/2Urea (entrada 2) y 1ChCl/2EG (EG = etilenglicol; entrada 3)]. La mayor actividad catalítica la encontramos cuando empleamos la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea (entrada 2) en la que obtenemos la enol-lactona deseada en tan sólo 15 minutos de reacción. Este hecho puede ser atribuido al carácter básico de la mezcla 1ChCl/2Urea<sup>40,41</sup> y por la naturaleza polar de esta

---

<sup>39</sup> Actualmente en la literatura se ha recogido la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico empleando catalizadores soportados en los que se obtiene la enol-lactona correspondiente en un menor tiempo de reacción (10 minutos) pero utilizando temperaturas elevadas (90 °C): B. Saavedra, J. M. Pérez, M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, D. J. Ramón, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 2151.

<sup>40</sup> J. García-Álvarez, *Deep Eutectic Solvents and Their Applications as New Green and Biorenewable Reaction Media*, en *Handbook of Solvents*, vol. 2, 3rd edn: *Use, Health, and Environment*, ed. G. Wypych, ChemTec Publishing, Toronto, **2019**.

<sup>41</sup> Previamente se ha descrito que la presencia de una base externa (generalmente una amina terciaria o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) es obligatoria en algunos casos para promover la cicloisomerización de ácidos alquinoicos abstrayendo el protón ácido del sustrato. Algunos ejemplos: (a) G. Chaudhuri, N. G. Kundu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 775; (b) H. Harkat, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6273.

mezcla eutéctica,<sup>42</sup> cuando se compara con otras bases polialcohólicas homólogas (*Gli* o *EG*). En los siguientes experimentos realizados hemos corroborado que la naturaleza de la mezcla eutéctica empleada es crucial, pues la eficiencia y la selectividad de la reacción son marcadamente más bajas cuando se emplean como medio de reacción las mezclas *1ChCl/2H<sub>2</sub>O* (entrada 4) y *1ChCl/2Lac* (*Lac* = ácido láctico; entrada 5). Así pues, se puede observar que en el primer caso (*1ChCl/2H<sub>2</sub>O*) se requiere un tiempo más largo de reacción para obtener la enol-lactona **7a** (45 vs 15 min) con un menor rendimiento, mientras que en el segundo caso (*1ChCl/2Lac*) se observa la formación de una mezcla de productos que contiene la enol-lactona **7a** deseada conjuntamente con el ácido levulínico (4-oxopentanoico) con un ratio 7:3, procedente de la hidrólisis, y por tanto apertura, de la enol-lactona **7a**.

Cabe destacar, además, la importancia en la selección del catalizador utilizado, ya que la eficacia de la reacción de cicloisomerización se ve drásticamente afectada cuando el complejo **5** es sustituido por otros precursores de oro. Es el caso del [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (entrada 6) y el Au<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (entrada 7) se requieren tiempos más largos de reacción para obtener rendimientos mucho menores. Por tanto, se puede deducir que es necesaria la presencia del ligando iminofosforano **3** para llevar a cabo la reacción con rendimientos cuantitativos. Este hecho puede estar relacionado con el alto número de heteroátomos con pares de electrones libres presentes en el ligando **3**, lo que le permitiría formar interacciones de tipo puente de hidrógeno con el disolvente eutéctico empleado.

Al mismo tiempo, se observó que el complejo **5** presenta una menor actividad catalítica tanto en otros medios de reacción no convencionales (H<sub>2</sub>O, entrada 8; glicerol, entrada 9) como en disolventes orgánicos convencionales (tolueno, entrada 10), siendo un nuevo ejemplo de reacción orgánica que es mejorada cuando se emplean *DESs* como medio de reacción.<sup>43</sup>

En base a estos hechos, es importante destacar que debido a la alta polaridad del medio y a la formación de enlaces de hidrógeno de las mezclas eutécticas con el átomo de Cl del complejo **5**, no es necesaria la adición de ningún co-catalizador para llevar a cabo el proceso extracción de cloruro, comúnmente utilizado en la química de oro(I),<sup>44</sup> que permita la generación de una vacante de coordinación, primer paso necesario para que el proceso catalítico se lleve a cabo.

---

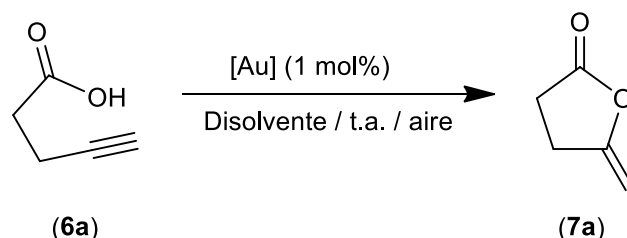
<sup>42</sup> Es sabido que un medio de reacción más polar facilita la disociación del enlace Au-Cl, generando una vacante de coordinación, haciendo así que el catalizador sea más activo. El estudio de la polaridad de diversos *DESs* basados en cloruro de colina puede verse en: A. Pandey, R. Rai, M. Pal, S. Pandey, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 1559.

<sup>43</sup> (a) A. P. Abbott, R. C. Harris, K. Ryder, C. d'Agostino, L. Gladden, M. D. Mantle, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 82; (b) C. Ruß, B. König, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 2969; (c) D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, F. del Monte, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4996; (d) Q. Zhang, K. de Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7108; (e) M. Francisco, A. van der Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3074; (f) G. Yu, F. Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 9550; (g) F. del Monte, D. Carriazo, M. C. Serrano, M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, *ChemSusChem*, **2014**, *7*, 999; (h) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 5147; (i) P. Liu, J. Hao, L. Mo, Z. Zhang, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 48675; (j) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 612; (k) N. Guajardo, C. R. Müller, R. Schreiber, C. Carlesi, P. Domínguez de María, *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 1020.

<sup>44</sup> (a) A. Corma, A. Leyva-Pérez, J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1657; (b) *Gold Catalysis, an Homogenous Approach, Catalytic Science Serie*, (eds. F. D. Toste, V. Michelet), Imperial College Press, London, 2014, vol. 13.

Como era de esperar, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de catalizador (entrada 11) o en presencia únicamente del ligando iminofosforano libre **3** como catalizador (entrada 12) ésta no tiene lugar, lo que pone de manifiesto que es el complejo **5** el responsable de la elevada actividad catalítica del proceso observada en la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico **6a**.

Tabla 1.2: Estudio de la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (**6a**) catalizada por el complejo  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (**5**) en varios DESs.<sup>a</sup>

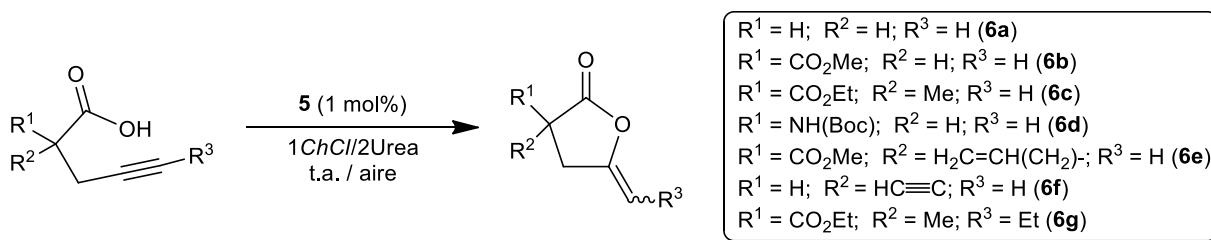


Entrada	Catalizador	Disolvente	Tiempo (min)	Rdto (%) <sup>b</sup>
1	<b>5</b>	1ChCl/2Gli	30	99
2	<b>5</b>	1ChCl/2Urea	15	99
3	<b>5</b>	1ChCl/2EG	30	99
4	<b>5</b>	1ChCl/2H <sub>2</sub> O	45	91
5	<b>5</b>	1ChCl/2Lac	30	70 <sup>c</sup>
6	[AuCl(PPh <sub>3</sub> )]	1ChCl/2Urea	30	25
7	Au <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1ChCl/2Urea	75	84
8	<b>5</b>	H <sub>2</sub> O	30	89
9	<b>5</b>	Gli	60	94
10	<b>5</b>	Tolueno	45	32
11	-	1ChCl/2Urea	60	1
12	<b>3</b>	1ChCl/2Urea	60	1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo al aire, a temperatura ambiente, usando 1 mmol de ácido 4-pentinoico (**6a**) y 1 mol% de catalizador **5** en 1 g del disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup> Formación de una mezcla 7:3 del ácido levulínico (4-oxopentanoico) y de la enol-lactona **7a**.

#### A.1.2.2.2. Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos promovido por el complejo de oro(I) $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$ (**5**).

Una vez confirmada la capacidad del complejo  $[AuCl\{\kappa^1-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)_2\}]$  (**5**) para promover la cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (**6a**), y optimizadas las condiciones de reacción, evaluamos la generalidad del proceso empleando los diferentes ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **6b-g**. De manera general las reacciones se llevaron a cabo empleando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea, con una carga de catalizador de 1 mol% en oro, a temperatura ambiente y sin necesidad de emplear atmósfera protectora ni co-catalizadores (véase Esquema 1.8).

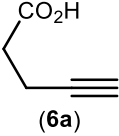
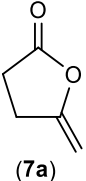
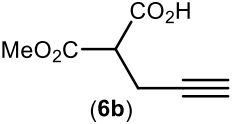
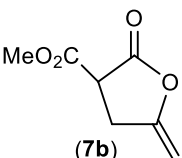
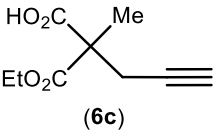
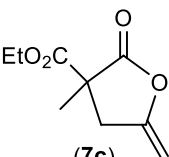
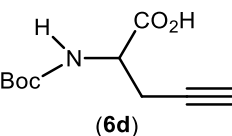
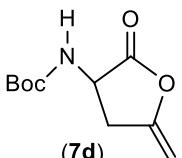
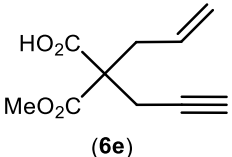
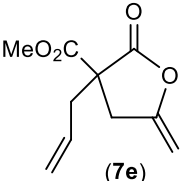
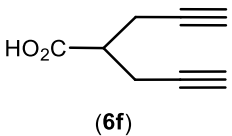
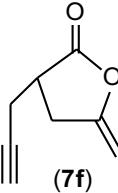
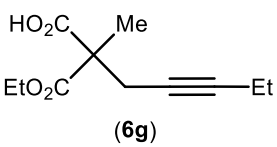
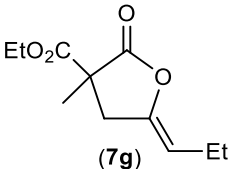


Esquema 1.8: Cicloisomerizaciones de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **6a-g** catalizadas por el complejo **5**.

Como se puede observar en la Tabla 1.3, el complejo **5** muestra una gran aplicabilidad y tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales aislándose las correspondientes enol-lactonas **7b-g** con rendimientos altos (90-99%). La presencia en los sustratos de grupos éster (entradas 2-3, 5 y 7) fue tolerada, no apreciándose procesos competitivos de hidrólisis, observándose el mismo comportamiento para el caso del grupo amino (entrada 4) y el grupo alquenoilo (entrada 5). En el caso del grupo alquinoilo (entrada 6) no se observa la formación del producto de hidratación del segundo triple enlace presente en la molécula, sino que en una hora obtenemos únicamente la enol-lactona **7f** de manera selectiva. Es importante remarcar que todas estas cicloisomerizaciones transcurren mediante un proceso 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  $^1H$ . Únicamente en el caso del alquino interno (entrada 7) se genera como subproducto la correspondiente enol-lactona de 6 miembros (con un ratio 10:1) causada por el ataque nucleófilo 6-*endo-dig* del ácido carboxílico sobre el alquino.<sup>45</sup> Además, nos gustaría remarcar en este punto que, independientemente del ácido  $\gamma$ -alquinoico empleado, en ningún caso se observaron procesos competitivos de hidrólisis de las enol-lactonas **7b-g** para dar los correspondientes ceto-ácidos a pesar de no trabajar en condiciones anhidras. Finalmente, es importante destacar que no hemos observado la adición de ninguno de los componentes que forman el *DESS* (colina o urea en este caso) al triple enlace presente en los productos de partida o las enol-lactonas cíclicas finales.

<sup>45</sup> Un caso similar de formación de enol-lactonas de 6 miembros empleando catalizadores hidrosolubles de oro en la cicloisomerización de ácidos alquinoicos internos en mezclas bifásicas tolueno/agua, puede verse en la referencia 20.

Tabla 1.3: Cicloisomerización de los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **7a-g** catalizada por el complejo **5** utilizando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rdto.(%) <sup>b</sup>
1	 (6a)	 (7a)	0.25	99
2	 (6b)	 (7b)	2	98
3	 (6c)	 (7c)	1	98
4	 (6d)	 (7d)	3.5	99
5	 (6e)	 (7e)	1	99
6	 (6f)	 (7f)	1.5	97
7	 (6g)	 (7g)	1.75	90 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ácido  $\gamma$ -alquinoico (**6a-g**; 1 mmol), **5** (1 mol%) en 1 g del DES 1ChCl/2Urea, a temperatura ambiente y sin atmósfera protectora ni co-catalizador. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup> Formación de una mezcla 1:10 de las enol-lactonas de seis y cinco miembros respectivamente. <sup>d</sup> Valor de TON (turnover number = (mol producto/ mol Au)).

### A.1.2.2.3. Estudio del reciclaje del complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ (**5**) en la cicloisomerización del ácido 2-(etoxicarbonil)-2-metil-4-pentinoico (**6c**) en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*.

Una de las mayores ventajas a la hora de emplear disolventes no convencionales en los procesos catalíticos, es la posibilidad de reutilizar fácilmente las especies catalíticamente activas mediante una simple separación de fases empleando un proceso de extracción con un disolvente orgánico.<sup>46</sup> Este hecho resulta muy interesante desde el punto de vista de la aplicación práctica del catalizador, aportando también información clave acerca de la vida útil y la estabilidad del complejo que, junto con el nivel de reutilización, son factores muy importantes a la hora de diseñar cualquier sistema catalítico.<sup>47</sup> Es por ello que decidimos estudiar el reciclaje del catalizador  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**) usando como reacción modelo la cicloisomerización del ácido 2-(etoxicarbonil)-2-metil-4-pentinoico (**6c**) (véase Tabla 1.3). Empleando las mejores condiciones anteriormente descritas, *i.e.* carga de catalizador 1 mol%, en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*, a temperatura ambiente y sin uso de atmósfera protectora ni co-catalizador, el complejo **5** es capaz de generar cuantitativamente la enol-lactona **7c** tras 1 h de agitación (confirmado mediante RMN de <sup>1</sup>H). Una vez finalizada la reacción añadimos éter dietílico para extraer por completo la enol-lactona **7c** obtenida y sobre la mezcla eutéctica, en la que el catalizador de oro permanece disuelto, se añade otra vez al ácido alquinoico **6c**. La mezcla resultante se vuelve a agitar durante 1 h, repitiéndose exactamente el mismo proceso en todos los ciclos consecutivos del reciclaje.

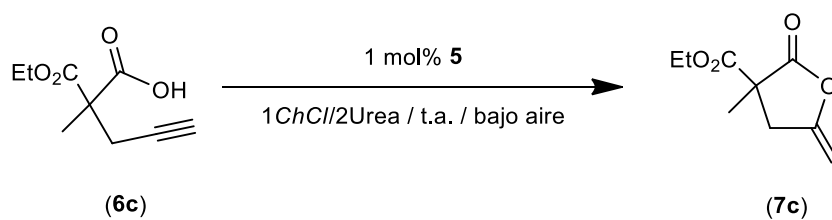
El catalizador de oro(I) **5** muestra una moderada reciclabilidad (ver Tabla 1.4), manteniendo una alta actividad catalítica y su total selectividad<sup>48</sup> (pues **7c** se generó como único producto en cada uno de reciclados) durante al menos 4 ciclos consecutivos, alcanzando un TON acumulado de 374. En los dos primeros ciclos (entradas 1-2), la reacción se lleva a cabo en una hora, siendo necesario un tiempo de reacción más largo (2 h) para que el último ciclo (entrada 4) llegue a un rendimiento del 90%. Este hecho puede deberse a procesos de degradación del catalizador y a una pérdida de catalizador en cada proceso de extracción con el disolvente orgánico. Esta capacidad de reciclaje es comparable a la obtenida en los complejos hidrosolubles de oro(III) (ver Figura 1.3, *Introducción*) en medio bifásicos tolueno/agua, previamente descritos en nuestro grupo de investigación, en los cuales se logra alcanzar hasta 10 ciclos consecutivos con un valor de TON acumulado de 400.<sup>20</sup> En el caso reciente de la cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos empleando catalizadores soportados de paladio en magnetita, la capacidad de reciclaje es la misma, logrando alcanzar cuatro ciclos consecutivos sin que el catalizador pierda actividad ni selectividad.<sup>39</sup>

<sup>46</sup> M. Benaglia, en *Recoverable and Recyclable Catalysts*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2009.

<sup>47</sup> D. Cole-Hamilton, R. Tooze, en *Catalysis Separation, Recovery and Recycling, Chemistry and Process Design*, Springer, Dordrecht, Netherlands, 2006.

<sup>48</sup> R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 127.

Tabla 1.4: Reciclaje del complejo **5** en la cicloisomerización del ácido alquinoico **6c** empleando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea.<sup>a</sup>



Ciclo	Tiempo (h)	Rdto.(%) <sup>b</sup>	TON <sup>c</sup>
1	1	99	99
2	1	90	189
3	1.75	95	284
4	2	90	374

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ácido 2-(etoxicarbonil)-2-metil-4-pentinoico (**6c**, 1mmol), **5** (1 mol%) en 1 g del DESs 1ChCl/2Urea, a temperatura ambiente y sin atmósfera protectora ni co-catalizador. <sup>b</sup> Determinado por GC. <sup>c</sup>Valor de TON acumulativo (turnover number = (mol producto/mol Au))

### A.1.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en esta primera parte del *Capítulo 1*, y en relación con los objetivos que nos habíamos marcado para el mismo, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- ◆ La reacción del complejo precursor  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (**4**) con el ligando iminofosforano  $(\text{PTA})=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2$  (**3**) ha permitido sintetizar, de forma eficiente y selectiva, el complejo de oro(I)  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**).
- ◆ El complejo  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**) ha mostrado ser un catalizador activo en procesos de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y  $\gamma,\gamma$ -dialquinoicos empleando disolventes eutécticos de bajo punto de fusión (*DESs*) como medio de reacción, a temperatura ambiente y en presencia de aire. Es importante destacar que no se detectaron subproductos procedentes de la hidratación del triple enlace  $\text{C}\equiv\text{C}$  de los precursores o subproductos procedentes de la adición de los componentes del *DESs* a las correspondientes enol-lactonas sintetizadas. Además, la actividad catalítica mostrada por este complejo es superior a la observada para otros catalizadores de oro descritos en la bibliografía en otros medios de reacción no convencionales (por ejemplo, en agua).
- ◆ El catalizador  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**) ha demostrado una alta versatilidad con respecto a la naturaleza del ácido  $\gamma$ -alquinoico empleado, tolerando la presencia de una gran variedad de diferentes grupos funcionales.
- ◆ Este sistema catalítico ha podido ser reciclado durante 4 ciclos catalíticos consecutivos, llegando a obtener un valor de TON acumulado de 374, siendo uno de los valores más altos descritos hasta el momento en esta reacción de cicloisomerización.

Finalmente, cabe mencionar que los resultados obtenidos en esta primera parte del *Capítulo 1* han sido objeto de una publicación.<sup>49</sup>

<sup>49</sup> M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, J. Díez, J. García-Álvarez, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 12927.



### A.1.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis de sustratos de partida descritas en esta primera parte del *Capítulo 1* se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón, empleando disolventes secos, líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. En el caso de las reacciones de catálisis, y salvo que se diga lo contrario, se han realizado en un tubo sellado y al aire.

Los disolventes orgánicos empleados en la síntesis de los sustratos de partida han sido destilados bajo atmósfera de argón, utilizando hidruro cálcico (diclorometano) como agentes deshidratantes. En el caso del *n*-hexano (mezcla de hidrocarburos cuyo punto de ebullición está comprendido entre 50 y 60 °C) y el éter dietílico 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: *i*) las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión;<sup>50</sup> *ii*) el ligando iminifosforano (PTA)=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub> (**3**);<sup>28</sup> *iii*) el complejo precursor [AuCl(SMe<sub>2</sub>)] (**4**);<sup>34</sup> *iv*) los ácidos  $\gamma$ -alquinoicos **7b-e**;<sup>20</sup> y *v*) el ácido  $\gamma,\gamma$ -dialquinoico **7f**,<sup>19c</sup> que han sido preparados siguiendo las metodologías sintéticas descritas en la bibliografía. La identidad de los productos ha sido comparada con los anteriormente descritos en la bibliografía.

Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT y todos ellos se han efectuado en estado sólido (pastilla de KBr) recogiendo la zona del espectro comprendida entre 4000 y 450 cm<sup>-1</sup>. El error en la determinación en las posiciones de las absorciones es del orden de  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>. Las medidas de análisis elemental (AE) han sido realizadas 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 "BRUKER AV-300", operando a 300.1 MHz (<sup>1</sup>H), 151.5 MHz (<sup>31</sup>P) y 75.4 (<sup>13</sup>C) o "BRUKER NAV400" a 400.1 MHz (<sup>1</sup>H), 100.6 MHz (<sup>13</sup>C) y 121.4 (<sup>31</sup>P) usando SiMe<sub>4</sub> o una disolución acuosa de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% como estándares. La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la secuencia detallada a continuación: sa = señal ancha, d = doblete, t = triplete, dt = doblete de tripletes, q= cuatriplete y m = multiplete. Para la asignación de los espectros de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} se han realizado experimentos DEPT.

El seguimiento de las reacciones catalíticas descritas en esta primera parte del *Capítulo 1* se han llevado a cabo mediante las técnicas de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y Cromatografía de Gases (GC), utilizando un aparato Hewlett Packard HP6890 equipado con un detector de ionización de

---

<sup>50</sup> A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.*, **2003**, 70.

llama (FID). Se ha utilizado helio como gas portador, trabajando con un flujo constante de 4 mL/min empleando la columna capilar Supelco Beta Dex<sup>TM</sup> 120 de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 µm de espesor.

Dadas las similares propiedades físico-químicas de las enol-lactonas sintetizadas, todos los productos han sido separados por el mismo método cromatográfico. Este método comienza con una isoterma a 150 °C durante 2 minutos tras la cual se aumenta la temperatura de la columna hasta 220 °C empleando una rampa de 20 °C/min. Una vez alcanzada esta temperatura se mantiene constante durante 12 minutos. La identidad de todas las enol-lactonas finales ha sido confirmada mediante comparación con los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} descritos en la bibliografía.<sup>20</sup>

#### **A.1.4.1. Procedimiento general para la síntesis de los disolventes eutécticos de bajo punto de fusión.**

Todas las mezclas eutécticas empleadas en esta *Memoria* se han obtenido mediante la mezcla de la sal cuaternaria de amonio *ChCl* (*cloruro de colina*, cloruro de *N,N,N*-trimetiletanolamonio) y los correspondientes dadores de hidrógeno [glicerol (*Gli*), urea, H<sub>2</sub>O, ácido láctico (*Lac*) o etilenglicol (*EG*)].

- Síntesis del *DES 1ChCl/2Gli*:

En un matraz de 100 mL se introducen, a temperatura ambiente, 35 mmol (5 g) de *ChCl* (sólido blanco) y 70 mmol (5.23 mL) de glicerol (líquido incoloro). La mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 30 minutos. Una vez transcurrido ese tiempo se obtiene la mezcla eutéctica *1ChCl/2Gli* (líquido incoloro) que se usará sin tratamiento posterior.

- Síntesis del *DES 1ChCl/2Urea*:

En un matraz de 100 mL se introducen, a temperatura ambiente, 35 mmol (5 g) de *ChCl* (sólido blanco) y 70 mmol (4.3 g) de urea (sólido blanco). La mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 30 minutos. Una vez transcurrido ese tiempo se obtiene la mezcla eutéctica *1ChCl/2Urea* (líquido incoloro) que se usará sin tratamientos posteriores.

- Síntesis del *DES 1ChCl/2Lac*:

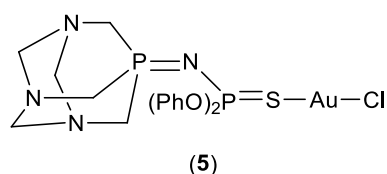
En un matraz de 100 mL se introducen, a temperatura ambiente, 35 mmol (5 g) de *ChCl* (sólido blanco) y 70 mmol (5.33 mL) de ácido láctico (líquido incoloro). La mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 30 minutos. Una vez transcurrido ese tiempo se obtiene la mezcla eutéctica *1ChCl/2Lac* (líquido incoloro) que se usará sin tratamientos posteriores.

- Síntesis del *DES 1ChCl/2EG*:

En un matraz de 100 mL se introducen, a temperatura ambiente, 35 mmol (5 g) de *ChCl* (sólido blanco) y 70 mmol (3.91 mL) de etilenglicol (líquido incoloro). La mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 30 minutos. Una vez transcurrido ese tiempo se obtiene la mezcla eutéctica *1ChCl/2EG* (líquido incoloro) que se usará sin tratamientos posteriores.

### A.1.4.2. Procedimiento general y caracterización del complejo metálico de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ (**5**).

Bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se disuelve el correspondiente ligando iminofosforano  $(\text{PTA})=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2$  (**3**) (0.100 g, 0.237 mmol) en 20 mL de diclorometano. Una vez disuelto el ligando se añade el complejo precursor  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (**4**, 0.060 g, 0.240 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una hora obteniéndose una disolución incolora. Transcurrido ese tiempo se reduce el volumen de la disolución mediante una concentración a vacío hasta aproximadamente 5 mL. La adición de 10 mL de *n*-hexano origina la precipitación de un sólido blanco que se decanta para posteriormente ser lavado con *n*-hexano (3 x 10 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y secado a vacío.



Sólido blanco. Rendimiento: 84% (0.130 g)

Caracterización de **5**: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  479, 501, 547, 579, 586, 615, 656, 687, 733, 747, 764, 823, 904, 926, 940, 956, 970, 979, 1007, 1027, 1069, 1094, 1157, 1161, 1244, 1282, 1294, 1361, 1407, 1454, 1488, 1587, 2885, 2948, 3047.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ ):  $\delta$  -31.58 (sa, P=N), 38.84 (sa, P=S) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ ):  $\delta$  4.34-4.44 (sa, 6H de  $\text{NCH}_2\text{N}$  y 6H de  $\text{PCH}_2\text{N}$ ), 7.29-7.50 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ , OPh) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$ ):  $\delta$  52.72 (sa,  $\text{PCH}_2\text{N}$ ), 71.22 (sa,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 121.32 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 5.0$  Hz, *o*- $\text{CH}_{\text{arom}}$ , OPh), 125.94 (s, *p*- $\text{CH}_{\text{arom}}$ , OPh), 129.92 (s, *m*- $\text{CH}_{\text{arom}}$ , OPh), 150.71 (sa,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ , OPh) ppm. Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{AuClN}_4\text{O}_2\text{P}_2\text{S}$ : C, 33.12; H, 3.40; N, 8.58. Análisis elemental encontrado: C, 31.96; H, 3.51; N, 8.69.

### A.1.4.3. Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ (**5**).

Cristales apropiados del complejo metálico de oro(I)  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (**5**) para su análisis por difracción de rayos-X han sido obtenidos por difusión lenta de éter dietílico sobre una disolución saturada del complejo **5** en diclorometano. La información más relevante sobre los cristales y su refinamiento se recogen en la Tabla 1.5.

Tabla 1.5: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de la estructura cristalina 5

5	
Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> AuClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub> S
Peso molecular	652.81
Longitud de onda (Å)	1.5418
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones celda	
a (Å)	7.2892(4)
b (Å)	10.5717(5)
c (Å)	13.9822(7)
α (Å)	98.495(4)
β (Å)	90.191(4)
γ (Å)	91.103(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1065.42(9)
Z	2
Densidad calculada (g/cm <sup>-3</sup> )	2.035
Coef. de absorción (mm <sup>-1</sup> )	16.670
F (000)	632
Dimensiones del cristal (mm)	0.289 x 0.148 x 0.046
Temperatura (K)	100 (2)
Reflexiones medidas/independientes	8228/4075 [R <sub>(int)</sub> =0.0733]
R [I > 2σ (I)] <sup>a</sup>	R1 = 0.0823; wR2 = 0.2315
R (todos los datos)	R1 = 0.1018; wR2 = 0.2952
Función peso (a,b)	0.2000, 0.0

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

La toma de datos se ha realizado en un difractor Oxford Diffraction Xcalibur Nova utilizando radiación de Cu-Kα ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Las imágenes han sido recogidas a una distancia cristal-detector fijo de 63 mm, utilizando un método oscilante, con una oscilación de  $1^\circ$  y un tiempo variable de exposición por imagen. La estrategia de colección de datos ha sido calculada por el programa CRYALIS PRO CCD.<sup>51</sup> La reducción de datos y el refinamiento de la celda han sido realizados con el programa CRYALIS PRO RED.<sup>51</sup> Se ha aplicado una corrección de absorción empírica utilizando el algoritmo SCALE3 ABSPACK accesible en el programa CRYALIS PRO RED. En todos los casos se ha utilizado el software WINGX<sup>52</sup> para la determinación del grupo espacial, la resolución de la estructura y su refinamiento. Las estructuras se han resuelto por métodos directos empelando SIR92.<sup>53</sup> En todos los casos la densidad electrónica residual se localiza próxima a los átomos pesados. La función minimizada es  $([\sum wF_o^2 - F_c^2] / \sum w(F_o^2))^{1/2}$  donde  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]$  (los valores de a y b se muestran en la Tabla 1.5) con  $\sigma^2(F_o^2)$  obtenido a partir de los análisis estadísticos habituales y  $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + F_c^2) / 3$ . Los factores atómicos de dispersión se han obtenido de las *Tablas Internacionales para la Cristalografía de*

<sup>51</sup> *CrysAlisPro CCD & CrysAlis Pro RED*, Oxford Diffraction Ltd., Oxford, UK, 2008.

<sup>52</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837.

<sup>53</sup> A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Gualiardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Cryst.*, **1994**, *27*, 435.

Rayos-X.<sup>54</sup> Las imágenes cristalográficas se han dibujado con los programas ORTEP-3,<sup>55</sup> POV-Ray<sup>56</sup> y Mercury.<sup>57</sup>

#### A.1.4.4. Síntesis y caracterización de los ácidos $\gamma$ -alquinoicos **6b**, **6c**, **6e**, **6f** y **6g**.

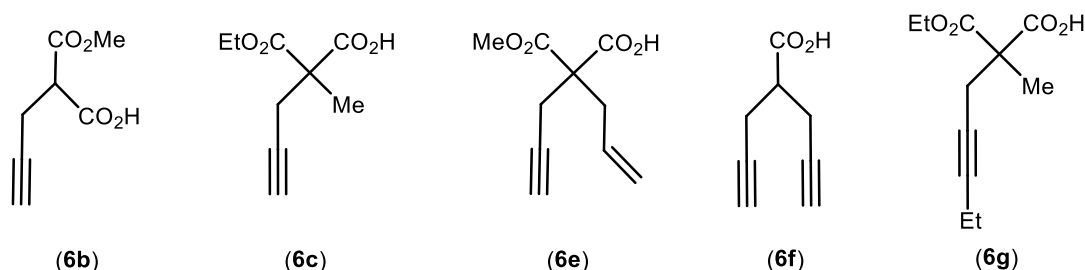


Figura 1.6: ácidos  $\gamma$ -alquinoicos sintetizados.

- Procedimiento general para la alquilación de los malonatos:

Sobre una suspensión de hidruro sódico (1.2 eq) disuelto en THF seco (20 mL) se añade lentamente el correspondiente malonato (1 eq.) bajo atmosfera de argón. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y a continuación se adiciona el correspondiente bromuro propargílico (1.1 eq). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (se comprueba mediante TLC) el exceso de hidruro se neutraliza añadiendo agua destilada (10 mL). La mezcla se extrae con éter dietílico (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (30 mL) para posteriormente secarla sobre  $MgSO_4$ , filtrarla y evaporarla en el rotavapor.

- Procedimiento general para la mono-hidrólisis de los malonatos alquilados:

Una mezcla del correspondiente malonato alquilado sintetizado anteriormente<sup>58</sup> (1 eq.) y KOH (1.2 eq.) 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  $NaHCO_3$  (3 x 20 mL). Una vez combinadas, las fases acuosas se acidifican hasta alcanzar un pH ácido mediante la adición de  $HCl_{(conc.)}$  y se extraen con éter dietílico (3 x 20 mL). La disolución resultante se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora el disolvente obteniendo el correspondiente ácido alquinoico. La caracterización de los productos es la siguiente:

<sup>54</sup> *International Table for X-Ray Crystallography*; Kynoch Press, Birmingham, UK, **1974**; Vol. IV (Distribuidor actual: Kluwer Academic Publishers; Dordrecht, The Netherlands).

<sup>55</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1997**, *30*, 565.

<sup>56</sup> Persistence of Vision Ray Tracer (POV-Ray), versión 3.6, [www.povray.org](http://www.povray.org)

<sup>57</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. Rodríguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *46*, 466.

<sup>58</sup> En el caso del ácido **6b** el dimetil propargylmalonato es comercial, por lo que sólo haría falta realizar la mono-hidrólisis del compuesto.

**6b.** Sólido blanco. Rendimiento 90%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.99 (t, 1H), 2.74 (dd, 2H), 3.60 (t, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.80 (sa, 1H) ppm.

**6c.** Sólido blanco. Rendimiento 84%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.30 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.07 (t, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 2H) ppm.

**6e.** Sólido blanco. Rendimiento 79%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.00 (t, 1H), 2.73 (s, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.17-5.06 (m, 2H), 5.65-5.51 (m, 1H), 7.50 (sa, 1H) ppm.

**6f.** Sólido blanco. Rendimiento 74%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.07 (t, 1H), 2.72-2.68 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 1H) ppm.

**6g.** Aceite incoloro. Rendimiento 46%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.11 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.86-2.70 (q, 2H), 4.29-4.22 (q, 2H) ppm.

#### **A.1.4.5. Procedimiento general para la cicloisomerización de ácidos $\gamma$ -alquinoicos 7a-g catalizada por el complejo $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$ (5) y caracterización de las enol-lactonas resultantes.**

En un matraz de una boca de 10 mL, se introducen el ácido  $\gamma$ -alquinoico correspondiente (1 mmol), el complejo  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-S-(PTA)=NP(=S)(OPh)}_2\}]$  (5) (0.0065 g, 1 mol%) y 1 g del DES correspondiente. La mezcla resultante se agita a 25 °C y al aire durante el tiempo indicado en cada caso. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano, e inyectando en el cromatógrafo de gases (GC). Una vez completada la reacción, se extrae el producto añadiendo  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) y se unen las fases orgánicas obtenidas. La disolución resultante se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra en el rotavapor. El producto final obtenido se analiza mediante RMN de  $^1\text{H}$ . A continuación, se muestran los espectros obtenidos de las enol-lactonas resultantes:

5-metilen-dihidrofuran-2-ona (**7a**)

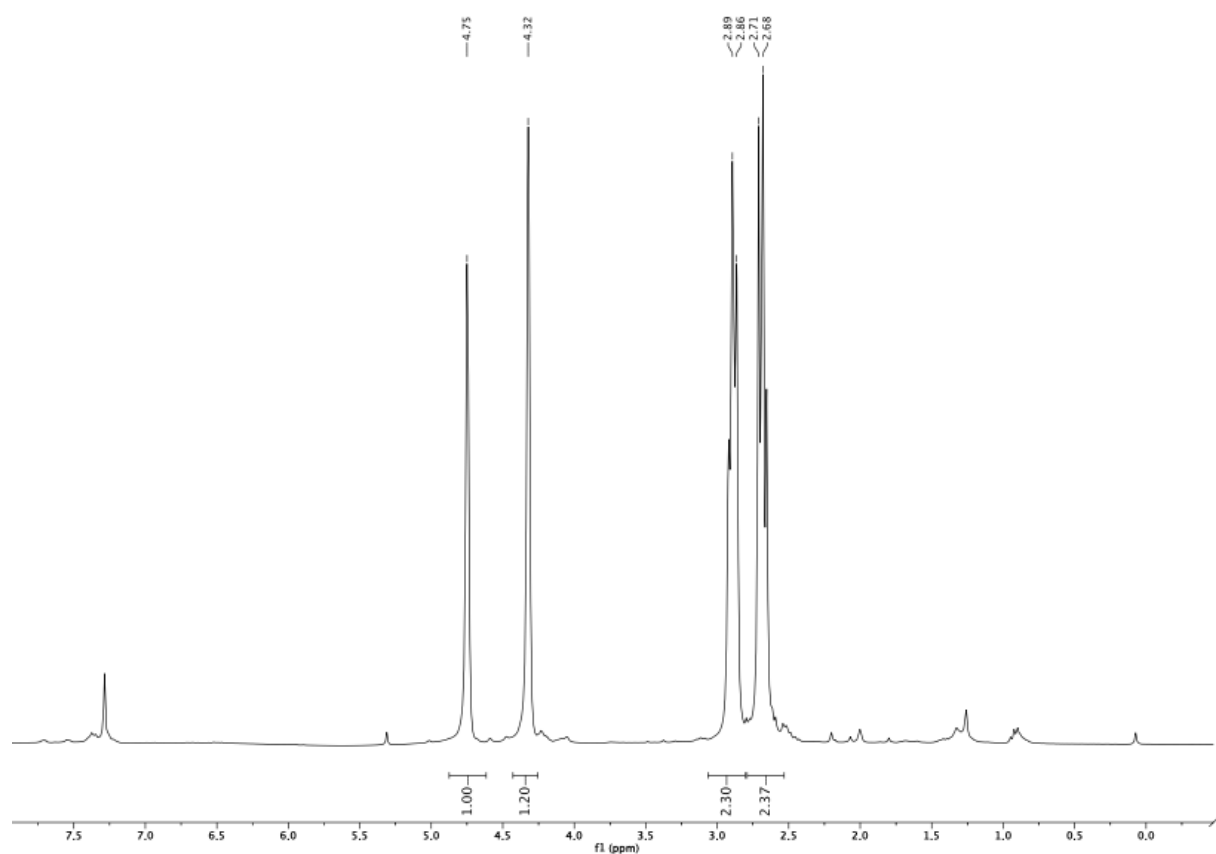
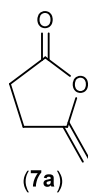


Figura 1.7: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **7a**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -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.

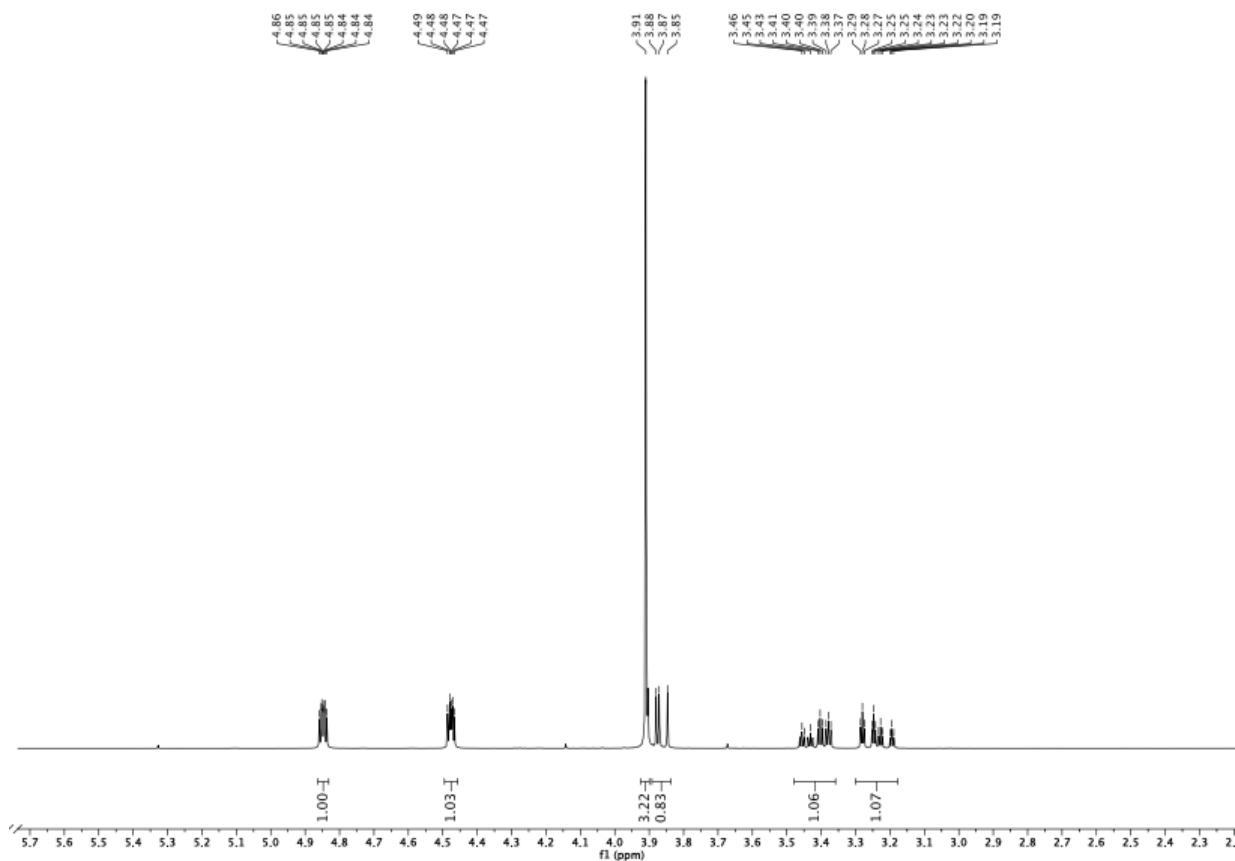
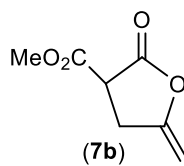
5-metileno-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**7b**)

Figura 1.8: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **7b**

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.19-3.29 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.47-4.49 (m, 1H), 4.84-4.86 (m, 1H) ppm.



3-metil-5-metilen-2-oxotetrahidrofurán-3-carboxilato de etilo (**7c**)

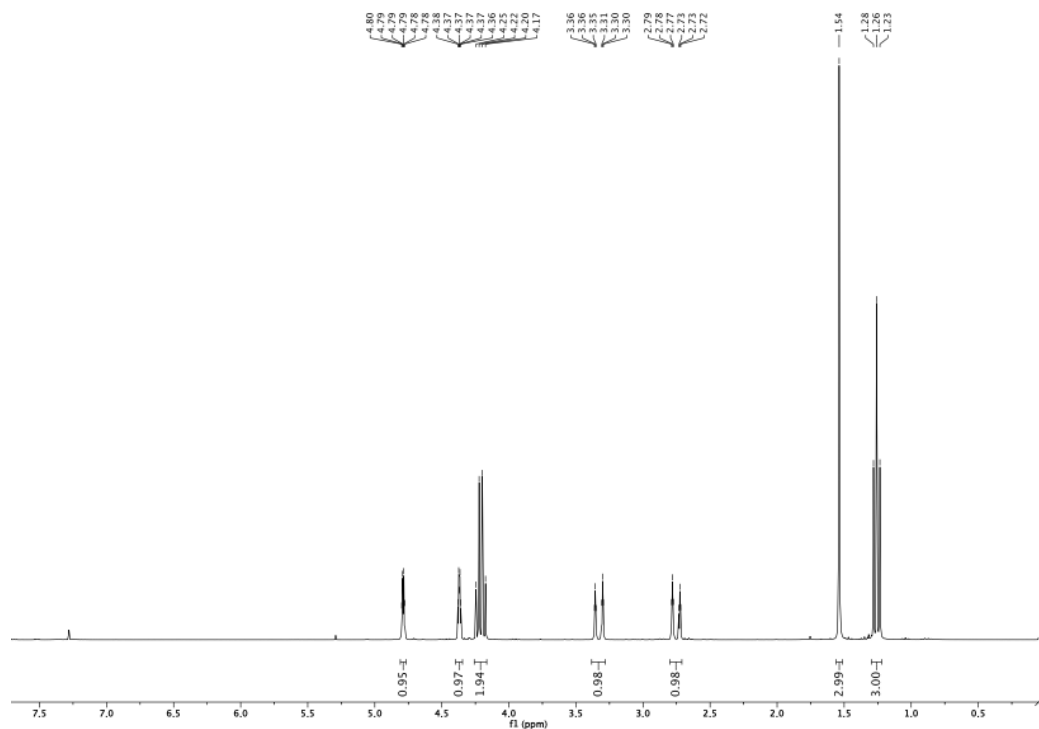
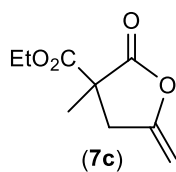


Figura 1.9: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **7c**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.26 (t, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.72-2.90 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.78-4.80 (m, 1H) ppm.

*Tert*-butil-(5-metilen-2-oxotetrahidrofuran-3-il) carbamato (**7d**).

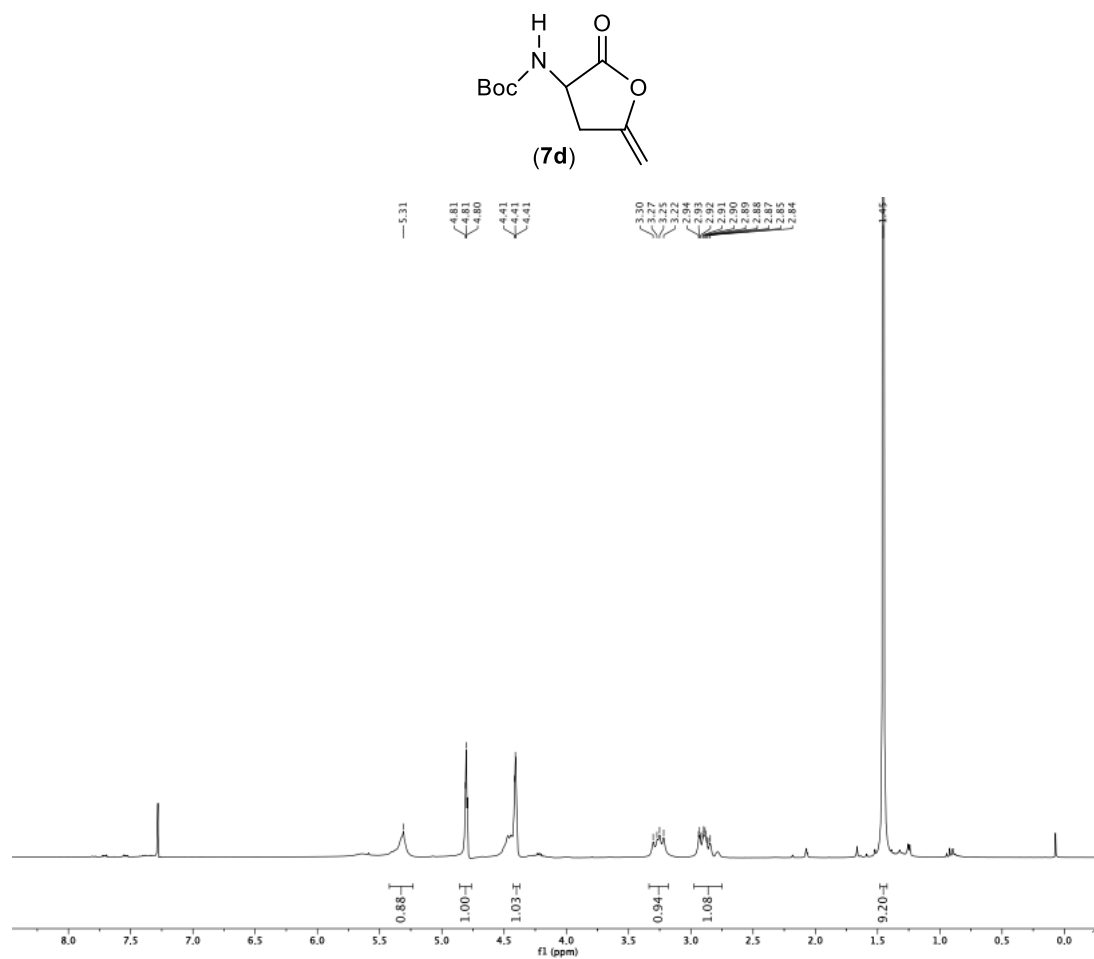


Figura 1.10: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **7d**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.45 (s, 9H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.80-4.81 (m, 1H), 5.31 (s, 1H) ppm.

3-Alil-5-metilen-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**7e**).

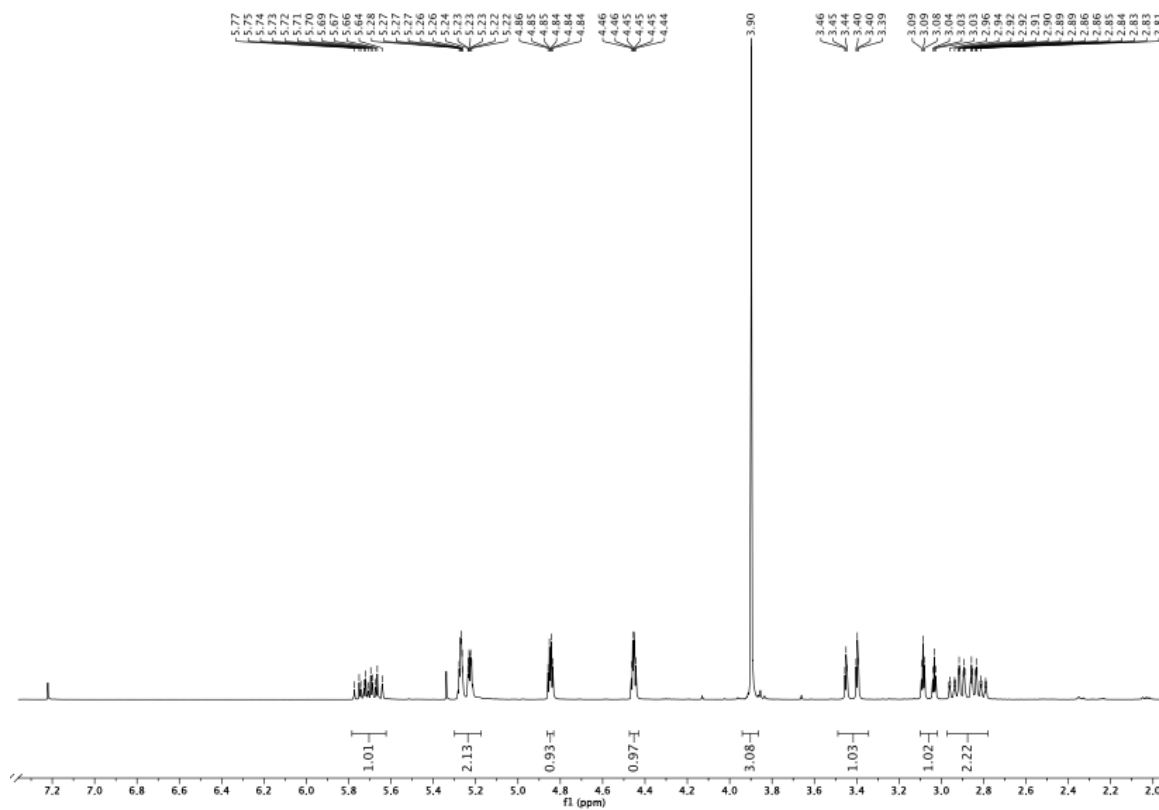
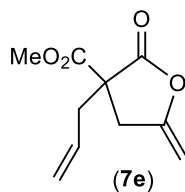
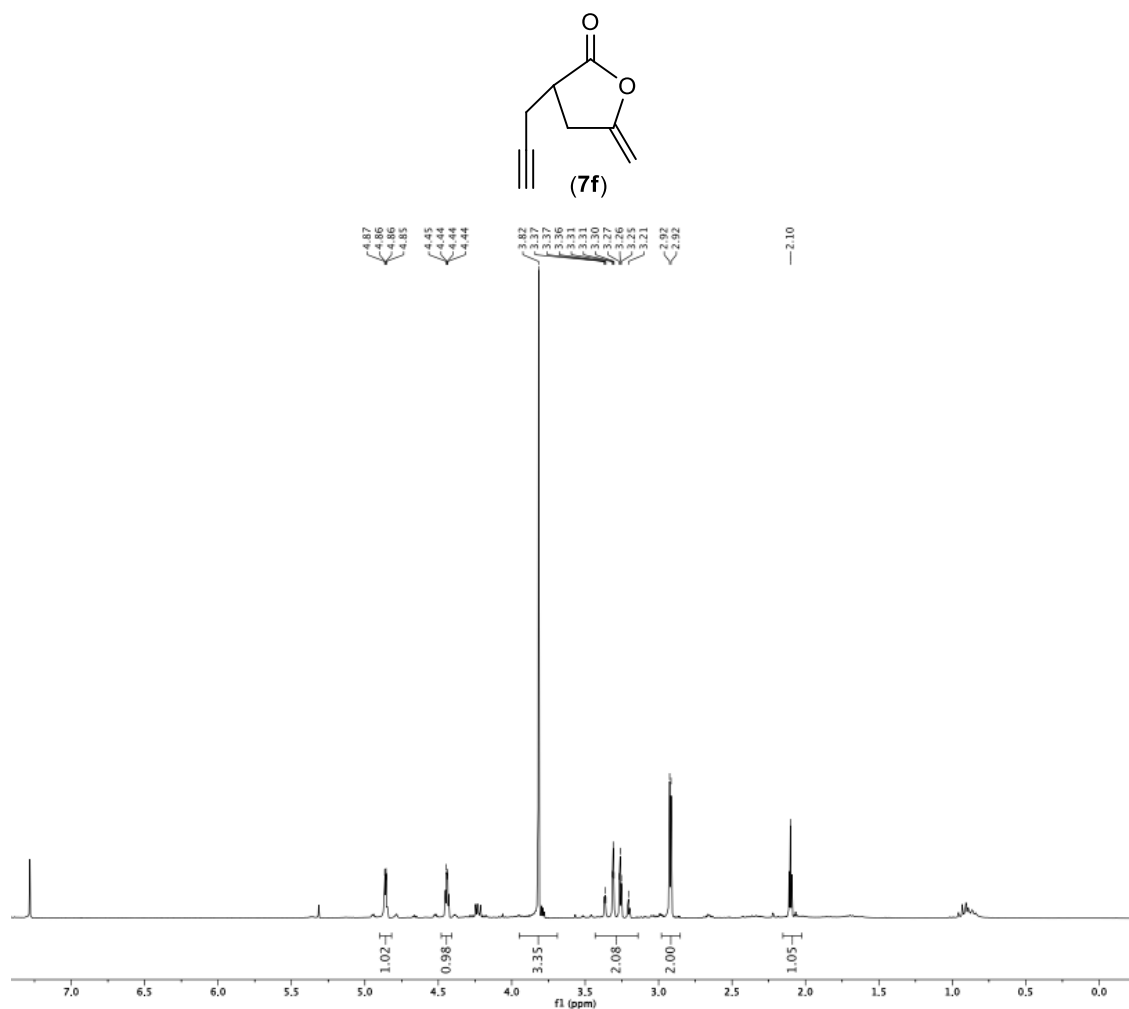


Figura 1.11: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **7e**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.81-2.96 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.84-4.86 (m, 1H), 5.22-5.28 (m, 2H), 5.64-5.77 (m, 1H) ppm.

5-metilen-2-oxo-3-(2-propinil)-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (**7f**)Figura 1.12: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **7f**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.10 (t, 1H), 2.92 (d, 2H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.44-4.45 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H) ppm.

3-metil-2-oxo-5-propiliden-tetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (**7g**).

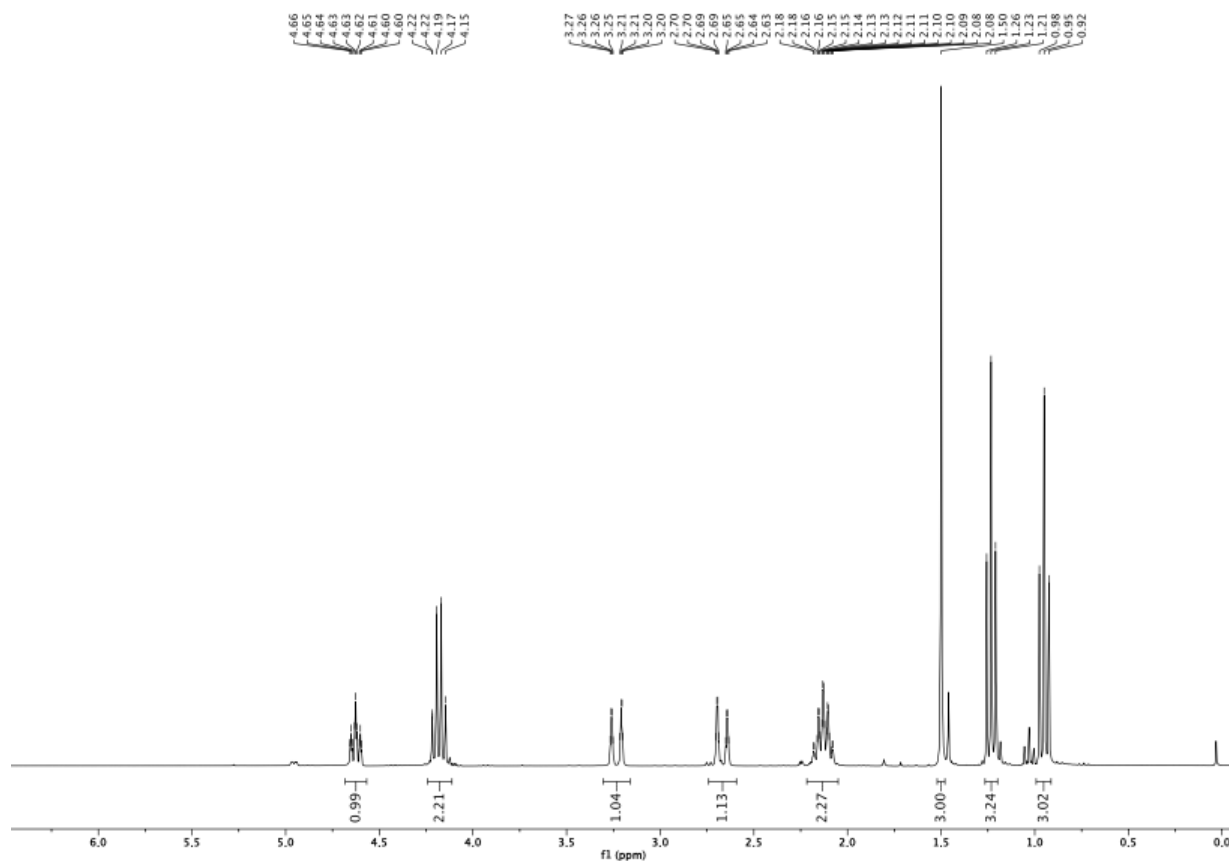
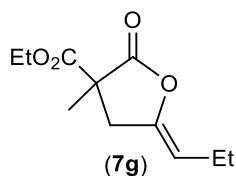


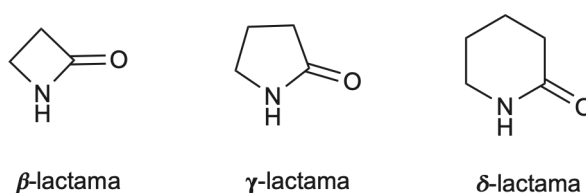
Figura 1.13: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **7g**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.95 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.63-2.70 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H) ppm.

**PARTE B: CICLOISOMERIZACIÓN DE ALQUINIL AMIDAS CATALIZADAS POR COMPLEJOS  
IMINOFOSFORANOS DE Au(I) EN DISOLVENTES NO CONVENCIONALES A TEMPERATURA AMBIENTE Y  
AL AIRE.**

**B.1.1. INTRODUCCIÓN**

En su conjunto, lactonas y lactamas constituyen una familia de heterociclos que presentan un gran interés tanto a nivel académico como industrial, ya que son consideradas como unidades estructurales privilegiadas. Forman parte de una amplia variedad de productos farmacéuticos, cosméticos, aromas y fragancias, siendo incluso bloques importantes en la síntesis de diferentes polímeros.<sup>59</sup> Al igual que ya hemos comentado anteriormente para el caso de las lactonas en la primera parte de este *Capítulo 1*, las lactamas también presentan propiedades muy interesantes en el campo de la *Química Farmacéutica* formando, en algunos casos, compuestos de elevada complejidad estructural, lo que les confiere respuestas biológicas de gran interés.<sup>60</sup> Posiblemente en este campo los representantes más conocidos son las lactamas de cuatro eslabones, denominadas  $\beta$ -lactamas (ver Figura 1.14), las cuales dan nombre a los antibióticos betalactámicos que engloban varias familias de fármacos como son las penicilinas, las cefalosporinas o los carbapenems.<sup>61</sup>



*Figura 1.14: Nomenclatura de lactamas en función del número de eslabones del ciclo.*

Como acabamos de mencionar, las lactamas más utilizadas a nivel farmacéutico han sido las  $\beta$ -lactamas. El abuso de esta subestructura ha generado una gran problemática, ya que se ha observado una creciente resistencia bacteriana a este tipo de antibióticos con este heterociclo de cuatro eslabones. Para poder superar este grave problema de resistencia ha sido necesario alejarse del ciclo de cuatro miembros y comenzar a sintetizar nuevas lactamas capaces de generar respuestas biológicas similares a las anteriormente mencionadas. Teniendo en cuenta que es necesario un enlace amida activado para poder poseer actividad biológica (no siendo necesaria la presencia del anillo de cuatro eslabones), la atención se dirigió hacia la síntesis de sus análogos de cinco eslabones. Dentro de la familia de lactamas

<sup>59</sup> (a) M. A. Ogliaruso, J. F. Wolfe, *Synthesis of Lactones and Lactams*, John Wiley & Sons, Inc., West Sussex, 1993; (b) X. Liu, L. N. He. *Top. Curr. Chem.*, **2017**, 375, 32.

<sup>60</sup> (a) L. Albrecht, A. Albrecht, T. Janecki,  $\alpha$ -Alkylidene- $\gamma$ - and  $\delta$ -Lactones and Lactams, en *Natural Lactones and Lactams: Synthesis Occurrence and Biological Activity* (Ed.: T. Janecki), Wiley-VCH, Weinheim, 2014.

<sup>61</sup> Para revisiones, véanse: (a) C. R. Pitts, T. Lectka, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7930; (b) G. S. Singh, S. Sudheesh, *Arkivoc*, **2014**, i, 337; (c) Y. Kumar, P. Singh, G. Bhargava, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 99220.

que contienen anillos de cinco miembros podemos destacar los derivados biciclos del *penem*,<sup>62</sup> siendo de especial interés (ver Figura 1.15): *i*) *meropenem* (antibiótico de amplio espectro, utilizado para tratar una gran variedad de infecciones, como meningitis y neumonía); *ii*) *imipenem* (de uso intravenoso altamente resistente a la hidrólisis); o *iii*) *ertapenem* (antibiótico efectivo contra bacterias Gram negativas).

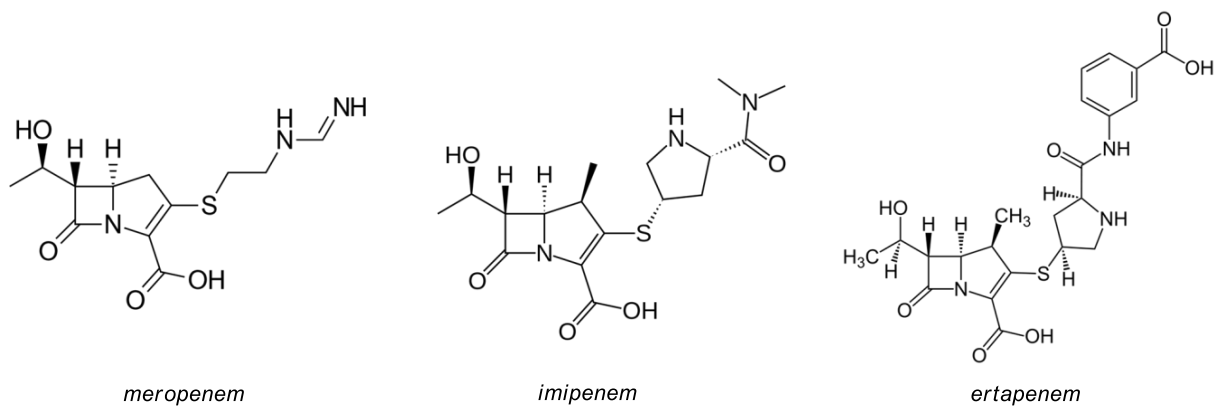


Figura 1.15: Lactamas biciclas (derivadas del penem) con actividad antibiótica.

El uso de  $\gamma$ -lactamas como antibióticos se remonta al año 1986, cuando Baldwin e investigadores de la *Eli Lilly & Co*<sup>63</sup> desarrollaron la primera  $\gamma$ -lactama análoga de la penicilina con actividad biológica. Después de varias pruebas llegaron a la conclusión de que las  $\gamma$ -lactamas biciclicas que poseen un grupo amida tienen la misma actividad biológica que las  $\beta$ -lactamas sintetizadas anteriormente.<sup>62a</sup> Por lo tanto, y a partir de ese momento, surgió la necesidad de buscar rutas eficientes para sintetizar nuevos compuestos con actividad biológica que posean uno o varios anillos de esta lactama de cinco miembros.<sup>64</sup> A raíz de estos estudios pioneros, se describieron en la bibliografía un gran número de  $\gamma$ -lactamas farmacológicamente activas con diferentes aplicaciones entre las que se incluyen antibióticas, antiinflamatorias, citotóxicas y antitumorales.<sup>65</sup>

Teniendo en cuenta la importancia de estos productos heterocíclicos y aprovechando el conocimiento adquirido previamente en la síntesis catalítica de enol-lactonas de cinco miembros (descrito en la primera parte de este *Capítulo 1*), decidimos centrar nuestros esfuerzos en la síntesis de

<sup>62</sup> (a) N. E. Allen, B. D. Boyd, J. B. Campbell, J. B. Deeter, T. K. Elzey, B. J. Foster, L. D. Hatfield, J. N. Hobbs, W. J. Hornback, D. C. Hunden, N. D. Jones, M. D. Kinnick, J. M. Morin, J. E. Munroe, J. K. Swartzendruber, D. G. Vogt, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1905; (b) R. Wise, *Antimicrobial Newsletter*, **1990**, *7*, 73

<sup>63</sup> (a) J. E. Baldwin, C. Lowe, C. J. Schofield, E. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3461; (b) D. B. Boyd, T. K. Elzey, L. D. Hatfield, M. D. Kinnick, J. M. Morin, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3453.

<sup>64</sup> Es importante señalar que la unidad  $\gamma$ -lactama presente en compuestos biológicamente activos no siempre tiene por qué ser el farmacóforo, aunque siempre juega un papel muy importante, de una manera u otra, en la actividad biológica del compuesto.

<sup>65</sup> (a) B. Nay, N. Riache, L. Evanno, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, *26*, 1044; (b) A. Albretch, L. Albretch, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2747; (c) L.-W. Ye, C. Shu, F. Gagosz, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1833; (d) J. Caruano, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10134.

$\gamma$ -lactamas mediante un proceso de cicloisomerización promovida por metales de transición. Esta reacción también recibe el nombre de hidroamidación, ya que se trata de un proceso que se basa en la formación directa de un enlace C-N mediante la adición de una amida a un enlace insaturado C=C.<sup>4b,66</sup> Como ya habíamos mencionado anteriormente, este proceso es muy importante desde el punto de vista sintético, ya que estas reacciones de cicloisomerización transcurren con total economía atómica<sup>1</sup> (sin la formación de subproductos no deseados), por lo que están en consonancia con los principios de la *Química Sostenible*.<sup>2</sup> En comparación con otros posibles procesos de síntesis tradicionales, basadas por ejemplo en reacciones radicalarias o en el empleo de ácidos o bases fuertes, las reacciones de cicloisomerización catalizadas por metales de transición suelen tener lugar en condiciones mucho más suaves, permitiendo obtener los productos finales (en la mayoría de los casos) con altos rendimientos, y lo que es más importante, con excelente regio- y estereoselectividad.<sup>67</sup>

Como ya se había comentado en la *Introducción General* de este *Capítulo*, para llevar a cabo la cicloisomerización de sustratos acíclicos que contengan alquinos terminales (a través de un proceso de adición intramolecular de un nucleófilo heteroatómico, ver Esquema 1.1), es necesaria la coordinación  $\pi$  del triple enlace C=C a un centro metálico para su activación.<sup>5a,68</sup> En el caso particular de las hidroamidaciones, se ha descrito que los metales de transición con una configuración electrónica  $d^8$  o  $d^{10}$  poseen una alta actividad catalítica.<sup>66c,69</sup> Teniendo en cuenta estos hechos y nuestra experiencia previa en el empleo de catalizadores de oro(I) conteniendo ligando iminofosforano ( $R_3P=NR'$ ) en procesos de cicloisomerizaciones de (Z)-eninos<sup>33c</sup> y ácidos  $\gamma$ -alquinoicos,<sup>49</sup> decidimos dirigir nuestros estudios hacia la síntesis de una familia variada de derivados de Au(I) que contuviesen en su estructura ligandos iminofosforano-fosfina. En nuestro caso, estos ligandos bidentados mixtos (potencialmente hemilábiles) pudieron ser facialmente sintetizados a través de la monoxidación controlada de difosfinas [como la bis(difenilfosfino)metano (dppm)] mediante el empleo de azidas tiofosforiladas (ver Esquema 1.11, en *Resultados y Discusión*).<sup>30a</sup> En este punto es importante destacar la versatilidad coordinativa y estructural que han ofrecido los ligandos iminofosforano-fosfina tiofosforilados al permitirnos llevar a cabo la síntesis de diferentes complejos de metales de transición, que fueron posteriormente utilizados

<sup>66</sup> Para revisiones, véase: (a) N. T. Patil, Z. Huo, G. B. Bajracharya, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3612; (b) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3795; (c) L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 2596.

<sup>67</sup> Para ejemplos de reacciones de cicloisomerización de alquínid amidas para generar lactamas empleando metales de transición, ver referencias 13d, 66a y: (a) M. W. Khan, N. G. Kundu, *Synlett.*, **1997**, 1435; (b) H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis*, **1999**, *7*, 1145; (c) A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saá, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1933; (d) N. Á. Espinosa-Jalapa, D. Ke, N. Nebra, L. Le Goanvic, S. Mallet-Ladeira, J. Monot, B. Martín-Vaca, D. Borissou, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 3605; (e) K. Belger, N. Krauseg, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8556.

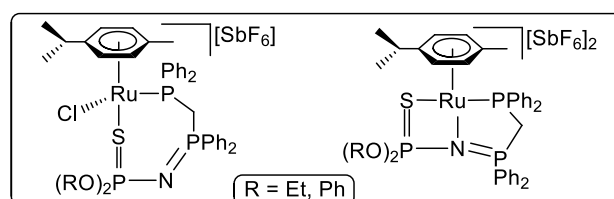
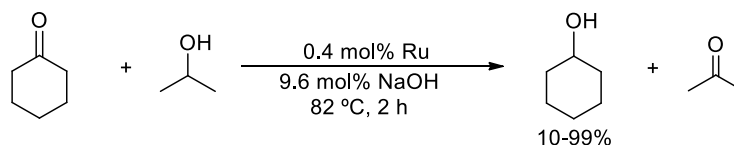
<sup>68</sup> Para estudios teóricos sobre la acidez de Lewis de complejos de oro catiónicos en la activación de sistemas  $\pi$  comparándolo con sus análogos del grupo 11 (cobre y plata) con sistemas alqueno y alquino, ver: (a) R. H. Hartwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 12253; (b) M. S. Nechaev, M. V. Rayón, J. G. Frenking, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 3134.

<sup>69</sup> T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 675.



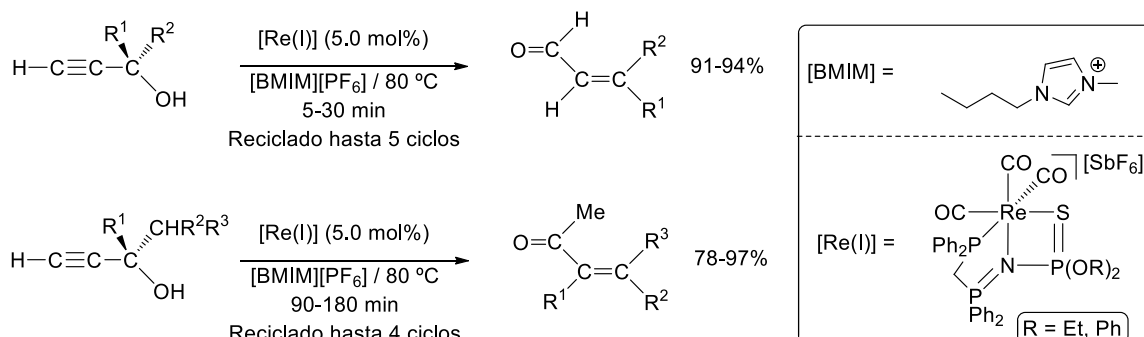
como catalizadores eficientes y selectivos en varios procesos de síntesis orgánica, tanto en disolventes orgánicos como en medios de reacción no convencionales:

- Complejos de tipo semisándwich Ru(II)-areno: se emplearon como catalizadores en procesos de transferencia de hidrógeno de alcoholes a cetonas utilizando isopropanol a reflujo (82 °C) como disolvente y en presencia de base (NaOH).<sup>30a</sup>



Esquema 1.9: Transferencia de hidrógeno de alcoholes a cetonas catalizada por complejos Ru(II)-areno conteniendo ligandos iminofosforano-fosina tiofosforilados.

- Complejos tricarbonilo de Re(I): han sido utilizados como catalizadores en procesos de isomerización de alcoholes propargílicos para obtener compuesto carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, empleado en este caso líquidos iónicos tradicionales como medio de reacción alternativo.<sup>70</sup>



Esquema 1.10: Isomerización de alcoholes propargílicos catalizada por complejos tricarbonilo de Re(I) conteniendo ligandos iminofosforano-fosina tiofosforilados.

<sup>70</sup> (a) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6470; (b) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried, C. Vidal, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 5428.

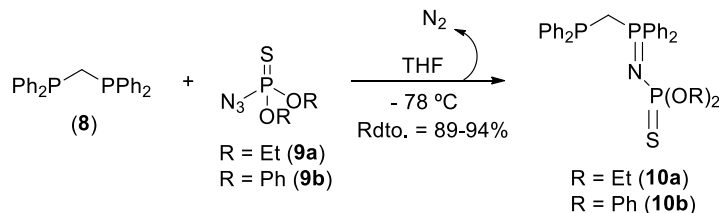
**Objetivos:**

A la vista de los resultados recogidos en esta *Introducción* nos pareció interesante llevar a cabo la síntesis de nuevos complejos iminofosforano-fosfina de Au(I) y estudiar su actividad catalítica en procesos de cicloisomerización de alquilil amidas en las correspondientes lactamas de cinco miembros, a temperatura ambiente y en presencia de aire. Además, y yendo un paso más allá en nuestros estudios, decidimos comparar la actividad catalítica de los complejos de Au(I) obtenidos en dos medios de reacción sostenibles diferentes como son el agua y los disolventes eutécticos profundos (DESs).

## B.1.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

B.1.2.1. Síntesis de los ligandos iminofosforano-fosfina  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2$  (R = Et (**10a**); Ph (**10b**)).

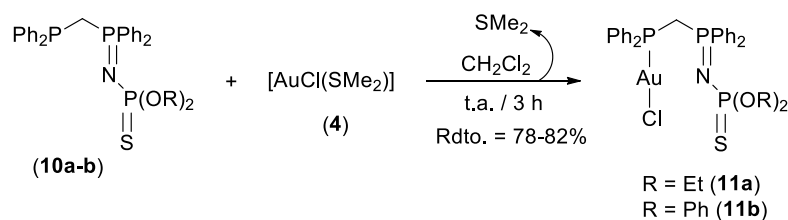
Nuestro estudio comenzó con la preparación de los ligandos iminofosforano-fosfina **10a-b** (ver Esquema 1.11). Elegimos como producto de partida la difosfina dppm [bis(difenilfosfino)metano] (**8**) y las azidas tiofosforiladas  $\text{N}_3\text{P}(=\text{S})(\text{OR})_2$  [R = Et (**9a**); Ph = (**9b**)], con la intención de obtener ligandos mixtos con propiedades electrónicas y estéricas diferentes a las de la difosfina inicial. En este caso particular, la proximidad de los dos átomos de fósforo hace que, por razones estéricas, el proceso de monoiminación pueda tener lugar de forma controlada, generando así las especies monoxidadas deseadas. De esta manera, y siguiendo una ruta sintética descrita anteriormente en nuestro grupo de investigación,<sup>30a</sup> obtuvimos los compuestos **10a-b** a través de la conocida como reacción de Staudinger,<sup>31</sup> monoxidando la difosfina **8** con un equivalente de las azidas tiofosforiladas **9a-b**, a  $-78^\circ\text{C}$  y empleando THF como disolvente. Mediante la eliminación del disolvente a presión reducida, se consigue aislar los ligandos iminofosforano-fosfina como sólidos microcristalinos estables al aire con buenos rendimientos (89-94 %).



Esquema 1.11: Síntesis de los ligandos iminofosforano-fosfina  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2$  (R = Et (**10a**); Ph (**10b**)) derivados de la dppm.

B.1.2.2. Síntesis de los complejos monometálicos de oro(I)  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2\}]$  (R = Et (**11a**); Ph (**11b**)).

Una vez preparados los ligandos iminofosforano-fosfina **10a-b**, su tratamiento con un equivalente del complejo precursor de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]^{34}$  (**4**) en diclorometano, a temperatura ambiente y durante tres horas, nos permitió generar de forma selectiva los correspondientes complejos monometálicos iminofosforano-fosfina de oro(I)  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2\}]$  (**11a-b**, ver Esquema 1.12), como resultado de la eliminación del ligando lábil dimetilsulfuro ( $\text{SMe}_2$ ) y la coordinación selectiva del átomo de fósforo del grupo difenilfosfino ( $\text{PPh}_2$ ) de los ligandos **10a-b** al átomo de oro. Los compuestos se aislaron con elevado rendimiento (78-82 %) como sólidos blancos estables al aire. Estos complejos son solubles en diclorometano, acetona y tolueno e insolubles en hexano y éter dietílico.

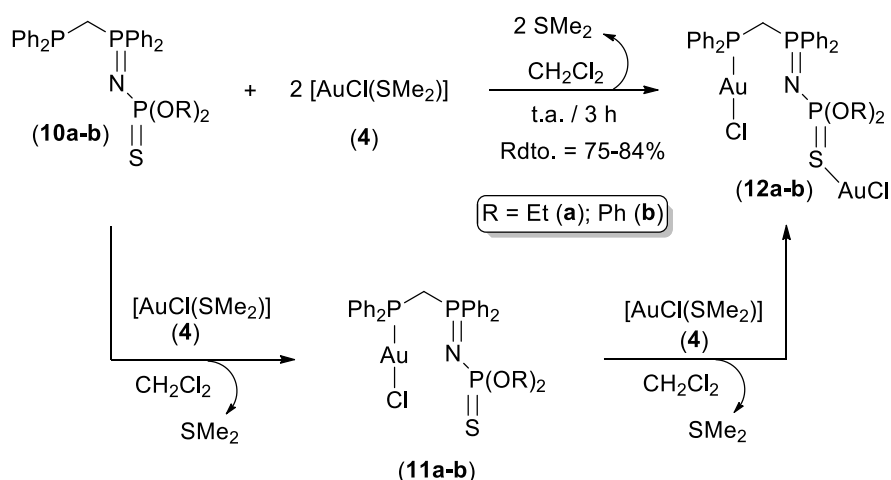


Esquema 1.12: Síntesis de los complejos monometálicos iminofosforano-fosfina de Au(I) [ $\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2\}$ ] (R = Et (**11a**); (**11b**)).

Las estructuras propuestas para los complejos **11a-b** han sido confirmadas mediante las técnicas analíticas (análisis elemental) y espectroscópicas (IR y RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , ver *Parte Experimental*) convencionales. Los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  muestran la presencia de tres señales bien diferenciadas, que aparecen como dos dobletes [asignables a los grupos difenilfosfino ( $\text{PPh}_2$ ) y tiofosforilo  $(\text{RO}_2)\text{P}=\text{S}$ ] y un doblete de dobletes [asignable al grupo iminofosforano ( $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ )]. La coordinación  $\kappa^1\text{-P}$  se ve claramente reflejada en un desplazamiento hacia campos más bajos ( $\Delta\delta \approx 45$  ppm) de las señales de fósforo del grupo  $\text{PPh}_2$  cuando se compara con el ligando libre,<sup>30a</sup> lo que ratifica su coordinación directa al centro metálico. Por otro lado, las señales de los grupos iminofosforano y tiofosforilo no coordinados al centro metálico solo sufren un ligero desplazamiento. En sus espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  las señales más características son las asociadas a la unidad metilénica  $\text{PCH}_2\text{P}$  en los que se puede observar como: *i*) los protones resuenan como un doble de dobletes, por acoplamiento con los átomos de fósforo de los grupos  $\text{PPh}_2$  y  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$  ( $\delta_{\text{H}} = 4.26\text{-}4.47$  ppm;  $^2J_{\text{HP(III)}} = ^2J_{\text{HP(V)}} = 13.0\text{-}13.5$  Hz); y *ii*) el carbono metilénico aparece en el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  como una señal de doble de dobletes ( $\delta_{\text{C}} = 26.02\text{-}26.53$  ppm;  $J_{\text{CP}} = 58.9\text{-}60.0$  Hz,  $24.1\text{-}27.9$  Hz).

### B.1.2.3. Síntesis de los complejos bimetalicos de oro(I) [ $\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2)$ ] (R = Et (**12a**); Ph (**12b**)).

El tratamiento de dos equivalentes del complejo precursor de oro(I) [ $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ ] (**4**) a temperatura ambiente, en 15 mL de diclorometano y durante tres horas con un equivalente de los ligandos iminofosforano-fosfina **10a-b**, nos permitió generar de forma selectiva los correspondientes complejos bimetalicos de oro(I) [ $\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2)$ ] (R = Et (**12a**); Ph (**12b**), ver Esquema 1.13), como resultado de la eliminación del ligando lábil dimeltisulfuro ( $\text{SMe}_2$ ) y de la coordinación selectiva de los grupos difenilfosfino ( $\text{PPh}_2$ ) y tiofosforilo [ $(\text{RO})_2\text{P}=\text{S}$ ] a dos centros metálicos diferentes de oro(I), manteniéndose sin coordinar el grupo iminofosforano ( $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ ). Estos complejos bimetalicos **12a-b** pueden ser también preparados con rendimientos similares de forma alternativa añadiendo a los complejos monometálicos **11a-b** un segundo equivalente del complejo precursor de oro(I) [ $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ ] (**4**) (Esquema 1.13). En ambos casos, los compuestos se aislaron con elevado rendimiento (75-84 %) como sólidos blancos y estables al aire. Además, estos complejos son solubles en diclorometano, acetona y tolueno, e insolubles en hexano y éter dietílico.



Esquema 1.13: Síntesis de los complejos bimetalicos  $[Au_2Cl_2(\mu^2-P,S-Ph_2PCH_2P\{=NP(=S)(OR)_2\}Ph_2)]$  (R = Et (**12a**); Ph (**12b**)).

Las estructuras propuestas para estos compuestos han sido confirmadas mediante las técnicas analíticas (análisis elemental) y espectroscópicas convencionales (IR y RMN de  $^1H$ ,  $^{31}P\{^1H\}$  y  $^{13}C\{^1H\}$ , ver *Parte Experimental*). Al igual que habíamos descrito anteriormente en nuestro grupo de investigación para complejos iminofosforano-tiofosforilo de Au(I),<sup>33c,49</sup> en el caso de los complejos bimetalicos **12a-b** no se ha observado competitividad en la coordinación de los grupos  $Ph_2P=N$  y  $(RO)_2P=S$  al centro metálico, teniendo lugar únicamente la coordinación selectiva del grupo tiofosforilo. La coordinación  $\mu^2-P,S$  de los ligandos **10a-b** al complejo precursor de oro(I) **4** se ve reflejada en sus espectros de  $^{31}P\{^1H\}$ , donde claramente se observa un fuerte desplazamiento ( $\Delta\delta \approx 15$  ppm) de la señal del grupo tiofosforilo  $(RO)_2P=S$  cuando se compara con las señales de los complejos mononucleares **11a-b** lo que ratifica su coordinación directa al átomo de oro, mientras que no se observa un cambio apreciable en la señal correspondiente a la unidad iminofosforano ( $Ph_2P=N$ ). En sus espectros de  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$  las señales más características son las asociadas a la unidad metilénica  $PCH_2P$ , que aparece como un doble de dobletes en ambos casos ( $\delta_H = 4.34-4.36$  ppm;  $^2J_{HP(III)} = ^2J_{HP(V)} = 12.0-12.8$  Hz;  $\delta_C = 27.46-27.67$  ppm,  $J_{CP} = 61.8-64.5$  Hz,  $19.6-26.4$  Hz).

#### B.1.2.4. Caracterización por difracción de rayos-X de monocristal del complejo bimetalico de oro(I) $[Au_2Cl_2(\mu^2-P,S-Ph_2PCH_2P\{=NP(=S)(OPh)_2\}Ph_2)]$ (**12b**).

La estructura molecular del complejo  $[Au_2Cl_2(\mu^2-P,S-Ph_2PCH_2P\{=NP(=S)(OPh)_2\}Ph_2)]$  (**12b**) pudo ser confirmada de manera inequívoca mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. Se obtuvieron cristales apropiados para dichos estudios mediante difusión lenta de hexano sobre una disolución saturada del complejo **12b** en diclorometano. Su estructura, de la que sólo discutiremos los aspectos más relevantes, se muestra en la Figura 1.16. Los datos más significativos de ángulos y distancias de enlace se encuentran recogidos en la Tabla 1.6. Los detalles técnicos referentes a la toma de datos y características de los cristales se encuentran recogidos en la Tabla 1.10 (véase *Parte Experimental*).

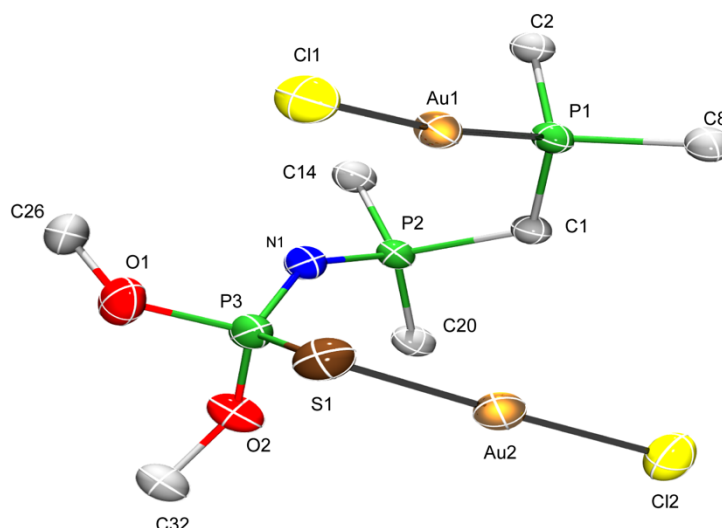


Figura 1.16: Vista de la estructura molecular del complejo **12b**. Los elipsoides térmicos se han dibujado con un nivel de probabilidad del 30%. Para mayor claridad se han omitido todos los átomos de hidrógeno y los grupos fenilo de la molécula. Sólo se muestran los átomos de los carbonos ipso de los grupos fenilo.

Tabla 1.6: Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionados en el complejo **12b**.

Au(1)-Cl(1)	2.284(1)	Cl(1)-Au(1)-P(1)	172.51(5)
Au(2)-Cl(2)	2.254(2)	S(1)-Au(2)-Cl(2)	178.20(7)
Au(1)-P(1)	2.226(1)	Au(1)-P(1)-C(1)	115.6(1)
Au(2)-S(1)	2.249(2)	P(1)-C(1)-P(2)	118.9(2)
P(1)-C(1)	1.824(4)	C(1)-P(2)-N(1)	112.8(2)
C(1)-P(2)	1.799(4)	P(2)-N(1)-P(3)	140.8(3)
P(2)-N(1)	1.574(4)	N(1)-P(3)-S(1)	119.7(2)
N(1)-P(3)	1.557(4)	P(3)-S(1)-Au(2)	97.96(7)
P(3)-S(1)	1.991(2)		
P(3)-O(1)	1.589(4)		
P(3)-O(2)	1.582(4)		

Como era de esperar la coordinación a ambos centros metálicos en el complejo **12b** es prácticamente lineal, con ángulos cercanos a los 180 grados. Podemos observar que, el ligando iminofosforano-fosfina actúa como puente entre los dos átomos de oro mediante una coordinación  $\mu^2$ -*P,S*. Las distancias Au-Cl [Au(1)-Cl(1) = 2.284(1), Au(2)-Cl(2) = 2.254(2) Å] y Au-P [Au(1)-P(1) = 2.226(1) Å] están dentro de los parámetros previamente descritos para otros ligandos iminofosforano unidos a fragmentos Au(I)-Cl.<sup>71</sup> La distancia de enlace entre el átomo de oro y el átomo de azufre [Au(2)-S(1) = 2.249(2) Å] está dentro del intervalo descrito en la bibliografía para complejos análogos de Au(I) unidos a fragmentos Ph<sub>2</sub>P=N-P(=S).<sup>33b,35,49</sup> Finalmente, es importante destacar que las distancias de enlace doble P(2)-N(1) [1.574(4) Å] y sencillo N(1)-P(3) [1.557(4) Å] son muy similares entre sí. Este hecho parece indicar que, al igual que ocurre con el ligando libre,<sup>30a</sup> existe una deslocalización del par de

<sup>71</sup> (a) H. Schmidbaur, A. Wohlleben, U. Schubert, A. Frank, G. Huttner, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 2751; (b) M. J. Mayoral, P. Ovejero, R. Criado, M. C. Lagunas, A. Pintado-Alba, M. R. Torres, M. Cano, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 2789.

electrones del átomo de nitrógeno a lo largo de la unidad P=N-P=S, que no se ve afectada por la coordinación de los grupos PPh<sub>2</sub> y (RO)<sub>2</sub>P=S al centro metálico.

**B.1.2.5. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de oro(I) [AuCl{κ<sup>1</sup>-P-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OR)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>] (11a-b) y [Au<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>{μ<sup>2</sup>-P,S-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OR)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>}] (12a-b) en la cicloisomerización de alquinil amidas.**

**B.1.2.5.1. Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización de la N-tosil-pent-4-in-amida (13a) promovido por los complejos de oro(I) [AuCl{κ<sup>1</sup>-P-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OR)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>] (11a-b) y [Au<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>{μ<sup>2</sup>-P,S-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OR)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>}] (12a-b).**

La actividad catalítica de los complejos de oro(I) **11a-b** y **12a-b** en la cicloisomerización de alquinil amidas fue inicialmente evaluada empleando, dada su sencillez estructural, la N-tosil-pent-4-in-amida (**13a**) como sustrato modelo. Debido a nuestros conocimientos anteriores sobre el estudio de reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición tanto en agua,<sup>19c,28,37</sup> como en *Deep Eutectic Solvents*,<sup>33,49</sup> decidimos centrar nuestro estudio en el empleo de estos como disolventes alternativos en esta reacción de cicloisomerización, trabajando a temperatura ambiente y en presencia de aire, ya que el único antecedente bibliográfico que se había descrito hasta la fecha en la cicloisomerización de alquinil amidas en agua necesitaba calentar el medio de reacción hasta los 50 °C.<sup>67e</sup> Los resultados obtenidos en el proceso de optimización de la reacción se encuentran recogidos en la Tabla 1.7.

En primer lugar, comparamos la eficiencia y la selectividad de los complejos de oro(I) iminofosforano-fosfina **11,12a-b** en la cicloisomerización de la N-tosil-pent-4-in-amida (**13a**) para dar lugar a la correspondiente lactama de cinco miembros (5-metilen-1-tosilpirrolidin-2-ona, **14a**) empleando bien agua o la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* como medio de reacción y a temperatura ambiente (ver Tabla 1.7; entradas 1-8). Para los cuatro catalizadores utilizados no se encontró una correlación directa entre el disolvente empleado (1*ChCl*/2*Urea* o agua) y la conversión obtenida, sin embargo, sí que apreciamos que el proceso de cicloisomerización depende de la naturaleza del complejo de oro(I) utilizado como catalizador. Así y de manera general, se obtienen mejores rendimientos de la γ-lactama **14a** cuando empleamos el complejo **11b** como catalizador (entradas 3 y 4). Este complejo ha mostrado ser un catalizador eficiente y selectivo bajo condiciones aeróbicas, con una baja carga de metal (1 mol %) generando, como único producto, la lactama de cinco miembros **14a** de forma cuantitativa (99 %), en un tiempo corto de reacción (1 h) y en ausencia de co-catalizador (base o abstractor de cloruro). En este punto queremos destacar que la presencia de los ligandos iminofosforano-fosfina **10a-b** en todos los complejos utilizados es crucial, ya que cuando se emplean otras fuentes de oro(I) como catalizadores, por ejemplo [AuCl(PPh<sub>3</sub>)], la eficiencia de la reacción se ve gravemente afectada, disminuyendo hasta un 21 % de conversión total en el caso de utilizar agua como

disolvente o un 8 % si empleamos la mezcla 1ChCl/2Urea como medio de reacción (ambas reacciones se llevaron a cabo empleando 1 mol % del catalizador con un tiempo de reacción de 1 h).

Teniendo en cuenta estos hechos experimentales, decidimos continuar nuestros estudios investigando la actividad catalítica del complejo **11b** en diferentes medios de reacción. Cuando empleamos otras mezclas eutécticas [(1ChCl/2Gli; entrada 9) o (1ChCl/2Lac; entrada 10)] observamos que disminuye la actividad de este catalizador en comparación con la obtenida en el DESs 1ChCl/2Urea (entrada 3). Esta observación experimental concuerda con la ya mencionada (en la primera parte de este *Capítulo*) mayor basicidad y naturaleza dipolar de esta mezcla eutéctica cuando la comparamos con sus análogos basados en polialcoholes o ácidos carboxílicos (glicerol o ácido láctico).<sup>40,42</sup> A su vez, es importante destacar que esta reacción de cicloisomerización es más eficaz cuando utilizamos 1ChCl/2Urea o agua como disolvente en comparación con: *i*) otros disolventes sostenibles (glicerol, entrada 11); o *ii*) disolventes orgánicos volátiles (tolueno, entrada 12), por lo que se trata de una reacción orgánica que es mejorada cuando utilizamos disolventes no convencionales.<sup>43h,72</sup> Como era de esperar, cuando la reacción de cicloisomerización se lleva a cabo en ausencia del catalizador **11b** tanto en 1ChCl/2Urea (entrada 13) como en agua (entrada 14), ésta no tiene lugar. Del mismo modo, cuando utilizamos el ligando iminofosforano-fosfina libre **10b** como catalizador de la reacción (entrada 15) tampoco tiene lugar la cicloisomerización, lo que pone de manifiesto que los complejos **11,12a-b** son los responsables de la actividad catalítica del proceso observada en la cicloisomerización de la alquinil amida **13a**.

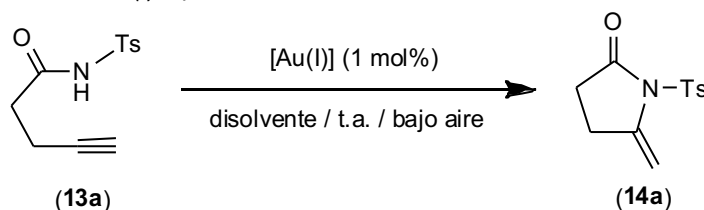
Finalmente queremos destacar que, como ya hemos comentado anteriormente, la cicloisomerización de alquinil amidas constituye un mayor reto sintético que la cicloisomerización de sus análogos ácidos carboxílicos y, por tanto, suele requerir del calentamiento del medio de reacción para inducir el proceso catalítico.<sup>67</sup> Asimismo, es importante remarcar que nuestro sistema catalítico no requiere del uso de una base externa para activar el nucleófilo (desprotonación de la amida) y tiene lugar sin añadir un co-catalizador para abstraer el cloruro del complejo metálico (técnica habitualmente utilizada en las reacciones catalizadas por complejos de oro(I) como primer paso necesario para generar una vacante de coordinación).<sup>5</sup> Además, es importante recalcar que nuestro sistema catalítico muestra una excelente regio- y quimioselectividad ya que: *i*) no se observa la formación de la correspondiente  $\delta$ -lactama (alquinil lactama de seis miembros); y *ii*) no se detecta la hidratación del triple enlace de la alquinil amida **13a** de partida.

---

<sup>72</sup> *Metal-Catalyzed Reactions in Water* (Eds.: P. H. Dixneuf, V. Cadierno), Wiley-VCM, Weinheim, 2013.



Tabla 1.7: Estudio de la cicloisomerización de la alquinil amida **13a** catalizada por los complejos iminofosforano-fosfina de oro(I) **11,12a-b** en distintos disolventes sostenibles.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Tiempo (h)	Rdto.(%) <sup>b</sup>
1	<b>11a</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	1	68
2	<b>11a</b>	H <sub>2</sub> O	1	57
3	<b>11b</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	1	87
4	<b>11b</b>	H <sub>2</sub> O	1	99
5	<b>12a</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	1	75
6	<b>12a</b>	H <sub>2</sub> O	1	84
7	<b>12b</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	1	86
8	<b>12b</b>	H <sub>2</sub> O	1	95
9	<b>11b</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	1	80
10	<b>11b</b>	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Lac</i>	1	5
11	<b>11b</b>	Glicerol ( <i>Gli</i> )	1	69
12	<b>11b</b>	tolueno	1	68
13	-	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	24	1
14	-	H <sub>2</sub> O	24	1
15	<b>10b</b>	H <sub>2</sub> O	24	1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo al aire, a temperatura ambiente, empleando 0.5 mmol de la alquinil amida **13a** y 1 mol% de catalizador de oro(I) en 0.5 g del disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por RMN de <sup>1</sup>H.

#### B.1.2.5.2. Estudio de la generalidad del proceso catalítico de cicloisomerización de alquinil amidas (**13a-f**) promovido por el complejo de oro(I) [AuCl{κ<sup>1</sup>-*P*-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>}] (**11b**).

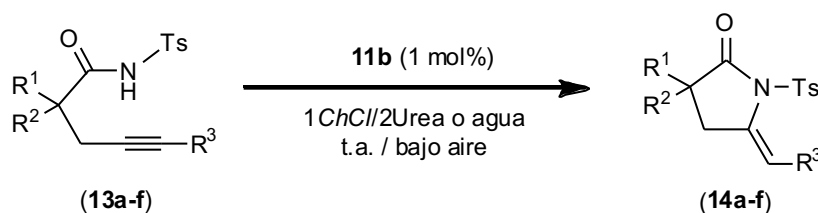
Una vez confirmada la capacidad del complejo **11b** para promover de forma eficiente, selectiva y con baja carga de catalizador la cicloisomerización de la alquinil amida *N*-tosil-pent-4-in-amida (**13a**), y optimizadas las condiciones de reacción, evaluamos la generalidad del proceso empleando una familia variada de alquinil amidas **13b-f** comparando los resultados obtenidos tanto en agua como en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea*.

Como se puede observar en la Tabla 1.8, el complejo **11b** muestra una alta eficiencia en la cicloisomerización de las distintas alquinil amidas terminales **13b-h** empleadas, obteniéndose de manera selectiva y en la mayoría de los casos cuantitativa (en torno a 99 % de rendimiento), las correspondientes lactamas de cinco miembros **14b-h** (resultado de una ciclación tipo 5-*exo-dig* favorecida frente a la correspondiente 5-*endo-dig*) al cabo de 1-3 horas de reacción, a temperatura ambiente y sin atmósfera protectora. Además, el catalizador **11b** muestra una amplia tolerancia a diferentes grupos funcionales en esta reacción de cicloisomerización. Así, la presencia de grupos éster (entradas 3-8 y 11-12, Tabla 1.8) fue tolerada, no observándose procesos competitivos de hidrólisis. A

su vez, tanto grupos alilo (entradas 7 y 8) como sustituyentes propargílicos (entrada 9 y 10) presentes en las alquínil amidas de partida han sido tolerados. En este sentido, es especialmente importante destacar el caso de la alquínil amida simétrica 1,6-diino **13e**, en la que uno de los grupo propargílicos permanece inalterado, pues: *i*) cuando empleamos agua como disolvente (entrada 9) no se aprecia la formación del producto de hidratación; *ii*) cuando utilizamos la mezcla 1ChCl/2Urea (entrada 10) no se observa ningún producto procedente de la adición de algún componente de la mezcla eutéctica al triple enlace C≡C. Finalmente, el complejo **11b** actúa de forma eficiente y selectiva en la cicloisomerización de alquinos internos, tanto en agua como en *DESs* (entradas 11 y 12), siendo necesario el aumento de: *i*) la temperatura del medio de reacción hasta los 50 °C; y *ii*) el tiempo de reacción hasta las 24 horas. En este punto es importante destacar que no hemos detectado como subproducto la correspondiente lactama de seis miembros.

La alta capacidad catalítica del complejo **11b** para llevar a cabo la reacción de cicloisomerización tanto en agua como en *DESs* puede explicarse, como ya habíamos mencionado en el capítulo anterior, mediante la captura del protón ácido del sustrato por el disolvente (formación de puentes de hidrógeno intermoleculares temporales) para promover la cicloisomerización<sup>67</sup> o de manera alternativa, debido a que un medio polar como puede ser el agua o el *DESs* puede facilitar la disociación del enlace Au-Cl, generando así una vacante de coordinación en el catalizador y haciéndolo más activo.<sup>42,72</sup>

Tabla 1.8: Cicloisomerización de las alquínil amidas **13a-f** catalizadas por el complejo iminofosforano-fosfina **11b** en la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea o agua.<sup>a</sup>



Entrada	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	Sustrato	Disolvente	Tiempo (h)	Producto	Rdto.(%) <sup>b</sup>
1	H/H/H	<b>13a</b>	H <sub>2</sub> O	1	<b>15a</b>	99 (97)
2	H/H/H	<b>13a</b>	1ChCl/2Urea	1	<b>15a</b>	87 (80)
3	CO <sub>2</sub> Me/H/H	<b>13b</b>	H <sub>2</sub> O	1	<b>15b</b>	97 (93)
4	CO <sub>2</sub> Me/H/H	<b>13b</b>	1ChCl/2Urea	1	<b>15b</b>	75 (73)
5	CO <sub>2</sub> Et/Me/H	<b>13c</b>	H <sub>2</sub> O	3	<b>15c</b>	99 (94)
6	CO <sub>2</sub> Et/Me/H	<b>13c</b>	1ChCl/2Urea	3	<b>15c</b>	99 (93)
7	CO <sub>2</sub> Me/alilo/H	<b>13d</b>	H <sub>2</sub> O	2	<b>15d</b>	99 (91)
8	CO <sub>2</sub> Me/alilo/H	<b>13d</b>	1ChCl/2Urea	2	<b>15d</b>	99 (92)
9	H/propargilo/H	<b>13e</b>	H <sub>2</sub> O	3	<b>15e</b>	94 (87)
10	H/propargilo/H	<b>13e</b>	1ChCl/2Urea	2	<b>15e</b>	99 (93)
11	CO <sub>2</sub> Et/Me/Et <sup>c</sup>	<b>13f</b>	H <sub>2</sub> O	24	<b>15f</b>	99 (95)
12	CO <sub>2</sub> Et/Me/Et <sup>c</sup>	<b>13f</b>	1ChCl/2Urea	24	<b>15f</b>	52 (45)

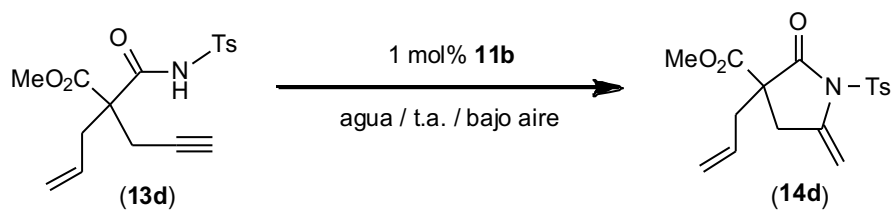
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo al aire, a temperatura ambiente, empleando 0.5 mmol de las alquínil amidas **13a-f** y 1 mol% de catalizador **11b** en 0.5 g del disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por RMN de <sup>1</sup>H (rendimiento aislado del producto entre paréntesis). <sup>c</sup> Temperatura de reacción 50 °C.

### B.1.2.5.3. Estudio acerca del reciclaje del complejo de oro(I) $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2\}\text{Ph}_2\}]$ (**11b**) en la cicloisomerización de la alquinil amida **13d** en agua.

Una ventaja que nos aporta el poder utilizar disolventes alternativos en el desarrollo de nuevos procesos catalíticos es la posibilidad de reutilizar de manera sencilla las especies catalíticas activas mediante un simple proceso de extracción con disolvente orgánico y posterior separación de fases.<sup>46</sup> Además, esta técnica nos permite conocer la vida útil y el nivel de reutilización de un catalizador, factores muy importantes a tener en cuenta cuando se diseña un nuevo sistema catalítico, y aún más, cuando se desean extrapolar estas directrices hacia el diseño de procesos industriales mucho más sostenibles.<sup>47,48</sup>

Aprovechando las ventajas que nuestro sistema catalítico aporta cuando empleamos el agua como disolvente de reacción (rendimientos cuantitativos y tiempos cortos de reacción), decidimos investigar el reciclaje del complejo iminofosforano-fosfina de oro(I) **11b** empleando como reacción modelo la cicloisomerización de la alquinil amida **13d** (véase Tabla 1.9). El catalizador de oro(I) **11b** muestra una reciclabilidad moderada manteniéndose activo durante 4 ciclos consecutivos (alcanzando un TON acumulativo máximo de 382), observándose un descenso de la actividad catalítica en cada uno de los ciclos. Así, en los dos primeros ciclos obtenemos una conversión cuantitativa empleando de 2-4 horas [primer ciclo: 2 h (99 %); segundo ciclo: 4 h (99 %)], mientras que para los siguientes ciclos necesitamos aumentar el tiempo de reacción hasta las 72 h para alcanzar altos rendimientos [tercer ciclo: 72 h (94 %); cuarto ciclo: 72 h (90%)]. Este descenso de la actividad catalítica, y por tanto el aumento del tiempo de reacción, puede deberse a una pequeña pérdida de catalizador en el proceso de extracción entre cada ciclo. Nos gustaría remarcar que este estudio constituye el primer ejemplo descrito, hasta la fecha de publicación de este trabajo, en la bibliografía sobre la reciclabilidad de un sistema catalítico en la cicloisomerización de alquinil amidas,<sup>67</sup> lo que nos permite reducir la cantidad necesaria de catalizador por mol de sustrato en este tipo de cicloisomerizaciones.

Tabla 1.9: Reciclaje del complejo de oro(I) iminofosforano-fosfina **11b** en la cicloisomerización de la alquinil amida **13d** empleando agua como disolvente.<sup>a</sup>



Ciclo	Tiempo (h)	Rdto. <sup>b</sup>	TON <sup>c</sup>	Ciclo	Tiempo (h)	Rdto. <sup>b</sup>	TON <sup>c</sup>
<b>1</b>	2	99	99	<b>3</b>	72	94	292
<b>2</b>	4	99	198	<b>4</b>	72	90	382

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo al aire, a temperatura ambiente, empleando 0.5 mmol de la alquinil amidas **13d** y 1 mol% de catalizador **11b** en 0.5 g de agua. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por RMN de <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> TON acumulativo (TON = moles de producto/moles Au).

## B.1.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en esta segunda parte del *Capítulo 1*, y en concordancia con los objetivos que nos habíamos marcado para el mismo, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- ◆ La reacción del complejo precursor  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (**4**) con los ligandos iminofosforano-fosfina  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2$  (R = Et (**10a**); Ph (**10b**)) nos ha permitido sintetizar, de forma eficiente y selectiva, los complejos de oro(I) monometálicos  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2\}]$  (R = Et (**11a**); Ph (**11b**)) y bimetálicos  $[\text{Au}_2\text{Cl}_2\{\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\text{Ph}_2\}]$  (R = Et (**12a**); Ph (**12b**)) estables al aire y en disolución acuosa.
- ◆ La estructura del complejo bimetálico **12b** ha sido confirmada de manera inequívoca mediante la técnica de difracción de rayos-X de monocristal.
- ◆ El complejo  $[\text{AuCl}\{\kappa^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(=\text{S})(\text{OPh})_2\text{Ph}_2\}]$  (**11b**) es capaz de promover de manera eficiente y selectiva la cicloisomerización de alquinil amidas empleando, a modo de disolvente sostenible, tanto la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* como agua, a temperatura ambiente y sin necesidad de usar atmósfera protectora ni co-catalizadores, no observándose en ningún caso reacciones de competencia (subproductos procedentes de la hidratación del triple enlace de los precursores o la adición de los componentes del *DESs* a las correspondientes lactamas). Se trata del primer catalizador activo en la cicloisomerización de alquinil amidas utilizando mezclas eutécticas como disolventes, siendo al mismo tiempo uno de los escasos ejemplos que describen en la literatura la cicloisomerización de alquinil amidas a temperatura ambiente.
- ◆ El sistema catalítico presenta capacidad de reciclabilidad de hasta 4 ciclos consecutivos, con moderadas pérdidas de actividad catalítica tras una simple etapa de extracción, siendo el primer ejemplo de la bibliografía en el que se describe el reciclado del catalizador en este tipo de procesos. Este hecho experimental puede deberse a la robustez del complejo **11b** así como a las suaves condiciones de reacción empleadas.

Finalmente, cabe señalar que los resultados obtenidos en esta segunda parte del *Capítulo 1* han sido objeto de una publicación.<sup>73</sup>

<sup>73</sup> M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, S. Schumacher, J. Borge, J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 3425.

#### B.1.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en esta segunda parte del *Capítulo 1* se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón, 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, se han realizado al aire y empleando técnicas de tubo sellado con cierre de teflón.

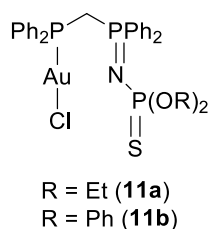
Los disolventes orgánicos empleados en síntesis han sido destilados bajo atmósfera de argón, utilizando hidruro cálcico (diclorometano) y sodio (THF, utilizando benzofenona como indicador) como agentes deshidratantes. En el caso del *n*-hexano y el éter dietílico, éstos se han secado y desoxigenado mediante 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 iminofosforanos  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{\text{=NP(=S)(OR)}_2\}\text{Ph}_2$  (**10a-b**),<sup>30a</sup> el precursor metálico  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (**4**),<sup>34</sup> las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (véase *Parte Experimental A* del *Capítulo 1*),<sup>50</sup> y las tosil alquínilamidas **13a-f**,<sup>67d</sup> que han sido preparadas siguiendo los métodos descritos en la bibliografía. La identidad de los productos finales obtenidos ha sido confirmada por comparación de sus espectros con los anteriormente descritos en la bibliografía.<sup>67d</sup>

Los espectros de infrarrojo (IR) se han obtenido utilizando un espectrómetro Perkin-Elmer 1720-XFT y todos ellos se han efectuado en estado sólido mediante pastillas de KBr. Las medidas de análisis de C, H y N se han registrado con un microanalizador PerkinElmer 2400. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a 25 °C, con un espectrómetro "BRUKER AV-300", operando a 300.1 MHz (<sup>1</sup>H), 151.5 MHz (<sup>31</sup>P) y 75.4 MHz (<sup>13</sup>C) o "BRUKER NAV-400" a 400.1 MHz (<sup>1</sup>H), 121.44 MHz (<sup>31</sup>P) y 100.6 MHz (<sup>13</sup>C) usando  $\text{SiMe}_4$  o una disolución acuosa de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85 % como estándares. La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la secuencia detallada a continuación: sa = señal ancha, d = doblete, t = triplete, dt = doble triplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete. Para la asignación de espectros de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} se han realizado experimentos DEPT.

##### **B.1.4.1. Procedimiento general y caracterización de los complejos monometálicos iminofosforano-fosfina de oro(I) $[\text{AuCl}\{\chi^1\text{-P-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{\text{=NP(=S)(OR)}_2\}\text{Ph}_2]$ (R = Et (**11a**); Ph (**11b**)).**

Bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se disuelve el correspondiente ligando iminofosforano-fosfina **10a-b** (0.340 mmol) en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añade un equivalente del precursor de oro(I)  $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$  (**4**, 0.340 mmol, 0.100 g). La mezcla de reacción obtenida se agita a temperatura ambiente durante 3 horas dando lugar a la formación de una disolución incolora. Esta disolución se concentra a vacío (ca. 3 mL) y se añade heptano (ca. 10 mL) para obtener un precipitado sólido blanco, que es lavado con heptano (3 x 15 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y secado a vacío.



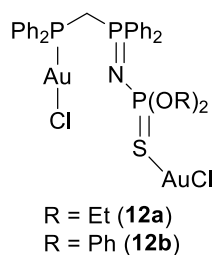
Sólido blanco. Rendimiento: 82 % (**11a**) y 78 % (**11b**)

Caracterización de **11a**: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  420, 477, 505, 538, 611, 668, 690, 744, 763, 788, 834, 954, 998, 1026, 1118, 1160, 1249, 1356, 1387, 1436, 1482, 2343, 2927, 2974, 3053.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 10.49 (dd,  $^2J_{\text{PP}}$  = 29.9, 7.3 Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ ), 16.83 (d,  $^2J_{\text{PP}}$  = 7.3 Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}$ ), 59.05 (d,  $^2J_{\text{PP}}$  = 29.9 Hz,  $(\text{EtO})_2\text{P}=\text{S}$ ) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.71 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.95 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 (dd, 2H,  $^2J_{\text{HP}}$  = 13.5, 13.5 Hz,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ), 7.38-7.76 (m, 20H, Ph) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 15.75 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 8.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 26.02 (dd,  $J_{\text{CP}}$  = 58.9, 24.1 Hz,  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$ ), 62.16 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 6.6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 128.63-133.52 (m, Ph) ppm. Análisis elemental calculado para  $\text{AuC}_{29}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2\text{P}_3\text{S}$ : C, 44.43; H, 4.11; N, 1.79. Análisis elemental encontrado: C, 44.51; H, 4.17; N, 1.81.

Caracterización de **11b**: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  506, 536, 566, 604, 623, 688, 736, 773, 834, 910, 998, 1024, 1068, 1101, 1159, 1196, 1268, 1435, 1486, 1558, 1646, 2359, 3054.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 12.49 (dd,  $^2J_{\text{PP}}$  = 33.5, 4.6 Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ ), 16.94 (d,  $^2J_{\text{PP}}$  = 4.6 Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}$ ), 51.71 (d,  $^2J_{\text{PP}}$  = 33.5 Hz,  $(\text{PhO})_2\text{P}=\text{S}$ ) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 4.47 (dd, 2H,  $^2J_{\text{HP}}$  = 13.0, 13.0 Hz,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ), 7.15-7.65 (m, 30 H, Ph) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 26.53 (dd,  $J_{\text{CP}}$  = 60.0, 27.9 Hz,  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$ ), 121.32-133.43 (m, Ph), 151.83 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 8.9 Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$  OPh) ppm. Análisis elemental calculado para  $\text{AuC}_{37}\text{ClNO}_2\text{P}_3\text{S}$ : C, 50.50; H, 3.66; N, 1.59. Análisis elemental encontrado: C, 50.21; H, 3.71; N, 1.61.

#### B.1.4.2. Procedimiento general y caracterización de los complejos bimetalicos iminofosforano-fosfina de oro(I) [ $\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}\{=\text{NP}(=\text{S})(\text{OR})_2\}\text{Ph}_2)$ ] (R = Et (**12a**); Ph (**12b**)).

Bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se disuelve el correspondiente ligando iminofosforano-fosfina **10a-b** (0.340 mmol) en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añaden dos equivalentes del precursor de oro(I) [ $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ ] (**4**, 0.680 mmol, 0.200 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas obteniéndose una disolución incolora. Esta disolución se concentra a vacío (ca. 3 mL) y se añade heptano (ca. 10 mL) para obtener un precipitado sólido blanco, que es lavado con heptano (3 x 15 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y secado a vacío.



Sólido blanco. Rendimiento: 75 % (**12a**) y 84 % (**12b**).

Caracterización de **12a**: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  420, 476, 508, 537, 580, 616, 668, 719, 738, 791, 837, 966, 1021, 1101, 1159, 1189, 1264, 1365, 1388, 1435, 1482, 1587, 2360, 2978, 3052.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 13.37 (dd,  $^2J_{\text{PP}} = 23.3, 5.4$  Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ ), 15.77 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 5.4$  Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}$ ), 43.67 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 23.3$  Hz,  $(\text{EtO})_2\text{P}=\text{S}$ ) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.23 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.16 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.36 (dd, 2H,  $^2J_{\text{HP}} = 12.8, 12.8$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ), 7.45-7.79 (m, 20H, Ph) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 15.61 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 8.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.46 (dd,  $J_{\text{CP}} = 64.5, 26.4$  Hz,  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$ ), 64.74 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 125.73-133.60 (m, Ph) ppm. Análisis elemental calculado para  $\text{Au}_2\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}_3\text{S}$ : C, 34.27; H, 3.17; N, 1.38. Análisis elemental encontrado: C, 34.32; H, 3.20; N, 1.42.

Caracterización de **12b**: IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  419, 481, 508, 535, 586, 616, 687, 739, 769, 830, 930, 998, 1006, 1023, 1069, 1101, 1159, 1183, 1303, 1435, 1454, 1485, 1587, 1964, 2360, 2923, 3054.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 14.88 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 19.5$  Hz,  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{N}$ ), 16.20 (s,  $\text{Ph}_2\text{P}$ ), 36.89 (d,  $^2J_{\text{PP}} = 19.5$  Hz,  $(\text{PhO})_2\text{P}=\text{S}$ ) ppm.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 4.34 (dd, 2H,  $^2J_{\text{HP}} = 12.0, 12.0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ), 7.05-7.72 (m, 30 H, Ph) ppm.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 27.67 (dd,  $J_{\text{CP}} = 61.8, 19.6$  Hz,  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$ ), 121.17-133.59 (m, Ph), 150.81 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 9.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}} \text{OPh}$ ) ppm. Análisis elemental calculado para  $\text{Au}_2\text{C}_{37}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}_3\text{S}$ : C, 39.95; H, 2.90; N, 1.26. Análisis elemental encontrado: C, 39.88; H, 2.92; N, 1.23.

#### B.1.4.3. Determinación estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo bimetalico de oro(I) [ $\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(\text{=S})(\text{OPh})_2)\text{Ph}_2$ ] (**12b**).

Cristales apropiados del complejo bimetalico de oro(I) [ $\text{Au}_2\text{Cl}_2(\mu^2\text{-P,S-Ph}_2\text{PCH}_2\text{P}=\text{NP}(\text{=S})(\text{OPh})_2)\text{Ph}_2$ ] (**12b**) para su análisis por difracción de rayos-X han sido obtenidos por difusión lenta de hexano sobre una disolución saturada del complejo **12b** en diclorometano. La información más relevante sobre el cristal y su refinamiento se recogen en la Tabla 1.10.



Tabla 1.10: Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de la estructura **12b**.

<b>12b</b>	
Fórmula empírica	C <sub>37</sub> H <sub>32</sub> Au <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> P <sub>3</sub> S
Peso molecular	1112.44
Temperatura (K)	293
Longitud de onda (Å)	1.54184
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones celda	
a (Å)	11.4162(2)
b (Å)	31.7454(5)
c (Å)	10.6580(2)
α (°)	90.0
β (°)	94.437(2)
γ (°)	90.0
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3851.0(1)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.919
Coef. de absorción (mm <sup>-1</sup> )	17.35
F (000)	2120
Dimensiones del cristal (mm)	0.30 x 0.02 x 0.02
Índices de Miller	-12 ≤ h ≤ 13 -38 ≤ k ≤ 35 -12 ≤ l ≤ 11
Núm. reflexiones medidas	17518
Núm. reflexiones únicas	7123 [R(int) = 0.031]
Completitud theta max.	98.3
Núm. parámetros/ restricciones	431/0
GOF	1.02
Función peso (a,b)	0.045, 2.2711
Índice R <sub>1</sub> <sup>a</sup> final [I > 2σ(I)]	0.031
Índice wR <sub>2</sub> <sup>a</sup> final [I > 2σ(I)]	0.084
Densidad elec. residual máx y mín (e Å <sup>-3</sup> )	0.76 y -1.18

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

La toma de datos se ha realizado en un difractor Oxford Diffraction Xcalibur Nova utilizando radiación de Cu-Kα ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ). Las imágenes han sido recogidas a una distancia cristal-detector fijo de 62 mm, utilizando un método oscilante, con una oscilación de  $1.20^\circ$  y un tiempo variable de exposición por imagen (10.0-67.5 s). La estrategia de colección de datos ha sido calculada por el programa CRYSLIS PRO.<sup>51</sup> La reducción de datos y el refinamiento de la celda han sido realizados con el programa CRYSLIS PRO.<sup>51</sup> Se ha aplicado una reducción de absorción empírica utilizando el algoritmo SCALE3 ABSPACK accesible en el programa CRYSLIS PRO RED. La estructura fue resuelta mediante la función de Patterson y su fase de expansión empleando el programa *DIRDIF2008*.<sup>74</sup> El refinamiento

<sup>74</sup> T. P. Beurskens, G. Beurskens, R. de Gelder, S. García-Granda, R. O. Gould, J. M. M. Smits, *The DIRDIF2008 program system*. Crystallography Laboratory, University of Nijmegen: Nijmegen, The Netherlands, 2008.

isotrópico se ha calculado mediante el método de mínimos cuadrados de  $F^2$  empleando el programa *SHELXL2014*.<sup>75</sup> Las reflexiones 110, 100 y 020 han sido excluidas intencionadamente en el refinamiento (empleando el comando *OMIT*) ya que se habían observado valores incorrectos causados por parada del haz de electrones. Durante la etapa final del refinamiento, todos los parámetros de las posiciones y los desplazamientos anisotrópicos de todos los átomos distintos de H fueron refinados (a excepción de tres átomos de carbono: C27, C28 y C29 debido a un desorden en el grupo fenilo; estos tres átomos de carbono se refinaron de forma isotrópica empleando las dos posibles posiciones sugeridas por el programa *SHELXL2014*).<sup>75</sup> Los átomos de hidrógeno fueron geoméricamente localizados. Los factores de dispersión atómica se han obtenido de las *Tablas Internacionales para la Cristalografía de Rayos-X* (volumen C).<sup>54</sup> Las imágenes cristalográficas se han dibujado con el programa *ORTEP-3*.<sup>76</sup>

#### B.1.4.4. Síntesis y caracterización de las alquínil amidas **13a-f**.

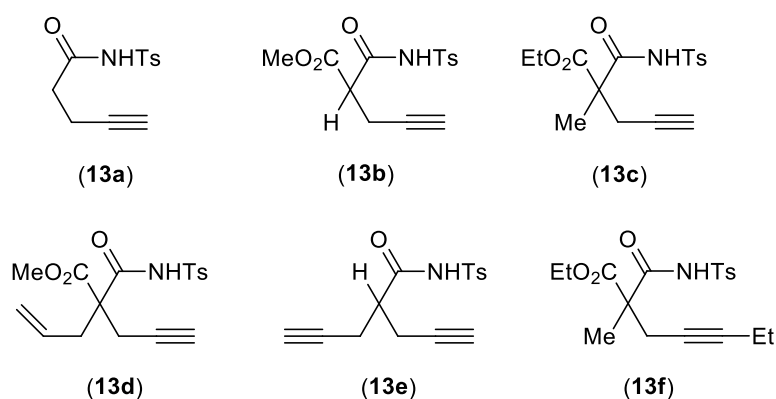


Figura 1.17: alquínil amidas sintetizadas.

Para llevar a cabo la síntesis de las alquínil amidas **13a-f** hemos seguido el procedimiento experimental anteriormente descrito en la bibliografía,<sup>67d</sup> aunque con ciertas modificaciones. En un Schlenk se disuelve el correspondiente ácido carboxílico (5 mmol) en THF seco (40 mL) bajo atmósfera inerte y se añade el tosil isocianato (5 mmol, 1 equivalente) a la disolución. La mezcla se agita durante 10 minutos y tras desconectar la atmósfera inerte añadimos  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 mmol, 1 equivalente) gota a gota observándose la formación de  $\text{CO}_2$ . Después de agitar durante 1 hora, añadimos a la disolución acetato de etilo (40 mL) y lavamos las fases con HCl 2M y salmuera. Se juntan las fases orgánicas y se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. La disolución resultante se purifica mediante columna de gel de sílice empleando como eluyente *n*-hexano y acetato de etilo. La caracterización de los productos es la siguiente:

**13a:** Sólido blanco. Rendimiento 90 %.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.98 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 7H), 7.38 (m, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.84 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H) ppm.

<sup>75</sup> G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **2015**, C71, 3.

<sup>76</sup> L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **2012**, 45, 849.

**13b:** Sólido blanco. Rendimiento 72 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.02 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm.

**13c:** Sólido blanco. Rendimiento 89 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.27 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.00 (t, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**13d:** Líquido incoloro. Rendimiento 98 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.04 (t, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.86 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm.

**13e:** Sólido blanco. Rendimiento 73 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.08 (t, 1H), 2.20 (t, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm.

**13f:** Sólido blanco. Rendimiento 93 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.08 (t, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm.

#### B.1.4.5. Procedimiento general para la cicloisomerización catalítica de las alquil amidas **13a-f** catalizada por el complejo [AuCl{κ<sup>1</sup>-*P*-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>] (**11b**) y caracterización de las lactamas resultantes.

Sobre 0.5 g del disolvente deseado (H<sub>2</sub>O o DESs), se añaden 0.5 mmol de la correspondiente alquil amida (**13a-b**) y el complejo de oro(I) [AuCl{κ<sup>1</sup>-*P*-Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>P{=NP(=S)(OPh)<sub>2</sub>}Ph<sub>2</sub>] (**11b**; 1.0 mol %, 0.0044 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y al aire, durante el tiempo requerido en cada caso. El crudo de reacción se extrae añadiendo dietiléter (3 x 1 mL), juntando las fases orgánicas obtenidas que posteriormente se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en el rotavapor para obtener la lactama alquilidénica correspondiente (**14a-f**). El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por <sup>1</sup>H-RMN. La identidad de las lactamas se corrobora mediante <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN comparando sus espectros con los anteriormente descritos en la bibliografía.<sup>67d</sup> A pesar de que estos compuestos ya están descritos en la bibliografía, se presentan los espectros de <sup>1</sup>H de todos ellos.

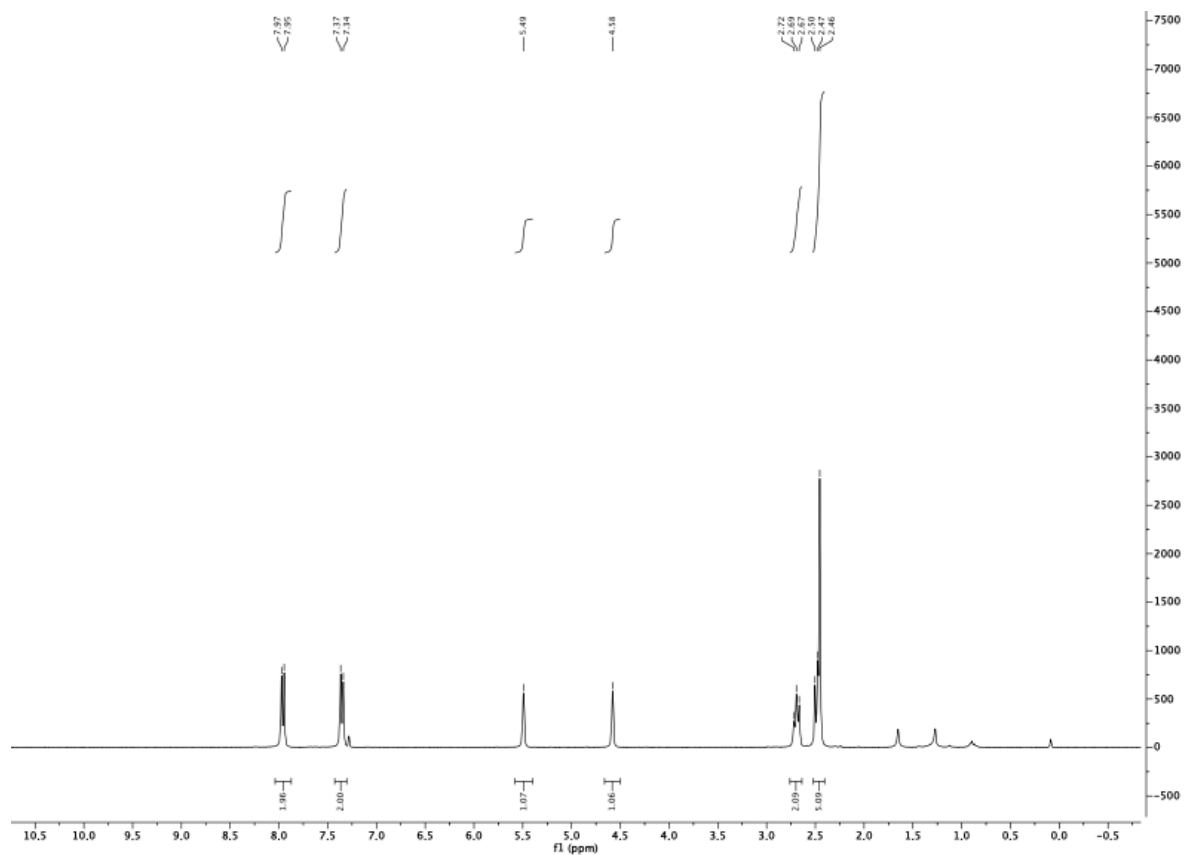
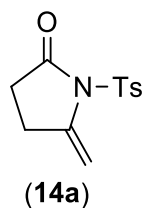
5-metilen-1-tosilpirrolidin-2-ona (**14a**)

Figura 1.18: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14a**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.46-2.50 (m, 5H), 2.67-2.72 (m, 2H), 4.58 (sa, 1H), 5.49 (sa, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) ppm.

5-metilen-2-oxo-1-tosilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (**14b**)

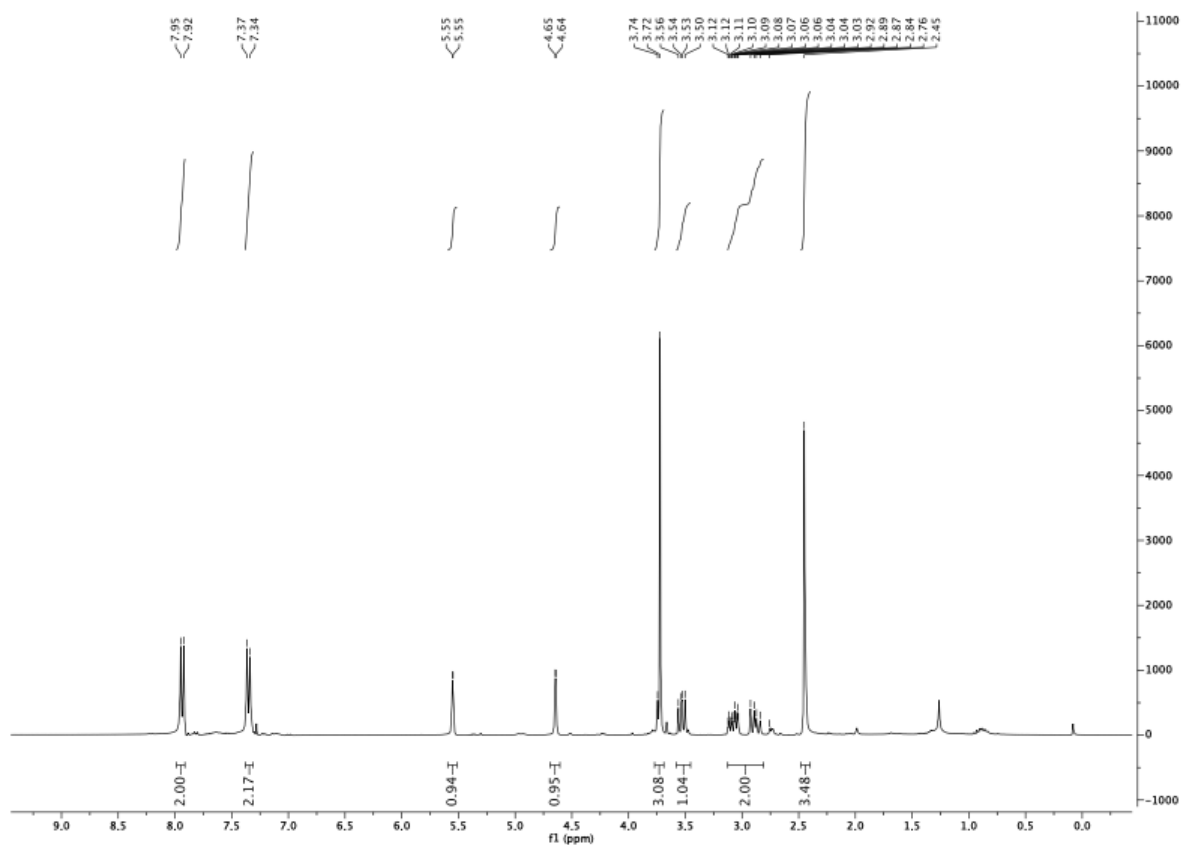
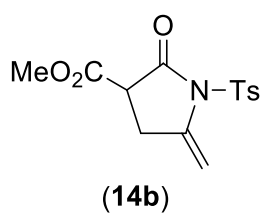


Figura 1.19: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14b**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.45 (s, 3H), 2.84-3.12 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.65 (sa, 1H), 5.55 (sa, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.

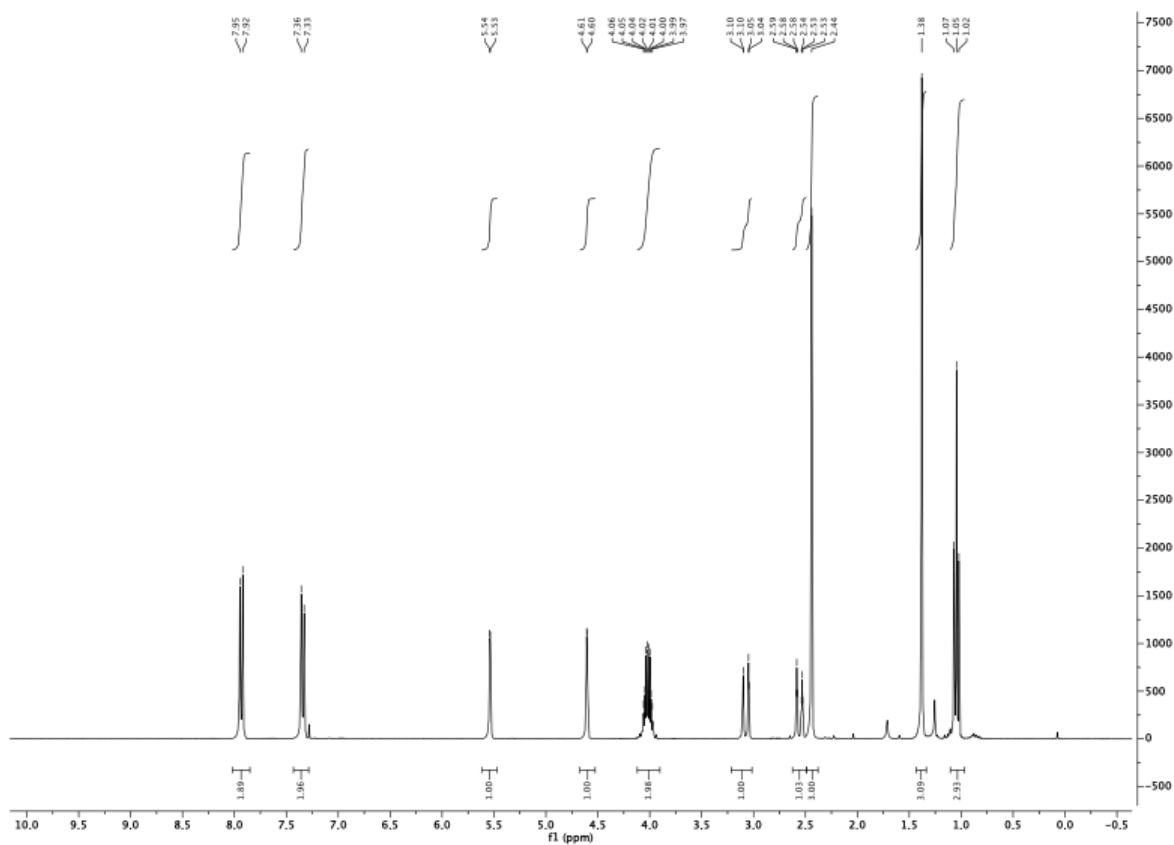
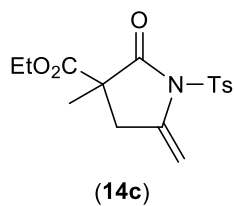
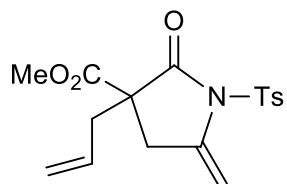
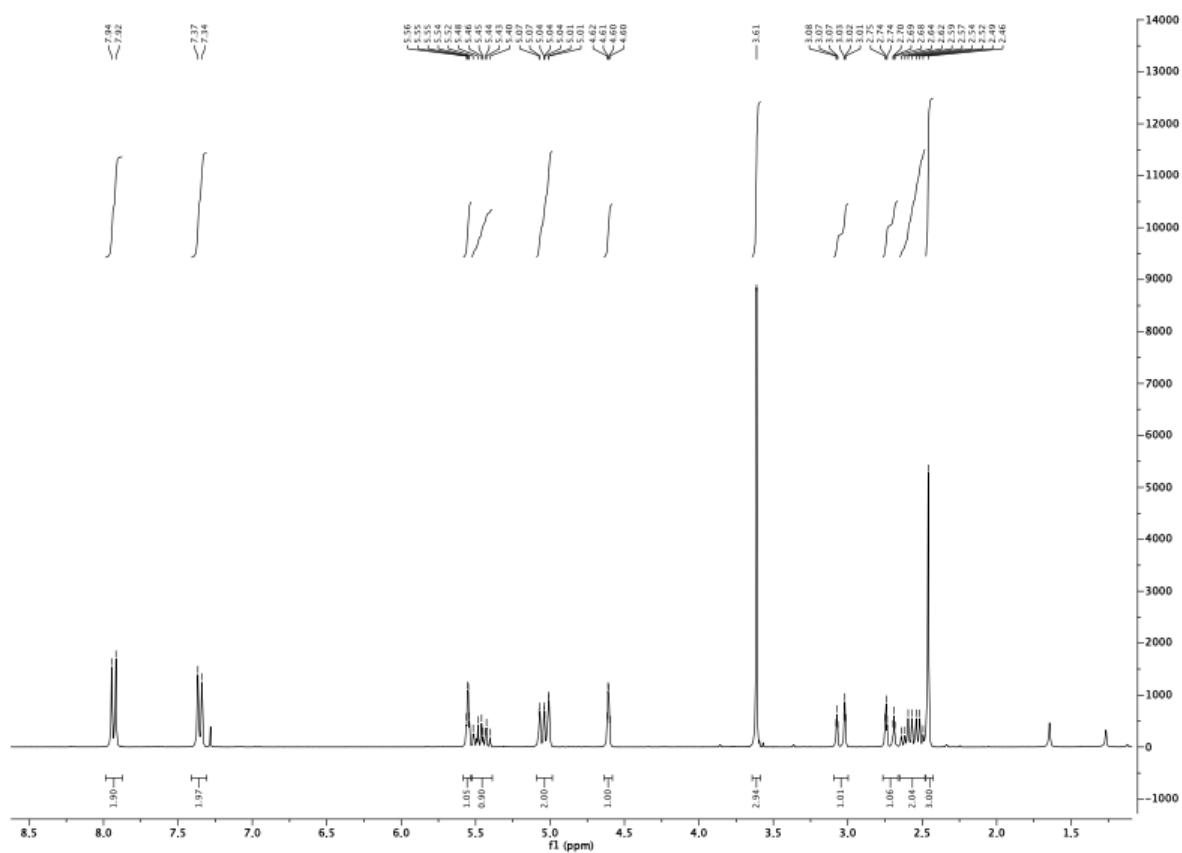
3-metil-5-metilen-2-oxo-1-tosilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (**14c**)

Figura 1.20: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14c**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.05 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.61 (sa, 1H), 5.54 (sa, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.

3-allyl-5-metilen-2-oxo-1-tosilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (**14d**)**(14d)**Figura 1.21: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14d**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.46 (s, 3H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.40-5.56 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.

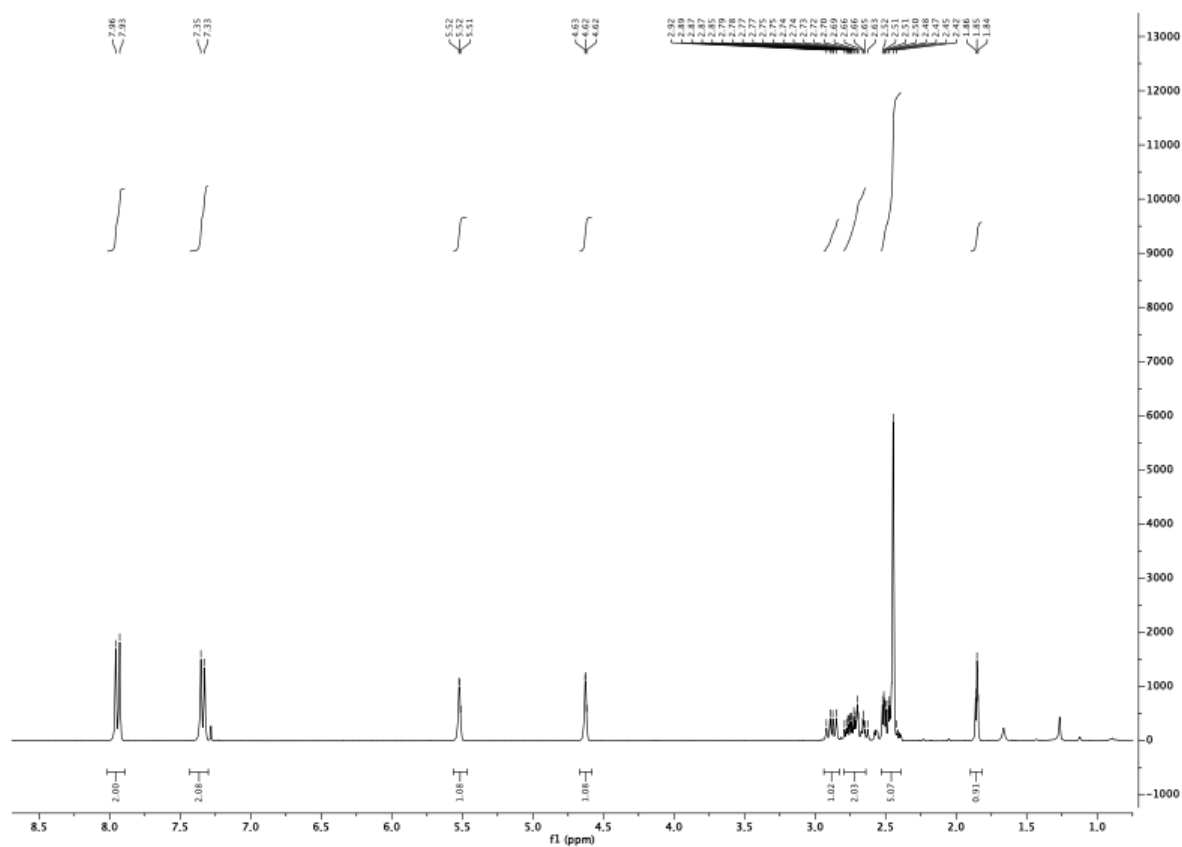
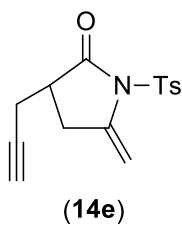
5-metilen-3-(prop-2-in-1-il)-1-tosilpirrolidin-2-ona (**14e**)

Figura 1.22: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14e**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.85 (sa, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.66-2.89 (m, 3H), 4.62 (sa, 1H), 5.52 (sa, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) ppm.





## Capítulo 2

### **COMBINACIÓN ONE-POT TÁNDEM DE CICLOISOMERIZACIONES CATALIZADAS POR METALES Y BIOCATÁLISIS EN MEDIOS ACUOSOS: CONSTRUCCIÓN ASIMÉTRICA DE ALCOHOLES, LACTONAS Y COMPUESTOS $\gamma$ -HIDROXI-CARBONILO QUIRALES**

#### *Resumen*

En el segundo *Capítulo* de la presente *Memoria* se presenta el diseño de procesos quimioenzimáticos tándem que combinan el uso de catalizadores metálicos (Pd y Au) con el empleo de cetoreductasas (KREDs) en un medio acuoso. Así, inicialmente hemos puesto a punto el primer paso del proceso quimioenzimático basado en la cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados acíclicos que contiene un nucleófilo heteroatómico en su estructura (alquinoles, ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquínil amidas), catalizada por compuestos de metales de transición [Pd(II) y Au(III)]. Posteriormente, y de forma espontánea, tiene lugar el segundo paso de este proceso tándem que involucra la hidrólisis de los heterociclos formados en el paso anterior, permitiéndonos obtener así cetonas proquirales de forma eficiente y selectiva, en medio acuoso y bajo condiciones de reacción suaves. El último paso de este proceso consiste en la bio-reducción selectiva de las cetonas anteriormente mencionadas mediante el empleo de cetoreductasas (KREDs), permitiéndonos así confeccionar un proceso *one-pot* tándem metal/enzima que da lugar a alcoholes secundarios enantioméricamente puros. En este punto queremos destacar que nuestro estudio de las condiciones de reacción requeridas para cada tipo de proceso catalítico nos ha permitido llevar a cabo de forma exitosa la combinación de los catalizadores metálicos y enzimáticos empleados, sin necesidad de utilizar ningún proceso de aislamiento o purificación de intermedios.

## 2.1. INTRODUCCIÓN

Los desafíos a los que nos enfrentamos los químicos sintéticos de hoy en día al intentar acceder a pequeñas moléculas altamente funcionalizadas están evolucionando rápidamente debido a las nuevas necesidades ambientales y económicas impuestas por nuestra sociedad.<sup>1</sup> En este sentido, encontrar nuevas formas de perfeccionar: *i*) la quimio-, regio- y estereoselectividad; *ii*) la tolerancia a grupos funcionales; y *iii*) los rendimientos de reacción, siempre han estado presentes en la química sintética tradicional. Sin embargo, y desde finales del siglo pasado, ha aparecido una nueva conciencia sostenible aplicable a la elaboración de productos químicos, cumpliendo así con varios objetivos ecológicos y medioambientales.<sup>2</sup> Por tanto, y para que una nueva propuesta sintética de un producto sea exitosa, los químicos debemos intentar además diseñar reacciones que: *i*) sean seguras y respetuosas con el medio ambiente; *ii*) transcurran en condiciones de reacción suaves (por ejemplo, a temperatura y presión ambiental o en ausencia de atmósfera protectora); *iii*) sean catalíticas;<sup>3</sup> y *iv*) se puedan llevar a cabo utilizando disolventes de bajo costo y sostenibles<sup>4</sup> (por ejemplo, agua), cumpliendo así con varios principios importantes de la *Química Sostenible*.<sup>5</sup> Teniendo en cuenta estos desafíos, el uso de enzimas o microorganismos (catalizadores sostenibles presentes en la naturaleza que generalmente son no-tóxicos, biodegradables y biocompatibles) ha experimentado un crecimiento espectacular en la síntesis (bajo condiciones fisiológicas) de pequeñas moléculas orgánicas con centros estereogénicos,<sup>6</sup> logrando así numerosos beneficios tanto medioambientales como económicos. Recientemente, también se ha producido un impresionante avance en el diseño de nuevos sistemas multienzimáticos de notable complejidad que intentan emular a la propia naturaleza,<sup>7</sup> ya que los organismos vivos utilizan una gran cantidad de cascadas enzimáticas (en diferentes vías metabólicas) en un mismo y único medio de reacción (el citosol celular). Por lo tanto, el desarrollo *in vitro* de estas reacciones enzimáticas multicatalíticas asimétricas de tipo *one-pot* permite la síntesis de moléculas de alto valor añadido bajo condiciones de reacción más respetuosas con el medio ambiente, mejorando al mismo tiempo otros parámetros tanto prácticos como económicos,

---

<sup>1</sup> H. J. Clark, *Green Chem.*, **1999**, *1*, 1.

<sup>2</sup> R. Dach, J. J. Song, F. Roschangar, W. Samstag, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 1697.

<sup>3</sup> G. Rothenberg, *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.

<sup>4</sup> P. T. Anastas, (Ed.) *Handbook of Green Chemistry, vol. 4, 5 and 6, Green Solvents*, Wiley-VCH: Weinheim, 2010.

<sup>5</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, 2008, pág. 30.

<sup>6</sup> El uso de enzimas en química fina (tanto a nivel académico como industrial) está muy extendido: R. A. Sheldon, P. C. Pererira, *Chem Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2678.

<sup>7</sup> (a) F. López-Gallego, C. Schmidt-Dannert, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 174; (b) E. Ricca, B. Brucher, J. H. Schrittwieser, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2239; (c) R. Xue, J. M. Woodley, *Bioresour. Technol.*, **2012**, *115*, 183; (d) E. García-Junceda, I. Lavandera, D. Rother, J. H. J. Schrittwieser, *Molec. Catal. B: Enzym.*, **2015**, *114*, 1.

pues se minimiza: *i*) la producción de desechos; *ii*) el consumo de tiempo y energía; y *iii*) los tediosos pasos de purificación de intermedios de reacción.<sup>8</sup>

Si bien se ha prestado mayor atención al desarrollo de las reacciones enzimáticas multicatalíticas mencionadas anteriormente,<sup>7</sup> la combinación de dos disciplinas catalíticas diferentes (por ejemplo, quimio- y biocatálisis) aún está en su infancia. Entre las dos posibles combinaciones (órgano-/biocatálisis<sup>9</sup> y metal-/biocatálisis), el potencial de ensamblar reacciones catalizadas por metales de transición con transformaciones enzimáticas sigue siendo particularmente atractivo ya que ambas metodologías catalíticas: *i*) presentan diferencias importantes en términos de productividad, reactividad y selectividad; y *ii*) constituyen dos de los pilares más importantes dentro de las herramientas de la química orgánica sintética moderna.<sup>6,10</sup> Sin embargo, la gran mayoría de los ejemplos publicados en este campo [por ejemplo, la resolución cinética dinámica (DKR) mediante la combinación de catalizadores metálicos racemizantes con una transformación enzimática] se basan en el uso de disolventes orgánicos volátiles (COVs como tolueno, THF, éter dietílico, etc.)<sup>11</sup> para evitar la degradación que suelen exhibir los catalizadores de metales de transición en disoluciones acuosas (el entorno natural de las enzimas). No obstante, durante las dos últimas décadas, una gran cantidad de estudios han demostrado la posibilidad de realizar reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición en medios acuosos observándose, en algunos casos, un aumento de la velocidad o un cambio en la selectividad para una reacción dada.<sup>12</sup> Por lo tanto, esta aparición gradual de transformaciones en medios acuosos catalizadas por metales de transición junto con los avances en la ingeniería genética de proteínas para producir enzimas más estables, ha impulsado la búsqueda de nuevos sistemas catalíticos que combinen las ventajas de ambos mundos catalíticos (metal- y biocatálisis) en agua.

---

<sup>8</sup> Y. Hayashi, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 866.

<sup>9</sup> M. Hönig, P. Sondermann, N. J. Turner, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 8942.

<sup>10</sup> T. J. J. Müller, (Ed.) *Metal Catalyzed Cascade Reactions*, Springer: Berlin, 2006.

<sup>11</sup> Para ejemplos recientes, véase: (a) T. L. Lohr, T. Marks, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 477; (b) O. Verho, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3996; (c) B. Yang, C. Zhu, Y. Qiu, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 5568; (d) C. Palo-Nieto, S. Afewerki, M. Anderson, C.-W. Tai, P. Berglund, A. Córdova, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 3932; (e) O. El-Sepelgy, N. Alandini, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 13602; (f) T. Görbe, K. P. J. Gustafson, O. Verho, G. Kervefors, H. Zheng, X. Zou, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1601.

<sup>12</sup> P. H. Dixneuf, V. Cadierno, (Eds.) *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, Wiley-VCH: Weinheim, 2013.

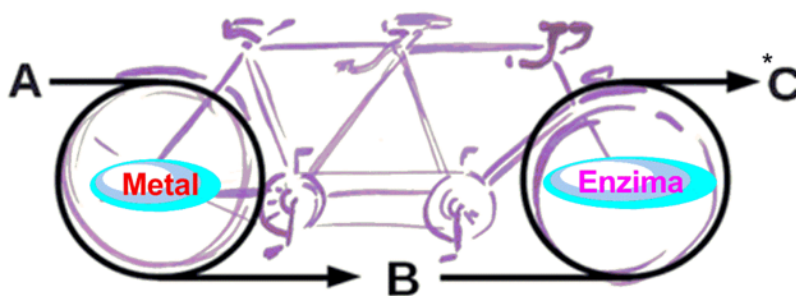


Figura 2.1: Diseño de procesos one-pot tandem que involucran el uso de catalizadores basados en metales de transición y enzimas.

En este punto, es muy importante señalar que el diseño de estos sistemas catalíticos metal/enzima implica la resolución de importantes desafíos relacionados con:<sup>13</sup> *i*) la posible incompatibilidad y estabilidad de metales y enzimas; *ii*) la reactividad cruzada no deseada; *iii*) el empleo de diferentes condiciones de reacción catalítica (básicamente relacionadas con la temperatura y la concentración); y *iv*) el uso de diferentes co-disolventes, co-catalizadores o co-factores. Por lo tanto, en esta *Introducción*, pretendemos proporcionar una visión general del estado que presentaba el diseño de reacciones orgánicas tipo *one-pot* tandem que involucraban el uso de metales y biocatalizadores (reacciones quimioenzimáticas) en agua hasta la publicación de nuestro trabajo.<sup>14</sup> El contenido de esta *Introducción* se organiza en dos secciones principales, desarrollándose con detalle en la primera de ellas la combinación de procesos de isomerización/cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados catalizados por metales de transición con procesos mediados por enzimas. En la segunda parte, y de forma más breve, se comentan otras combinaciones metal/enzima en medios acuosos descritas con anterioridad a nuestro trabajo.

### 2.1.1. Combinación de la isomerización/cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados catalizada por metales de transición con procesos de aminación, reducción o hidrólisis enzimáticas en medios acuosos.

#### 2.1.1.1. Combinación de la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por complejos de Ru(IV) con procesos de bioaminación o bio-reducción enantioselectiva en medios acuosos.

La isomerización de alcoholes alílicos catalizada por metales de transición (la cual implica la migración del enlace C=C seguida de la tautomerización espontánea del intermedio enólico formado), es una ruta sintética poderosa y elegante para la producción de compuestos carbonílicos saturados generalmente con rendimientos cuantitativos (para más información sobre este campo de estudio ver

---

<sup>13</sup> (a) G. Harald, W. Hummer, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *19*, 171; (b) U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *55*, 4372; (c) S. Schmidt, K. Castiglione, R. Kourist, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1755.

<sup>14</sup> M. J. Rodríguez-Álvarez, N. Ríos-Lombardía, S. Schumacher, D. Pérez-Iglesias, F. Morís, V. Cadierno, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 7753.

Introducción del Capítulo 3).<sup>15</sup> En particular, nuestro grupo de investigación ha descrito una familia de complejos de tipo bis(alilo)-rutenio(IV) (**1-3**, Figura 2.2) que han mostrado ser catalizadores eficientes y selectivos para la isomerización de una amplia variedad de alcoholes alílicos en agua, bajo condiciones de reacción suaves (desde temperatura ambiente hasta 40 °C), y en ausencia de co-catalizador,<sup>16</sup> siendo estas condiciones ideales para el posterior uso de enzimas en el diseño de posibles procesos tipo *one-pot* tándem metal/enzima.

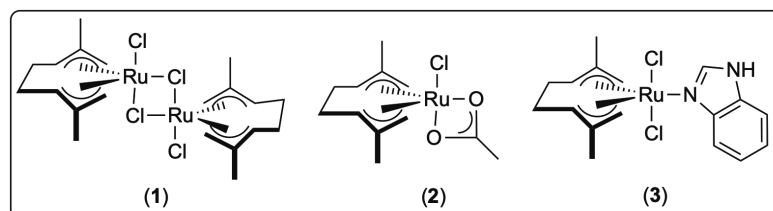


Figura 2.2: Catalizadores de tipo bis(alilo)-rutenio(IV) altamente eficientes y selectivos para la isomerización de alcoholes alílicos en agua y en condiciones de reacción suaves.

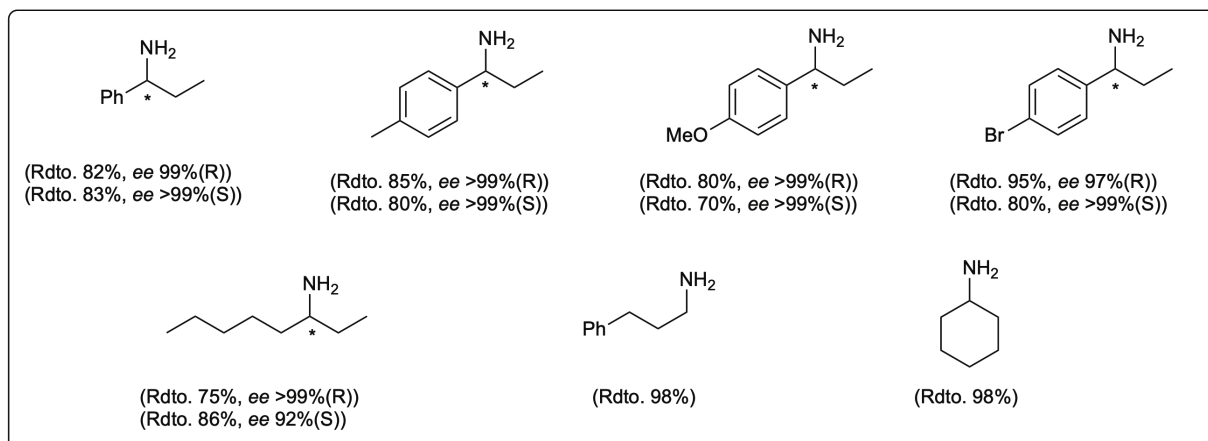
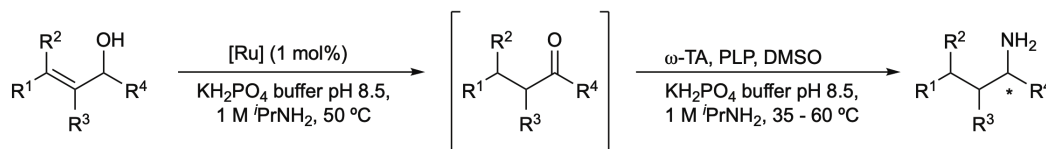
Por lo tanto, el punto de partida de nuestras investigaciones, dedicadas a la combinación de metales y biocatalizadores en medios acuosos,<sup>17</sup> fue el diseño de un proceso *one-pot* tándem a través del ensamblaje de la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por el complejo bis(alilo)-Ru(IV) **3** con la bioaminación enantioselectiva de cetonas proquirales mediada por  $\omega$ -transaminasas ( $\omega$ -TA).<sup>18</sup> Así, hemos descrito la combinación de ambas reacciones en un buffer fosfato (como medio de reacción) para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de las aminas quirales deseadas (ver Esquema 2.1) con: *i*) buenos rendimientos; *ii*) excelentes excesos enantioméricos para ambos isómeros; y *iii*) sin la necesidad de aislar ningún producto intermedio (en este caso las correspondientes cetonas proquirales). Sin embargo, y aunque el sistema enzimático mantiene su actividad en presencia del complejo de rutenio, el proceso tuvo que llevarse a cabo empleando una metodología *one-pot* secuencial (en dos pasos) debido a que el co-factor empleado por las  $\omega$ -TAs (PLP, piridoxal-5'-fosfato) lleva asociado el envenenamiento del catalizador metálico. En este sentido es necesario esperar a que el proceso de isomerización catalizado por el complejo de rutenio finalice para añadir posteriormente el sistema enzimático.

<sup>15</sup> (a) P. Lorenzo-Luis, A. Romerosa, M. Serrano-Ruiz, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1079; (b) N. Alhsten, A. Bartoszewicz, B. Martín-Matute, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1660; (c) J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Top. Catal.*, **2012**, *10*, 35; (d) D. Cahard, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6159.

<sup>16</sup> (a) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1360; (b) J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, C. Vicent, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 2087; (c) J. García-Álvarez, J. Gimeno, F. J. Suárez, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2893; (d) J. Francos, S. E. García-Garrido, J. García-Álvarez, P. Crochet, J. Gimeno, V. Cadierno, *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, *455*, 398.

<sup>17</sup> N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10937.

<sup>18</sup> Las enzimas  $\omega$ -TAs han sido utilizadas como herramientas muy eficaces para la conversión enantioselectiva de cetonas en las correspondientes aminas quirales: (a) S. Mathew, H. Yun, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 993; (b) F. Guo, P. Berglund, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 333; (c) S. A. Kelly, S. Pohle, S. Wharry, S. Mix, C. R. C. Allen, T. S. Moody, B. F. Gilmore, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 349.



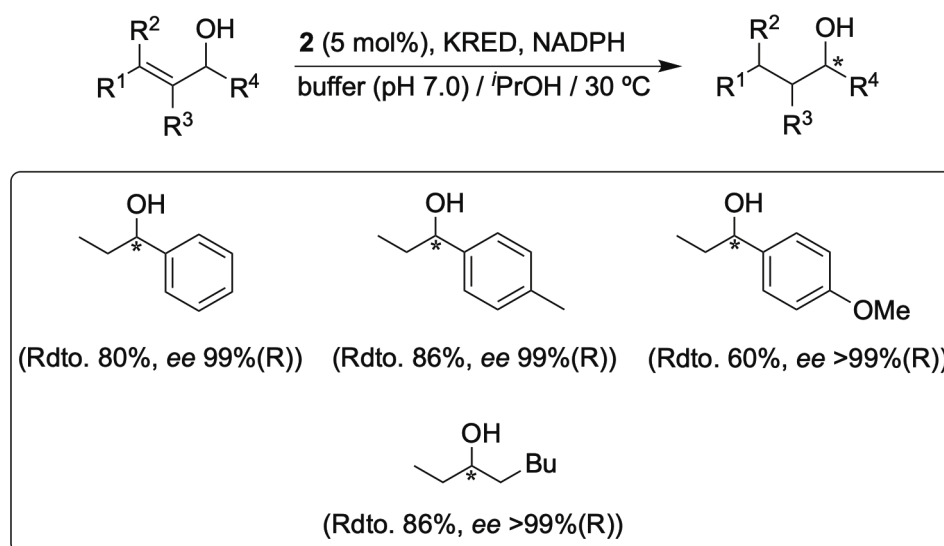
Esquema 2.1: Combinación secuencial de la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por el complejo bis(alilo)-Ru(IV) **3** con la bioaminación enantioselectiva de cetonas proquirales promovidas por  $\omega$ -TA.

Tratando de dar un paso más en el diseño de procesos *one-pot* tándem metal/enzima en los que el catalizador metálico y la enzima pudieran coexistir y trabajar de forma conjunta desde el comienzo de la reacción catalítica (procesos concurrentes), decidimos explorar el uso de cetoreductasas comerciales (KREDs) como biocatalizadores alternativos a las  $\omega$ -TAs.<sup>19</sup> Al igual que en el caso anterior, primero estudiamos la actividad catalítica de los complejos de tipo bis(alilo)-rutenio(IV) antes mencionados **1-3** (Figura 2.1) en la isomerización de un conjunto de alcoholes alílicos en el medio requerido por las cetoreductasas (KREDs, buffer fosfato que contiene *i*PrOH como fuente de hidrógeno). En este caso, tan solo el complejo acetato-Ru(IV) **2** mantuvo su alta actividad catalítica (conversiones completas en tiempos de reacción entre 1-10 horas) y selectividad, sin observarse un posible proceso competitivo de reducción no-enantioselectiva simultánea de las cetonas obtenidas (a través de una reacción de transferencia de hidrógeno catalizada por el metal<sup>20</sup>). En este caso, los estudios de compatibilidad revelaron la misma actividad catalítica para el complejo **2** (conversión del 99% en las cetonas deseadas) en presencia de KRED y de su co-factor NADPH. De manera similar, y como se observó previamente con las  $\omega$ -Tas,<sup>17</sup> no se detectó inhibición en el sistema biocatalítico cuando el catalizador de rutenio estaba presente en el medio de reacción. Después de llevar a cabo la optimización independiente de ambos pasos de reacción (metal- y biocatálisis) y tras la resolución de varios problemas relacionados con: *i*) la optimización del medio de reacción (porcentaje de *i*PrOH); *ii*)

<sup>19</sup> N. Ríos-Lombardía, C. Vidal. E. Liardo, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8691.

<sup>20</sup> Como ejemplo de procesos tándem isomerización/reducción de alcoholes alílicos en medios acuosos y catalizados por complejos de rutenio ver: V. Cadierno, P. Crochet, J. Francos, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1992

la concentración de co-factor NADPH; *iii*) la carga de catalizador metálico (5 mol%); y *iv*) la temperatura de reacción (30 °C, véase Esquema 2.2), pudimos desarrollar, por primera vez en la bibliografía,<sup>19</sup> un proceso concurrente, *one-pot* y en un solo paso en el que el catalizador metálico acetato-Ru(IV) **2** y el biocatalizador (KRED) coexisten desde el principio de la reacción en medio acuoso, permitiendo obtener alcoholes saturados enantiopuros a partir de una mezcla racémica de alcoholes alílicos.



Esquema 2.2: Combinación concurrente de la isomerización de alcoholes alílicos racémicos catalizada por el complejo bis(alilo)-Ru(IV) **2** con un proceso de bio-reducción mediada por ceto-reductasas (KREDs) en medio acuoso.

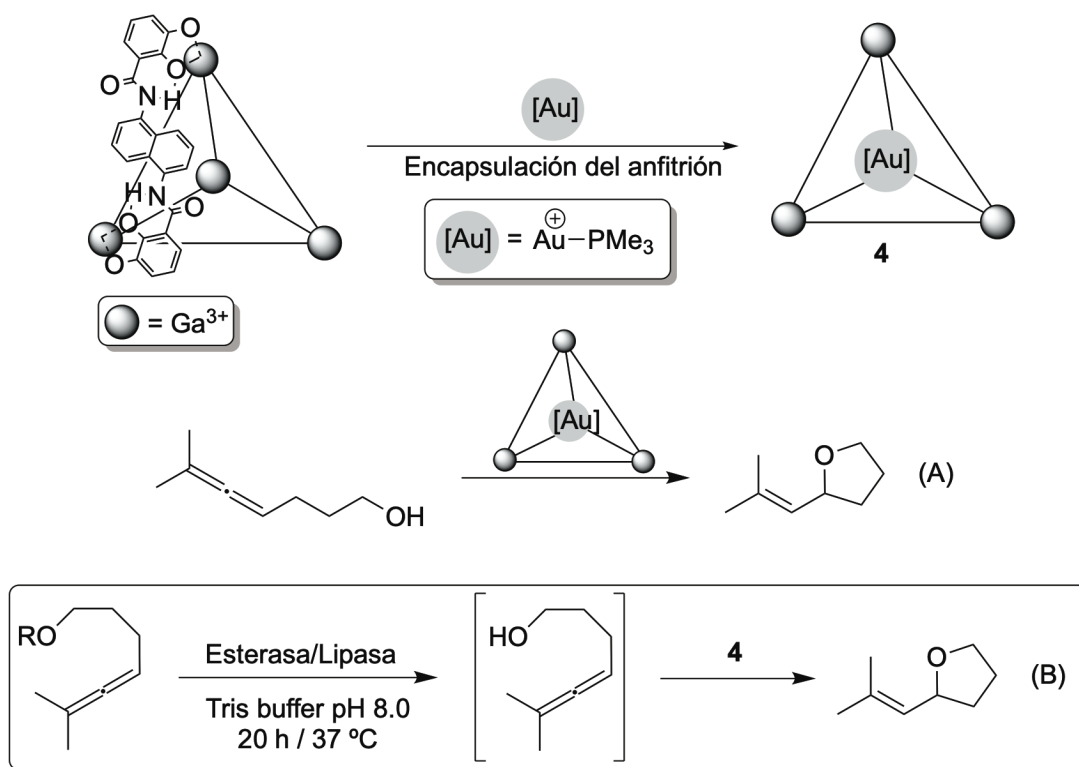
### 2.1.1.2. Combinación de la cicloisomerización de alenil acetatos catalizada por un compuesto supramolecular de Au(I) con lipasas/esterasas en medio acuoso.

En este contexto, Bergman, Raymond, Toste y colaboradores describieron la encapsulación del fragmento catiónico metálico  $[\text{Au}(\text{PMe}_3)]^+$  en un precursor supramolecular tetraédrico  $[\text{Ga}_4\text{L}_6]$  (L = *N,N*-bis(2,3-dihidroxibenzoil)-1,5-diaminonaftaleno) dando lugar a un sistema tipo “anfitrión-huésped” de Au(I) (**4**, Esquema 2.3) que es estable a pH neutro en agua.<sup>21</sup> En este caso, los autores encontraron que el compuesto supramolecular **4** era ocho veces más activo en la hidroalcoxilación de alenoles lineales en agua en comparación con su complejo precursor de oro  $[\text{AuCl}(\text{PMe}_3)]$  (**A**, Esquema 2.3). Teniendo en cuenta este resultado, los autores se plantearon la posibilidad de llevar a cabo un proceso de hidrólisis enzimática de alenil acetatos (promovidos por lipasas/esterasas) que podría producir *in situ* los alenoles deseados. Siguiendo esta idea, se diseñó un proceso tándem en dos pasos hidrólisis/hidroalcoxilación de alenil acetatos en medio acuoso, pudiendo alcanzar rendimientos cuantitativos del tetrahidrofurano sustituido deseado cuando se empleó la esterasa de hígado de

<sup>21</sup> J. Z. Wang, N. K. Clary, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *Nat. Chem.*, **2013**, 5, 100.



conejo (B, Esquema 2.3).<sup>21</sup> Para explorar más a fondo su hipótesis, los autores decidieron diseñar una reacción tándem de hidroalcoxilación/resolución cinética enzimática encontrándose excesos enantioméricos que oscilaron entre el 46% (esterasa de hígado de cerdo) y el 96% (lipasa comercial Amano). Finalmente, los experimentos cinéticos desarrollados por los autores revelaron que el complejo supramolecular **4** no erosiona las enzimas estudiadas, mientras que el complejo precursor libre  $[\text{AuCl}(\text{PMe}_3)]$  sí disminuye la actividad catalítica de las esterasas o lipasas empleadas.



Esquema 2.3: Síntesis de un sistema supramolecular "anfitrión-huésped" de Au(I) (**4**) y diseño de un proceso metal/enzima tándem que combina la hidrólisis enzimática (esterasas/lipasas) con la hidroalcoxilación de alenil acetatos catalizada por Au(I).

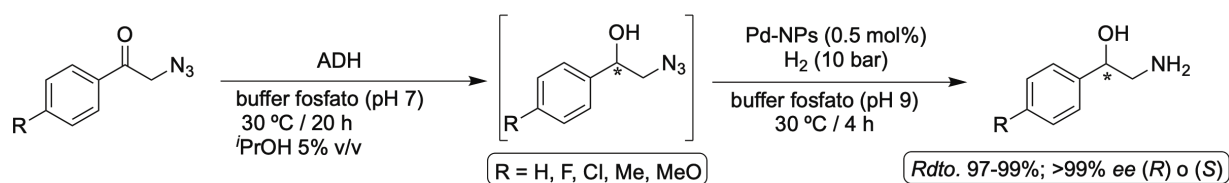
### 2.1.2. Otras combinaciones de reacciones catalizadas por metales de transición con biotransformaciones en medios acuosos.

En esta segunda parte de la introducción, y para dar una visión más global, se comentarán de forma más breve otras posibles combinaciones metal/enzima en medios acuosos que habían sido descritas con anterioridad a nuestro trabajo, haciendo una clasificación en función del proceso sintético catalizado por el precursor metálico.<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Para una revisión exhaustiva de los resultados descritos en la bibliografía en el campo de la combinación *one-pot* tándem metal/enzima en medios acuosos ver: N. Ríos-Lombardía, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Catalysts*, **2018**, *8*, 75.

### 2.1.2.1. Combinación de la hidrogenación de azidas catalizada por nanopartículas de paladio con la bio-reducción de cetonas en medio acuoso.

Schritt Wieser, Kroutil, Hollmann y colaboradores exploraron la combinación de la bio-reducción asimétrica de 2-azido cetonas [catalizada por alcohol deshidrogenasas (ADH)] con la subsiguiente hidrogenación de los correspondientes 2-azido-1-alcoholes quirales intermedios mediante el empleo de nanopartículas de paladio estabilizadas con lignina (Pd-NPs) y usando H<sub>2</sub> (10 bar) como agente reductor, en una disolución buffer fosfato a 30 °C<sup>23,24</sup> (Esquema 2.4). Habiendo identificado las condiciones para obtener los 1,2-aminoalcoholes deseados de forma enantiopura, los autores extendieron sus estudios para llevar a cabo la síntesis asimétrica del fármaco antiviral (VIH) (S)-tembamida.



Esquema 2.4: Conversión one-pot tándem en dos pasos de 2-azido-cetonas en 1,2-amino-alcoholes enantiopuros mediante la combinación de nanopartículas de Pd (Pd-NPs) y alcohol deshidrogenasas (ADH) en medio acuoso.

### 2.1.2.2. Combinación de procesos de metátesis de olefinas catalizadas por complejos de rutenio con varias transformaciones enzimáticas en medio acuoso.

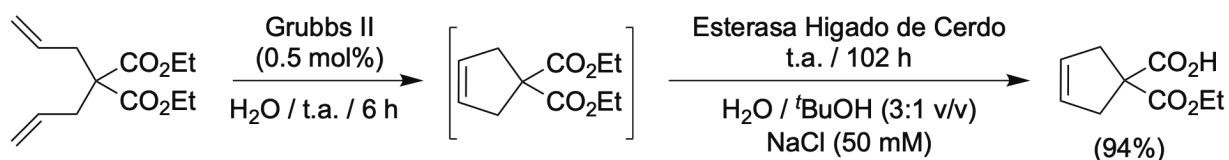
A finales de 2011, Gröger, Schatz y colaboradores descubrieron el camino a seguir en la combinación de la metátesis de olefinas catalizada por complejos de rutenio y la biocatálisis en medios acuosos, al describir por primera vez la síntesis quimioenzimática de monoésteres cíclicos derivados del ácido malónico en agua. De esta manera, los autores diseñaron un proceso *one-pot* tándem que involucra la fusión de la reacción *Ring Closing Metathesis* (RCM) de malonatos de dialilo (catalizada por el complejo Grubbs-II) con la posterior hidrólisis promovida por la esterasa de hígado de cerdo (Esquema 2.5).<sup>25</sup> Tras este trabajo pionero, se ha descrito de forma fructífera la combinación de procesos de RCM y CM (*Cross Metathesis*) catalizados por complejos de rutenio en medios acuosos

<sup>23</sup> J. H. Schritt Wieser, F. Coccia, S. Kara, B. Grischek, W. Kroutil, N. d'Alessandro, F. Hollmann, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 3318.

<sup>24</sup> Otros procesos de reducción de sustratos orgánicos insaturados catalizados por compuestos de Pd y Rh han sido combinados con diferentes biotransformaciones en medio acuoso: (a) G. Sirasani, L. Tong, E. P. Balskus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7785; (b) S. Wedde, P. Rommelmann, C. Scherkus, S. Schmidt, A. Liese, H. Gröger, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 1286; (c) J. Wang, K. Li, X. Zhou, W. Han, N. Wan, B. Cui, H. Wang, W. Yuan, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 2252.

<sup>25</sup> K. Tenbrink, M. Seßler, J. Schatz, H. Gröger, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2363.

con: i) aromatizaciones biocatalíticas de heterociclos nitrogenados;<sup>26</sup> ii) epoxidación de las olefinas resultantes usando el citocromo P450 BM3 de *Bacillus Megaterium*;<sup>27</sup> y iii) procesos de descarboxilación enzimática.<sup>28</sup> A pesar de que ninguno de estos protocolos permite la síntesis de productos enantiopuros, constituyen contribuciones muy importantes al campo de proceso *one-pot* tándem quimioenzimáticos realizados en medios acuosos y por ello se comentan en esta *Introducción*.



Esquema 2.5: Combinación de RCM catalizada por el complejo Grubbs-II en medio acuoso con la monohidrólisis enzimática de ésteres cíclicos derivados del ácido malónico.

### 2.1.2.3. Combinación de procesos tipo *Click Chemistry* (CuAAC) catalizados por cobre en medio acuoso con reacciones de apertura biocatalítica de epóxidos o bio reducciones.

El primer ejemplo descrito en la bibliografía sobre la combinación secuencial de reacciones de tipo CuAAC (*Cu-catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions*) y biotransformaciones en medios acuosos fue descrito por el grupo del Premio Nobel Ben Feringa, a través del estudio de la combinación *one-pot* tándem de la azidólisis enantioselectiva de óxidos de estireno funcionalizados [catalizada por la Halohidrina deshalogenasa (HheC) de *Agrobacterium radiobacter*] con la subsiguiente reacción de tipo CuAAC con alquinos terminales para llevar a cabo la síntesis de hidroxil-triazoles quirales con excelentes excesos enantioméricos.<sup>29</sup> Más recientemente, Gotor y colaboradores han descrito un elegante procedimiento de tipo *one-pot* (en dos pasos) que combina el uso de alcohol deshidrogenasa (ADH) con un sistema catalítico de cobre típico de reacciones CuAAC (Esquema 2.6).<sup>30</sup> En este caso, los autores parten de una mezcla de dos cetonas proquirales diferentes (una  $\alpha$ -azido-cetona y una alquilil-cetona), que mediante el empleo de diferentes alcohol deshidrogenasas (ADH-A de *Rhodococcus ruber*; ADH-T de *Thermoanaerobium sp.*; Tes-ADH de *Thermoanaerobacter ethanolicus*; Lb-ADH de *Lactobacillus brevis*; Lk-ADH de *Lactobacillus kékfir*) se convierten en los correspondientes

<sup>26</sup> N. Scalacci, G. W. Black, G. Mattedi, N. L. Brown, N. J. Turner, D. Castagnolo, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1295.

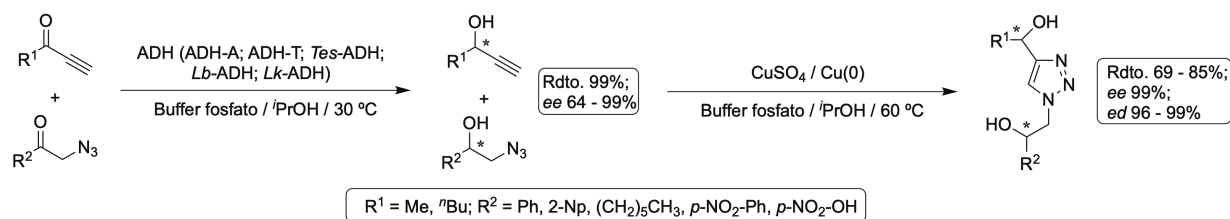
<sup>27</sup> C. A. Denard, H. Huang, M. Barlett, L. Lu, Y. Tan, H. Zhao, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 465.

<sup>28</sup> A. Gómez-Baraibar, D. Reichert, C. Mügge, S. Seger, H. Gröger, R. Kourist, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14823.

<sup>29</sup> L. S. Campbell-Verduyn, W. Szymánski, C. P. Postema, R. A. Dierckx, H. P. Elsinga, D. B. Janssen, B. L. Feringa, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 898. Los mismos autores han descrito la combinación de la bio reducción enantioselectiva de  $\beta$ -halocetonas en los correspondientes  $\beta$ -azido alcoholes y la posterior reacción de tipo CuAAC con PhC $\equiv$ CH en medio acuoso: W. Wsymánski, C. P. Postema, C. Tarabiono, F. Berthiol, L. S. Campbell-Verduyn, S. de Wildeman, J. G. de Vries, B. L. Feringa, D. B. Janssen, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2111.

<sup>30</sup> A. Cuetos, F. R. Bisogno, I. Lavandera, V. Gotor, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2625.

alcoholes quirales. La posterior reacción de tipo CuAAC entre los alcoholes quirales obtenidos permite generar los dioles enantiopuros derivados de 1,2,3-triazoles deseados tras 24 horas de reacción.



Esquema 2.6: Diseño de un proceso quimioenzimático *one-pot* *tándem* que permite llevar a cabo la síntesis de dioles quirales derivados de 1,2,3-triazoles en medios acuosos.

#### 2.1.2.4. Combinación de reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio en medio acuoso con procesos de reducción, aminación o halogenación biocatalíticos.

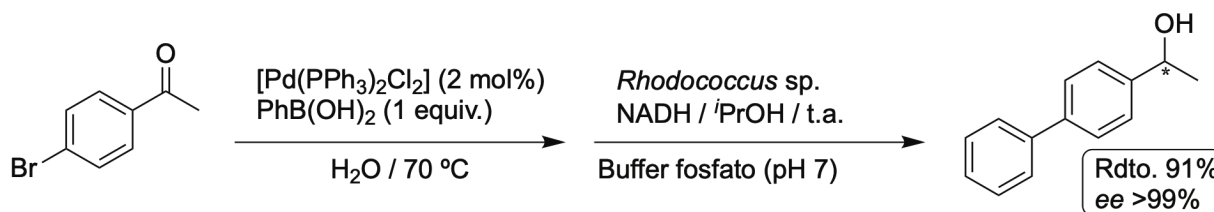
El primer estudio pionero en este campo fue publicado de nuevo por el grupo de investigación del Dr. Harald Gröger en 2008, mediante la descripción de la combinación de un proceso de acoplamiento C-C tipo Suzuki, catalizado por el complejo [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], entre la *p*-bromoacetofenona y el ácido fenilborónico [PhB(OH)<sub>2</sub>] en medio acuoso, con la posterior bio-reducción enantioselectiva (empleando la ADH de *Rhodococcus sp.*) de la biarilcetona intermedia obtenida en un buffer fosfato (pH 7).<sup>31</sup> Aunque ambas reacciones procedieron de manera eficiente cuando se llevaron a cabo por separado (conversiones superiores al 93% y *ee* >99%), al tratar de realizar el deseado proceso *one-pot* *tándem* se observó la incompatibilidad del sistema catalítico metálico [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]/PPh<sub>3</sub>/PhB(OH)<sub>2</sub> y la enzima (ADH). Después de varios experimentos competitivos se encontró que mientras el catalizador metálico solo tenía un impacto menor en la enzima, la fosfina (PPh<sub>3</sub>) y el ácido borónico [PhB(OH)<sub>2</sub>] tenían un intenso efecto negativo en la actividad de la enzima. Tras varios estudios de parametrización, las mejores condiciones de reacción para diseñar un proceso *one-pot* secuencial implicaron (ver Esquema 2.7): *i*) el uso de agua como disolvente; *ii*) evitar el uso de la fosfina; y *iii*) el empleo de una cantidad estequiométrica del ácido borónico (que debe consumirse por completo en el proceso de acoplamiento). Así, el primer paso progresa satisfactoriamente en medios acuosos dando lugar a la biarilcetona deseada con un buen rendimiento (95%). Tras este estudio pionero, el acoplamiento C-C tipo Suzuki fue combinado con procesos de bioaminación<sup>32</sup> o halogenación enzimática.<sup>33</sup> Finalmente, otro tipo de acoplamiento C-C catalizado por Pd (reacción de

<sup>31</sup> E. Burda, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9551.

<sup>32</sup> S. T. Ahmed, F. Parmeggiani, N. J. Weise, S. L. Flitsch, N. J. Turner, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 541.

<sup>33</sup> (a) M. Frese, C. Schnepel, H. Minges, H. Voß, R. Feiner, N. Sewal, *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 1799; (b) J. Latham, J.-M. Henry, H. H. Sharif, B. R. K. Menon, S. A. Shepherd, M. F. Greaney, J. Micklefield, *Nat. Commun.*, **2016**, *3*, 11873.

Heck) también pudo ser convenientemente combinado con un proceso de bioreducción enantioselectivo de cetonas proquirales.<sup>34,35</sup>



Esquema 2.7: Proceso one-pot tándem (en dos pasos) quimioenzimático que permite llevar a cabo la síntesis de alcoholes biarílicos enantiopuros en medio acuoso.

### 2.1.2.5. Combinación de oxidaciones catalizadas por metales de transición en medio acuoso con reducciones enzimáticas.

En este caso, Kroutil y colaboradores fueron capaces de diseñar un proceso *one-pot* tándem que involucraba la combinación de una oxidación de alcoholes secundarios en medio acuoso (catalizada por un compuesto de iridio) con la posterior bioreducción enantioselectiva.<sup>36</sup> Así, en el primer paso del proceso quimioenzimático se lleva a cabo la oxidación de alcoholes catalizada por un complejo semisándwich de tipo ciclopentadienilo-Ir(I) en una mezcla de reacción agua/tolueno, empleando una cetona estéricamente impedida como aceptor de hidrógeno. El segundo paso del proceso consiste en la bioreducción de las cetonas proquirales intermedias obtenidas empleando el enzima ADH-A de *Rhodococcus ruber*. Esta metodología en dos pasos permitía obtener los alcoholes secundarios deseados con buenos rendimientos (>82%) y excesos enantioméricos (97%).

Más recientemente, en 2015, Gröger y colaboradores describieron la combinación de la oxidación tipo Wacker de olefinas (estirenos) catalizada por un sistema PdCl<sub>2</sub>/CuCl con la posterior bioreducción de las cetonas formadas transitoriamente en un proceso *one-pot* tándem en medio acuoso.<sup>37</sup> Los estudios iniciales mostraron que la presencia de las sales de cobre y paladio en el medio de reacción deterioraba drásticamente la actividad del alcohol deshidrogenasa de *Lactobacillus kéfir* (Lk-ADH). Para superar este inconveniente, se diseñó una ingeniosa estrategia basada en la compartimentalización de los dos sistemas catalíticos (metálico y enzimático) empleando un dedal de polidimetilsiloxano (PDMS, ver Esquema 2.8). Las propiedades hidrófobas de este polímero permiten

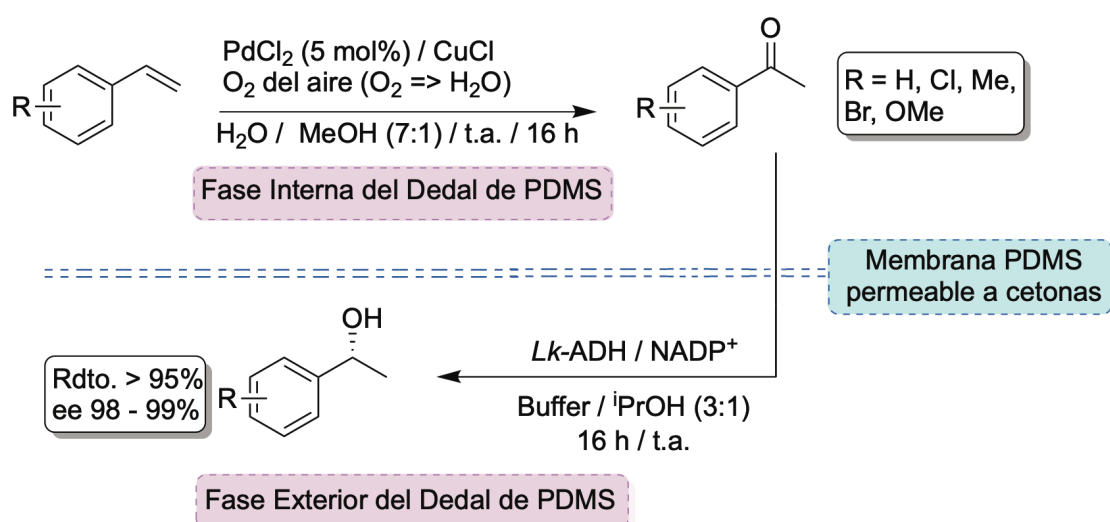
<sup>34</sup> A. Boffi, S. Cacchi, P. Ceci, R. Cirilli, G. Fabrizi, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, V. Vallribera, *ChemCatChem*, **2011**, *3*, 347.

<sup>35</sup> Se ha descrito en la bibliografía la combinación del acoplamiento de tipo Barbier (mediado por In) o reacciones aldólicas (catalizadas por Zn) con oxidaciones enzimáticas o bioreducciones respectivamente: (a) M. Fuchs, M. Schober, J. Pfeffer, W. Kroutil, R. Birner-Gruenberger, K. Faber, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2354; (b) S. Sonoike, T. Itakura, M. Kitamura, S. Aoki, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 64.

<sup>36</sup> F. G. Mutti, A. Orthaber, J. H. Schrittwieser, J. G. de Vries, R. Pietschnig, W. Kroutil, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8046.

<sup>37</sup> H. Sato, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 4488.

que la cetona formada *in situ* fluya selectivamente a través de la membrana, mientras que las sales metálicas permanecen en el interior del dedal. Además, el sistema biocatalítico (*Lk*-ADH/ $\text{NADP}^+$ ) permanece en el exterior del dedal, evitando así la degradación del biocatalizador por la sal metálica. Sin embargo, bajo estas condiciones *one-pot*, la oxidación tipo Wacker dentro del dedal solo produjo la cetona deseada con un rendimiento del 20%. Esta limitación inesperada está relacionada con el flujo al exterior de la membrana del co-disolvente (MeOH) empleado en este tipo de oxidaciones. Para suprimir esta lixiviación del metanol, la oxidación de tipo Wacker y la reducción enzimática se realizaron de manera secuencial (el sistema biocatalítico se agregó al exterior del dedal una vez que la oxidación había terminado en el interior). Como resultado, fue posible convertir varias olefinas aromáticas en los alcoholes deseados con alto rendimiento (>95%) y excelentes excesos enantioméricos (98-99%).

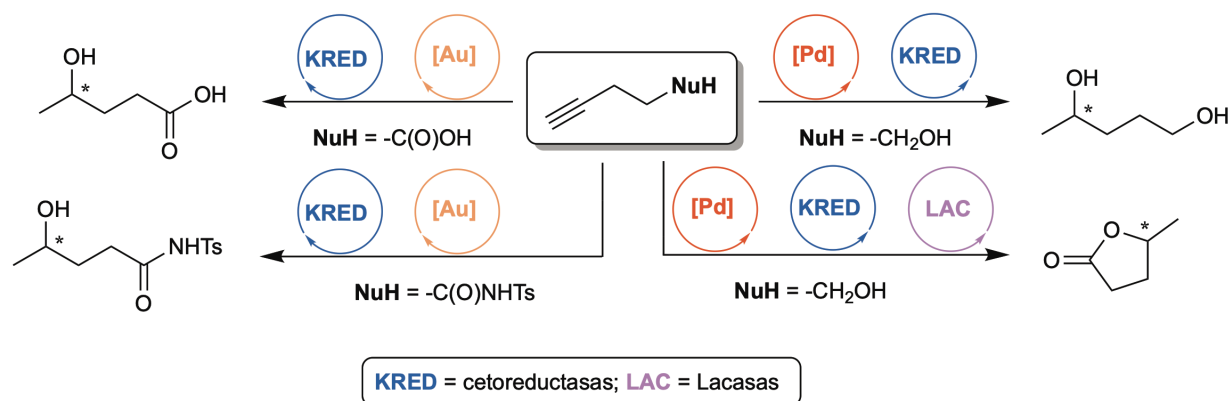


Esquema 2.8: Estrategia de compartimentalización para la combinación de la oxidación de tipo Wacker de olefinas catalizada por el sistema  $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}$  con la bioreducción de cetonas aromáticas mediada por ADH mediante el empleo de un dedal de polidimetilsiloxano (PDMS) en medios acuosos.

### Objetivos:

A la vista de los precedentes presentados en esta introducción y teniendo en cuenta que solo existía un ejemplo bibliográfico<sup>21</sup> sobre procesos de tipo *one-pot* tándem que combinaran reacciones de cicloisomerización de sustratos orgánicos insaturados (catalizados por metales de transición) en medios acuosos con transformaciones biocatalíticas enantioselectivas, nos planteamos como objetivo el diseño de una transformación quimioenzimática que combinase los tres siguientes procesos en un único matraz de reacción: *i*) la cicloisomerización de alquinoles, ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquínil amidas; *ii*) un posterior proceso de hidrólisis, hidroalcoxilación o aminólisis de los tres heterociclos de cinco miembros diferentes formados durante la cicloisomerización; y *iii*) la bioreducción enantioselectiva de las cetonas proquirales formadas transitoriamente en el paso anterior (Esquema 2.9). Cabe destacar que todas las reacciones descritas en este capítulo tienen lugar

en condiciones de reacción suaves y en ausencia de atmósfera inerte. Finalmente, queremos recalcar que todos los estudios enzimáticos recogidos en esta *Memoria* han podido ser llevados a cabo gracias a la estrecha colaboración con los Drs. Javier González-Sabín y Nicolás Ríos-Lombardía de la compañía Entrechem S.L. (<https://www.entrechem.com/es/index.html>).



Esquema 2.9: Conversión one-pot *tándem* quimioenzimática de alquinos, ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquinil amidas en diferentes moléculas orgánicas enantiopuras en medio acuoso

## 2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.2.1. Estudio catalítico del proceso de cicloisomerización y posterior hidrólisis del 4-pentin-1-ol (9a) y 3-pentin-1-ol (9b) promovida por los complejos de paladio(II) 5-8 en agua.

Debido a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición en medios acuosos,<sup>16c,17,19,38</sup> nuestro estudio comienza evaluando la actividad catalítica de cuatro complejos de paladio(II) (5-8) en la reacción de cicloisomerización de alquinoles en agua. En este caso, dada su sencillez estructural y disponibilidad comercial, utilizamos como sustrato modelo el 4-pentin-1-ol (9a). Las reacciones se llevaron a cabo en medio acuoso, a 30 °C y bajo condiciones aeróbicas con una carga de catalizador de 5 mol% (2.5 mol% en el caso de los dímeros 5 y 6).<sup>38c</sup> Sin embargo, en lugar del furano esperado [5-metil-2,3-dihidrofurano (10)], se obtuvo la correspondiente cetona 11 (5-hidroxi-2-pentanona) derivada de la hidratación formal del alquinoles de partida con un rendimiento cuantitativo cuando empleamos el dímero *trans*-[PdCl<sub>2</sub>{μ<sup>2</sup>-N,S-(PTA)=NP(=S)(OEt)<sub>2</sub>}]<sub>2</sub> (5) como catalizador de la reacción (entrada 1, Tabla 2.1). Cabe destacar en este punto, que la gran mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía (con anterioridad a nuestro trabajo) de hidrataciones de alquinos promovidas por metales de transición requerían del empleo de temperaturas altas y la presencia de un co-catalizador (normalmente metanol),<sup>39</sup> que en nuestro caso podría desactivar la enzima utilizada en la biotransformación posterior. Un proceso de hidratación formal similar fue descrito por Atwood y colaboradores en 2002, en el cual realizaban una cicloisomerización de pentinoles en agua empleando complejos de platino(II) como catalizadores de la reacción.<sup>40</sup> En este trabajo, los autores demostraron que el proceso de reacción se lleva a cabo a través de un reordenamiento 5-*exo-dig*,<sup>41</sup> lo que conlleva la formación del compuesto heterocíclico 10 (ver Tabla 2.1), que sufre un posterior proceso de ataque nucleófilo por parte del agua para dar como producto final la hidroxicetona 11. Pudimos descartar la formación del

<sup>38</sup> (a) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2127; (b) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, F. J. Suárez, C. Vicent, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, *2012*, 5854; (c) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 3190; (d) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vicent, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 6533; (e) M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, S. Schumacher, J. Borge, J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 3425.

<sup>39</sup> (a) D. B. Grotjahn, D. A. Lev, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12232; (b) N. Marion, R. S. Ramon, P. S. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 448; (c) K.-I. Fujita, M. Kujime, T. Muraki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, *82*, 261; (d) J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 11107; (e) X. Li, G. Hu, P. Luo, G. Tang, Y. Gao, P. Xu, Y. Zhao, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2427; (f) S. Liang, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 903; (g) R. E. Ebule, D. Malhotra, G. B. Hammond, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1478. Para una revisión general de hidratación de alquinos catalizada por metales ver: (h) L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis*, **2007**, 1121.

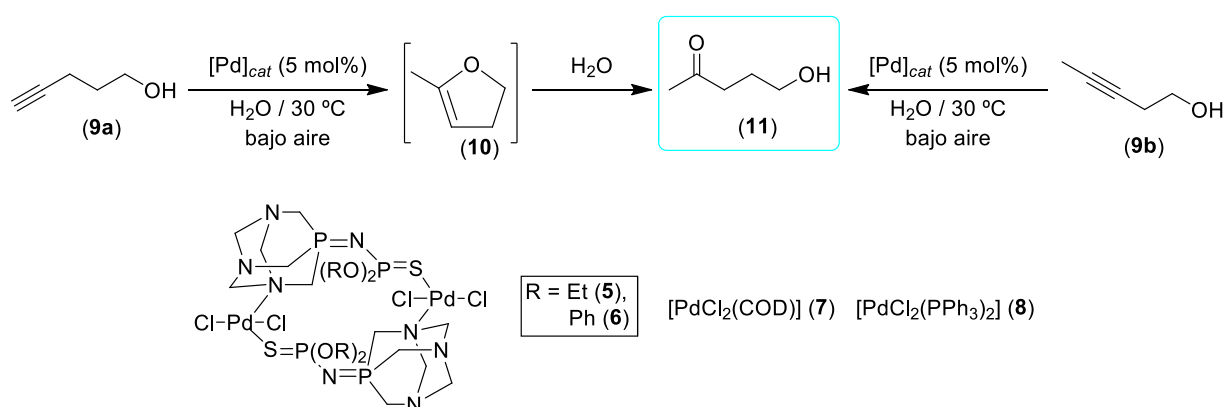
<sup>40</sup> W. D. Lucey, J. D. Atwood, *Organometallics*, **2002**, *21*, 2481.

<sup>41</sup> Las reglas de Baldwin para procesos de cicloisomerización han sido previamente mencionadas en la *Introducción del Capítulo 1* de esta Memoria. Para más información ver: J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.



compuesto carbonílico **11** por una hidratación directa del alquínol **9a**, ya que bajo las condiciones de reacción empleadas (5 mol% Pd y 30 °C) el complejo **5** no es capaz de llevar a cabo la hidratación de alquínos terminales como el 1-pentino o el 1-hexino (que no pueden sufrir el proceso previo de cicloisomerización que acabamos de mencionar). Además, observamos que: *i*) el uso de cargas catalíticas más bajas disminuye la eficiencia de la reacción considerablemente [como ejemplo, cuando utilizamos una carga de 1 mol% en Pd (0.5 mol% del dímero **5**) no obtenemos conversiones cuantitativas, incluso después de 24 horas de reacción; entrada 5]; y *ii*) la presencia de cantidades catalíticas de Pd(II) es necesaria, ya que en ausencia de catalizador la reacción no tiene lugar (entrada 6). Finalmente, cabe destacar, que este sistema catalítico también es activo cuando empleamos alquínos internos como sustratos de partida (3-pentin-1-ol, **9b**), dando lugar nuevamente a la hidroxiketona **11**, a temperatura ambiente y sin necesidad de atmósfera protectora después de 17 horas de reacción (entrada 7). El mecanismo de hidratación es muy similar al del 4-pentin-1-ol (**9a**) pero con la diferencia de que, en este caso, la reacción se lleva a cabo mediante un mecanismo 5-*endo-dig*.<sup>40</sup>

Tabla 2.1: Optimización de la cicloisomerización y posterior hidrólisis del 4-pentil-1-ol (**9a**) y 3-pentil-1-ol (**9b**) catalizada por los complejos de Pd(II) **5-8** en agua.<sup>a</sup>

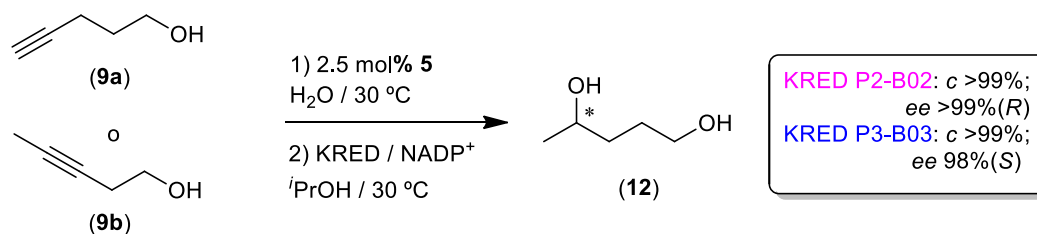


Entrada	Sustrato	Catalizador	[Pd] (mol%)	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	<b>9a</b>	<b>5</b>	5	9	99
2	<b>9a</b>	<b>6</b>	5	24	57
3	<b>9a</b>	<b>7</b>	5	9	88
4	<b>9a</b>	<b>8</b>	5	24	12
5	<b>9a</b>	<b>5</b>	1	24	75
6	<b>9a</b>	-	-	24	1
7	<b>9b</b>	<b>5</b>	5	17	99

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo al aire, a 30 °C, usando 1 mmol del alquínol correspondiente (**9a-b**) y 1-5 mol% de Pd de los catalizadores **5-8** en 1 mL de agua. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG.

### 2.2.2. Estudio del proceso quimioenzimático secuencial *one-pot* tándem para la síntesis enantioselectiva del 1,4-pentanodiol (**12**) en medio acuoso y a temperatura ambiente.

Motivados por los resultados descritos anteriormente que sugieren la posibilidad de promover la hidratación del compuesto **9a**, y de su homólogo interno **9b**, en un medio de reacción compatible con un posterior paso biocatalítico en un proceso potencialmente *one-pot* (medio acuoso, temperatura suave, ausencia de metanol como co-catalizador), decidimos estudiar la bio-reducción de la hidroxiketona **11** utilizando cetoreductasas del kit comercial *Codex* KRED como agente reductor y empleando directamente (sin ningún tipo de purificación o aislamiento) el medio de reacción procedente de la reacción de cicloisomerización/hidrólisis de los alquinoles **9a-b**, previa dilución 1:4 (con una concentración final de 250 mM en sustrato). Gratamente sorprendidos, observamos que el catalizador de Pd(II) **5** no afecta de manera negativa al sistema enzimático, observándose conversiones cuantitativas en ambos casos.<sup>42</sup> Por lo tanto, logramos llevar a cabo esta reacción en un sistema *one-pot* (en dos pasos) obteniendo, tanto si empleamos como sustrato inicial el alquinoles **9a** o **9b**, el correspondiente 1,4-pentanodiol (**12**) como único producto de reacción con un alto rendimiento (hasta un 90%), tras 24 h de reacción a 30 °C (ver Esquema 2.10). Con respecto a las enantioselectividades, pudimos identificar KREDs que logran proporcionar un excelente exceso enantiomérico (>99%) para ambos enantiómeros.



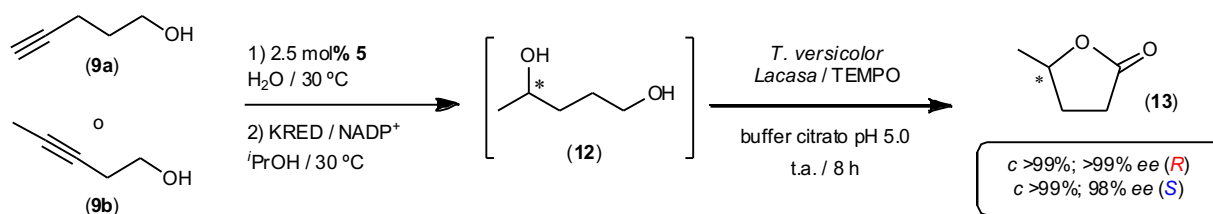
Esquema 2.10: Proceso secuencial quimioenzimático *one-pot* para la síntesis enantioselectiva del 1,4-pentanodiol (**12**) en medio acuoso y a temperatura ambiente.

### 2.2.3. Síntesis quimioenzimática *one-pot* del 1,4-pentanodiol (**12**) y su posterior oxidación catalítica promovida por el sistema enzimático Lacasa/TEMPO para obtener $\gamma$ -valerolactona (**13**) de forma enantiopura.

A la vista de los resultados obtenidos en el proceso secuencial quimioenzimático anterior, decidimos tratar de acoplarle otro tercer proceso consecutivo, en este caso, la oxidación catalítica del 1,4-pentanodiol enantiopuro (**12**) (ver Esquema 2.10) promovida por el sistema enzimático

<sup>42</sup> El kit comercial *Codex* KRED (*Codexis*) contiene un total de 24 cetoreductasas. Los datos relacionados con el estudio paramétrico de la actividad catalítica de todas las enzimas en presencia del catalizador de paladio **5** se encuentran recogidos en la Tabla 2.4 en el 2.5 *Anexo*.

lacasa/TEMPO para obtener la  $\gamma$ -valerolactona (GVL, **13**), en un proceso secuencial metal/bio/organo-bio catalítico (ver Esquema 2.11).<sup>43</sup> Así, al emplear la lacasa comercial procedente de *Trametes versicolor* y TEMPO, observamos que se lleva a cabo de forma selectiva la oxidación del alcohol primario del diol **12**, generándose un intermedio hidroxialdehído enantioenriquecido, que sufre una ciclación espontánea y un segundo proceso de oxidación del segundo grupo hidroxilo, dando lugar así la valerolactona quiral **13**. Sin embargo, debemos comentar que hemos observado experimentalmente un deterioro de la actividad del sistema catalítico lacasa/TEMPO en presencia de la KRED. Este problema pudo ser solventado al eliminar del medio de reacción los productos insolubles (fundamentalmente las proteínas precipitadas) mediante una simple centrifugación después de la etapa de bioreducción, añadiendo posteriormente al sobrenadante un buffer de citrato (con un pH 5.0) que contiene la lacasa y el TEMPO. Una vez optimizadas las nuevas condiciones de reacción, pudimos llevar a cabo el proceso de oxidación para obtener ambos enantiómeros de la GVL **13** con conversiones cuantitativas y excelentes *ee* para cada enantiómero (>99% para (*R*)-**13**; 98% para (*S*)-**13**) al mismo tiempo que fuimos capaces de retener la configuración en el proceso de oxidación.<sup>44,45</sup> En este sentido, y a pesar de que existen otros enfoques sintéticos que permiten obtener GVL racémica a partir de derivados de la biomasa, queremos destacar que nuestra metodología constituye uno de los pocos ejemplos bibliográficos que permite la obtención de los dos isómeros de la GVL de forma ópticamente pura.<sup>46</sup>



Esquema 2.11: Síntesis quimioenzimática one-pot del 1,4-pentanodiol (**12**) y posterior oxidación catalítica promovida por el sistema Lacasa/TEMPO para la obtención de  $\gamma$ -valerolactona enantipurificada (**13**).

<sup>43</sup> Para ejemplo reciente en el campo de la oxidación de pentanodiol para la obtención de lactonas utilizando el sistema catalítico Lacasa/TEMPO en un medio acuoso, ver: A. Díaz-Rodríguez, I. Lavandera, S. Kanbak-Aksu, R. A. Sheldon, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 3405.

<sup>44</sup> Las  $\gamma$ -valerolactonas pueden obtenerse además a través de un proceso tándem que combina la bioreducción de  $\gamma$ -cetoésteres y su posterior ciclación espontánea: A. Díaz-Rodríguez, W. Borzęcka, I. Lavandera, V. Gotor, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 386. Del mismo modo, si partimos del ácido levulínico se puede obtener la  $\gamma$ -valerolactona mediante un sistema de tres pasos secuenciales quimio-bio-bio, utilizando una reductasa carbonílica y una lipasa: K. Götz, A. Liese, M. Ansorge-Schumacher, L. Hilterhaus, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2013**, *97*, 3865.

<sup>45</sup> Las lactonas son moléculas con una estructura biológicamente activa muy importantes dentro de la industria farmacéutica y de perfumes, véase *Capítulo 1 (Parte A)* de la presente Memoria.

<sup>46</sup> J. M. Tukacs, B. Fridrich, G. Dibó, E. Székely, L. T. Mika, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 5189. Esta metodología sólo logra alcanzar *ee* moderados (<82%).

#### 2.2.4. Estudio de la cicloisomerización y posterior hidrólisis del ácido 4-pentinoico (**14**) promovida por compuestos de paladio u oro en agua.

A la vista de los resultados anteriormente obtenidos, y tratando de demostrar la versatilidad de nuestro nuevo protocolo *one-pot* (cicloisomerización/hidrólisis/bioreducción de alquinoles) decidimos estudiar la cicloisomerización de sustratos acíclicos con otros sustituyentes nucleófilos para lograr la hidratación de alquinos empleando condiciones de reacción suaves y utilizando agua como disolvente. En este sentido, y dada nuestra previa experiencia en este campo,<sup>38c</sup> la reacción de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos nos pareció una buena candidata,<sup>47</sup> ya que esta ruta sintética nos da acceso a la correspondiente enol-lactona de cinco miembros (ver *Capítulo 1* de esta *Memoria*), que puede sufrir la correspondiente reacción de hidrólisis propiciando la apertura del heterociclo de cinco miembros para dar como producto final el correspondiente  $\gamma$ -cetoácido (ver Tabla 2.2).<sup>48</sup>

Comenzamos el estudio evaluando la actividad catalítica del complejo dímero de paladio **5** en el proceso consecutivo de cicloisomerización/hidrólisis eligiendo como sustrato modelo el ácido 4-pentinoico (**14**)<sup>49</sup> para generar, como producto final, el correspondiente ácido levulínico (**16**),<sup>50</sup> bajo las condiciones de reacción anteriormente utilizadas para los alquinoles **9a-b** (30 °C, 5 mol% Pd). Sin embargo, al emplear este catalizador observamos la formación selectiva de la correspondiente enol-lactona **15** (intermedio de reacción) de forma cuantitativa (99%) como único producto de reacción (no observándose la formación del ácido levulínico **16**; entrada 1, Tabla 2.2). Sin embargo, al emplear otros catalizadores de paladio(II) comerciales, como [PdCl<sub>2</sub>(COD)] (**7**) o [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**8**), observamos en ambos casos la formación de mezclas de la enol-lactona **15** y del ácido levulínico (**16**) en diferentes proporciones (entradas 2 y 3, Tabla 2.2), tras tiempos de reacción más largos (entre 3 y 7 horas). Para intentar tener conversiones completas hacia el ácido levulínico (**16**) en tiempos más cortos de reacción, y teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos descritos,<sup>51</sup> decidimos estudiar la reacción de cicloisomerización/hidrólisis del ácido 4-pentinoico (**14**) catalizada especies de oro(III). En primer lugar, cuando utilizamos la sal metálica KAuCl<sub>4</sub> (**17**) como catalizador con una carga de 5 mol%

<sup>47</sup> (a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2127; (b) F. Alonso, I. P. Belestkaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079; (c) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368; (d) N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8079.

<sup>48</sup> Las reacciones de hidrólisis de lactonas son procesos bien conocidos: A. R. Olson, J. L. Hyde, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2459.

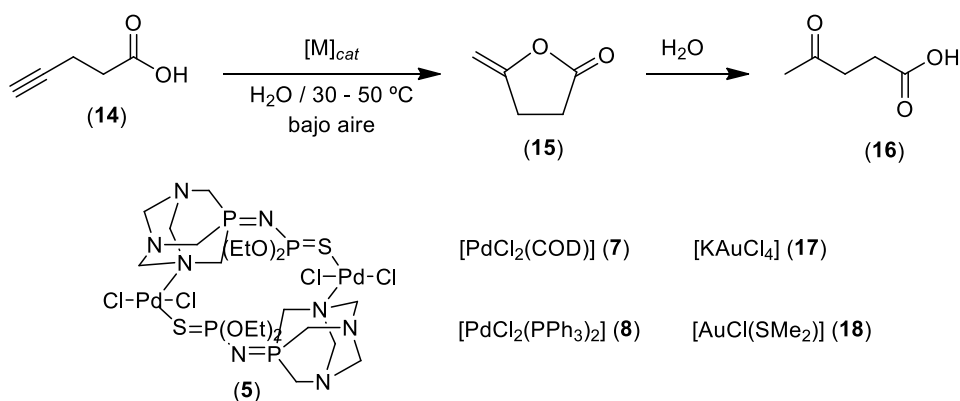
<sup>49</sup> Elegimos el ácido 4-pentinoico debido a su sencillez estructural y disposición comercial. Además, como ya ha sido utilizado en el *Capítulo 1 parte A*, disponemos de todos los datos referentes a tiempos de retención en el cromatógrafo, facilitándonos el proceso de seguimiento de las reacciones catalíticas.

<sup>50</sup> El ácido levulínico es uno de los productos derivados de la biomasa más importantes y se utiliza como producto de partida en numerosos procesos químicos a nivel industrial: F. M. A. Geilen, B. Engendhal, A. Harwardt, W. Marquardt, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5510.

<sup>51</sup> (a) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3729; (b) W. Wang, B. Xu, G. B. Hammond, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1640; (c) J. Jeong, D. Ray, C. Ho Oh, *Synlett*, **2012**, *23*, 897.

y a 30 °C, obtuvimos nuevamente la formación de una mezcla de reacción que contenía los productos **15** y **16** (entrada 4, Tabla 2.2). No obstante, observamos que, si aumentábamos la temperatura de reacción de 30 °C hasta 50 °C, obteníamos únicamente y de forma selectiva el ácido levulínico (**16**) en tan sólo 45 minutos de reacción, sin necesidad de atmósfera inerte y utilizando agua como medio de reacción (entrada 5, Tabla 2.2).<sup>52</sup> Finalmente, podemos señalar que: *i*) la eficiencia y la selectividad de la reacción disminuye drásticamente cuando empleamos un complejo de oro(I) como catalizador ([AuCl(SMe<sub>2</sub>)] (**18**); entrada 6, Tabla 2.2); y *ii*) la reacción catalítica no tiene lugar en ausencia de catalizador de oro (entrada 7, Tabla 2.2) como era de esperar.

Tabla 2.2: Optimización de la cicloisomerización y posterior hidrólisis del ácido 4-pentinoico (**14**) catalizada por complejos de paladio y oro en agua.<sup>a</sup>



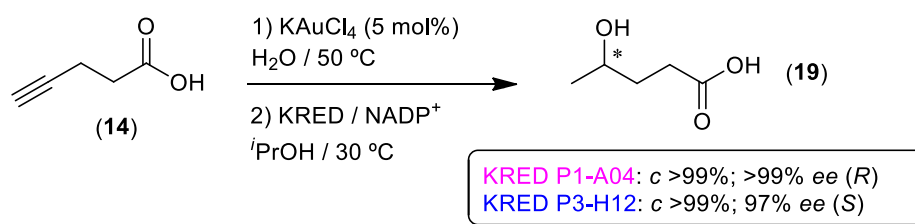
Entrada	Catalizador	[M] (mol%)	T (°C)	Tiempo	Ratio de producto (%) <sup>b</sup>		
					<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
1	<b>5</b>	5	30	1 h	1	99	-
2	<b>7</b>	5	30	3 h	-	75	25
3	<b>8</b>	5	30	7 h	-	80	20
4	<b>17</b>	5	30	1 h	-	65	35
5	<b>17</b>	5	50	45 min	-	1	99
6	<b>18</b>	5	50	45 min	9	20	71
7	-	-	50	1 h	99	1	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ácido 4-pentinoico (**14**, 0.5 mmol), [Pd] o [Au] (5 mol%) en 0.5 mL de agua, a 30-50 °C y sin atmósfera protectora. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG.

<sup>52</sup> La posibilidad de que esta reacción este mediada por la formación de trazas ácidas obtenidas al disolver KAuCl<sub>4</sub> en agua queda descartada, ya que observamos la misma actividad catalítica cuando añadimos una base (2,6-lutidina, 5 mol%) al medio de reacción.

### 2.2.5. Conversión quimioenzimática *one-pot* del ácido 4-pentinoico (**14**) para la obtención del ácido $\gamma$ -hidroxivalérico enantiopuro en medio acuoso.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la cicloisomerización/hidrólisis del sustrato modelo **14** en medio acuoso, decidimos centrar nuestros esfuerzos en conseguir un nuevo proceso *one-pot* en el que una vez obtenido el ácido levulínico (**16**), éste pudiese ser posteriormente reducido enantioselectivamente (sin ningún paso de aislamiento o purificación) por una cetoreductasa (KRED), empleando el mismo medio de reacción que proviene de la reacción catalizada por la sal metálica de oro(III). En este punto, observamos que el catalizador  $\text{KAuCl}_4$  (**17**) ejerce una inhibición parcial de la actividad del enzima, haciendo que la bio-reducción se lleve a cabo de forma incompleta (consiguiendo únicamente una conversión del 50%). Afortunadamente, este problema de inactivación metal/enzima pudo ser solventado al añadir un 5% v/v de DMSO, permitiendo de esta forma que la síntesis quimioenzimática del ácido  $\gamma$ -hidroxivalérico enantiopuro ( $\gamma$ -HVA, **19**) sea cuantitativa en un proceso *one-pot* en medio acuoso tras 24 h de reacción (ver Esquema 2.12).<sup>53,54</sup> Ambos enantiómeros fueron obtenidos con *ee* excelentes (>97%) simplemente eligiendo el biocatalizador adecuado.<sup>55</sup>



Esquema 2.12: Conversión quimioenzimática *one-pot* del ácido 4-pentinoico (**14**) en ácido  $\gamma$ -hidroxivalérico enantiopuro (**19**) en medio acuoso a través de la combinación de catálisis metálica y bioenzimática.

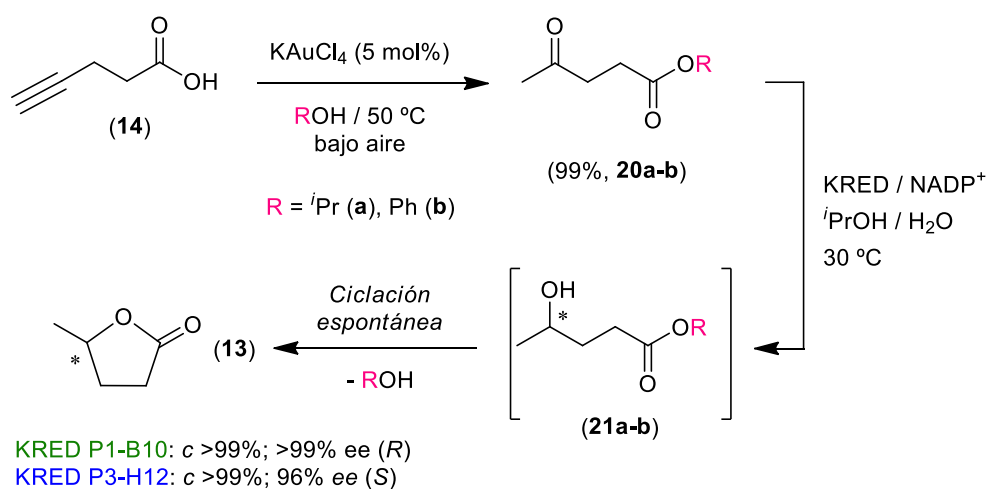
<sup>53</sup> Proponemos que el DMSO actúa como ligando, dando lugar a la formación *in situ* del complejo de oro(III) solvatado  $[\text{AuCl}_2(\text{DMSO})_2]\text{Cl}$ , que previene la inhibición, por parte de la sal metálica  $\text{KAuCl}_4$ , sobre el enzima: M. Milovanović, A. Djeković, V. Volarević, B. Petrović, N. Arsenijević, Z. D. Bugarčić, *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, *104*, 944. Sin embargo, otros disolventes coordinantes ( $\text{CH}_3\text{CN}$  o THF) no son capaces de prevenir este efecto inhibitorio.

<sup>54</sup> Los problemas de incompatibilidad usualmente asociados a la combinación de catálisis metálica y biocatálisis pueden solventarse empleando una compartimentalización de los catalizadores. Algunos ejemplos que emplean este método son: (a) M. Heidlindemann, G. Rulli, A. Berkessel, W. Hummel, H. Gröger, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 1099; (b) J. M. Sperl, J. M. Carsten, J.-K. Gurtel, P. Lommes, V. Sieber, *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 6329.

<sup>55</sup> Se puede consultar el estudio paramétrico de la actividad catalítica de todo el panel de enzimas en la reducción del ácido levulínico (**16**) en la Tabla 2.5 que se adjunta en el 2.5 Anexo.

### 2.2.6. Conversión quimioenzimática del ácido 4-pentinoico (**14**) en $\gamma$ -valerolactona enantiopura (**13**) a través de la combinación de un proceso formal de hidroxialcoxilación catalizado por $\text{KAuCl}_4$ (**17**) con la posterior bio-reducción promovida por ceto-reductasas (KREDs).

Una vez que hemos sido capaces de promover el proceso de cicloisomerización/hidrólisis (formalmente hidratación) del ácido 4-pentinoico (**14**) utilizando agua como disolvente y nucleófilo capaz de lograr la apertura de la enol-lactona de cinco miembros **15**, decidimos dar un paso más en esta vía de síntesis de cetonas proquirales utilizando otros posibles disolventes nucleófilos. En teoría, una reacción similar sería la hidroxialcoxilación formal intermolecular de alquinos, que además suele suponer un mayor reto sintético debido a la posible formación de regiosómeros.<sup>47b</sup> Así, diseñamos una estrategia sintética para convertir, en un solo paso de reacción, el ácido 4-pentinoico inicial (**14**) en el correspondiente levulinato deseado simplemente empleando un alcohol como disolvente y nucleófilo (ver Esquema 2.13). Además, teniendo en cuenta que el 2-propanol ( $i$ PrOH) es el donador de hidrógeno que se suele emplear para el reciclaje del cofactor  $\text{NADP}^+$  durante los procesos de bio-reducción, optamos por usarlo como disolvente. En este sentido, y al emplear  $\text{KAuCl}_4$  como catalizador (5 mol%) para la hidroxialcoxilación formal intermolecular de **14**,<sup>51</sup> observamos la conversión del ácido 4-pentinoico (**14**) en el correspondiente isopropil levulinato (**20a**) de forma cuantitativa (99%), a 50 °C y sin necesidad de emplear atmósfera protectora (ver Esquema 2.13). Es importante remarcar que bajo estas condiciones, no se observa la formación del producto hidratado (ácido levulínico). Finalmente, queremos resaltar que este sistema catalítico tolera tanto alcoholes alifáticos ( $i$ PrOH) como aromáticos (fenol, PhOH), obteniéndose en este último caso el correspondiente levulinato aromático (**20a**) con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.13).



Esquema 2.13: Conversión quimioenzimática one-pot del ácido 4-pentinoico (**14**) en  $\gamma$ -valerolactona enantiopura (**13**) a través de la combinación de procesos de hidroxialcoxilación/bio-reducción.

Teniendo en cuenta que la bioreducción empleando KRED de los  $\gamma$ -cetoésteres proquirales (levulinatos **20a-b**) puede dar lugar a la  $\gamma$ -valerolactona enantiopura (GVL, **13**) a través de la ciclación espontánea del intermedio  $\gamma$ -hidroxiéster quiral formado (**21a-b**; ver Esquema 2.13),<sup>44</sup> decidimos explorar la bioreducción directa de los levulinatos anteriormente obtenidos **20a-b**, añadiendo KREDs al medio de reacción proveniente de la hidroxialquilación formal catalizada por la sal de oro(III) KAuCl<sub>4</sub> (**17**), previa dilución de la concentración de sustrato a 250 mM. En este caso, observamos que la reacción tiene lugar de forma completa en todos los casos después de 8 horas, dando lugar a ambos enantiómeros de la GVL (**13**) con excelente enantioselectividad (*ee* >99 %).<sup>56</sup> Es por tanto importante remarcar que hemos conseguido optimizar una secuencia de reacciones metal-/biocatalizadas capaces de originar como producto final la GVL enantiopura (**13**) utilizando el ácido 4-pentinoico (**14**) como sustrato de partida, permitiendo de esta forma acortar nuestro proceso sintético previo que requería del empleo de los pentinoles **9a-b** como precursores, en una reacción secuencial en tres pasos metal/bio/organo-bio, ver (Esquema 2.11).

### 2.2.7. Conversión quimioenzimática *one-pot* de la *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**) en la $\gamma$ -hidroxiamida enantiopura **24a** a través de la combinación de catálisis metálica y biocatálisis en agua.

Finalmente, y tratando de conocer los límites de nuestra metodología *one-pot* cicloisomerización/solvólisis/bioreducción, dirigimos nuestra atención hacia la cicloisomerización de alquinil amidas (catalizada por metales de transición), a través de la adición de un enlace N-H al triple enlace carbono-carbono para obtener las correspondientes lactamas alquilidenicas (ver Esquema 2.14).<sup>57</sup> En teoría, esta reacción nos permitiría obtener las  $\gamma$ -cetoamidas a través de un proceso de hidrólisis de la lactama de cinco miembros que se forma como intermedio.<sup>58</sup> Así, comenzamos nuestro estudio utilizando la combinación cicloisomerización/hidrólisis de *N*-tosil-pent-1-in-amida (**22**) como reacción modelo, bajo las condiciones previamente descritas para el ácido 4-pentinoico (**14**) en medio acuoso (5 mol% KAuCl<sub>4</sub>, 50 °C; ver Esquema 2.13). Como sospechábamos, necesitamos aumentar el tiempo de reacción hasta 5 horas para conseguir una conversión total de la alquinil amida **22** en la correspondiente 4-oxo-*N*-tosilpentanamida (**23a**). En este sentido, nos gustaría puntualizar que, como ya se ha comentado en la *Introducción* del *Capítulo 1B* de esta *Memoria*, la cicloisomerización de alquinil amidas es más compleja que la de sus ácidos carboxílicos análogos y normalmente necesita de

---

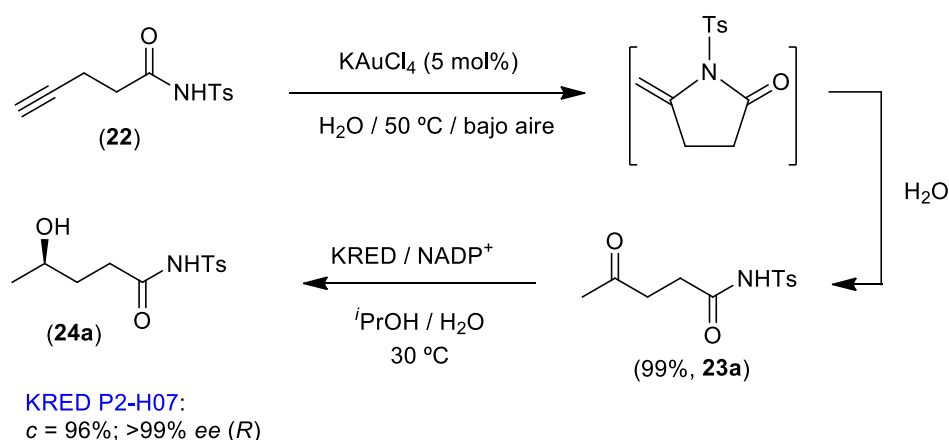
<sup>56</sup> La parametrización de la actividad catalíticas del muestrario de enzimas empleadas en la bioreducción de los levulinatos **20a-b** puede verse en las Tabla 2.6 y 2.7 del 2.5 *Anexo*.

<sup>57</sup> Un estudio reciente que recoge las hidroamidaciones de alquinos catalizadas por metales puede verse en: L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 2596. Para más información sobre la cicloisomerización de alquinil amidas catalizada por metales de transición ver *Capítulo 1B* de esta *Memoria*.

<sup>58</sup> La hidrólisis de lactamas es un fenómeno bien conocido: R. A. Cox, *Can. J. Chem.*, **1998**, *76*, 649.



condiciones de reacción más drásticas, que suelen implicar el aumento del tiempo de reacción o de la temperatura del proceso.<sup>59</sup>



Esquema 2.14: Conversión quimioenzimática one-pot de la *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**) en la  $\gamma$ -hidroxiamida enantiopura **24a** a través de la catálisis metálica y biocatálisis orgánica empleando agua como disolvente.

Como demostramos anteriormente con los pentinoles **9a-b** (Esquema 2.11) y con el ácido 4-pentinoico (**14**, Esquemas 2.12 y 2.13), el crudo de la mezcla de reacción de la cicloisomerización/hidratación de la *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**) puede ser usado directamente (sin ningún paso previo de purificación o aislamiento) para promover la bioreducción de la 4-oxo-*N*-tosilpentanamida (**23a**) intermedia utilizando KREDs como biocatalizadores. Después de un estudio exhaustivo de diversas KREDs (Tabla 2.8, ver 2.5 Anexo), concluimos que la KRED P2-H07 era el único biocatalizador efectivo en esta reacción, dando excelentes conversiones (96%) y estereoselectividades (>99% ee) en el proceso *one-pot* para la obtención de la  $\gamma$ -hidroxiamida **23a**.<sup>60</sup>

### 2.2.8. Estudio de la cicloisomerización/aminólisis intermolecular del ácido 4-pentinoico (**14**) con aminas secundarias aromáticas en ausencia de disolvente.

Tras los resultados obtenidos en la bioreducción de la cetoamida **23a** y teniendo en cuenta: (i) las excelentes actividades mostradas por las KREDs con los compuestos **11**, **16** y **20a-b**; y (ii) la semejanza estructural de estos productos con el compuesto **23a**, proponemos que un grupo

<sup>59</sup> Algunos ejemplos de reacciones de cicloisomerización de alquínil amidas: (a) M. W. Khan, N. G. Kundu, *Synlett*, **1997**, 12, 1435; (b) H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis*, **1999**, 1145; (c) N. T. Patil, Z. Huo, G. B. Bajracharya, Y. Yamamoto, *Org. Chem.*, **2006**, 71, 3612; (d) A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saá, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1933; (e) N. Á. Espinosa-Jalapa, D. Ke, N. Nebra, L. Le Goanvic, S. Mallet-Ladeira, J. Monot, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *ACS Catal.*, **2014**, 4, 3605; (f) K. Belger, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 8556; (g) D. Ke, N. Á. Espinosa, S. Mallet-Ladeira, J. Monot, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 2324.

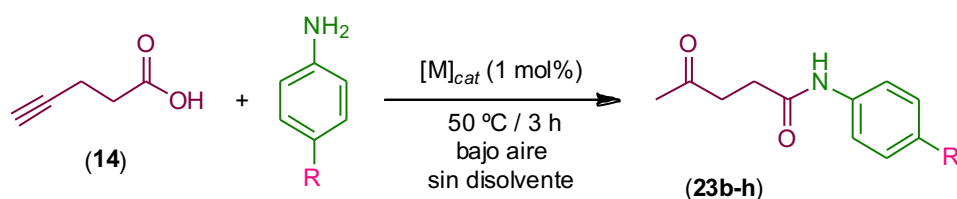
<sup>60</sup> El resto de KREDs empleadas daban lugar a conversiones bajas y ee moderados (40%) de la  $\gamma$ -hidroxiamida **23a** (ver Tabla 2.8 en 2.5 Anexo)

voluminoso como el tosilo excede los requerimientos estéricos para este tipo de biocatalizadores. Para resolver este problema y teniendo como referente los distintos estudios publicados sobre procesos de ciclación en cascada que involucran ácidos  $\gamma$ -alquinoicos y aminas<sup>61</sup> (vía cicloisomerización de ácidos alquinoicos y posterior aminólisis de la enol-lactona correspondiente), decidimos explorar esta metodología para la síntesis de las correspondientes  $\gamma$ -cetoamidas **23b-h** (ver Tabla 2.3). En primer lugar, tomamos como modelo la reacción intermolecular del ácido 4-pentinoico (**14**) y la anilina, trabajando esta vez sin disolvente, (*neat conditions*) para evitar el proceso competitivo de hidrólisis y sin atmósfera protectora. Así, la mezcla de reacción formada por estos dos componentes en presencia de la sal de oro(III) KAuCl<sub>4</sub> (**17**) como catalizador (1 mol%), se calienta a 50 °C (entrada 1, Tabla 2.3) para generar la 4-oxo-*N*-fenilpentanamida (**23b**) cuantitativamente (99%) después de 3 horas de reacción. En este punto es importante destacar que la naturaleza del catalizador empleado resulta crucial en esta reacción, ya que si utilizamos como catalizador PdCl<sub>2</sub> las conversiones disminuyen (comparar los valores obtenidos en las entradas pares e impares de la Tabla 2.3). Al mismo tiempo, esta metodología ofrece una gran versatilidad en cuanto a sustratos tolerados, mostrando conversiones cuantitativas con otras aminas secundarias aromáticas que contienen tanto grupos electrón-dadores (Me, entradas 3 y 4; MeO, entradas 5 y 6) como electrón-atractores (F, entradas 7 y 8; Cl, entradas 9 y 10; Br, entradas 11 y 12; I, entradas 13 y 14).

---

<sup>61</sup> (a) T. Yang, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12070; (b) E. Feng, Y. Zhou, L. Zhang, H. Sun, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3274; (c) E. Feng, Y. Zhou, F. Zhao, X. Chen, L. Zhang, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1888; (d) X. Ji, Y. Zhou, J. Wang, L. Zhao, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4312.

Tabla 2.3: Optimización del proceso one-pot cicloisomerización/aminólisis del ácido 4-pentinoico (**14**) con aminas secundarias aromáticas catalizado por compuestos de oro o paladio en ausencia de disolvente.<sup>a</sup>



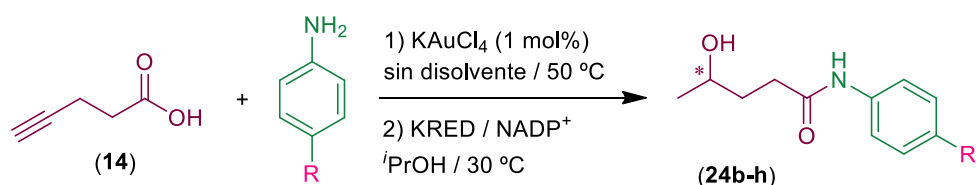
Entrada	Catalizador	R-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	Producto	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	KAuCl <sub>4</sub>	H	<b>23b</b>	99
2	PdCl <sub>2</sub>	H	<b>23b</b>	90
3	KAuCl <sub>4</sub>	Me	<b>23c</b>	99
4	PdCl <sub>2</sub>	Me	<b>23c</b>	75
5	KAuCl <sub>4</sub>	MeO	<b>23d</b>	99
6	PdCl <sub>2</sub>	MeO	<b>23d</b>	90
7	KAuCl <sub>4</sub>	F	<b>23e</b>	99
8	PdCl <sub>2</sub>	F	<b>23e</b>	85
9	KAuCl <sub>4</sub>	Cl	<b>23f</b>	99
10	PdCl <sub>2</sub>	Cl	<b>23f</b>	90
11	KAuCl <sub>4</sub>	Br	<b>23g</b>	99
12	PdCl <sub>2</sub>	Br	<b>23g</b>	83
13	KAuCl <sub>4</sub>	I	<b>23h</b>	99
14	PdCl <sub>2</sub>	I	<b>23h</b>	87

<sup>a</sup> Condiciones generales de reacción: reacciones llevadas a cabo a 50 °C, empleando 0.5 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**), 0.5 mmol de la amina aromática correspondiente (R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>), y 1 mol% de [Pd] o [Au]. <sup>b</sup> Conversiones determinadas por CG.

Habiendo identificado al KAuCl<sub>4</sub> (**17**) como el catalizador idóneo para la conversión del ácido 4-pentinoico (**14**) en las correspondientes  $\gamma$ -cetoamidas **23b-h** (con conversiones cuantitativas en 3 horas de reacción), continuamos nuestro estudio para el diseño de la anhelada reacción *one-pot* que nos permitiera obtener las  $\gamma$ -hidroxiamidas enantiopuras **24b-h** (ver Esquema 2.15). Además, este estudio corroboraría nuestra hipótesis anterior sobre los grupos voluminosos que, como el tosilo, exceden los requisitos estéricos de nuestros biocatalizadores. Así, una vez completada la reacción de cicloisomerización/aminólisis (seguimiento de la reacción por CG), el crudo de reacción se diluye hasta una concentración 250 mM con el buffer acuoso necesario para la bio-reducción (contiene *i*PrOH, DMSO y NADP<sup>+</sup>). Posteriormente, se añade la correspondiente cetoreductasa (KRED) y el crudo de reacción obtenido se deja agitando a 30 °C durante 24 horas. Como podemos observar en el Esquema 2.15,<sup>62</sup> la mayoría de las KREDs son activas y ofrecen conversiones completas cuando empleamos  $\gamma$ -

<sup>62</sup> El estudio paramétrico de las diversas KREDs empleadas en estas reacciones se puede consultar en la información suplementaria de la referencia 14.

cetoamidas que contienen sustituyentes tanto con grupos electrón-dadores como electrón-atradores en el anillo aromático. Si examinamos las enantioselectividades logradas, los resultados obtenidos dependen más del biocatalizador empleado que del propio sustrato utilizado. No obstante, se pudieron identificar diversas KREDs (P1-A04 y P1-B02 para los enantiómeros *R*; P3-B03 para los enantiómeros *S*) que proporcionan valores de *ee* excelentes (con un rango de 99 - >99%) para ambos enantiómeros de las  $\gamma$ -hidroamidas **24b-h**.



**R** = H (**23b**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = H (**23b**): KRED P3-B03; *c* >99%; >99%*ee* (*S*)  
**R** = Me (**23c**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = Me (**23c**): KRED P3-B03; *c* >99%; 99% *ee* (*S*)  
**R** = MeO (**23d**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = MeO (**23d**): KRED P3-B03; *c* >99%; >99% *ee* (*S*)  
**R** = F (**23e**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)

**R** = F (**23e**): KRED P3-B03; *c* >99%; >99%*ee* (*S*)  
**R** = Cl (**23f**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = Cl (**23f**): KRED P3-B03; *c* >99%; >99%*ee* (*S*)  
**R** = Br (**23g**): KRED P1-A04; *c* >99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = Br (**23g**): KRED P3-B03; *c* >99%; 99% *ee* (*S*)  
**R** = I (**23h**): KRED P1-B02; *c* 99%; >99%*ee* (*R*)  
**R** = I (**23h**): KRED P3-B03; *c* >99%; >99% *ee* (*S*)

Esquema 2.15: Conversión quimioenzimática one-pot del ácido 4-pentinoico (**14**) en las  $\gamma$ -hidroxiamidas enantiopuras **24b-h** en medio acuoso.

### 2.3. CONCLUSIONES

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

- ◆ Se ha diseñado un protocolo eficiente, estereoselectivo y funcional para la síntesis *one-pot* de una amplia variedad de moléculas enantiopuras: *i*) dioles; *ii*) lactonas; y *iii*) compuestos  $\gamma$ -hidroxi-carbonilo (como  $\gamma$ -hidroxiácidos,  $\gamma$ -hidroxiésteres o  $\gamma$ -hidroxiamidas).
- ◆ Este nuevo protocolo se ha diseñado gracias a la combinación de: *i*) la cicloisomerización de alquinoles, ácidos  $\gamma$ -alquinoicos o alquínil amidas catalizadas por metales de transición; *ii*) la posterior hidrólisis, hidroxialcoxilación o aminólisis de los heterociclos de cinco miembros formados como intermedios; y *iii*) la bio-reducción enantioselectiva de los correspondientes compuestos carbonílicos proquirales, demostrando la versatilidad de este procedimiento secuencial quimioenzimático *one-pot*. Además, en todos los casos, los compuestos finales han podido ser aislados con altos rendimientos y con excelentes excesos enantioméricos.
- ◆ Este protocolo emplea una metodología quimioenzimática *one-pot*, en la cual el medio de reacción acuoso proveniente de la reacción catalizada por el metal se usa directamente (sin ningún tipo de purificación/aislamiento) en el siguiente paso de bio-reducción enantioselectiva, ofreciendo por tanto una simplificación muy importante de las operaciones prácticas necesarias para obtener los productos enantiopuros deseados, en comparación con las reacciones clásicas en varios pasos.

Finalmente, cabe mencionar que los resultados obtenidos en este *Capítulo 2* han sido objeto de una publicación.<sup>14</sup>

## 2.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en este *Capítulo 2* se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón, 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, 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 argón, utilizando hidruro cálcico (diclorometano), sodio (THF; se utiliza benzofenona como indicador) y magnesio (metanol) como agentes deshidratantes. En el caso del *n*-hexano y el éter dietílico, 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 complejos *trans*-[PdCl<sub>2</sub>{μ<sup>2</sup>-*N,S*-(PTA)=NP(=S)(OR)<sub>2</sub>}]<sub>2</sub> (R= Et (**5**); R = Ph (**6**)),<sup>38c</sup> [AuCl(SMe<sub>2</sub>)] (**18**),<sup>63</sup> y *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**)<sup>59e</sup> que han sido preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía. El kit comercial Codex® KRED ha sido adquirido a Codexis. La enzima Lacasa de *Trametes versicolor* así como el radical TEMPO han sido adquiridos a Aldrich.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a 25 °C, con un espectrómetro "BRUKER AV-300", operando a 300.1 MHz (<sup>1</sup>H) y 75.4 MHz (<sup>13</sup>C) usando SiMe<sub>4</sub> como estándar. La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la secuencia detallada a continuación: sa = señal ancha, d = doblete, t = triplete, dt= doble triplete, q = cuatriplete y m = multiplete.

El seguimiento de las reacciones catalíticas descritas en el *Capítulo 2* se ha llevado a cabo mediante la técnica de cromatografía de Gases (CG), utilizando un aparato Hewlett Packard HP6890 equipado con un detector de ionización de llama (FID). Se ha utilizado helio como gas portador trabajando a un flujo constante de 4 mL/min empleando una columna capilar Supelco Gamma Dex™. Los análisis de los compuestos enantiopuros se han llevado a cabo mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), utilizando un aparato Hewlett Packard 1100 LC equipado con una columna de fase reversa Zorbax Eclipse XDB-C18 empleando MeCN y 0.1% de ácido trifluoroacético en agua como fases. Para medir las rotaciones ópticas se ha utilizado un polarímetro Perkin-Elmer 241.

---

<sup>63</sup> M.-C. Brandys, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 4601.

### 2.4.1. Procedimiento general para la reacción de cicloisomerización/hidrólisis del 4-pentin-1-ol (9a) o 3-pentin-1-ol (9b) catalizada por compuestos de metales de transición: síntesis y caracterización de la 5-hidroxi-2-pentanona (11).

En un tubo sellado se introducen 1 mmol del alquínol correspondiente (**9a**: 93  $\mu$ L; **9b**: 92  $\mu$ L), 2.5 mol% del catalizador de Pd(II) **5** (5 mol% Pd) y 1 mL de agua. La reacción se deja agitando a 30 °C durante el tiempo indicado en cada caso (9-17 h) sin necesidad de atmósfera protectora. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectándolas en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez completada la reacción, se extrae el producto con dietiléter (3 x 5 mL) y se unen las fases orgánicas obtenidas. La disolución resultante se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en rotavapor. El producto final **11** se analiza mediante RMN de <sup>1</sup>H.

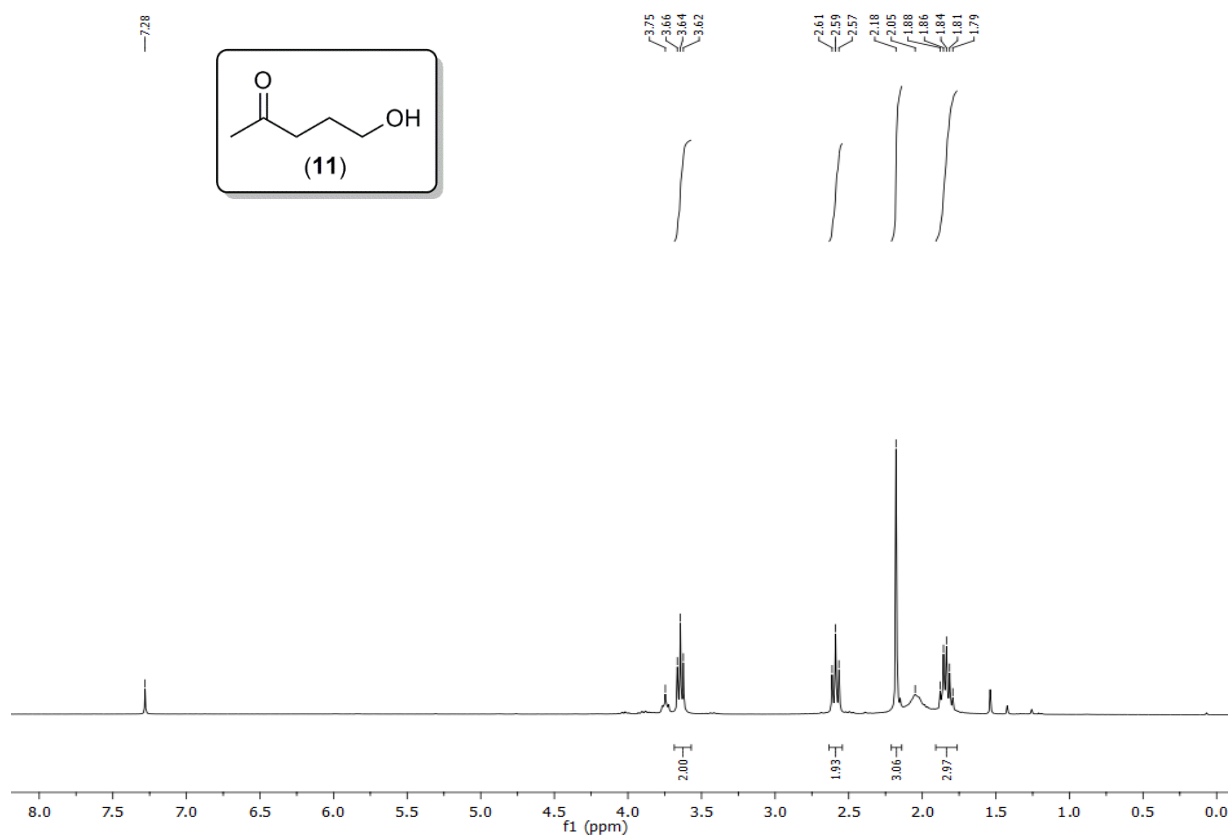


Figura 2.3: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **11**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.79-2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.57-2.61 (t, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H) ppm.

### 2.4.2. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* y caracterización del (*R*)-1,4-pentanodiol (**12**).

En un tubo sellado se añaden 0.25 mmol del 4-pentin-1-ol (**9a**, 23  $\mu$ L), 2.5 mol% del catalizador **5** (5 mol% Pd) y 250  $\mu$ L de agua. La reacción se deja agitando a 30  $^{\circ}$ C durante 9 horas bajo aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez completada la reacción se diluye 4 veces (concentración del sustrato = 250 mM) con un buffer de fosfato potásico 125 mM de pH 7.0 (1.25 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>), isopropanol (175  $\mu$ L) y la KRED-P2-B02 (21 mg, 100% w/w). A continuación, se deja agitando la reacción a 30  $^{\circ}$ C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 500  $\mu$ L), se separan las fases orgánicas por centrifugación (90 s, 13000 rpm), se combinan y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tanto las conversiones como los excesos enantioméricos del diol **12** se midieron mediante CG utilizando una columna quiral tras la derivación con anhídrido acético para la obtención del diacetato correspondiente. Posteriormente, se añaden 5 mL de salmuera y se extrae el producto con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en rotavapor. Siguiendo este protocolo, se obtiene el compuesto (*R*)-**12** puro con un rendimiento del 90% y un *ee* >99%. De forma alternativa, el (*R*)-1,4-pentanodiol (**12**) también se puede obtener partiendo del 3-pentin-1-ol (**9b**) siguiendo el procedimiento experimental anteriormente descrito. El producto final **12** se analizó mediante RMN de <sup>1</sup>H.

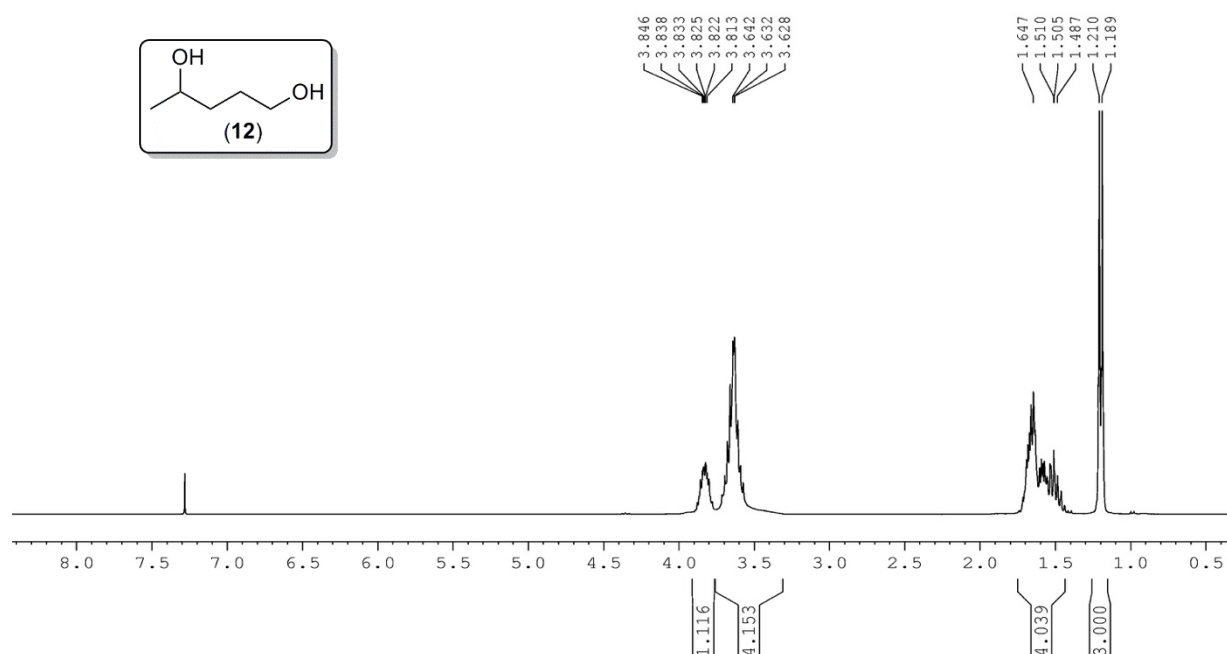


Figura 2.4: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **12**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.20 (sa, 3H), 1.57 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.82 (sa, 1H, OH) ppm.



### 2.4.3. Procedimiento general *one-pot* para la conversión del 4-pentin-1-ol (9a) o 3-pentin-1-ol (9b) en (*R*)- $\gamma$ -valerolactona (GVL, **13**).

En este caso, seguimos un procedimiento idéntico al descrito en el punto 2.4.2, partiendo del alquínol para obtener como producto el (*R*)-1,4-pentanodiol (**12**) (escala 0.25 mmol). Una vez que la bioreducción se ha completado (empleando la cetoreductasa KRED-P2-B02), el crudo de reacción se centrifuga y el líquido sobrenadante se diluye con 2 mL de buffer de citrato 50 mM pH 5.5 (concentración del sustrato = 65 mM). Finalmente, añadimos TEMPO (10 mg, 0.06 mmol) y la lacasa de *Trametes versicolor* (10 mg; 10 U/mg) y agitamos vigorosamente en un vial al aire, a temperatura ambiente durante una noche (de forma alternativa podemos borbotear oxígeno en la disolución para minimizar el tiempo de reacción). Una vez completada la reacción (seguimiento por TLC), el crudo se extrae con diclorometano (2 x 5 mL), se combinan las fases orgánicas que se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora con cuidado ya que el compuesto final es bastante volátil. Siguiendo este procedimiento experimental, obtenemos el compuesto (*R*)-**13** con un 80% de rendimiento y >99% *ee* sin necesidad de purificación. El producto final **13** se analiza mediante RMN de <sup>1</sup>H.

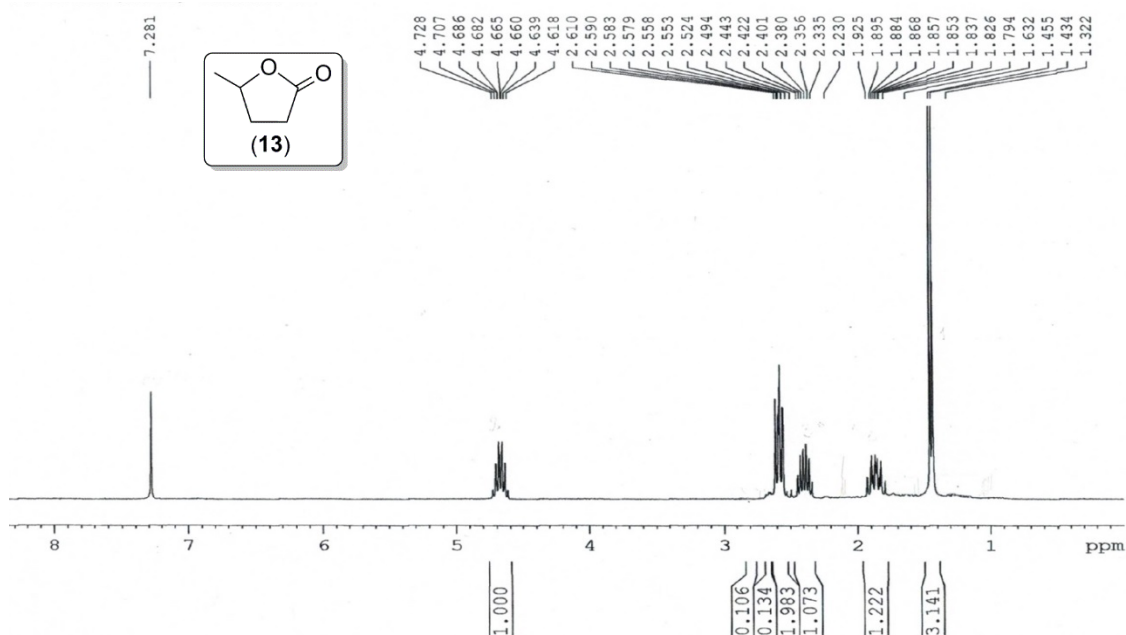


Figura 2.5: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **13**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.43 (sa, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 4.67 (m, 1H) ppm.

#### 2.4.4. Procedimiento general para la cicloisomerización/hidrólisis del ácido 4-pentinoico (**14**) catalizada por metales de transición: síntesis y caracterización del ácido levulínico (**16**).

En un tubo sellado se añaden 0.5 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 50 mg) y 5 mol% del catalizador KAuCl<sub>4</sub> (**17**, 10 mg) en 500  $\mu$ L de agua. La reacción se deja agitando a 50 °C durante 45 minutos al aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez completada la reacción se extrae con dietiléter (3 x 5 mL), se juntan las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en el rotavapor. El compuesto **16** se obtiene con rendimiento del 95%. El producto final **16** se analiza mediante RMN de <sup>1</sup>H.

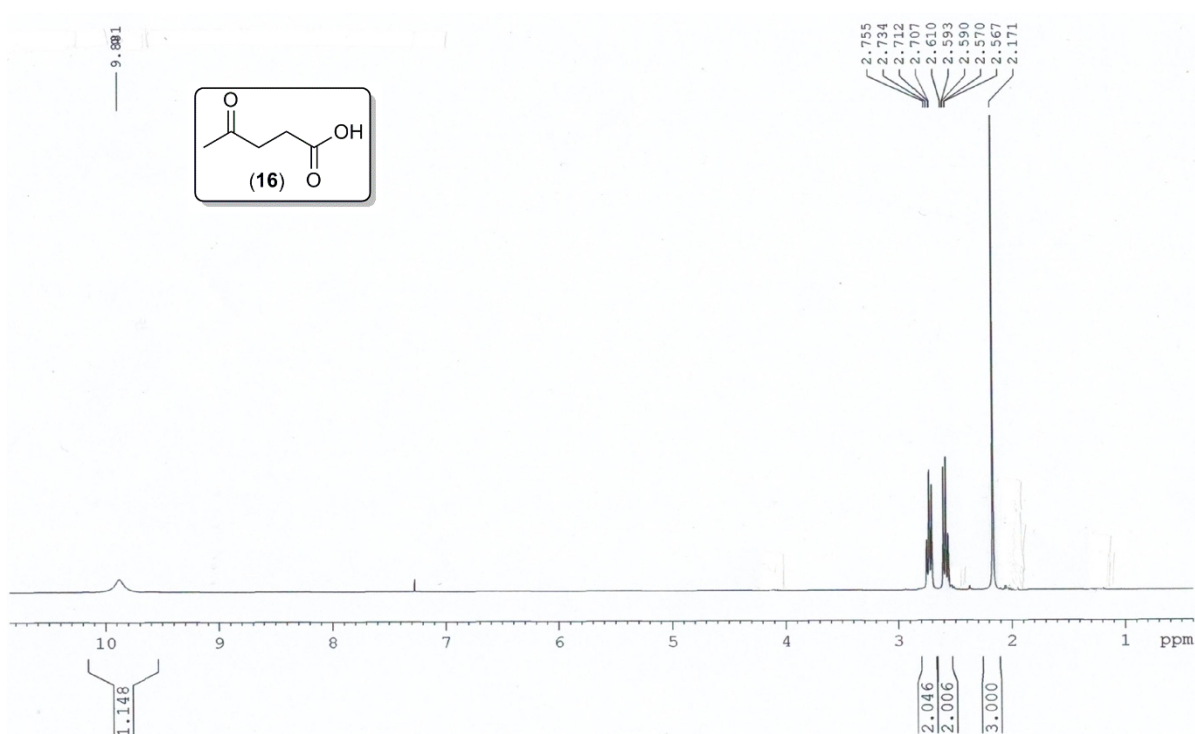


Figura 2.6: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **16**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2.17 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 9.81 (sa, 1H, OH) ppm.

#### 2.4.5. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* y caracterización del ácido (*R*)- $\gamma$ -hidroxivalérico (**19**).

En un tubo sellado añadimos 0.25 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 25 mg), 5 mol% del catalizador KAuCl<sub>4</sub> (**17**, 5 mg) y 250  $\mu$ L de agua. Se deja agitando la reacción durante 45 minutos a 50 °C bajo aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez completada la reacción, ésta se diluye cuatro veces (concentración de sustrato = 250 mM) con un buffer de fosfato potásico pH 7.0

(1.25 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>), isopropanol (175 μL) y DMSO (75 μL). Después de 15 minutos de incubación, se añade la KRED-P1-A04 (21 mg, 100% w/w) y se agita a 250 rpm y a 30 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se extrae el crudo con acetato de etilo (2 x 500 μL), se separan las fases por centrifugación (90 s, 13000 rpm), se combinan, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en rotavapor. La conversión de la biotransformación se determina por CG mientras que el exceso enantiomérico del ácido (*R*)- $\gamma$ -hidroxivalérico (**19**) se mide por CG empleando una columna quiral tras la derivatización en  $\gamma$ -valerolactona (**13**). El producto final **19** se analiza mediante RMN de <sup>1</sup>H.

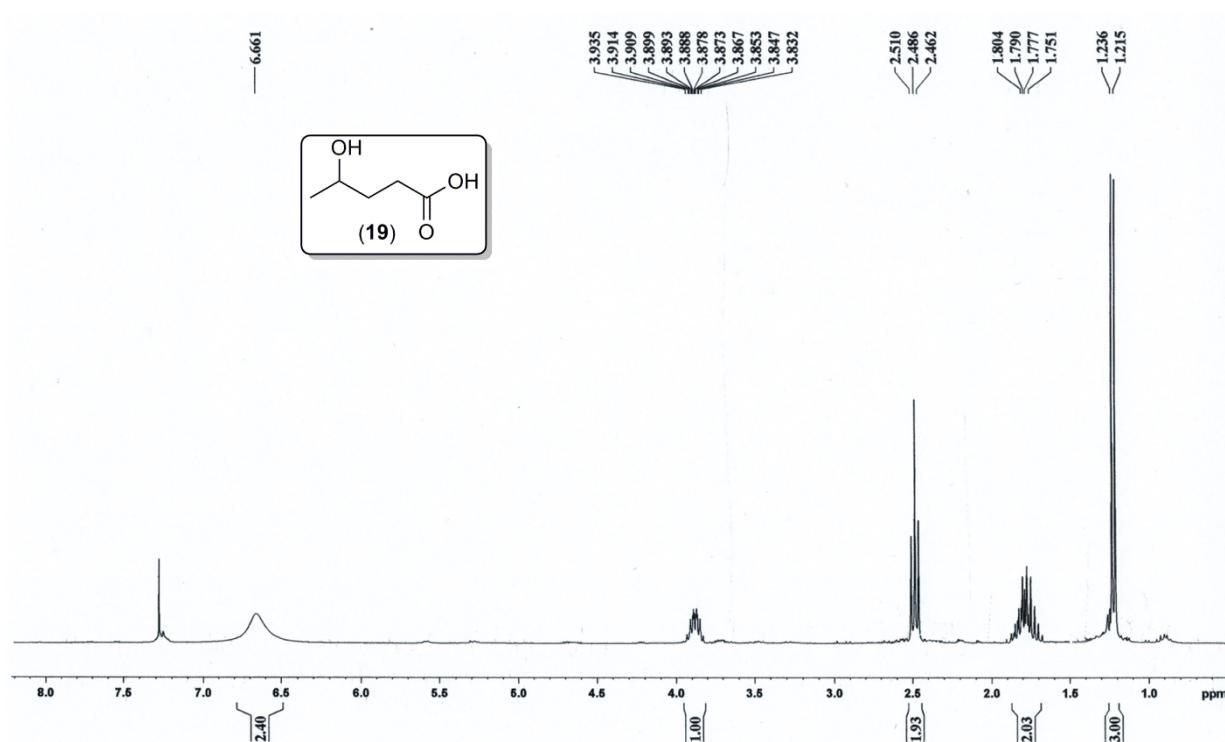
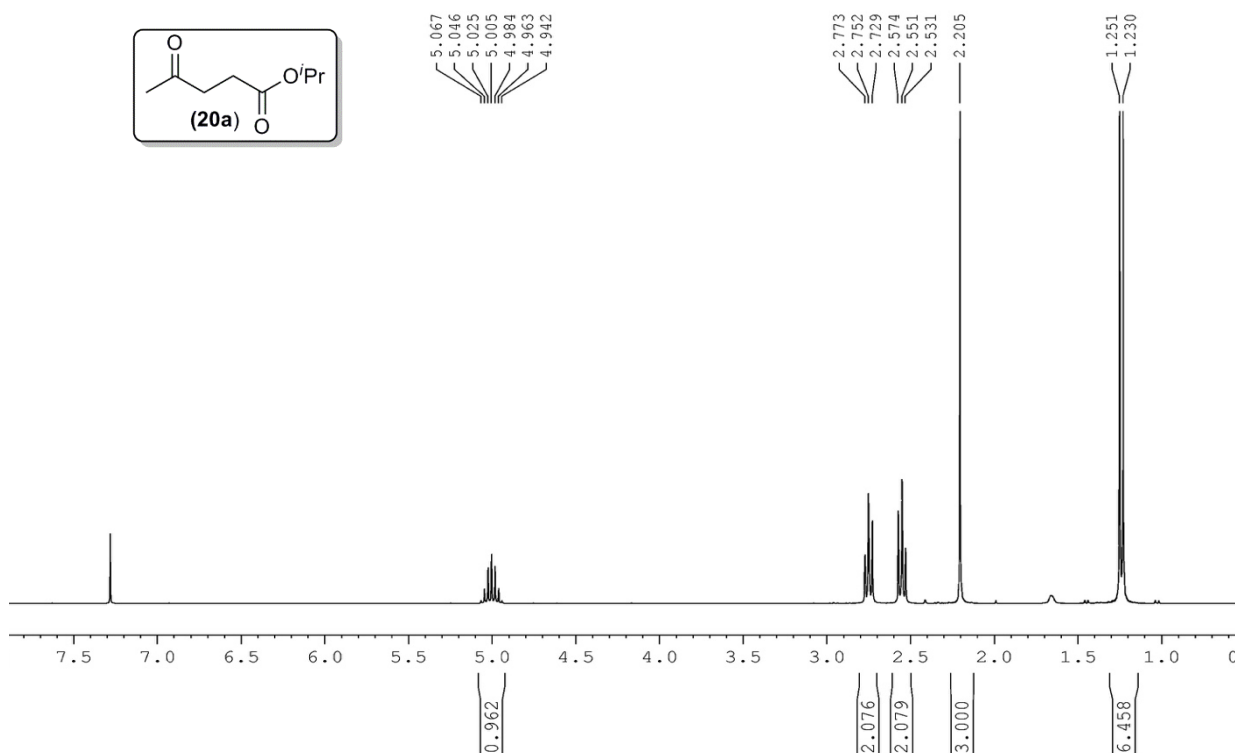


Figura 2.7: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **19**.

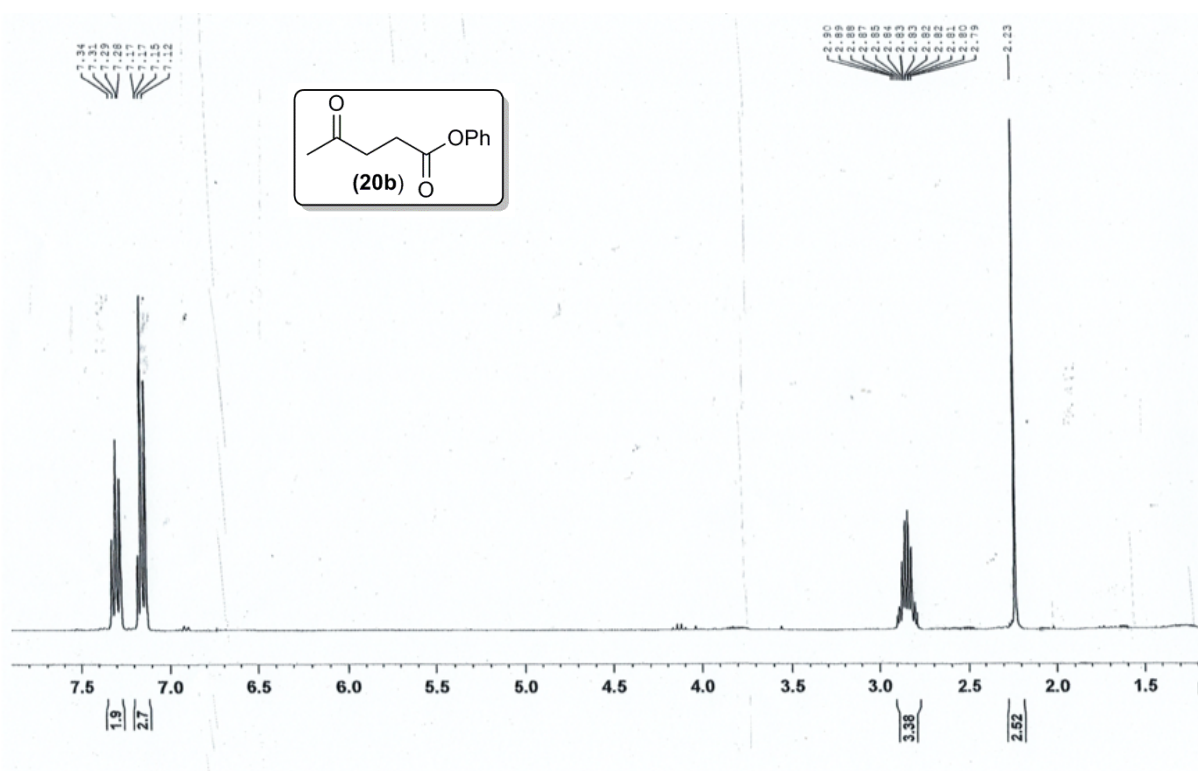
Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.22 (d, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.88 (m, 1H), 6.66 (sa, 1H, OH) ppm.

#### 2.4.6. Procedimiento general para la síntesis y caracterización del isopropil levulinato (**20a**).

En un tubo sellado se añaden 0.5 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 50 mg), 5 mol% del catalizador KAuCl<sub>4</sub> (**17**, 10 mg) y 500 μL de <sup>i</sup>PrOH. La reacción se deja agitando a 50 °C durante 11 h al aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez finalizada la reacción, extraemos el crudo con dietiléter (3 x 5 mL), juntamos las fases orgánicas, las secamos con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en el rotavapor. El compuesto **20a** se obtiene con rendimientos cuantitativos. De forma alternativa, el levulinato aromático **20b** se puede preparar empleando fenol en las condiciones anteriormente descritas. Los productos finales **20a** y **20b** se analizan mediante RMN de <sup>1</sup>H.


 Figura 2.8: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **20a**.

Líquido incoloro.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.23$  (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 5.00 (m, 1H) ppm.


 Figura 2.9: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **20b**.

Líquido incoloro.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2.23$  (s, 3H), 2.83 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.28 (m, 2H) ppm.

#### 2.4.7. Procedimiento general para la conversión del ácido 4-pentinoico (**14**) en (*R*)- $\gamma$ -valerolactona (**13**).

En un tubo sellado se añaden 0.25 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 25 mg), 5 mol% del catalizador KAuCl<sub>4</sub> (**17**, 5 mg) y 250  $\mu$ L de *i*PrOH. La reacción se agita durante 11 horas, a 50 °C y al aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez completada la reacción, ésta se diluye cuatro veces (concentración de sustrato = 250 mM) con un buffer de fosfato potásico pH 7.0 (1.25 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>), isopropanol (175  $\mu$ L) y DMSO (75  $\mu$ L). Después de 15 minutos de incubación, se añade la cetoreductasa KRED-P1-B10 (21 mg, 100% w/w) y se deja agitando a 250 rpm y 30 °C durante 24 h. A continuación, el crudo se extrae con acetato de etilo (2 x 500  $\mu$ L), se separan las fases orgánicas por centrifugación (90 s, 13000 rpm), se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en el rotavapor. Siguiendo este proceso experimental se obtiene la (*R*)-valerolactona (GVL, **13**) con un rendimiento del 90%. Tanto las conversiones como los excesos enantioméricos se determinaron mediante CG empleando una columna quiral. La identidad de los compuestos fue confirmada por <sup>1</sup>H-RMN, comparándolos con los ya descritos. De forma alternativa, el compuesto (*R*)- $\gamma$ -valerolactona (**13**) puede ser preparada utilizando el ácido 4-pentinoico (**14**) y el correspondiente alcohol aromático (fenol) utilizando las condiciones de reacción anteriormente mencionadas. En esta ocasión, la ciclación ocurre una vez que el hidroxiéster (**21b**) resultante se extrae a la fase orgánica.

#### 2.4.8. Procedimiento general para la cicloisomerización/hidrólisis catalizada por metales de transición de la *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**): síntesis y caracterización de 4-oxo-*N*-tosilpentanamida (**23a**).

En un tubo sellado introducimos 0.5 mmol de *N*-tosil-pent-4-in-amida (**22**, 125 mg), 5 mol% del catalizador KAuCl<sub>4</sub> (**17**, 10 mg) y 500  $\mu$ L de agua. La reacción se agita durante 5 horas a 50 °C bajo aire. El seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano e inyectando en el cromatógrafo de gases (CG). Una vez finalizada la reacción, se extrae con dietiléter (3 x 5 mL), se unen las fases orgánicas que se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en rotavapor. El producto final **23a** se analiza mediante RMN de <sup>1</sup>H.



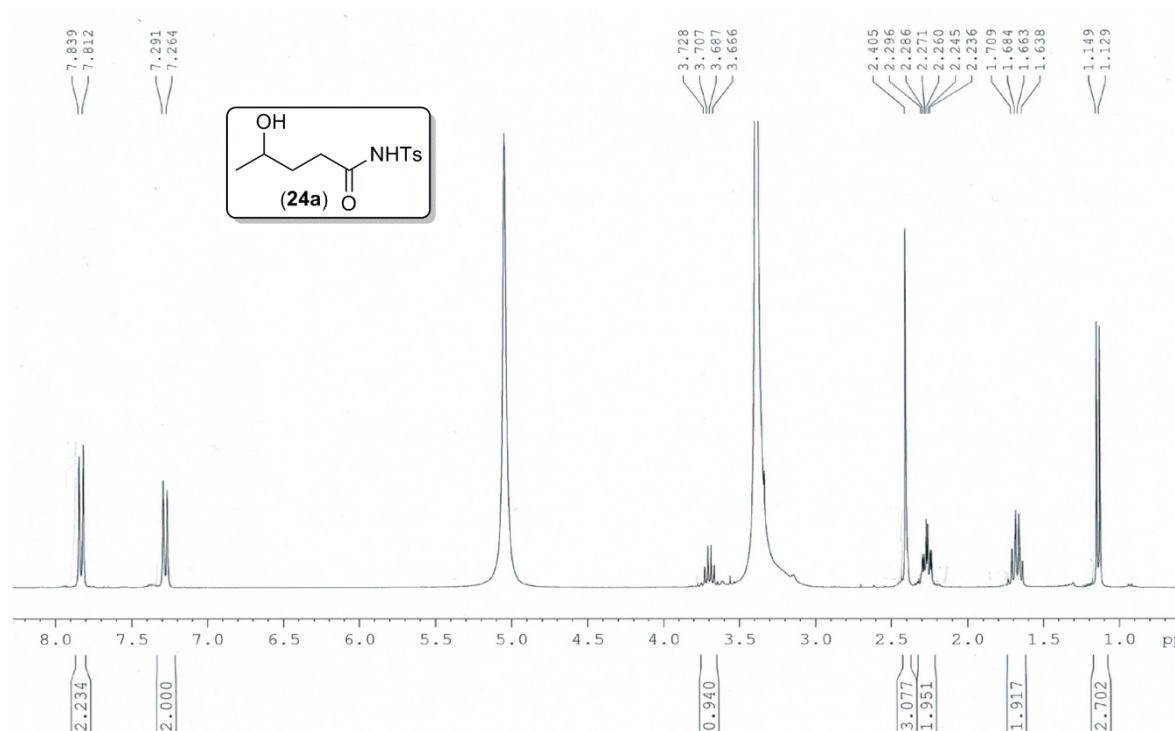
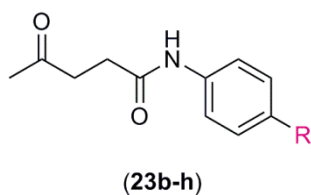


Figura 2.11: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **24a**.

Sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.13 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.67 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (dt,  $J$  = 3.0, 7.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 5.0 (sa, NH + OH), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (m,  $J$  = 8.1 Hz, 2H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -34 (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

#### 2.4.10. Procedimiento general para la cicloisomerización/aminólisis promovida por metales de transición del ácido 4-pentinoico (**14**): síntesis y caracterización de $\gamma$ -cetoamidas **23b-h**.

En un tubo sellado añadimos 0.5 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 50 mg), 1 mol% del catalizador  $\text{KAuCl}_4$  (**17**, 2 mg) y 0.5 mmol de la amina aromática ( $\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ) correspondiente. La reacción se agita a 50 °C durante 3 horas bajo aire. El seguimiento de la reacción se realiza a través de cromatografía por TLC. Una vez finalizada, extraemos con dietiléter (3 x 5 mL), juntamos las fases orgánicas que secamos con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtramos y evaporamos en rotavapor. El producto final obtenido se comprueba por análisis de RMN.



R = H (**b**); Me (**c**); MeO (**d**); F (**e**); Cl (**f**) Br (**g**); I (**h**)

Figura 2.12:  $\gamma$ -cetoamidas sintetizadas.

**4-oxo-N-fenilpentanamida (23b)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.22 (s, 3H), 2.62 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.90 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.93 (sa, 1H, NH) ppm.

**4-oxo-N-(*p*-tolil)pentanamida (23c)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.62 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.90 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (sa, NH, 1H) ppm.

**N-(4-metoxifenil)-4-oxopentanamida (23d)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.21 (s, 3H), 2.59 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (sa, NH, 1H) ppm.

**N-(4-fluorofenil)-4-oxopentanamida (23e)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.22 (s, 3H), 2.59 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 8.13 (sa, NH, 1H) ppm.

**N-(4-clorofenil)-4-oxopentanamida (23f)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.21 (s, 3H), 2.59 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.48 (sa, NH, 1H) ppm.

**N-(4-bromofenil)-4-oxopentanamida (23g)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.22 (s, 3H), 2.58 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.29 (sa, NH, 1H) ppm.

**N-(4-iodofenil)-4-oxopentanamida (23h)**

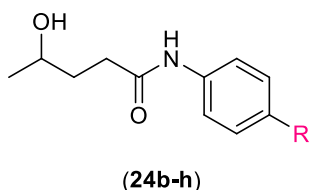
Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.29 (s, 3H), 2.66 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (sa, NH, 1H) ppm.

**2.4.11. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* y caracterización de las  $\gamma$ -hidroxiamidas 24b-h.**

En un tubo sellado introducimos 0.25 mmol del ácido 4-pentinoico (**14**, 25 mg), 1 mol% del catalizador  $\text{KAuCl}_4$  (**17**, 1 mg) y 0.25 mmol de la amina aromática correspondiente ( $\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ). La reacción se agita a 50 °C durante 3 h bajo aire. Una vez completada la cicloisomerización/aminólisis (seguimiento a través de TLC), el crudo de reacción se diluye 4 veces (concentración de sustrato = 250 mM) con un buffer de fosfato potásico pH 7.0 (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ), isopropanol (175  $\mu\text{L}$ ) y DMSO (75  $\mu\text{L}$ ). Tras 15 minutos de incubación se añade la KRED correspondiente, y la mezcla se agita a 250 rpm durante 24 h a 30 °C. A continuación, se extrae el crudo con acetato de etilo (2 x 500  $\mu\text{L}$ ), se separan las fases orgánicas por centrifugación (90 s, 13000 rpm), se combinan y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para después filtrarlas y eliminar el disolvente en el rotavapor. La conversión y el exceso



enantiomérico de las  $\gamma$ -hidroxiamidas **24b-h** resultantes se determinaron directamente por HPLC. Los productos finales obtenidos fueron analizados por RMN.



**R** = H (**b**); Me (**c**); MeO (**d**); F (**e**); Cl (**f**) Br (**g**); I (**h**)

Figura 2.13:  $\gamma$ -hidroxiamidas sintetizadas.

**(R)-4-hidroxi-N-fenilpentanamida (24b)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.54 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (sa, OH, 1H), 3.85-3.97 (m, 1H), 7.08 (t,  $J$  = 7.5, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 8.09 (sa, NH, 1H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 44.2 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-4-hidroxi-N-(p-tolil)pentanamida (24c)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 3H), 1.70-2.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.54 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.05 (sa, OH, 1H), 3.80-4.00 (m, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.11 (sa, NH, 1H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 47.0 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-4-hidroxi-N-(4-metoxifenil)pentanamida (24d)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 42.5 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-N-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentanamida (24e)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J$  = 9.0, 9.0 Hz, 2H).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 49.1 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-N-(4-clorofenil)-4-hidroxipentanamida (24f)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 41.2 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-N-(4-bromofenil)-4-hidroxipentanamida (24g)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.57 (sa, NH, 1H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 45.0 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**(R)-N-(4-iodofenil)-4-hidroxipentanamida (24g)**

Sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.30-2.60 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 57.3 (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee$  = >99%.

**2.4.12. Asignación de la configuración absoluta.**

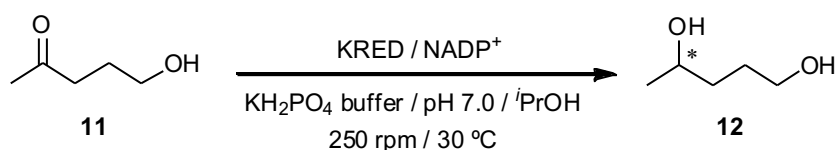
La asignación de la configuración absoluta de los compuestos ópticamente activos obtenidos se llevó a cabo por comparación con los estándares analíticos (señal característica de la rotación específica o del tiempo de retención en el análisis por CG). Este protocolo se llevó a cabo para los compuestos 1,4-pentanodiol (**12**),  $\gamma$ -valerolactona (**13**) o el ácido  $\gamma$ -hidroxivalérico (**19**, una vez convertido en **13**). Con respecto al compuesto 4-hidroxi-*N*-tosilpentanamida (**23a**), que no estaba caracterizado, hemos empleado diversas acilaciones catalizadas por lipasas (lipasas PS-C II y CAL-B) de ( $\pm$ )-**23a** empleando acetato de vinilo como dador de acilo en *tert*-butil metil éter como disolvente. De acuerdo con la regla de Kazlauskas, el enantiómero (*R*) de **23a** se acila preferentemente, lo que permitió identificar tentativamente ambos enantiómeros mediante análisis por HPLC quiral. La supuesta (*R*) selectividad para KRED-P2-H07 hacia **22a** está de acuerdo con la exhibida por este enzima con los sustratos **11**, **16** y **20a-b**. De manera similar, la configuración absoluta de las  $\gamma$ -hidroxiamidas **24b-h** se asignó de forma tentativa siguiendo la misma estrategia.

## 2.5 ANEXO

En el *Anexo* de este *Capítulo 2*, se encuentran recogidos, en las Tablas 2.4-2.8, los estudios paramétricos de la actividad catalítica de las diversas KREDs empleadas en las reacciones de reducción de los sustratos: **11**, **16**, **20a-b** y **23a**.

2.5.1. Estudio de la reducción enzimática de 5-hidroxipentan-2-ona (**11**) empleando diversas KREDs.

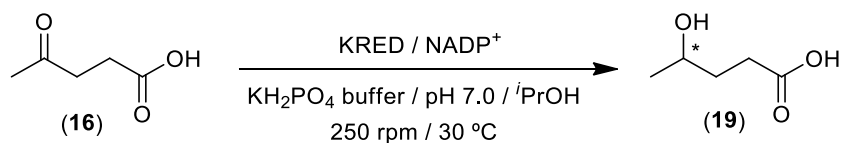
Tabla 2.4: Reducción enzimática de 5-hidroxipentan-2-ona (**11**) empleando KREDs.<sup>a</sup>



Entrada	KRED	<i>c</i> (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>	Selectividad
1	P1-A04	>99	98	( <i>R</i> )
2	P1-B02	>99	85	( <i>R</i> )
3	P1-B05	25	15	( <i>S</i> )
4	P1-B10	>99	95	( <i>R</i> )
5	P1-B12	>99	89	( <i>R</i> )
6	P1-C01	>99	45	( <i>R</i> )
7	P1-H08	>99	38	( <i>R</i> )
8	P2-B02	>99	>99	( <i>R</i> )
9	P2-C02	>99	50	( <i>S</i> )
10	P2-C11	>99	39	( <i>S</i> )
11	P2-D03	>99	80	( <i>R</i> )
12	P2-D11	>99	47	( <i>R</i> )
13	P2-D12	>99	78	( <i>R</i> )
14	P2-G03	>99	80	( <i>R</i> )
15	P2-H07	>99	47	( <i>R</i> )
16	P3-B03	>99	98	( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sustrato (20 mM) en un buffer de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ), pH 7.0 (900  $\mu\text{L}$ ) KRED (2 mg), *i*PrOH (190  $\mu\text{L}$ ), durante 24 h, agitando a 250 rpm y 30 °C. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por CG con columna quiral.

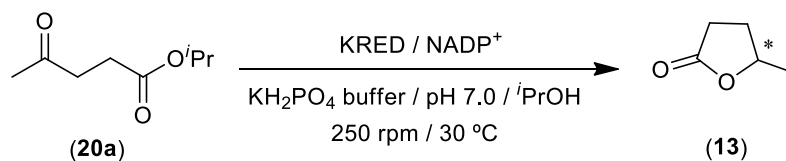
## 2.5.2. Estudio de la reducción enzimática del ácido levulínico (16) empleando diversas KREDs.

Tabla 2.5: Reducción enzimática del ácido levulínico (16) empleando KREDs.<sup>a</sup>

Entrada	KRED	<i>c</i> (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>	Selectividad
1	P1-A04	>99	>99	( <i>R</i> )
2	P1-B02	>99	92	( <i>R</i> )
3	P1-B05	25	70	( <i>S</i> )
4	P1-B10	>99	>99	( <i>R</i> )
5	P1-B12	>99	>99	( <i>R</i> )
6	P1-C01	>99	0	-
7	P1-H08	>99	70	( <i>R</i> )
8	P2-B02	>99	75	( <i>S</i> )
9	P2-C02	>99	30	( <i>S</i> )
10	P2-C11	>99	95	( <i>R</i> )
11	P2-D03	>99	40	( <i>R</i> )
12	P2-D11	>99	50	( <i>S</i> )
13	P2-D12	>99	20	( <i>R</i> )
14	P2-G03	>99	93	( <i>R</i> )
15	P2-H07	>99	>99	( <i>R</i> )
16	P3-B03	>99	80	( <i>S</i> )
17	P3-H12	>99	97	( <i>S</i> )
18	P2-G09	>99	90	( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sustrato (20 mM) en un buffer de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ), pH 7.0 (900  $\mu\text{L}$ ) KRED (2 mg),  $^i\text{PrOH}$  (190  $\mu\text{L}$ ), durante 24 h, agitando a 250 rpm y 30  $^\circ\text{C}$ . <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por CG con columna quiral.

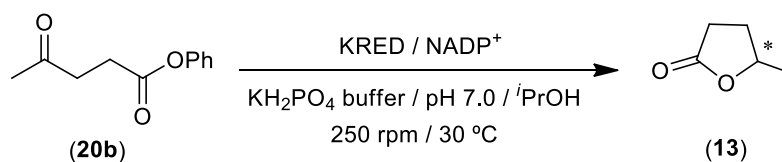
## 2.5.3. Estudio de la reducción enzimática del isopropil levulinato (20a) empleando diversas KREDs.

Tabla 2.6: Reducción enzimática del isopropil levulinato (20a) empleando KREDs.<sup>a</sup>

Entrada	KRED	c (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	Selectividad
1	P1-A04	>99	>99	(R)
2	P1-B02	>99	>99	(R)
3	P1-B05	>99	76	(R)
4	P1-B10	>99	>99	(R)
5	P1-B12	>99	>99	(R)
6	P1-C01	>99	0	-
7	P1-H08	>99	74	(R)
8	P2-B02	>99	86	(S)
9	P2-C02	>99	48	(S)
10	P2-C11	>99	95	(R)
11	P2-D03	>99	74	(R)
12	P2-D11	>99	60	(S)
13	P2-D12	>99	16	(R)
14	P2-G03	>99	>99	(R)
15	P2-H07	>99	>99	(R)
16	P3-B03	>99	64	(S)
17	P3-H12	>99	96	(S)
18	P1-A12	>99	>99	(R)
19	P2-G09	>99	82	(S)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sustrato (20 mM) en un buffer de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ), pH 7.0 (900  $\mu\text{L}$ ) KRED (2 mg),  $i\text{PrOH}$  (190  $\mu\text{L}$ ), durante 24 h, agitando a 250 rpm y 30 °C. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por CG con columna quiral.

## 2.5.4. Estudio de la reducción enzimática del fenil levulinato (20b) empleando diversas KREDs.

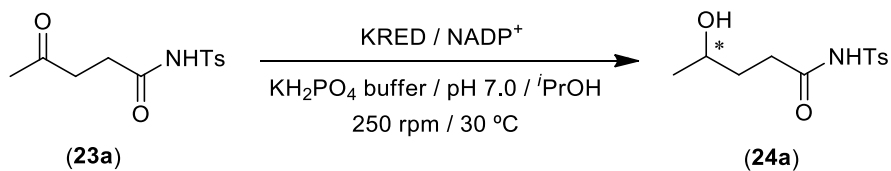
Tabla 2.7: Reducción enzimática del fenil levulinato (20b) empleando KREDs.<sup>a</sup>

Entrada	KRED	<i>c</i> (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>	Selectividad
1	P1-A04	>99	>99	(R)
2	P1-B02	>99	>99	(R)
3	P1-B05	>99	99	(R)
4	P1-B10	>99	>99	(R)
5	P1-B12	>99	>99	(R)
6	P1-C01	>99	0	-
7	P1-H08	>99	82	(R)
8	P2-B02	>99	98	(S)
9	P2-C02	>99	20	(S)
10	P2-C11	>99	>99	(R)
11	P2-D03	>99	74	(R)
12	P2-D11	>99	60	(S)
13	P2-D12	>99	5	(R)
14	P2-G03	>99	>99	(R)
15	P2-H07	>99	>99	(R)
16	P3-B03	>99	88	(S)
17	P3-H12	>99	96	(S)
18	P1-A12	>99	>99	(R)
19	P2-G09	>99	90	(S)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sustrato (20 mM) en un buffer de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ), pH 7.0 (900  $\mu\text{L}$ ) KRED (2 mg),  $^i\text{PrOH}$  (190  $\mu\text{L}$ ), durante 24 h, agitando a 250 rpm y 30 °C. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por CG con columna quiral.

### 2.5.5. Estudio de la reducción enzimática de la 4-oxo-*N*-tosilpentanamida (**23a**) empleando diversas KREDs.

Tabla 2.8: Reducción enzimática de la 4-oxo-*N*-tosilpentanamida (**23a**) empleando KREDs.<sup>a</sup>



Entrada	KRED	<i>c</i> (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>	Selectividad
1	P1-A04	52	30	( <i>R</i> )
2	P1-B02	15	-	-
3	P1-B05	0	-	-
4	P1-B10	8	-	-
5	P1-B12	43	25	( <i>R</i> )
6	P1-C01	10	-	-
7	P1-H08	3	-	-
8	P2-B02	7	-	-
9	P2-C02	0	-	-
10	P2-C11	37	20	( <i>R</i> )
11	P2-D03	3	-	-
12	P2-D11	0	-	-
13	P2-D12	41	40	( <i>R</i> )
14	P2-G03	21	-	-
15	P2-H07	96	>99	( <i>R</i> )
16	P3-B03	13	-	-
17	P3-H12	18	-	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Sustrato (20 mM) en un buffer de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.25 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>), pH 7.0 (900 μL) KRED (2 mg), *i*PrOH (190 μL), durante 24 h, agitando a 250 rpm y 30 °C. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por CG. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico determinado por CG con columna quiral.

## Capítulo 3

### **COMBINACIÓN ONE-POT TÁNDEM DE LA ISOMERIZACIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS DE ALCOHOLES ALÍICOS EN CETONAS PROQUIRALES CATALIZADA POR COMPUESTOS DE Ru(IV) CON CETOREDUCTASAS (KREDs) O COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS POLARES (RLi/R<sub>2</sub>Mg) EN DISOLVENTES EUTÉCTICOS SOSTENIBLES (DESS)**

#### *Resumen*

En el tercer *Capítulo* de esta *Tesis Doctoral* se describe la reacción de isomerización de mezclas racémicas de alcoholes alílicos en las correspondientes cetonas proquirales catalizada por un complejo bis(alilo) de rutenio(IV), empleando en este caso como disolvente para dicha reacción varias mezclas eutécticas basadas en cloruro de colina. Teniendo en cuenta la alta eficiencia y selectividad de este proceso en *DESS* (observamos conversiones cuantitativas a las cetonas proquirales deseadas), decidimos diseñar dos tipos de procesos *one-pot* *tándem* que acoplan la reacción de isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio en *DESS* con: *i*) la bioreducción de cetonas en alcoholes secundarios enantiopuros promovida por cetoreductasas (KREDs); o *ii*) la adición quimioselectiva y ultrarrápida de reactivos organometálicos polares (RLi/R<sub>2</sub>Mg) a cetonas para generar alcoholes terciarios altamente funcionalizados.

De nuevo, el uso de mezclas eutécticas como disolventes sostenibles nos ha permitido amalgamar diferentes herramientas sintéticas sin necesidad de realizar ningún proceso intermedio de aislamiento o purificación. En este punto queremos destacar que nuestro estudio sobre la combinación quimioenzimática de la isomerización/reducción de alcoholes alílicos en *DESS* mejora nuestros resultados previos en agua, siendo el primer ejemplo bibliográfico que describe el diseño de procesos *tándem* metal/enzima en *DESS*.



## 3.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado anteriormente en la *Introducción General* y en el *Capítulo 1* de esta *Memoria*, uno de los principios fundamentales de la denominada “*Química Sostenible*”<sup>1</sup> es el concepto de “*Economía Atómica*”.<sup>2</sup> En este sentido, los procesos de isomerización representan un claro ejemplo de transformaciones que transcurren con total economía atómica. En este campo, nuestro grupo de investigación ha descrito metodologías catalíticas eficientes y selectivas para promover varios tipos de isomerizaciones en medios de reacción no convencionales (por ejemplo, agua, glicerol y líquidos iónicos tradicionales), tales como procesos de: *i*) isomerización/reordenamiento Claisen de dialil éteres;<sup>3</sup> *ii*) isomerización de olefinas (isomerización de estragol en anetol;<sup>4</sup> isomerización de eugenol en isoeugenol<sup>5</sup>); *iii*) isomerización de alcoholes propargílicos en compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (reordenamientos tipo Meyer-Schuster o Rupe);<sup>6</sup> y *iv*) reordenamiento de aldoximas en amidas primarias.<sup>7</sup> Conjuntamente con estos procesos que transcurren con total economía atómica, podemos destacar los procesos de isomerización de alcoholes alílicos en los correspondientes compuestos carbonílicos catalizados por metales de transición. Formalmente, en este proceso tiene lugar la reducción de enlace C=C y la oxidación del grupo alcohol en un carbonilo.<sup>8</sup> En realidad, el proceso está basado en la capacidad de los complejos de metales de transición para promover la migración del enlace C=C, dando lugar a un enol intermedio, que sufre un proceso de tautomerización espontáneo para dar lugar al compuesto carbonílico saturado correspondiente (Esquema 3.1, ruta **b**).

<sup>1</sup> (a) P. T. Anastas, J. Warner, en *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; (b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, en *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; (c) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *35*, 686.

<sup>2</sup> (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471; (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 259; (c) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.

<sup>3</sup> B. Lastra-Barreira, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2018**, *37*, 3465.

<sup>4</sup> (a) B. Lastra-Barreira, P. Crochet, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1311; (b) B. Lastra-Barreira, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 307; (c) S. A. Gámez-Rivera, J. Francos, J. Borge, V. Cadierno, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 4138.

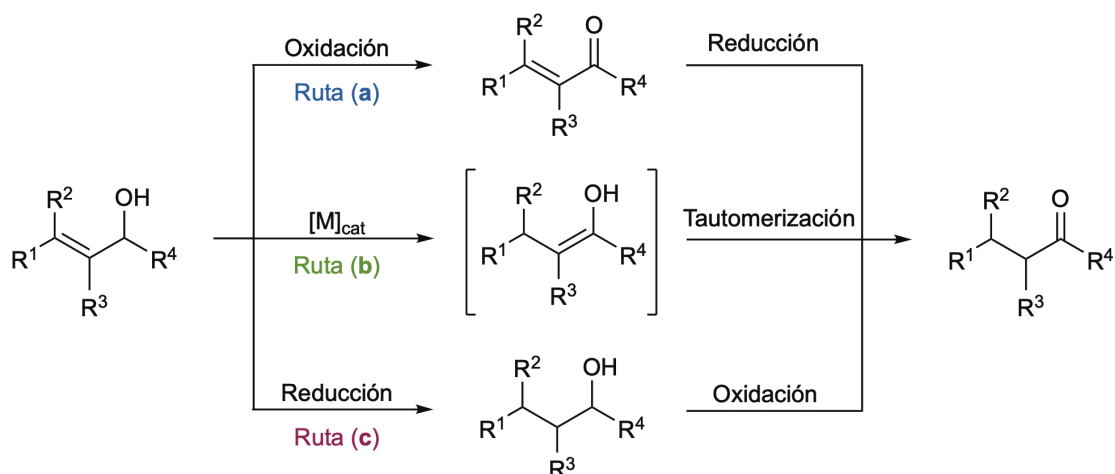
<sup>5</sup> B. Lastra-Barreira, A. E. Díaz-Álvarez, L. Menéndez-Rodríguez, P. Crochet, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 19985

<sup>6</sup> (a) V. Cadierno, J. Francos, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4773; (b) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6470; (c) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried, C. Vidal, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 5428; (d) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vicent, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 6533.

<sup>7</sup> (a) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6482; (b) P. J. González-Liste, V. Cadierno, S. E. García-Garrido, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 3004; (c) L. Menéndez-Rodríguez, E. Tomás-Mendivil, J. Francos, C. Nájera, P. Crochet, V. Cadierno, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 3754; (d) P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 2495.

<sup>8</sup> Para revisiones en este campo ver: (a) R. C. van der Drift, E. Bouwman, E. Drent, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *650*, 1; (b) R. Uma, C. Crévisy, R. Greé, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 27; (c) V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 165; (d) V. Cadierno, P. Crochet, J. Gimeno, *Synlett*, **2008**, 1105; (e) L. Mantilli, C. Mazet, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 341; (f) P. Lorenzo-Luis, A. Romerosa, M. Serrano-Ruiz, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1079; (g) N. Alhsten, A. Bartoszewicz, B. Martín-Matute, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1660; (h) J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Top. Catal.*, **2012**, *10*, 35; (i) D. Cahard, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6159; (j) H. Li, C. Mazet, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 1232

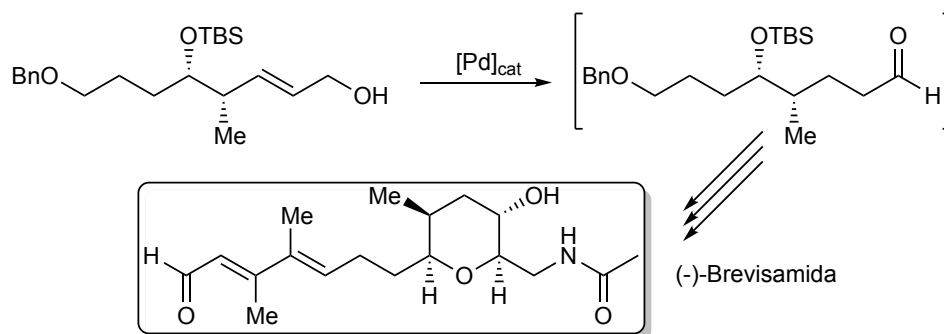
Esta síntesis directa de compuestos carbonílicos saturados en una sola etapa es visiblemente más atractiva que las posibles metodologías tradicionales en dos pasos (no catalizadas, rutas **a** y **c**), que involucran procesos consecutivos de oxidación/reducción (o viceversa), y que suelen requerir de reactivos tóxicos y condiciones de reacción drásticas, además de transcurrir con baja selectividad y economía atómica.



Esquema 3.1: Isomerización de alcoholes alílicos.

La emergencia gradual de esta transformación catalizada por diferentes metales de transición de los grupos 6-10 (siendo especialmente activos los complejos de rutenio, osmio, rodio, iridio o hierro)<sup>8</sup> como una herramienta sintética habitual en química orgánica, ha permitido su aplicación en la síntesis total de una amplia variedad de feromonas, alcaloides, fragancias o compuestos antitumorales.<sup>9</sup> En este sentido, podemos destacar el empleo de la isomerización de un alcohol alílico en el correspondiente aldehído (catalizada por un precursor de paladio) como paso determinante en la síntesis del alcaloide (-)-Brevisamida (ver Esquema 3.2).<sup>9e</sup>

<sup>9</sup> (a) M. Ito, S. Kitahara, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6172; (b) S. Bovo, A. Scrivanti, M. Bertoldini, V. Beghetto, U. Metteoli, *Synthesis*, **2008**, 2547; (c) N. Tanaka, T. Suzuki, T. Matsumara, Y. Hosoya, M. Nakada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2580; (d) A. Bouziane, T. Regnier, F. Carreaux, B. Carboni, C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Synlett*, **2010**, 207; (e) G. Sabitha, S. Nayak, M. Bhikshapathi, J. S. Yadav, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 382; (f) A. E. Díaz-Álvarez, V. Cadierno, *Recent Pat. Catal.*, **2012**, *1*, 43; (g) E. Erbing, A. Vázquez-Romero, A. Bermejo Gómez, A. E. Platero-Prats, F. Carson, X. Zou, P. Tolstoy, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 15659.



Esquema 3.2: Isomerización de un alcohol alílico primario en la síntesis total del alcaloide (-)-Brevisamida.

Aunque la mayoría de los estudios descritos en la bibliografía sobre procesos de isomerización de alcoholes alílicos han sido llevados a cabo en disolventes orgánicos tradicionales (COVs),<sup>8</sup> desde comienzos de este siglo se ha impulsado el empleo de catalizadores capaces de promover esta transformación en medios de reacción no convencionales, cumpliendo así con un nuevo principio de la *Química Sostenible*.<sup>1</sup> En este contexto, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto el uso de diferentes complejos tipo bis(alilo) de rutenio(IV) (ver Esquema 3.3) como catalizadores eficientes y selectivos en procesos de isomerización de alcoholes alílicos en: *i*) medio acuoso;<sup>10,11</sup> *ii*) glicerol;<sup>12</sup> *iii*) líquidos iónicos tradicionales (LIs);<sup>13</sup> y *iv*) disolventes eutécticos (DESs).<sup>14</sup> En la mayoría de estos estudios, las reacciones de isomerización tienen lugar en condiciones suaves (en algunos casos incluso cercanas a temperatura ambiente), en ausencia de co-catalizadores y generando los compuestos carbonílicos deseados en rendimientos cuantitativos (ver Esquema 3.3), siendo estas condiciones ideales para el posterior uso concomitante de enzimas o compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) en el diseño de posibles procesos tipo *one-pot* tándem en mezclas eutécticas, que no presentaban precedentes bibliográficos al inicio de nuestros estudios.

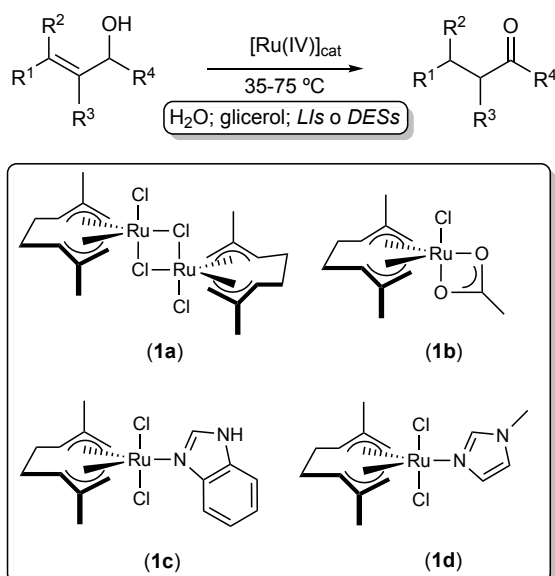
<sup>10</sup> (a) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2004**, 232; (b) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1360; (c) J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, C. Vicent, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 2087; (d) L. Bellarosa, J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, G. Ujaque, C. Vincent, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7749; (e) J. Francos, S. E. García-Garrido, J. García-Álvarez, P. Crochet, J. Gimeno, V. Cadierno, *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, *455*, 398.

<sup>11</sup> La isomerización de alcoholes alílicos promovida por complejos tipo bis(alilo)-Ru(IV) en medio acuoso ha despertado el interés de la industria (empresa Mallinckrodt Inc.) al desarrollar las isomerizaciones de los opiáceos morfina y codeína en los correspondientes analgésicos más comúnmente utilizados hidroformona e hidrocodina: P. X. Wang, T. Jiang, D. W. Berberich, *PCT INT. Pat. Appl.* WO2010/118271.

<sup>12</sup> A. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Catal. Commun.*, **2011**, *13*, 91.

<sup>13</sup> J. García-Álvarez, J. Gimeno, F. J. Suárez, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2893.

<sup>14</sup> C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.*, **2014**, *44*, 76.



Esquema 3.3: Isomerización de alcoholes alílicos catalizada por complejos tipo bis(alilo) de Ru(IV) en agua, glicerol, líquidos iónicos tradicionales (LIs) o mezclas eutécticas profundas (DESs).

### 3.1.1. Diseño de procesos *one-pot* tándem metal/enzima en disolventes no-convencionales.

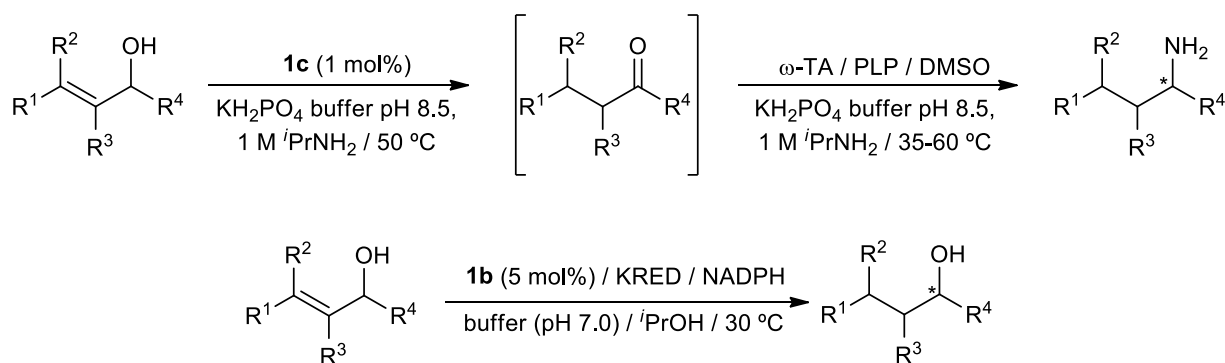
En este campo, y como ya habíamos comentado en la introducción del *Capítulo 2* de esta *Memoria*, nuestro grupo de investigación ha sido capaz de diseñar procesos *one-pot* tándem en medio acuoso que acoplan la isomerización de alcoholes alílicos [catalizada por complejos bis(alilo) de Ru(IV)] con procesos biocatalíticos de aminación enantioselectiva promovida por ω-transaminasas (ω-TA),<sup>15</sup> o bio-reducción de cetonas proquirales empleando ceto-reductasas (KREDs)<sup>16</sup> (ver Esquema 3.4). Sin embargo, al comienzo de nuestro trabajo experimental, no existían precedentes bibliográficos que describiesen el uso de disolventes eutécticos profundos (DESs) como medios de reacción sostenibles en el diseño de procesos *one-pot* tándem metal/enzima. Este hecho es especialmente llamativo si tenemos en cuenta que se habían descrito anteriormente los efectos beneficiosos derivados del uso de disolventes eutécticos, tanto en el campo de la catálisis metálica<sup>17</sup> como de la biocatálisis,<sup>18</sup> que habían conducido a mejoras en la eficiencia y selectividad de los procesos en estudio.

<sup>15</sup> N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 10937

<sup>16</sup> N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, E. Liardo, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 8691.

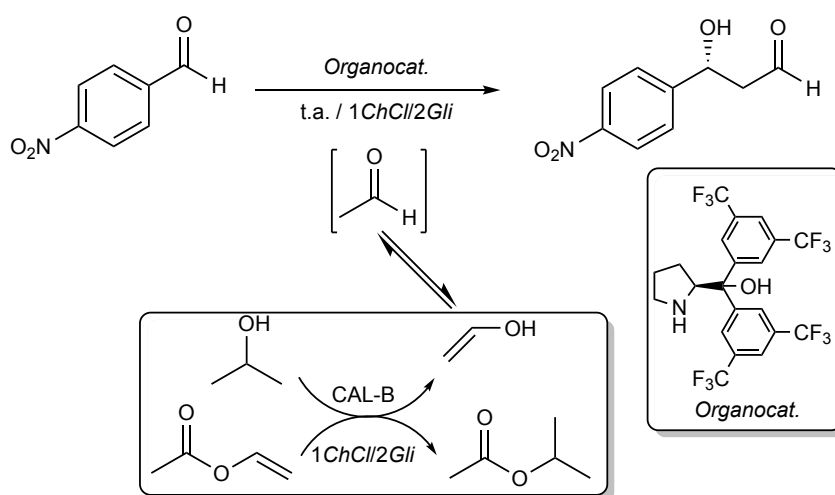
<sup>17</sup> J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 5147.

<sup>18</sup> R. A. Sheldon, J. M. Woodley, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 801.



Esquema 3.4: Diseño de procesos one-pot tándem quimioenzimáticos que combinan la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por compuestos bis(alilo) de Ru(IV) con la bioaminación ( $\omega$ -transaminasas,  $\omega$ -TA) o bio-reducción (cetoreductasas, KREDs) enantioselectivas en medio acuoso.

Así y tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva, tan sólo encontramos un precedente bibliográfico, publicado por el grupo del Prof. Domínguez de María, donde se describía la combinación de dos herramientas sintéticas diferentes (en este caso la organocatálisis y la biocatálisis) en mezclas eutécticas.<sup>19</sup> En este trabajo los autores describieron el diseño de un proceso tándem en DESs que combina: *i*) la producción enzimática *in-situ* de acetaldehído [llevada a cabo por la enzima *Candida Antartica* (CAL-B) al transesterificar vinil acetato con isopropanol]; con *ii*) la formación enantioselectiva de un enlace C-C a través de una reacción aldólica aldehído-aldehído organocatalizada por un derivado de prolina (ver Esquema 3.5).



Esquema 3.5: Proceso one-pot tándem en la mezcla eutéctica 1ChCl/2Gli promovido por el sistema catalítico organocatalizador/enzima descrito por el grupo del Prof. Domínguez de María.

<sup>19</sup> C. R. Müller, I. Meiners, P. Domínguez de María, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 46097

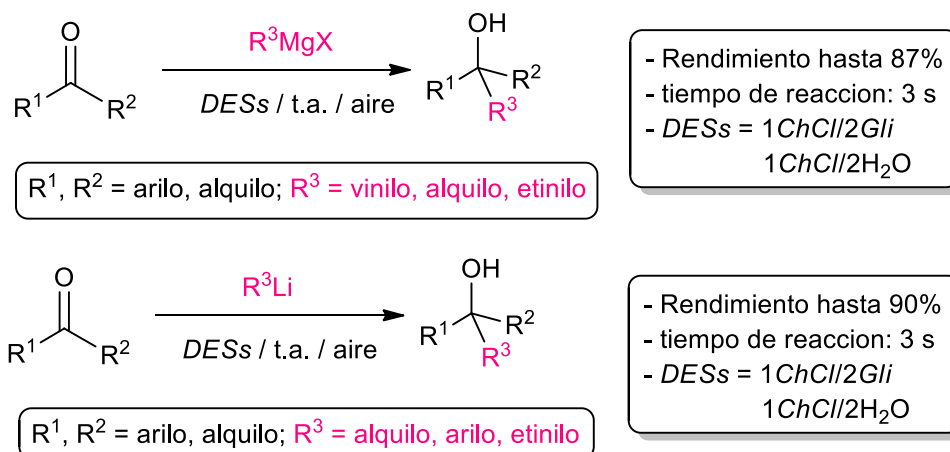
### 3.1.2. Diseño de procesos *one-pot* tándem que combinan reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición y procesos de síntesis mediados por compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX).

Como se comentó anteriormente en la *Introducción General* de esta *Memoria*, la búsqueda de nuevas formas de perfeccionar la quimio- y la regioselectividad, la tolerancia a diferentes grupos funcionales y el rendimiento de las reacciones sigue representando un gran desafío para la química organometálica polar de los elementos del bloque s (por ejemplo, para reactivos RLi o RMgX).<sup>20</sup> Recientemente, se han añadido nuevos desafíos con soluciones no triviales a este campo de la química orgánica sintética, pues se buscan reacciones mediadas por elementos de los grupo principales que puedan: *i*) realizarse en medios de reacción baratos, sostenibles y seguros (en lugar de usar disolventes etéreos secos); *ii*) tener lugar a temperatura ambiente (no restringido a -78 o 0 °C); y *iii*) evitar el uso de atmósfera protectora (generalmente Ar o N<sub>2</sub>). Es obvio que el logro de estos desafíos experimentales requiere la construcción de un nuevo puente que pueda comunicar la síntesis organometálica polar tradicional y la *Química Sostenible*.<sup>1</sup> En este sentido, nuestro grupo de investigación (en colaboración con la Prof. Eva Hevia, Universidad de Berna) ha demostrado la posibilidad de llevar a cabo reacciones de adición de reactivos de Grignard (RMgX) o compuestos organolíticos (RLi) a cetonas alifáticas o aromáticas mediante el empleo de mezclas eutécticas basadas en la sal de amonio cuaternaria cloruro de colina (*ChCl*).<sup>21</sup> Como se muestra en el Esquema 3.6, los procesos tuvieron lugar tanto en la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Gli* (*Gli* = glicerol) como en la mezcla 1*ChCl*/2H<sub>2</sub>O, dando lugar a los correspondientes alcoholes terciarios: *i*) con buenos rendimientos; *ii*) en condiciones de reacción muy suaves (en presencia de aire y a temperatura ambiente); *iii*) en tiempos de reacción muy cortos (3 segundos); y *iv*) con una excelente quimioselectividad (ya que no se detectaron subproductos resultantes de la reducción de las cetonas). Posteriores estudios experimentales, que monitorizaron la reacción de adición de reactivos de Grignard a cetonas en agua pura (es decir, en ausencia de *ChCl*), mostraron que la hidrólisis de los reactivos de Grignard tiene lugar a una velocidad mayor que la reacción de adición en agua (tan sólo se observó el 10% del producto de la reacción de adición), lo que indica que se produce una activación cinética de los reactivos de Grignard en presencia de la sal de amonio *ChCl*. En esta misma línea, estudios cristalográficos de rayos X de monocristal sugirieron que el efecto activador de la sal de amonio *ChCl* se puede racionalizar en términos de la formación *in-situ* de una especie aniónica de tipo magnesiato (RMgX<sub>2</sub><sup>-</sup>), que debería tener un mayor carácter nucleófilo al ser comparado con los reactivos de

<sup>20</sup> (a) *Main Group Metals in Organic Chemistry*, (eds. H. Yamamoto, K. Oshima), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2004**; (b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, (eds. Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, **2008**; (c) *Lithium Compounds in Organic Synthesis: from Fundamentals to Applications*, (eds. R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2014**.

<sup>21</sup> C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5969.

Grignard neutros ( $\text{RMgX}$ ).<sup>22</sup> Por lo tanto, estos estudios confirman el doble papel del *ChCl* en el proceso de adición mencionado anteriormente, ya que actúa como: *i*) el aceptor de enlaces de hidrógeno necesario para la síntesis del *DES*; y *ii*) la fuente de haluro requerida para la síntesis *in-situ* del reactivo de alquilación aniónico ( $\text{RMgX}_2^-$ ).



Esquema 3.6: Adición de varios reactivos de Grignard ( $\text{RMgX}$ ) y compuestos organolíticos ( $\text{RLi}$ ) a cetonas en mezclas eutécticas basadas en *ChCl*, a temperatura ambiente y en presencia de aire.

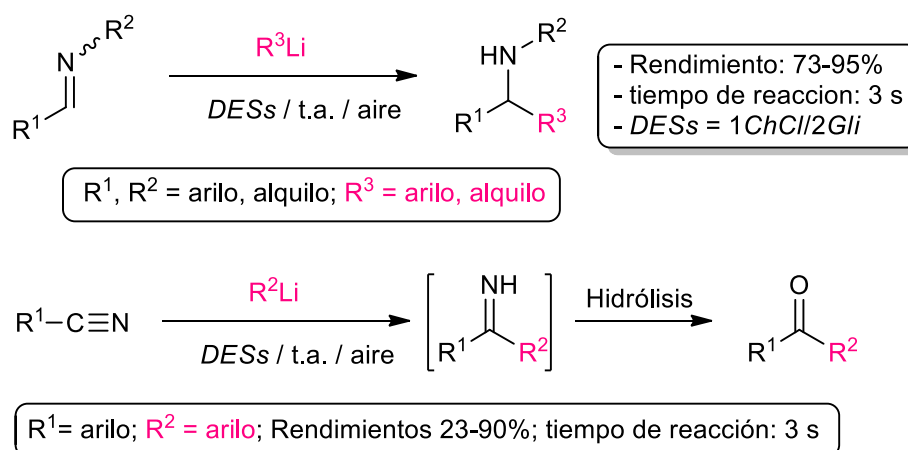
Más recientemente, y tratando de probar el efecto activador de las mezclas eutécticas basadas en *ChCl* en reactivos organolíticos, decidimos extender la familia de electrófilos a iminas<sup>23</sup> o nitrilos.<sup>24</sup> En ambos casos (ver Esquema 3.7), encontramos que la reacción de adición de reactivos organolíticos alifáticos o aromáticos ocurre más rápido que su correspondiente proceso de hidrólisis, dando lugar a aminas secundarias o cetonas (obtenidas tras un proceso de hidrólisis), respectivamente: *i*) con buenos rendimientos; *ii*) después de tiempos cortos de reacción (3 s); *iii*) en presencia de aire y a temperatura ambiente; y *iv*) con alta selectividad (ya que no se observó la formación de subproductos en los crudos de reacción).<sup>25</sup>

<sup>22</sup> El uso de especies aniónicas de tipo magnesiato ( $\text{RMgX}_2^-$ ) como reactivos quimioselectivos para adiciones a cetonas se ha descrito anteriormente en: M. Hatano, T. Matsumura, K. Ishihara, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 573. Para revisiones que cubren este campo, ver: (a) R. E. Mulvey, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 6676; (b) A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 7470.

<sup>23</sup> C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145.

<sup>24</sup> M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, M. Uzelac, M. Farley, C. T. O'Hara, E. Hevia, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1720.

<sup>25</sup> Al mismo tiempo, pero en estudios independientes, Capriati y colaboradores han corroborado el éxito del empleo de la combinación conformada por reactivos organolíticos y mezclas eutécticas basadas en *ChCl*: (a) V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 8655; (b) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9459.



Esquema 3.7: Adición de varios compuestos organolíticos (RLi) a iminas y nitrilos aromáticos en mezclas eutécticas basadas en ChCl, a temperatura ambiente y en presencia de aire. t

Teniendo en cuenta esta experiencia previa en el campo de las adiciones de reactivos organometálicos polares a diferentes electrófilos en mezclas eutécticas y nuestros estudios anteriores en la síntesis de cetonas en medios de reacción no convencionales (a través de un proceso de isomerización de alcoholes alílicos catalizado por rutenio), nos pareció interesante intentar diseñar procesos que combinaran ambas herramientas sintéticas en DESs.

### Objetivos:

Como se deduce de los resultados presentados en esta *Introducción* y teniendo en cuenta que no existían precedentes bibliográficos sobre el diseño de procesos tipo *one-pot* tándem que combinaran el uso de catalizadores organometálicos con el empleo de enzimas en disolventes eutécticos profundos (DESs), nos planteamos como primer objetivo desarrollar una transformación quimioenzimática que combinase la isomerización de alcoholes alílicos (catalizada por rutenio) con la bio-reducción enantioselectiva de las cetonas intermedias (promovida por ceto-reductasas). Una vez parametrizada la síntesis de cetonas a partir de los correspondientes alcoholes alílicos en DESs, decidimos estudiar, como segundo objetivo, la adición de reactivos organometálicos polares ( $\text{R}_2\text{Mg}/\text{RLi}$ ) a las cetonas intermedias obtenidas para generar así, en un proceso *one-pot*, los correspondientes alcoholes terciarios. En este punto, queremos destacar que ambos estudios constituyen los primeros ejemplos descritos en la bibliografía que combinan reacciones catalizadas por metales de transición con procesos de síntesis orgánica promovidos por enzimas o elementos de los grupos principales en DESs.



### 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.2.1. Isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) catalizada por complejos bis(alilo) de Ru(IV) empleando diferentes DESs como medio de reacción sostenible.

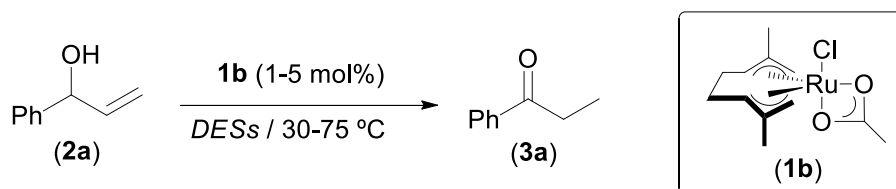
Como ya habíamos comentado previamente en la *Introducción* de este *Capítulo*, la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por metales de transición es un proceso sintético que permite obtener compuestos carbonílicos saturados (como por ejemplo cetonas proquirales) de forma cuantitativa, selectiva y cumpliendo con las premisas de la *Química verde*,<sup>1</sup> pues trascurre: *i*) con total economía atómica;<sup>2</sup> *ii*) en condiciones de reacción suaves (baja temperatura y sin co-catalizadores o aditivos); y *iii*) en disolventes sostenibles (agua o glicerol).<sup>10-12</sup> En este campo, nuestro grupo de investigación ha descrito un estudio pionero sobre el uso de disolventes eutécticos profundos (DESs) en la isomerización de alcoholes alílicos utilizando el complejo bis(alilo) de rutenio(IV) [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)Cl<sub>2</sub>( $\kappa^1$ -*N*-bencimidazol)] (**1c**) como catalizador.<sup>14</sup> Basándonos en este estudio, y tratando de mejorar los resultados obtenidos anteriormente (10 mol% de catalizador, 24 h de reacción, 75 °C y 1*ChCl*/2*Gli* como disolvente), decidimos investigar la actividad catalítica del complejo bis(alilo)-acetato de rutenio(IV) [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)Cl( $\kappa^2$ -*O,O*-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)] (**1b**) en la isomerización de la mezcla racémica comercial del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**). En este punto queremos destacar que el complejo **1b** había mostrado anteriormente ser un catalizador muy eficiente en otros medios de reacción no-convencionales (agua o Líquidos Iónicos tradicionales (*LIs*)).<sup>13</sup> Los diferentes estudios de parametrización catalítica se encuentran recogidos en la Tabla 3.1.

Decidimos comenzar el estudio intentando mejorar los resultados obtenidos anteriormente, estableciendo como prioridad disminuir la carga de catalizador y la temperatura, pero sin sacrificar el tiempo de reacción necesario para que la isomerización fuese cuantitativa. Comenzamos utilizando un DESs con carácter básico como disolvente, en este caso 1*ChCl*/2*Urea*, con una carga de catalizador de 5 mol% y una temperatura de 50 °C (entrada 1, Tabla 3.1). Como observamos la isomerización del alcohol alílico **2a** tiene lugar de forma cuantitativa (99%) obteniendo como único producto la propiofenona (**3a**) en tan sólo 30 minutos, mejorando los resultados previamente publicados con el complejo **1c**.<sup>14</sup> Además, se observa una disminución de la actividad catalítica del complejo **1b** cuando no empleamos atmósfera protectora de Ar en la reacción, obteniéndose sólo un 34% de conversión en la formación de la cetona **3a**. Este hecho concuerda con los resultados obtenidos en nuestros trabajos publicados con anterioridad en este campo, en los cuales era necesario emplear atmósfera protectora de N<sub>2</sub> o Ar para mantener intacta la actividad del catalizador.<sup>10e,13,14</sup>

Tratando de afinar al máximo las capacidades de nuestro nuevo sistema catalítico, decidimos probar el uso de condiciones más suaves, intentando disminuir tanto la carga del catalizador

empleado como la temperatura de este proceso de isomerización. En un primer caso, el empleo de cargas de catalizador más bajas conlleva un aumento considerable del tiempo de reacción. Así, en el caso de emplear un 2.5 mol% de [Ru], necesitamos 90 minutos para obtener una conversión cuantitativa (98%; entrada 2, Tabla 3.1), no observándose isomerización al bajar la carga de catalizador hasta 1 mol% de **1b** (entrada 3, Tabla 3.1) manteniendo la temperatura de reacción a 50 °C. Si tratamos de emplear condiciones aún más suaves de reacción, disminuyendo la temperatura hasta 30 °C, podemos observar la isomerización completa del alcohol alílico **2a** para dar la cetona **3a** pero aumentando su tiempo de reacción hasta las 24 horas y la carga de catalizador a 5 mol% (entrada 4, Tabla 3.1). Para tratar de perfilar las condiciones idóneas de esta reacción de isomerización, continuamos el estudio centrándonos esta vez en la composición de los *DESs* empleados como medio de reacción. Utilizamos por tanto una batería de mezclas eutécticas basadas en *ChCl* modificando únicamente el dador de hidrógeno empleado, obteniendo los siguientes resultados: *i*) con etilenglicol (*EG*, entrada 5, Tabla 3.1) o glicerol (*Gli*, entrada 6, Tabla 3.1) observamos resultados similares a los obtenidos con urea (rendimientos prácticamente cuantitativos, a 50 °C y 30 minutos); *ii*) cuando empleamos *L*-prolina (*Prol*, entrada 7, Tabla 3.1), agua (entrada 8, Tabla 3.1) o ácido láctico (*Lac*, entrada 9, Tabla 3.1) se detecta un acusado descenso de la actividad catalítica, no observándose isomerización en ninguno de los casos.

Tabla 3.1: Isomerización de  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) en propiofenona (**3a**) catalizada por el complejo  $[Ru(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})Cl(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (**1b**) en diferentes *DESs*.<sup>a</sup>



Entrada	<i>DES</i>	[Ru] <sup>b</sup>	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>
1	1 <i>ChCl</i> /2Urea	5	50	0.5	99
2	1 <i>ChCl</i> /2Urea	2.5	50	1.5	98
3	1 <i>ChCl</i> /2Urea	1	50	2	1
4	1 <i>ChCl</i> /2Urea	5	30	24	99
5	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	5	50	0.5	92
6	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gli</i>	5	50	0.5	98
7	5 <i>ChCl</i> /2 <i>Prol</i>	5	50	0.5	1
8	1 <i>ChCl</i> /2H <sub>2</sub> O	5	50	0.5	1
9	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Lac</i>	5	50	0.5	1

<sup>a</sup> Condiciones de reacción:  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**, 0.5 mmol) bajo atmósfera de Ar en 0.5 g del *DESs* correspondiente. <sup>b</sup> Carga de catalizador 1-5 mol% en Ru del complejo **1b**. <sup>c</sup> Rendimiento calculado por GC.

### 3.2.2. Estudio del reciclaje del complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$ (**1b**) en la isomerización del $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) empleando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea.

Como hemos comentado en los anteriores capítulos de la presente *Memoria*, una de las mayores ventajas asociadas a la utilización de disolventes eutécticos (*DESs*) como medios de reacción alternativos es la posibilidad de reciclar el sistema catalítico fácilmente después de su uso. Esta cualidad resulta muy importante dentro de la industria (tanto a nivel ecológico como económico)<sup>26</sup> siendo al mismo tiempo un gran avance dentro del marco la *Química Verde*.<sup>1</sup> Es por ello que decidimos estudiar el reciclaje del catalizador  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (**1b**) usando como reacción modelo la isomerización del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) en propiofenona (**3a**), utilizando las mejores condiciones descritas en el anterior apartado, es decir, con una carga de catalizador de 5 mol% de **1b**, 50 °C y empleando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Urea como medio de reacción. Bajo estas condiciones, hemos observado que el complejo **1b** es capaz de generar la propiofenona (**3a**) durante tres ciclos consecutivos. Una vez finalizada la reacción añadimos éter dietílico para extraer la cetona **3a** obtenida y sobre la mezcla eutéctica, en la que el catalizador de Ru(IV) permanece disuelto, se añade otra vez al alcohol alílico **2a**. La mezcla resultante se vuelve a someter a las mismas condiciones de reacción (50 °C bajo Ar), repitiéndose exactamente el mismo proceso en todos los ciclos consecutivos del reciclaje.

El catalizador bis(alilo)-acetato de rutenio(IV) **1b** muestra una reciclabilidad moderada, manteniendo una alta actividad catalítica durante al menos 2 ciclos consecutivos. Así, en el primer ciclo la reacción se lleva a cabo en 30 minutos, siendo necesario emplear 1.5 horas para el segundo ciclo (99%) y teniendo que aumentar significativamente el tiempo de reacción hasta 20 horas para poder obtener un rendimiento cuantitativo (99%) en el tercer ciclo. Este hecho puede deberse tanto a un proceso de degradación del catalizador como a una pérdida de catalizador en cada proceso de extracción con el disolvente orgánico. En este sentido, decidimos realizamos estudios acerca de la pérdida de catalizador en cada etapa de extracción y obtuvimos que en el primer ciclo se lixivian  $872 \pm 10$   $\mu\text{g}$  de rutenio, mientras que en el segundo ciclo la cifra disminuye hasta  $197 \pm 7$   $\mu\text{g}$  de rutenio lixiviado.<sup>27</sup>

Como final de este epígrafe, nos gustaría remarcar que este estudio constituye el primer ejemplo descrito en la bibliografía, hasta la fecha de publicación de este trabajo, sobre la reciclabilidad de un sistema catalítico en la isomerización de alcoholes alílicos aromáticos en *DESs*.<sup>14</sup> Estos estudios preliminares de reciclabilidad nos permiten reducir la cantidad necesaria de catalizador por mol de

<sup>26</sup> (a) D. Cole-Hamilton, R. Tooze, *Catalyst Separation, Recovery and Recycling. Chemistry and Process Design*, Springer, Dordrecht, **2006**; (b) M. Benaglia, *Recoverable and Recyclable Catalyst*, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.

<sup>27</sup> Estos estudios se han llevado a cabo en colaboración con el Dr. Pablo Rodríguez-González y el Prof. J. Ignacio García-Alonso pertenecientes al grupo de investigación de isótopos estables enriquecidos del Departamento de Química Física y Analítica de la Universidad de Oviedo.

sustrato en este tipo de isomerizaciones en *DESs*, lo que redundará en los beneficios tanto económicos como medioambientales de nuestro sistema catalítico.

### 3.2.3. Diseño de un proceso quimioenzimático secuencial/concurrente *one-pot* para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior bio-reducción enantioselectiva empleando una mezcla *DES*-buffer como medio de reacción sostenible.

Atendiendo a los resultados descritos en el *Capítulo 2* de la presente *Memoria*, donde lográbamos la combinación quimioenzimática secuencial (integrando así los beneficios de dos mundos catalíticos diferentes, metal- y biocatálisis) para obtener moléculas enantiopuras de alto valor añadido<sup>28</sup> a partir de un compuesto intermedio carbonílico proquiral, y teniendo en cuenta los resultados hasta ahora descritos en este *Capítulo* (formación cuantitativa de cetonas proquirales en *DESs*, en condiciones suaves de reacción compatibles con la biocatálisis), decidimos proseguir con este tipo de estudios aprovechándonos de nuestros conocimientos previos en el campo de la sinergia entre catalizadores metálicos y enzimas.<sup>15,16,28</sup> Para este trabajo, hemos vuelto a contar con la colaboración de los Drs. Javier González-Sabín y Nicolás Ríos-Lombardía de la compañía Entrechem S. L.,<sup>29</sup> que han realizado todos los estudios enzimáticos recogidos en la presente *Memoria*.

Tomando como referencia los trabajos anteriores publicados en el campo de la biocatálisis, en los cuales se habían optimizado protocolos para llevar a cabo biotransformaciones catalizadas bien por enzimas aislados (lipasas, proteasas, liasas, etc.) o bien con células enteras utilizando como medios de reacción *DESs* puros o mezclas de tipo buffer-*DESs*,<sup>30</sup> decidimos ampliar el estudio de los procesos de bio-reducción en estos disolventes alternativos. Hasta la fecha de publicación de este trabajo, los únicos estudios recogidos en la bibliografía sobre bio-reducciones en *DESs* estaban basados en el uso de células enteras,<sup>30c,e,g,h-k,m,p</sup> por lo que dada nuestra experiencia previa, decidimos tratar de

---

<sup>28</sup> M. J. Rodríguez-Álvarez, N. Ríos-Lombardía, S. Schumacher, D. Pérez-Iglesias, F. Morís, V. Cadierno, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 7753.

<sup>29</sup> [www.entrechem.com/es/index.html](http://www.entrechem.com/es/index.html).

<sup>30</sup> (a) H. Zhao, G. A. Baker, S. Holmes, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2011**, *72*, 163; (b) E. Durand, J. Lecomte, B. Barea, E. Dubreucq, R. Lortie, P. Villeneuve, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 2275; (c) Z. Maugeri, P. Domínguez de María, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 1535; (d) C. R. Müller, I. Lavandera, V. Gotor-Fernández, P. Domínguez de María, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 2654; (e) P. Xu, Y. Xu, X.-F. Li, B.-Y. Zhao, M.-H. Zong, W.-Y. Lou, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 718; (f) J. Donnelly, C. R. Müller, L. Wiermans, C. J. Chuckhand, P. Domínguez de María, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2714; (g) M. C. Bubalo, M. Mazur, K. Radosevic, I. R. Redovnikovic, *Process Biochem.*, **2015**, *50*, 1788; (h) P. Xu, J. Cheng, W.-Y. Lou, M.-H. Zong, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 6357; (i) S. Mao, L. Yu, S. Ji, X. Liu, F. Lu, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2016**, *91*, 1099; (j) P. Xu, P.-X. Du, M.-H. Zong, N. Li, W.-Y. Lou, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, 26158; (k) P. Wei, J. Liang, J. Cheng, M.-H. Zong, W.-Y. Lou, *Microb. Cell Fact.*, **2016**, *15*, 5; (l) G. Weiz, L. Braun, R. López, P. Domínguez de María, J. D. Breccia, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2016**, *130*, 70; (m) P. Vitale, V. Abbinante, M. Vicenzo, F. M. Perna, A. Salomone, C. Cardellicchio, V. Capriati, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 1049; (n) P. Zhou, X. Wang, B. Yang, F. Hollmann, Y. Wang, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 12518; (o) N. Guajardo, P. Domínguez de María, K. Ahumada, R. A. Schreiber, R. Ramírez-Tagle, F. Crespo, C. Carlesi, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 1393; (p) P. Vitale, F. M. Perna, G. Agrimini, I. Pisano, F. Mirizzi, R. V. Capobianco, V. Capriati, *Catalysts*, **2018**, *8*, 55.

diseñar procesos quimioenzimáticos *one-pot* tándem que involucrasen un proceso de bioreducción promovido por enzimas aislados (KREDs) en *DESs* para conseguir llevar a cabo la síntesis de compuestos quirales enantiopuros.

En primer lugar, tratamos de estudiar la viabilidad del uso de disolventes eutécticos (*DESs*) como medios de reacción sostenibles en procesos de bioreducción de cetonas aromáticas proquirales, tomando como modelo la bioreducción de la propiofenona (**3a**, producto obtenido anteriormente a través de la isomerización del alcohol alílico **2a** catalizada por un complejo de tipo bis(alilo)-acetato de Ru(IV) (**1b**) en *DESs*) para generar el correspondiente 1-fenil-1-propanol (**4a**), empleando diversos *DESs*<sup>31</sup> como medio de reacción y una selección de varias KREDs provenientes del kit de screening comercial Codex<sup>®</sup>, que habían mostrado anteriormente una alta actividad y enantioselectividad en la bioreducción de la cetona proquiral **3a** en agua.<sup>16,32</sup> Tras realizar un exhaustivo análisis de diversas ceto-reductasas y medios de reacción, se obtuvieron las mejores condiciones al emplear la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Gli* (50% w/w) junto con un buffer fosfato (buffer de fosfato 125 mM, pH 7.00, 1.25 mM de MgSO<sub>4</sub> y 1 mM de NADP<sup>+</sup>), bajo las cuales se logró alcanzar un 99% de conversión en el alcohol **4a** con excelentes *ee* (*R* > 99% con la KRED P1-A04; *R* 96% con la KRED P2-C11) tras 24 horas de reacción a 250 rpm y 30 °C.

Una vez optimizada la reacción de bioreducción modelo con el sustrato **3a**, decidimos extender el estudio a otras cetonas proquirales aromáticas sustituidas en el anillo aromático (**3b-d**) que pudieran ser obtenidas a través de la isomerización de mezclas racémicas de alcoholes alílicos catalizadas por el complejo de Ru(IV) **1b**. En este caso, y como podemos observar en la Tabla 3.2, el protocolo enzimático optimizado tolera tanto sustituyentes electrón-atractores (Br) como electrón-dadores (OMe, Me) en posición *para*, obteniéndose siempre conversiones cuantitativas (95-99%) y excesos enantioméricos excelentes (entorno al 99%).

---

<sup>31</sup> Se han empleado mezclas eutécticas basadas en *ChCl* y los siguientes dadores de hidrógeno: glicerol, agua, sorbitol, urea y ácido láctico.

<sup>32</sup> El kit de screening comercial KREDs Codex (Codexis) contiene 24 ceto-reductasas de las cuales hemos seleccionadas las diez KREDs que habían presentado una mejor actividad en agua.

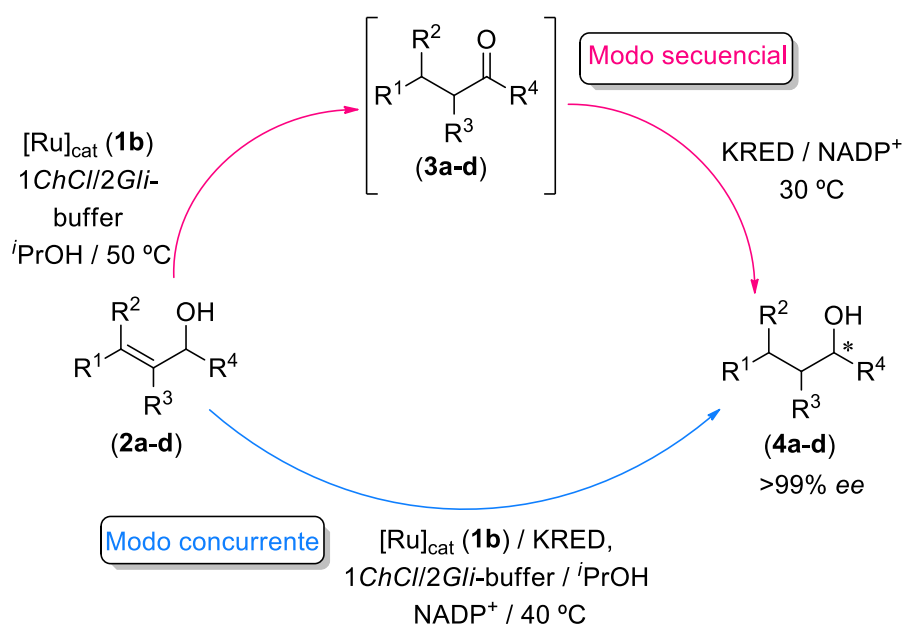
Tabla 3.2: Reducción enzimática con diferentes KREDs de cetonas proquirales (**3a-d**) para obtener los alcoholes quirales **4a-d** en la mezcla 1ChCl/2Gli-buffer.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	KRED	<i>c</i> <sup>b</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>c</sup> (%)
1			P1-A04	> 99	> 99 ( <i>R</i> )
2			P2-C11	> 99	96 ( <i>R</i> )
3			P2-C11	98	95 ( <i>R</i> )
4			P2-H07	96	> 99 ( <i>R</i> )
5			P2-C11	98	96 ( <i>R</i> )
6			P2-H07	95	> 99 ( <i>R</i> )
7			P2-C11	> 99	95 ( <i>R</i> )
8			P3-H12	99	> 99 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: cetonas **3a-b** (20 mM) en la mezcla 1ChCl/2Gli-KPi buffer (900  $\mu$ L, 1.25 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM NADP<sup>+</sup>), <sup>i</sup>PrOH (190  $\mu$ L), agitada a 250 rpm durante 24 h y 30 °C. <sup>b</sup> Conversión (*c*) determinada por HPLC. <sup>c</sup> Excesos enantioméricos (*ee*) determinados por HPLC con columna quiral. La configuración *R* o *S* se refiere a la configuración absoluta de los alcoholes **4a-d**.

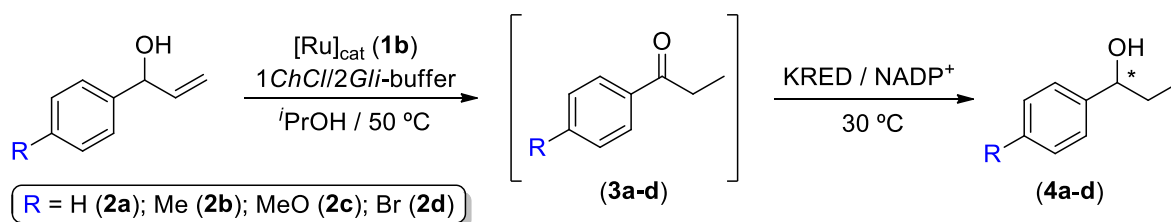
Una vez optimizados todos los parámetros para la bio-reducción enantioselectiva de las cetonas proquirales **3a-d** en DESs, y antes de comprobar si ambas reacciones (metal- y bio-catalizada; isomerización de alcohol alílico/bio-reducción, respectivamente) eran compatibles, decidimos estudiar la isomerización del  $\alpha$ -vinilbencílico alcohol (**2a**) para generar propiufenona (**3a**), empleando las mejores condiciones catalíticas previamente descritas en el apartado 3.2.1 de este Capítulo, pero usando en este caso como disolvente la mezcla DES-buffer empleada en las bio-reducciones de las cetonas **3a-d** [condiciones de reacción = 200 mM de sustrato, DES 1ChCl/2Gli-buffer 50:50 (w/w) a 50 °C, con una carga de catalizador de 5 mol% de **1b**]. Así, y una vez que observamos la isomerización cuantitativa del alcohol **2a** en la correspondiente cetona **3a** catalizada por el complejo de rutenio(IV) **1b** (2 h de reacción, seguimiento por CG), añadimos directamente al medio de reacción la KRED-P1-A04 y el cofactor NADP<sup>+</sup> (modo secuencial, Esquema 3.8), sin necesidad de aislar o purificar la cetona intermedia **3a**, manteniendo la agitación durante 24 horas a 30 °C para dar lugar, como único producto de reacción, el alcohol saturado deseado (*R*)-**4a**, de manera cuantitativa (99%) y con un *ee* > 99% (Tabla 3.3, entrada 1). Siguiendo con este mismo protocolo secuencial (Esquema 3.8), decidimos estudiar su versatilidad con diferentes alcoholes alílicos aromáticos como sustratos. Para ello, partimos de los alcoholes alílicos racémicos **2a-d** para generar los correspondientes alcoholes saturados quirales **4a-d** con elevados rendimientos y con altos valores de *ees* (Tabla 3.3, entradas 3, 5

y 7) empleando en cada caso la KRED adecuada. De forma paralela repetimos estas reacciones, pero empleando en este caso una enzima sobreexpresada como cetoreductasa, *L. Kefiri* (LKADH),<sup>33</sup> en lugar de las KREDs purificadas del kit de Codexis, para poder establecer así una comparación entre ambos tipos de biocatalizadores. Observamos que tanto los rendimientos como las enantioselectividades obtenidas con LKADH son más bajas (Tabla 3.3, entradas 2, 4, 6 y 8) con la excepción de la cetona **3a**, que ofrece un resultado muy parecido en la formación del alcohol (*R*)-**4a** con ambas enzimas (Tabla 3.3, entrada 1 y 2). Estos resultados están de acuerdo con la compatibilidad que las KREDs purificadas muestran con los medios de reacción provenientes de un paso catalítico previo promovido por metales de transición, siendo de nuevo prácticamente insignificante el impacto del catalizador de Ru(IV) **1b** en el proceso enzimático. Estos resultados son comparables a los obtenidos en nuestro anterior trabajo sobre la combinación de la isomerización de alcoholes alílicos y bio reducciones en agua como disolvente (ver Esquema 3.4),<sup>16</sup> pero observándose en este caso una mejora de las enantioselectividades obtenidas al emplear la mezcla *DES*-buffer como medio de reacción.



Esquema 3.8: Síntesis one-pot en cascada de alcoholes ópticamente activos mediante la isomerización/reducción enzimática catalizada por complejos de rutenio empleando *DES*-buffer como medio de reacción de manera secuencial y concurrente.

<sup>33</sup> La *R*-alcohol deshidrogenasa proveniente de *Lactobacillus kefir* (LKADH) fue proporcionada como extracto *cell-free* (CFE) por el grupo del Prof. H. Gröger (Universidad de Bielefeld, Alemania).

Tabla 3.3: Proceso one-pot quimioenzimático secuencial para los alcoholes alílicos racémicos **2a-d**.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	KRED	$c^b$ (%)	Rdto. <sup>c</sup> (%)	$ee^d$ (%)
1	<b>2a</b>	<b>4a</b>	P1-A04	>99	95	>99( <i>R</i> )
2	<b>2a</b>	<b>4a</b>	<i>L. Kefiri</i>	>99	92	>99( <i>R</i> )
3	<b>2b</b>	<b>4b</b>	P2-H07	95	90	>99( <i>R</i> )
4	<b>2b</b>	<b>4b</b>	<i>L. Kefiri</i>	70	64	93( <i>R</i> )
5	<b>2c</b>	<b>4c</b>	P3-H12	95	90	>99( <i>R</i> )
6	<b>2c</b>	<b>4c</b>	<i>L. Kefiri</i>	65	60	93( <i>R</i> )
7	<b>2d</b>	<b>4d</b>	P2-H07	94	90	>99( <i>R</i> )
8	<b>2d</b>	<b>4d</b>	<i>L. Kefiri</i>	80	72	98( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **2a-d** (200 mM) se disuelven bajo Ar en una mezcla de buffer KPi 125 mM (1.25 mM MgSO<sub>4</sub>) con un pH 7.0 (0.5 mL), *DES* 1*ChCl*/2*Gli* (0.5 mL) y *i*PrOH (175  $\mu$ L). Se añade el complejo **1b** (5 mol%) y se agita a 50 °C. Una vez completada la isomerización, se añade la KRED (100% w/w) y el NADP<sup>+</sup> (1 mM) agitando la reacción 24 h a 250 rpm y 30 °C (entradas 1, 3, 5 y 7). Para las entradas 2, 4, 6 y 8, se añade *L. Kefiri* (1000 U) y NADP<sup>+</sup> (1 mM). <sup>b</sup> Conversión (c) determinada por HPLC. <sup>c</sup> Rendimientos aislados y purificados mediante columna cromatográfica. <sup>d</sup> Excesos enantioméricos ( $ee$ ) determinados por HPLC con columna quiral.

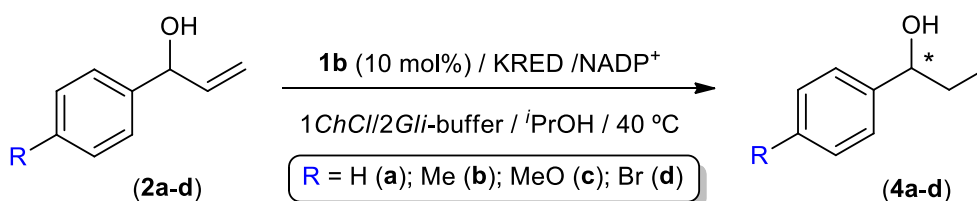
Teniendo en cuenta la estabilidad mostrada por las KREDs empleadas en la reacción secuencial decidimos ir un paso más allá y tratar de realizar la reacción de manera concurrente *one-pot*, es decir teniendo tanto el catalizador metálico como la enzima en el mismo medio de reacción desde el inicio del proceso. Debido a la posible desactivación que pueden sufrir las enzimas en este medio de reacción y que el proceso de isomerización (primer paso de esta reacción concurrente) anteriormente optimizado se desarrollaba a 50 °C, decidimos modificar algunos parámetros tratando de llegar a un punto de convergencia entre conversiones y temperatura empleada. Para ello doblamos la cantidad de catalizador utilizado en la reacción de isomerización de alcoholes alílicos, tratando de disminuir la temperatura de esta reacción (pasando de un 5 mol% de **1b** a un 10 mol% y de 50 a 40 °C) y seleccionando como disolvente la mezcla 1*ChCl*/2*Gli*-buffer 80:20 (w/w), obteniendo una isomerización completa de alcohol vinílico **2a** en tan sólo 2 horas a 40 °C, intervalo suficiente para garantizar el tiempo de vida del enzima. Una vez modificados estos parámetros, tratamos de llevar a cabo la reacción concurrente de isomerización y posterior reducción concomitante de la mezcla racémica del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) para obtener así el alcohol saturado enantiopuro (*R*)-**4a**, empleando las siguientes condiciones de reacción: 10 mol% del catalizador **1b**, 1*ChCl*/2*Gli*-buffer 80:20 (w/w) como medio de reacción, KRED-P2-C11 como cetoreductasa, 40 °C y una agitación de 250 rpm durante 24 h. Bajo estas condiciones de reacción pudimos observar un 90% de conversión al



producto final (*R*)-**4a** con un *ee* > 99% (entrada 1, Tabla 3.4). Siguiendo con nuestra premisa de tratar de llevar al límite nuestros nuevos protocolos quimioenzimáticos, evaluamos la generalidad del sistema catalítico con diferentes sustratos. Así pues, pudimos observar que en todos los casos (mezclas racémicas de los alcoholes alílicos **2b-d**) obtenemos conversiones de buenas a moderadas (68-96%) para el correspondiente enantiómero (*R*), con un exceso enantiomérico excelente (> 99%) en todos los casos (Tabla 3.4, entradas 1-4). Cabe destacar que en la biotransformación del sustrato **2b** logramos obtener una conversión casi cuantitativa (96%), obteniendo el compuesto enantiopuro (*R*)-**4b** (entrada 4, Tabla 3.4) y mejorando claramente los resultados previamente obtenidos al emplear únicamente buffer acuoso como medio de reacción (60% de rendimiento).<sup>16</sup>

Para completar el estudio, una vez realizadas las conversiones con las enzimas purificadas, decidimos emplear la cetoreductasa sobreexpresada LKADH de *L. kefir*. En este caso, observamos que la enzima inhibe la actividad catalítica del complejo metálico **1b**, ya que únicamente obtenemos un 21% de alcohol quiral saturado **4a** (Tabla 3.4, entrada 5) quedando aún un 33% del alcohol alílico de partida **2a** sin reaccionar. Mediante un análisis con HPLC de los procesos realizados con las KREDs purificadas observamos que estas no inhiben la actividad catalítica del complejo **1b**, ya que en todos los casos observamos una isomerización total del alcohol alílico de partida (entradas 1-4, Tabla 3.4), por lo que deducimos que la obtención del alcohol saturado enantiopuro final depende únicamente de la cetona proquiral que formamos *in-situ* y de su interacción con la enzima.

Tabla 3.4: Proceso one-pot quimioenzimático concurrente para los alcoholes alílicos **2a-d**.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato	Producto	Ratio de producto (%) <sup>b</sup>			<i>ee</i> <sup>c</sup> (%)
			Alcohol alílico	Cetona	Alcohol saturado	
1	<b>2a</b>	<b>4a</b>	0	10	90	>99%
2	<b>2b</b>	<b>4b</b>	0	30	70	>99%
3	<b>2c</b>	<b>4c</b>	0	32	68	>99%
4	<b>2d</b>	<b>4d</b>	0	4	96	>99%
5 <sup>d</sup>	<b>2a</b>	<b>4a</b>	33	46	21	>99%

<sup>a</sup> Condiciones de reacción (entradas 1-4): **2a-d** (200 mM) se disuelven bajo Ar en una mezcla de buffer KPi 125 mM (1.25 mM MgSO<sub>4</sub>) con un pH 7.0 (0.5 mL), DES 1ChCl/2Gli (0.5 mL) y <sup>i</sup>PrOH (175 μL), complejo **1b** (10 mol%), KRED-P2-C11 (100% w/w) y NADP<sup>+</sup> (1 mM) se agita durante 24h a 250 rpm y 40 °C. <sup>b</sup> Conversión determinada por HPLC. <sup>c</sup> Excesos enantioméricos (*ee*) determinados por HPLC con columna quiral. El enantiómero *R* se obtuvo en todos los casos. <sup>d</sup> Condiciones de reacción (entrada 5): **2a** (200 mM) se disuelve en las mismas condiciones que las entradas 1-4, complejo **1b** (10 mol%), *L. Kefiri* (1000 U) y NADP<sup>+</sup> (1 mM), se agita durante 24 h a 250 rpm y 40 °C.

### 3.2.4 Estudio del proceso secuencial *one-pot* para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior adición quimioselectiva de RLi/R<sub>2</sub>Mg en disolventes eutécticos.

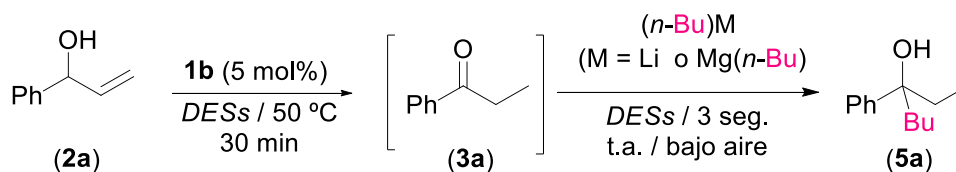
A la vista de los buenos resultados obtenidos en las reacciones citadas anteriormente en *DESs*, y dada nuestra experiencia previa en la adición de compuestos organolíticos (RLi) y organomagnésicos (RMgX) a cetonas proquirales empleando disolventes eutécticos,<sup>21,23</sup> decidimos tratar de combinar, mediante un proceso *one-pot*, la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio con la posterior adición de compuestos organolíticos a cetonas en *DESs* (obtenidas en el primer paso de isomerización) para obtener alcoholes terciarios altamente sustituidos en un medio de reacción sostenible, siendo éste un proceso *tándem* sin precedentes en la bibliografía hasta la fecha de publicación de nuestro trabajo.

Para llevar a cabo este proceso, decidimos tomar de nuevo como reacción modelo la isomerización del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) para formar la cetona correspondiente (propiofenona, **3a**) a la que adicionamos posteriormente *n*-BuLi/*n*-Bu<sub>2</sub>Mg como reactivo organometálico y empleando mezclas eutécticas basadas en *ChCl* como medio de reacción. Como se ha visto en el apartado anterior de este *Capítulo* (3.2.1), la reacción de isomerización que habíamos parametrizado debe llevarse a cabo a 50 °C en el *DES* 1*ChCl*/2*Urea*, por lo que una vez finalizada esta reacción (seguimiento por GC, 30 minutos), la dejaremos enfriar, añadiendo a continuación y directamente con agitación el compuesto organolítico *n*-BuLi sin necesidad de aislar ningún producto intermedio (cetona **3a**). Pudimos observar que a temperatura ambiente y sin necesidad de emplear atmósfera protectora (condiciones normalmente incompatibles con el uso de reactivos organolíticos) obteníamos con rendimientos moderados el deseado alcohol terciario **5a** (entrada 1, Tabla 3.5). A la vista de este resultado, decidimos emplear otras mezclas eutécticas como medio de reacción, observándose que al utilizar el disolvente eutéctico 1*ChCl*/2*EG* logramos obtener de forma cuantitativa (97%) el alcohol terciario deseado (**5a**, entrada 2, Tabla 3.5). Si realizamos el mismo proceso *one-pot* *tándem* en agua, advertimos que la conversión del alcohol alílico inicial (**2a**) en el correspondiente alcohol terciario (**5a**) es de un 90%, por lo que con este nuevo protocolo en *DESs* conseguimos mejorar dicha conversión (entrada 5, Tabla 3.5). En todos los casos, la formación *one-pot* del alcohol terciario **5a** mediante la combinación de los procesos de isomerización/adición de compuestos organolíticos tiene lugar de manera quimioselectiva, sin que se observen en los crudos de reacción subproductos derivados de reacciones secundarias. Cabe destacar que cuando vamos disminuyendo los equivalentes añadidos de *n*-BuLi a la cetona formada *in-situ* **3a**, el proceso es menos efectivo disminuyendo la formación del alcohol terciario **5a** deseado (desde un 97% hasta un 25%; entradas 2-4, Tabla 3.5).

Continuamos nuestra investigación sobre procesos *one-pot* *tándem* isomerización/adición con el estudio de la adición quimioselectiva del reactivo organomagnésico *n*-Bu<sub>2</sub>Mg a la cetona **3a** (obtenida *in-situ*) a temperatura ambiente y sin el empleo de atmósfera protectora. De forma similar al caso de *n*-BuLi, obtenemos muy buenos resultados cuando empleamos la mezcla 1*ChCl*/2*EG*,

permitiéndonos obtener de forma cuantitativa (93%) el alcohol terciario **5a** en segundos (entrada 7, Tabla 3.5). En este caso, si realizamos el mismo proceso *one-pot* empleando agua como disolvente, obtenemos una conversión muy baja (37%) del alcohol terciario **5a**, consiguiendo una vez más aumentar la conversión del producto deseado al usar *DESs* como medios de reacción.

Tabla 3.5: Conversión directa del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) en 3-fenil-heptan-3-ol (**5a**) a través de un proceso *one-pot* que combina la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio (**1b**) y la adición quimioselectiva de *n*-BuLi o *n*-Bu<sub>2</sub>Mg en diferentes disolventes sostenibles.<sup>a</sup>

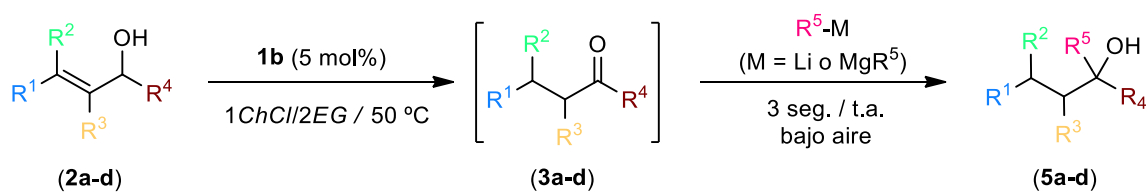


Entrada	Disolvente	T (°C)	<i>n</i> -BuM (equiv.)	Conversión <sup>b</sup> (%)
1	1 <i>ChCl</i> /2Urea	50	<i>n</i> -BuLi (3)	68
2	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	50	<i>n</i> -BuLi (3)	97
3	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	50	<i>n</i> -BuLi (2)	66
4	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	50	<i>n</i> -BuLi (1)	25
5	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	50	<i>n</i> -BuLi (3)	90
6	1 <i>ChCl</i> /2Urea	50	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg (3)	87
7	1 <i>ChCl</i> /2 <i>EG</i>	50	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg (3)	93
8	H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	50	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg (3)	37

<sup>a</sup> Condiciones de reacción:  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**, 0.5 mmol), 5 mol% catalizador **1b**, bajo atmósfera de Ar en 0.5 g del *DESs* correspondiente. Disoluciones comerciales de 1.6 M en hexano para el *n*-BuLi y 1.0 M en heptano para el *n*-Bu<sub>2</sub>Mg. <sup>b</sup> Rendimiento calculado por GC. <sup>c</sup> La reacción de isomerización se completa en 5 minutos en agua (2.5 mL por 1 mmol de sustrato) empleando 1 mol% de catalizador **1b**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción [3 equivalentes de *n*-BuM (M = Li o *n*-BuMg), temperatura ambiente, sin exclusión de aire y empleando la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*EG* como medio de reacción), y al igual que en los casos anteriores, decidimos estudiar la generalidad del proceso, empleando diferentes alcoholes alílicos de partida (**2b,d**). El sistema *tándem* en estudio es compatible con alcoholes alílicos que contienen grupos tanto electrón-atractores (Br) como electrón-dadores (Me) en los anillos aromáticos, obteniéndose de esta forma una variedad de alcoholes terciarios (**5b,d**) con elevados rendimientos (74-99%, Tabla 3.6) empleando tanto compuestos organolíticos como organomagnésicos y sin tener que aumentar la cantidad de equivalentes añadidos ni el tiempo de reacción de la adición (1-3 seg.). Finalmente, nos gustaría destacar que no observamos procesos competitivos como puede ser el intercambio Li-Br en la formación del alcohol terciario **5d**, o la desprotonación de la posición bencílica en el caso del alcohol **5b**.

Tabla 3.6: Isomerización de los alcoholes alílicos **2a,b,d** catalizada por Ru(IV) combinada con la adición quimioselectiva de reactivos organolíticos/organomagnésicos empleando DESs como disolvente.<sup>a</sup>



Entrada	Sustrato	R <sup>5</sup> -M <sup>b</sup>	Producto	T (°C)	Tiempo	Conversión <sup>b</sup> (%)
1		<i>n</i> -BuLi		50	30 min	97
2		<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg		50	30 min	93
3		<i>n</i> -BuLi		50	45 min	90
4		<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg		50	45 min	74
5		<i>n</i> -BuLi		50	3 h	99
6		<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> Mg		50	3 h	86

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol alílico (**2a,b,d**, 0.5 mmol), 5 mol% catalizador **1b**, bajo atmósfera de Ar en 0.5 g de 1ChCl/2EG correspondiente. <sup>b</sup> 3 equivalentes de disoluciones comerciales de 1.6 M en hexano para el *n*-BuLi y 1.0 M en heptano para el *n*-Bu<sub>2</sub>Mg se añaden a temperatura ambiente y sin atmósfera protectora. <sup>c</sup> Rendimiento calculado por GC.

### 3.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos en este *Capítulo 3*, y en relación con los objetivos que nos habíamos marcado, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- ◆ Se ha diseñado un protocolo quimioenzimático eficiente, estereoselectivo y funcional de tipo *one-pot* tandem, en el cual hemos logrado combinar el uso de catalizadores metálicos y enzimas empleando disolventes eutécticos profundos (*DESs*) como medio de reacción.
- ◆ Este nuevo protocolo se ha diseñado gracias a la combinación de: *i*) la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por complejos de rutenio(IV); con *ii*) la posterior bio-reducción enantioselectiva promovida por cetoreductasas de los compuestos carbonílicos proquirales generados *in-situ*;; demostrando la versatilidad de este procedimiento quimioenzimático tanto de forma secuencial como concurrente sin necesidad de aislar o purificar ningún compuesto intermedio. Además, en todos los casos, los compuestos finales obtenidos han podido ser aislados con altos rendimientos y con excelentes *ees*.
- ◆ Por otro lado, hemos conseguido diseñar un protocolo *one-pot* eficiente y operacionalmente sencillo para sintetizar alcoholes terciarios con elevados rendimientos (99%), combinando la isomerización de alcoholes alílicos y la posterior adición quimioselectiva de compuestos orgánicos polares ( $R_{Li}/R_2Mg$ ) empleando mezclas eutécticas (*DESs*) como medio de reacción sostenible.
- ◆ Este nuevo protocolo es capaz de fusiona tres diferentes pasos formarles de reacción (empleando una metodología *one-pot*), como son: *i*) la reducción de un doble enlace C=C; *ii*) la oxidación de un alcohol secundario; y *iii*) la formación quimioselectiva de un nuevo enlace C-C, todo ello bajo condiciones de reacción muy suaves, sin necesidad de atmósfera protectora y a temperatura ambiente sin observarse reacciones secundarias no deseadas.

Finalmente, cabe destacar que los resultados obtenidos en este *Capítulo 3* han sido objeto de dos publicaciones.<sup>34,35</sup>

---

<sup>34</sup> L. Cicco, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. M. Perna, J. García-Álvarez, V. Capriati, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 3069.

<sup>35</sup> L. Cicco, N. Ríos-Lombardía, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. Morís, F. M. Perna, V. Capriati, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 3468.

### 3.4. PARTE EXPERIMENTAL

De forma general, las reacciones de síntesis descritas en este *Capítulo 3* se han llevado a cabo bajo atmósfera de argón, empleando disolventes secos, líneas de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. En el caso de las reacciones de catálisis y las adiciones de reactivos organometálicos polares (RLi/R<sub>2</sub>Mg), salvo que se indique lo contrario, 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 argón, utilizando hidruro cálcico (diclorometano), sodio (THF; se utiliza benzofenona como indicador) y magnesio (metanol) como agentes deshidratantes. En el caso del *n*-hexano y el éter dietílico, 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 del complejo [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)Cl( $\kappa^2$ -O,O-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)] (**1b**),<sup>13</sup> las mezclas eutécticas de bajo punto de fusión (véase *Parte Experimental del Capítulo 1*)<sup>36</sup> y los alcoholes alílicos **2b-d** que han sido preparados siguiendo los métodos descritos en la bibliografía. Las disoluciones comerciales de los compuestos organomagnésicos y organolíticos corresponden a las siguientes molaridades: *i*) *n*-Bu<sub>2</sub>Mg (1 M en heptano); y *ii*) *n*-BuLi (1.6 M en hexano). La identidad de los productos ha sido comparada con los anteriores descritos en la bibliografía.<sup>37</sup>

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado a 25 °C, con un espectrómetro "BRUKER AV-300", operando a 300.1 MHz (<sup>1</sup>H) y 75.4 MHz (<sup>13</sup>C) usando SiMe<sub>4</sub> como estándar. La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la secuencia detallada a continuación: sa = señal ancha, d = doblete, t = triplete, dt= doble triplete, q = cuatriplete y m = multiplete.

El seguimiento de las reacciones catalíticas descritas en el *Capítulo 3* se ha llevado a cabo mediante la técnica de cromatografía de Gases (CG), utilizando un aparato Hewlett Packard HP6890 equipado con un detector de ionización de llama (FID). Se ha utilizado helio como gas portador trabajando a un flujo constante de 4 mL/min empleando una columna capilar Supelco Gamma Dex<sup>TM</sup>. Los análisis de los compuestos enantiopuros se han llevado a cabo mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Para determinar las conversiones se ha empleado un aparato Agilent RR1200 HPLC equipado con una columna de fase reversa (Zorbax Eclipse XDB-C18, RR)

<sup>36</sup> A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.*, **2003**, 70.

<sup>37</sup> (a) Compuestos **2b-d**: M. Lafrance, M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3470; (b) Compuestos **3b-c**: B. Skillinghaug, C. Skoeld, J. Rydfjord, F. Svensson, M. Behrends, J. Saevmarker, P. J. R. Sjoeborg, M. Larhed, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 12018; Y. Li, D. Xue, W. Lu, C. Wang, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 66; (c) Compuestos **4a-d**: véase referencia 16; (d) Compuestos **5c,d**: Y.-X. Liao, C.-H. Xing, Q.-S. Hu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1544.

mientras que los excesos enantioméricos (*ee*) se determinaron utilizando un aparato Hewlett Packard 1100 LC equipado una columna Chiracel OJ-H o Chiralpak AD-H.

**3.4.1. Procedimiento general para la reacción de isomerización del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**) promovido por el complejo de rutenio(IV)  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (**1b**) empleando diferentes *DESS* como medio de reacción.**

En un tubo sellado se introduce 0.5 mmol del alcohol alílico **2a**, 0.5 g del *DESS* correspondiente (previamente desgasificado con Ar) bajo atmósfera de argón y el complejo de Ru(IV)  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (5 mol%, **1b**). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante el tiempo indicado en cada caso. El seguimiento de la reacción se ha llevado a cabo tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano, e inyectando en el cromatógrafo de gases (GC). Una vez completada la reacción, se extrae el producto añadiendo 2-MeTHF (3 x 2 mL), uniendo todas las fases orgánicas para secar posteriormente con  $\text{MgSO}_4$ , filtrar y concentrar en rotavapor. El producto obtenido se analiza mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

**3.4.2. Procedimiento general para el reciclaje del complejo de rutenio(IV)  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (**1b**) en la isomerización del  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (**2a**).**

Sobre 0.5 g del disolvente eutéctico profundo 1*ChCl*/2*Urea* (previamente desgasificado con Ar) añadimos el alcohol alílico (0.5 mmol, **2a**) y el complejo de rutenio(IV)  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}(\kappa^2\text{-O,O-CH}_3\text{CO}_2)]$  (5 mol%, **1b**) bajo atmósfera protectora. La mezcla de reacción se agita en un tubo sellado durante 30 minutos a 50 °C hasta consumir totalmente el  $\alpha$ -vinilbencilalcohol (el seguimiento de la reacción se ha realizado tomando alícuotas e inyectándolas en el GC). Una vez completada la reacción se añade 2-MeTHF (3 x 2 mL) para extraer el producto, se vuelve a añadir al medio de reacción 0.5 mmol de **2a** y se agita bajo las mismas condiciones durante 90 minutos. Este procedimiento se repitió sucesivamente hasta tres veces consecutivas. La cantidad de rutenio lixiviado durante el estudio del reciclaje se determinó empleando un espectrómetro de masas de plasma (ICP-MS).<sup>27</sup>

**3.4.3. Procedimiento general para la reducción enzimática de las cetonas proquirales **3a-d** en las mezclas *DESS*-buffer.**

En un tubo Eppendorf de 2.0 mL, añadimos la KRED (2 mg), la cetona deseada (20 mM), e *i*PrOH (190  $\mu\text{L}$ ) a 900  $\mu\text{L}$  de la disolución buffer *DES*-KPi (pH 7.00; 1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ , 1 mM  $\text{NADP}^+$ ). La reacción se agita a 250 rpm durante 24 horas a 30 °C. Una vez transcurrido este tiempo, se añaden 500  $\mu\text{L}$  de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrae con AcOEt (2 x 500  $\mu\text{L}$ ), se separan las fases orgánicas por centrifugación (90 seg., 13000 rpm), se combinan y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La conversión se determina directamente por HPLC. Los *ees* de los alcoholes quirales **4a-d** se determinaron por análisis con HPLC quiral. La

identidad de los alcoholes **4a-d** se confirmó mediante comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  con los descritos en la bibliografía.<sup>16</sup>

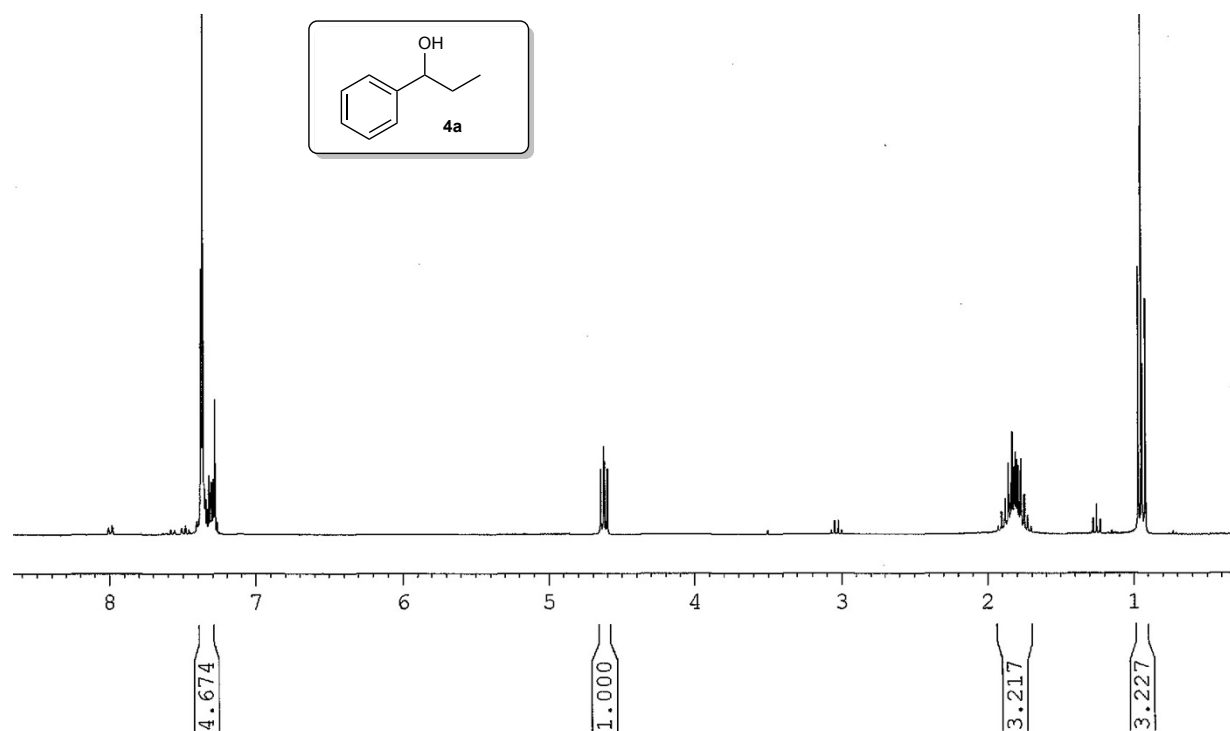
#### **3.4.4. Procedimiento general para la reacción *one-pot* secuencial de isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio y bio-reducción asimétrica empleando KREDs purificadas o LKADH sobreexpresada.**

En un tubo sellado introducimos el alcohol alílico (**2a-d**, 200 mM), 0.5 mL del buffer KPi (previamente desgasificado con Ar) 125 mM y pH 7.00 (1.25 mM  $\text{MgSO}_4$ ), 0.5 mL del *DES 1ChCl/2Gli e*  $^i\text{PrOH}$  (175  $\mu\text{L}$ ) todo bajo atmósfera de argón. A continuación, se añade el complejo **1b** (5 mol%) a temperatura ambiente, y la disolución resultante se agita a 50 °C hasta que el proceso de isomerización se ha completado (seguimiento por GC). Una vez completada la isomerización, añadimos la KRED seleccionada o LKADH (KRED: 100% w/w; LKADH: liofilizada, 1000 U),  $\text{NADP}^+$  (1 mM) y agitamos la mezcla a 30 °C durante 24 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, extraemos una alícuota a la que se le realizará el protocolo indicado en el apartado 3.4.3. para determinar la conversión y enantioselectividad. A continuación, añadimos  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) a la mezcla, y extraemos el producto con ciclopentil metil éter (CPME, 1 x 1 mL), secamos con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporamos y purificamos mediante cromatografía flash (sílica 60 Å, hexano/ $\text{AcOEt}$ ) obteniendo así los alcoholes deseados. Los productos finales se analizaron mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

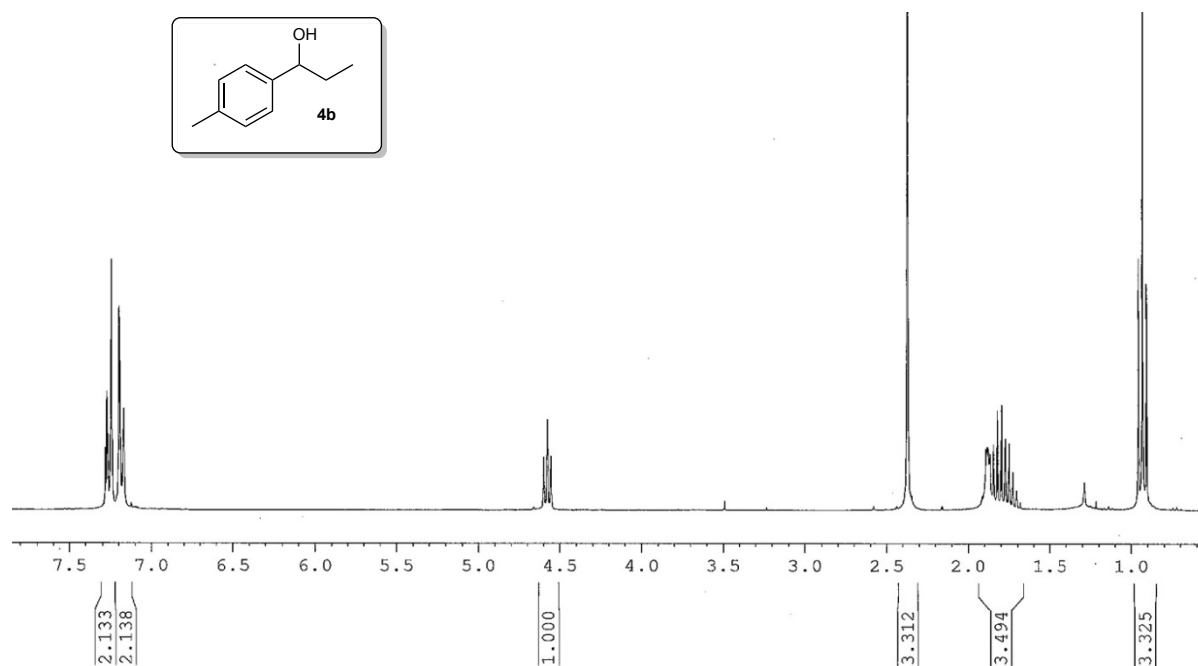
#### **3.4.5. Procedimiento general para la reacción *one-pot* concurrente de isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio y bio-reducción asimétrica empleando KREDs purificadas o LKADH sobreexpresadas.**

En un tubo sellado se introduce el alcohol alílico deseado (200 mM), 0.2 mL de buffer KPi (previamente desgasificado con Ar) 50 mM de pH 7.00 (1 mM  $\text{MgCl}_2$ ), 0.8 mL de *DES 1ChCl/2Gli e*  $^i\text{PrOH}$  (175  $\mu\text{L}$ ) bajo atmósfera protectora. A continuación, se añade el complejo **1b** (10 mol%), la cetorreductasa deseada (KRED-P2-C-11, 27 mg, 100% w/w; LKADH: liofilizada, 1000 U) y  $\text{NADP}^+$  (1 mM) todo a temperatura ambiente para luego dejar agitando la mezcla a 40 °C durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se toma una alícuota y se trata como se describe en el punto 3.4.3. para determinar tanto la enantioselectividad como la conversión. Posteriormente, añadimos salmuera (1 mL) a la mezcla y se extrae la fase orgánica con CPME (1 x 1 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra en el rotavapor, obteniéndose, tras una filtración en gel de sílica, el alcohol quiral deseado **4a-d**. Los productos finales se analizaron mediante RMN de  $^1\text{H}$ .



Figura 3.1: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **4a**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.9 (m, 3H), 1.8 (m, 3H), 4.6 (t, 3H), 7.4 (m, 4H) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +4.90$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ee = >99%.

Figura 3.2: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **4b**.

Líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.9 (m, 3H), 1.8 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = -27.9$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>); ee = >99%.

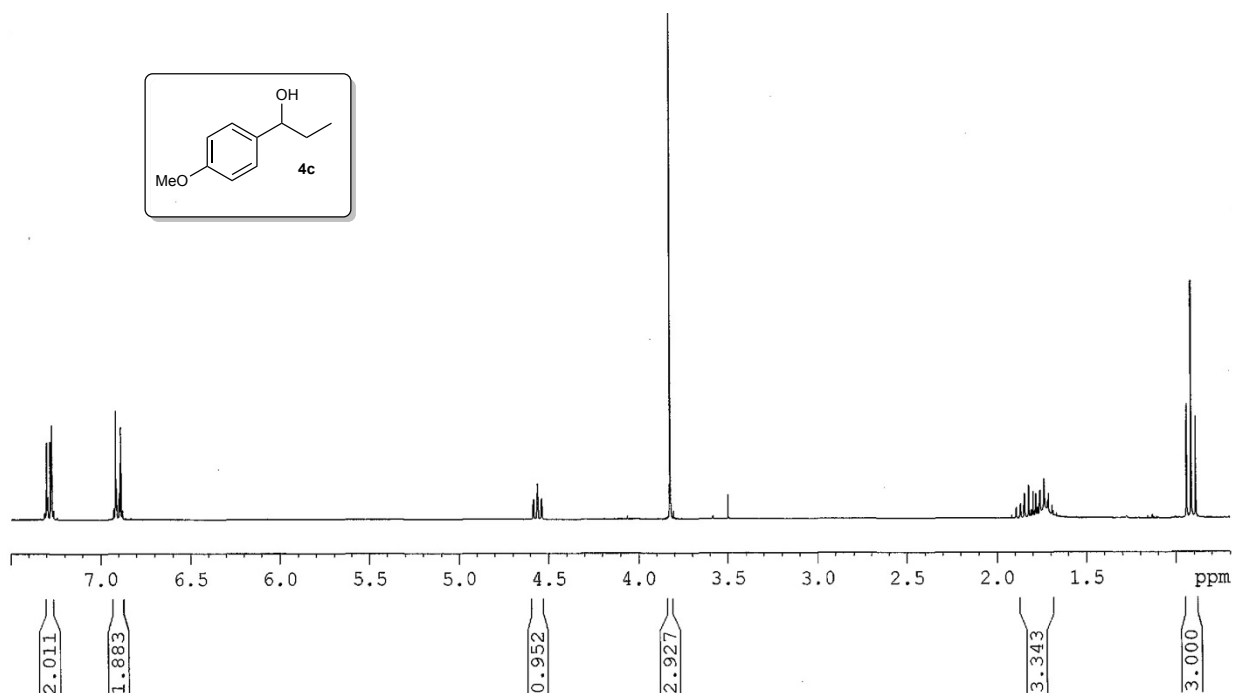


Figura 3.3: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **4c**.

Líquido incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.9$  (t, 3H),  $1.8$  (m, 3H),  $3.8$  (s, 3H),  $4.6$  (m, 1H),  $6.9$  (m, 2H),  $7.3$  (m, 2H) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +17.4$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = >99%.

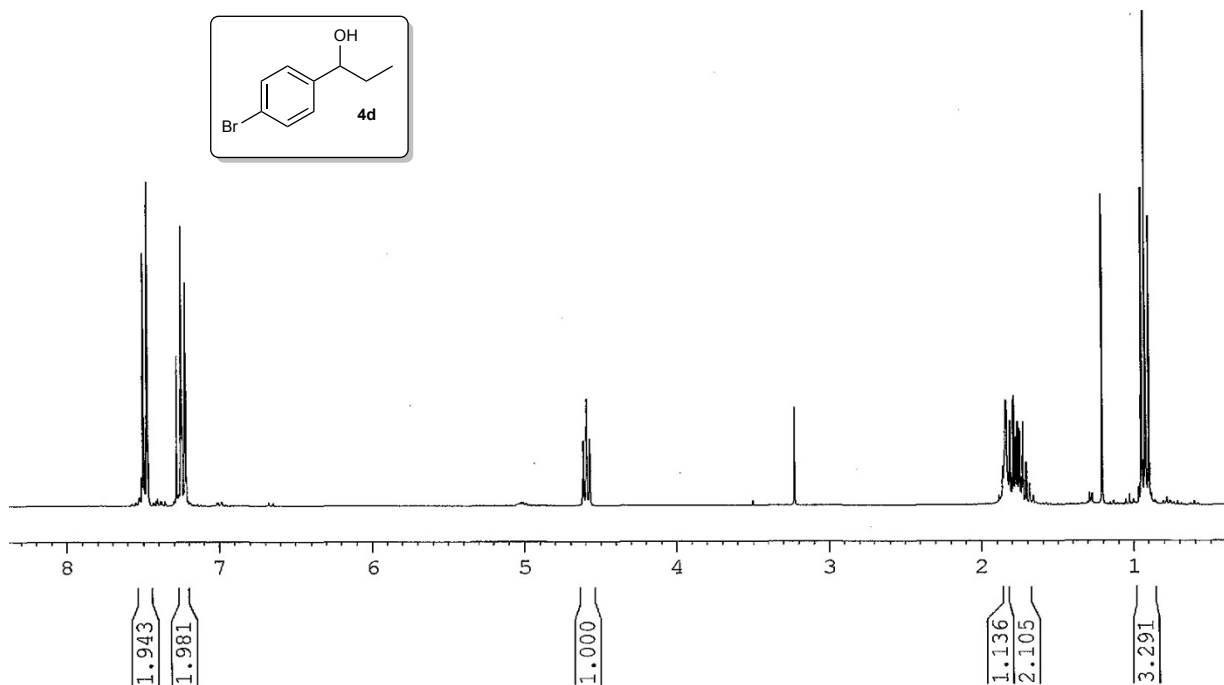


Figura 3.4: Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **4d**.

Líquido incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0.9$  (m, 3H),  $1.7$  (m, 2H),  $1.8$  (m, 1H),  $4.6$  (m, 1H),  $7.3$  (m, 2H),  $7.5$  (m, 2H) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +16.5$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); ee = >99%.

### 3.4.6. Procedimiento general de la reacción secuencial *one-pot* tándem para la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por rutenio(IV) y posterior adición quimioselectiva de RLi/R<sub>2</sub>Mg en disolventes eutécticos.

En un tubo sellado se introduce 0.5 mmol del correspondiente alcohol alílico **2a,b,d**, 0.5 g del DESs 1ChCl/2EG (previamente desgasificado con Ar) bajo atmósfera de argón y el complejo de Ru(IV) [Ru( $\eta^3$ : $\eta^3$ -C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)Cl( $\kappa^2$ -O,O-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)] (5 mol%, **1b**). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante el tiempo indicado en cada caso. El seguimiento de la reacción se ha llevado a cabo tomando alícuotas, diluyéndolas en diclorometano, e inyectando en el cromatógrafo de gases (GC). Una vez finalizada la isomerización, a temperatura ambiente, añadimos 3 equivalentes de *n*-BuLi o *n*-Bu<sub>2</sub>Mg (1.5 mmol) rápidamente mientras mantenemos una agitación vigorosa. Después de 3 segundos de reacción, añadimos 2 mL de una disolución saturada de la sal de Rochelle (tartrato mixto de potasio y sodio), extraemos la fase orgánica con 2-MeTHF (3 x 2 mL), unimos las fases orgánicas obtenidas, las secamos con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentramos en rotavapor. El crudo de reacción se purifica mediante una columna tipo flash. Los productos finales, alcoholes terciarios saturados **5a,b,d**, se analizaron mediante RMN de <sup>1</sup>H.

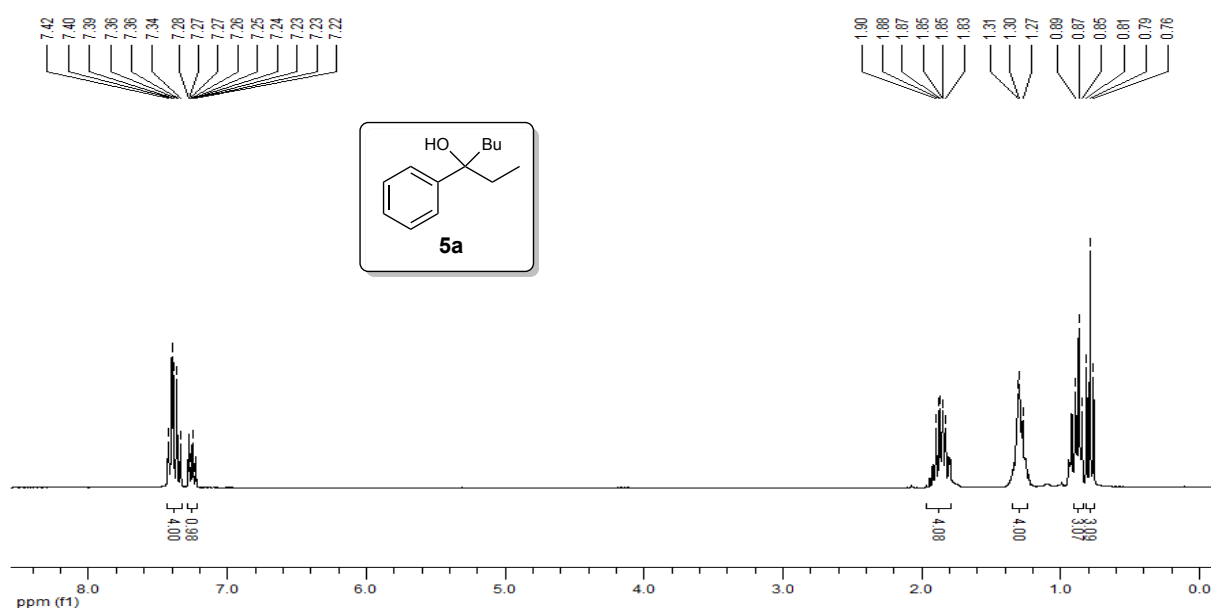


Figura 3.5: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **5a**.

Aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.76-0.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.85-0.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27-1.31 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H) ppm.

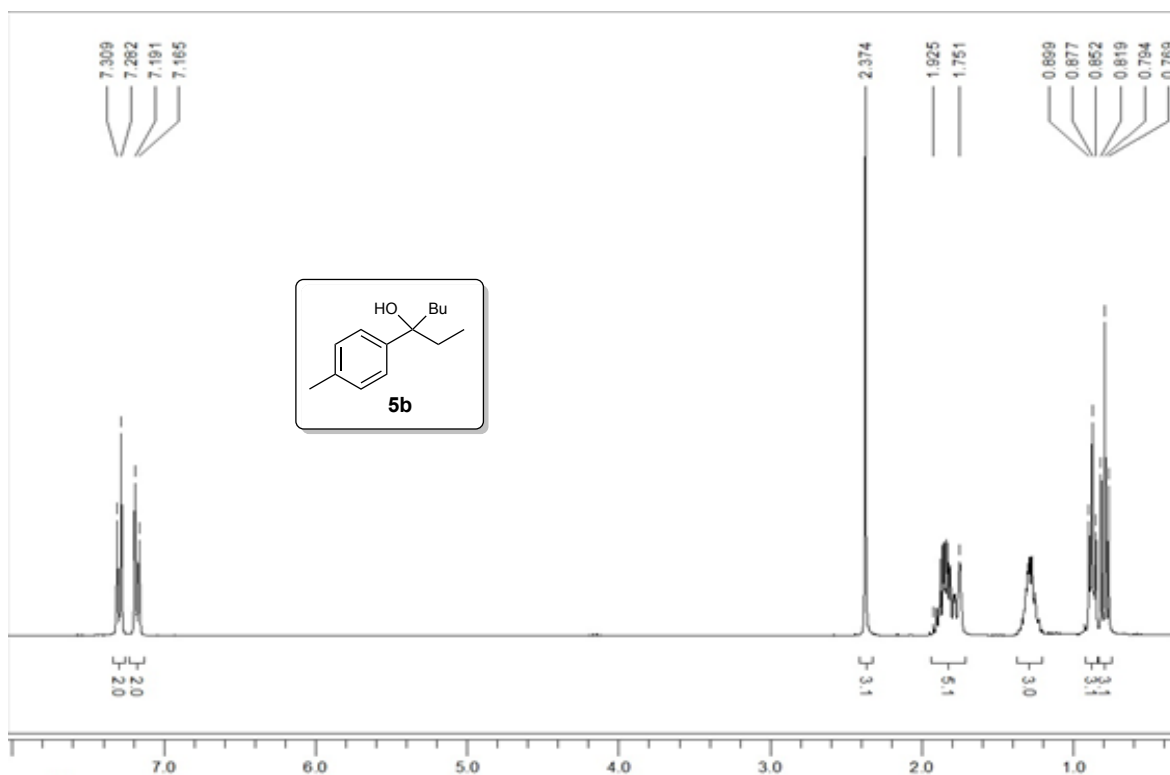


Figura 3.6: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **5b**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.77-0.82 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 0.85-0.89 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 3H), 1.75-1.92 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 7.16-7.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.30 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.

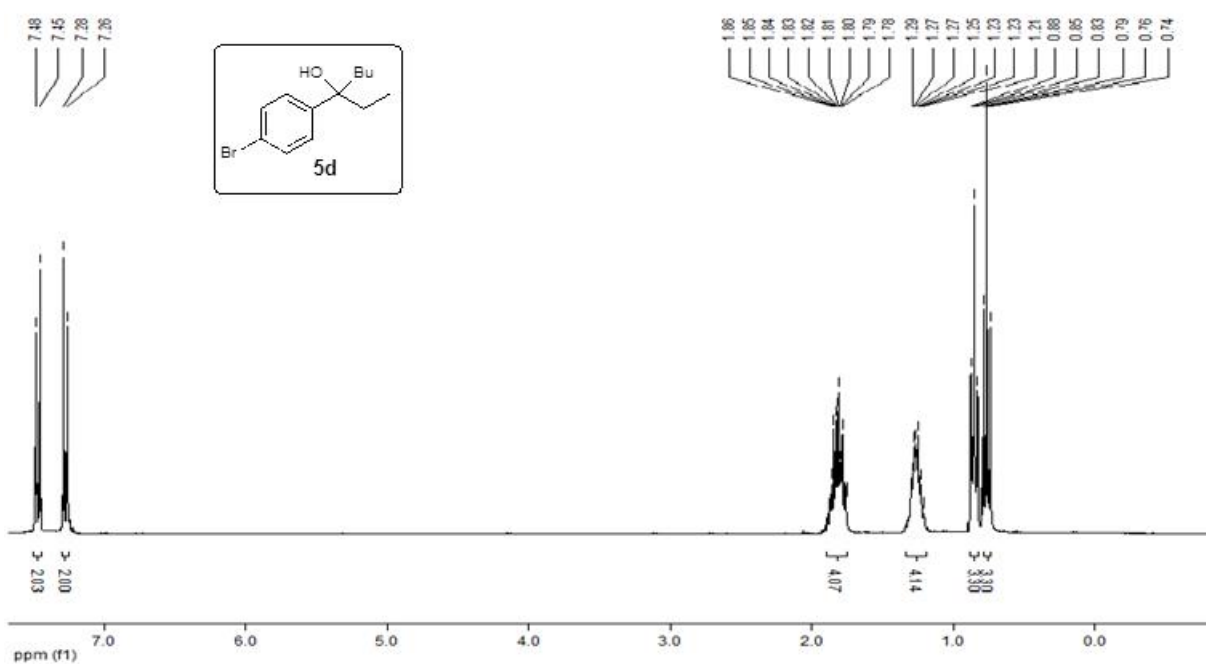


Figura 3.7: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **5d**.

Aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.74-0.79 (m, 3H), 0.83-0.88 (m, 3H), 1.23-1.29 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 4H), 7.26-7.29 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.48 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H) ppm.

## Capítulo 4

### OTROS TRABAJOS PUBLICADOS

#### Resumen

En el *Capítulo 4* de esta *Memoria* se presentan de forma más breve dos trabajos de investigación desarrollados durante el periodo doctoral que describen:

- el empleo de disolventes eutécticos profundos basados en cloruro de colina o el uso de glicerol puro como medios de reacción sostenibles en la adición de reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a nitrilos. En este caso, es importante destacar que las reacciones en estudio tienen lugar a temperatura ambiente, en presencia de aire y en tiempos muy cortos de reacción. Así, y tras un simple proceso de hidrólisis de las correspondientes iminas (generadas de forma transitoria), se pudieron obtener selectivamente las cetonas deseadas con buenos rendimientos.

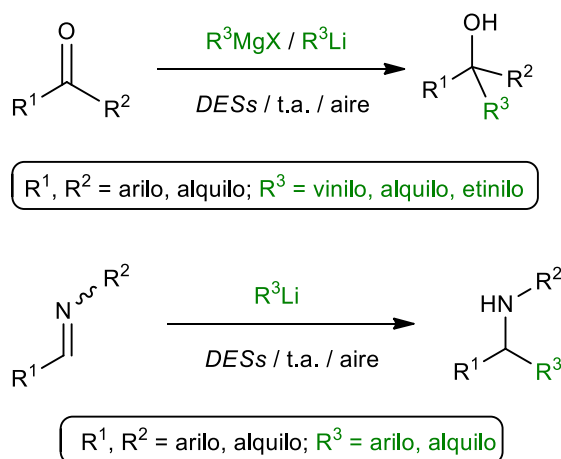
- la síntesis y caracterización de nuevos complejos de Cu(II) que contienen ligandos tridentados  $\kappa^3-N,N',N''$  derivados de la pinacolina, y el estudio de su actividad catalítica en la reacción de heteroanulación entre el 2-yodofenol y fenilacetileno para generar el correspondiente 2-fenilbenzofurano en presencia de base y al aire.

Es importante destacar que los dos trabajos recogidos en este *Capítulo 4* han sido posibles gracias a sendas colaboraciones internacionales con los grupos de los profesores: *i*) Eva Hevia (Department of Pure & Applied Chemistry, University of Strathclyde, Glasgow, Escocia, Reino Unido); y *ii*) Robert A. Gossage (Department of Chemistry & Biology, Ryerson University, Toronto, Canadá)

Para cada uno de los dos casos se presentan discusiones adjuntando las separatas de las publicaciones para su consulta en caso necesario

En la primera de estas publicaciones (Introducing glycerol as a sustainable solvent to organolithium chemistry: ultrafast chemoselective addition of aryllithium reagents to nitriles under air and at ambient temperatura; María J. Rodríguez-Álvarez, Joaquín García-Álvarez, Marina Uzelac, Michael Fairley, Charles T. O'Hara, Eva Hevia, Chem. Eur. J., **2018**, 24, 1720) se describe: i) la adición de PhLi a benzonitrilo en diferentes disolventes sostenibles; ii) la extensión de la reacción de adición de PhLi a una familia variada de nitrilos aromáticos en glicerol; iii) la adición de varios reactivos ArLi a benzonitrilo en glicerol; y iv) el estudio de la reacción de adición de reactivos organolíticos a cetonas en glicerol.

Como ya hemos comentado en la *Introducción del Capítulo 3* de esta *Memoria*, nuestro grupo de investigación (en colaboración con el grupo de investigación de la Prof. Eva Hevia) ha demostrado la posibilidad de llevar a cabo reacciones de adición de reactivos de Grignard (RMgX) o compuestos organolíticos (RLi) a cetonas o iminas mediante el empleo de mezclas eutécticas basadas en la sal de amonio cuaternaria cloruro de colina (*ChCl*).<sup>1</sup> Como se muestra en el Esquema 4.1, los procesos tuvieron lugar: i) con buenos rendimientos; ii) en condiciones de reacción muy suaves (en presencia de aire y a temperatura ambiente); iii) en tiempos de reacción muy cortos (3 segundos); y iv) con una excelente quimioselectividad (ya que no se detectaron subproductos resultantes de la reducción de las cetonas o hidrólisis de las iminas).

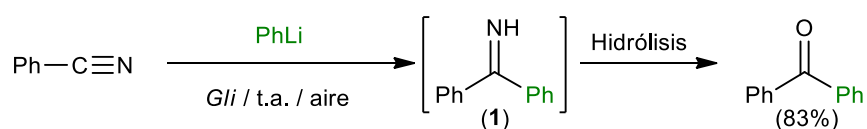


Esquema 4.1: Adición de reactivos de Grignard (RMgX) y compuestos organolíticos (RLi) a cetonas o iminas en mezclas eutécticas basadas en *ChCl*, a temperatura ambiente y en presencia de aire.

Con estos antecedentes y teniendo en cuenta nuestro interés creciente por extender la química de estos reactivos organometálicos altamente polares (RMgX/RLi) hacia la *Química*

<sup>1</sup> (a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5969; (b) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 16145.

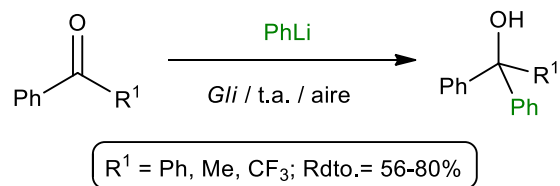
*Sostenible*,<sup>2</sup> decidimos estudiar la adición de reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a nitrilos en medios de reacción no-convencionales. Así, una primera parametrización de varios disolventes sostenibles [glicerol (*Gli*); la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Gli*; etilenglicol (*EG*) y 2-metil-THF], en la reacción de adición de PhLi a benzonitrilo ( $\text{PhC}\equiv\text{N}$ ), demostró que las mejores conversiones en la correspondiente benzofenona imina (**1**) se obtenían al emplear glicerol como medio de reacción, trabajando a temperatura ambiente, sin necesidad de usar atmósfera protectora y en tiempos cortos de reacción (ver Esquema 4.2). Así, y tras un simple proceso de hidrólisis ácida, se pudo obtener la correspondiente benzofenona con buen rendimiento (83%). En este caso proponemos que la reacción de adición tiene lugar en condiciones “*on glicerol*” ya que el benzonitrilo es prácticamente insoluble en el medio de reacción y por lo tanto estamos ante un sistema heterogéneo.



Esquema 4.2: Adición de PhLi a benzonitrilo ( $\text{PhC}\equiv\text{N}$ ) en glicerol, a temperatura ambiente y en presencia de aire.

Tras este primer estudio con benzonitrilo, decidimos extender nuestras investigaciones a una familia variada de nitrilos aromáticos, observando que nuestro sistema toleraba tanto grupos electrón-dadores (Me, OMe) como electrón-atradores (F, Br,  $\text{CF}_3$ ) en diferentes posiciones (*o*-, *m*-, *p*-) del anillo aromático. Del mismo modo, se estudió la adición de diferentes reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a benzonitrilo en glicerol, a temperatura ambiente y en ausencia de atmósfera inerte. Posteriormente, decidimos comparar el tiempo de vida medio del reactivo PhLi en agua o glicerol, observando que en el caso del glicerol se mantiene la reactividad del compuesto organolítico durante al menos 15 segundos, mientras que para el caso del agua se observa la total hidrólisis del compuesto en el mismo periodo de tiempo. Finalmente, en este trabajo hemos demostrado que la reacción de adición de reactivos organolíticos a cetonas (para generar los correspondientes alcoholes terciarios) también puede llevarse a cabo en glicerol como disolvente, a temperatura ambiente y en presencia de aire (ver Esquema 4.3)

<sup>2</sup> (a) P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 35, 686.



Esquema 4.3: Adición de PhLi a cetonas aromáticas en glicerol, a temperatura ambiente y en presencia de aire.



## Green Chemistry

## Introducing Glycerol as a Sustainable Solvent to Organolithium Chemistry: Ultrafast Chemoselective Addition of Aryllithium Reagents to Nitriles under Air and at Ambient Temperature

María J. Rodríguez-Álvarez,<sup>[a]</sup> Joaquín García-Álvarez,<sup>\*[a]</sup> Marina Uzelac,<sup>[b]</sup> Michael Fairley,<sup>[b]</sup> Charles T. O'Hara,<sup>[b]</sup> and Eva Hevia<sup>\*[b]</sup>

**Abstract:** Edging closer towards developing air and moisture compatible polar organometallic chemistry, the chemoselective and ultrafast addition of a range of aryllithium reagents to nitriles has been accomplished by using glycerol as a solvent, at ambient temperature in the presence of air, establishing a novel sustainable access to aromatic ketones. Addition reactions occur heterogeneously ("on glycerol conditions"), where the lack of solubility of the nitriles in glycer-

ol and the ability of the latter to form strong intermolecular hydrogen bonds seem key to favouring nucleophilic addition over competitive hydrolysis. Remarkably, PhLi exhibits a greater resistance to hydrolysis working "on glycerol" conditions than "on water". Introducing glycerol as a new solvent in organolithium chemistry unlocks a myriad of opportunities for developing more sustainable, air and moisture tolerant main-group-metal-mediated organic synthesis.

## Introduction

Celebrating the 100 year anniversary since Schlenk and Holtz's discovery of them in 1917, organolithium compounds have been and remain pivotal to the development of synthetic chemistry.<sup>[1]</sup> Staple reagents in academic laboratories worldwide, these centurions are in high demand in chemical industries that require manipulation of aromatic scaffolds (e.g., agrochemicals, pharmaceuticals).<sup>[2]</sup> This extensive utilisation reflects the high reactivity (and associated oxophilicity) of their Li–C bonds owing largely to the substantial polarity separation between lithium and carbon. To control this reactivity therefore necessitates the imposition of severely restrictive protocols (e.g., moisture- and oxygen-free organic solvents, inert atmospheres, low temperatures, etc.).<sup>[1]</sup> Thus, running organolithium chemistry under aerobic and/or hydrous conditions, without the need of scrupulously dry toxic organic solvents, is one of the ultimate challenges for synthetic chemists working in this area.<sup>[3]</sup>

Making inroads towards meeting this challenge, our groups have uncovered the potential of deep eutectic solvents (DESs), combining the non-toxic and biorenewable ammonium salt choline chloride (ChCl), [Me<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>Cl<sup>−</sup> with water or glycerol (Gly),<sup>[4]</sup> as alternative green reaction media for highly polarised organometallic compounds.<sup>[5,6]</sup> Thus, we have reported the chemoselective alkylation of ketones by RMgX and RLi reagents at ambient temperature, under air and in protic DESs, a trio of conditions seemingly incompatible with polar organometallics, yet bizarrely these offer improved yields and better selectivities than under standard inert atmosphere protocols (Scheme 1).<sup>[5a]</sup> Interestingly, we have found the same behaviour



**Scheme 1.** Addition of RMgX reagents to ketones under air at ambient temperature by using ChCl-based DESs.<sup>[5a]</sup>

[a] M. J. Rodríguez-Álvarez, Dr. J. García-Álvarez  
Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada al CSIC), Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA) Departamento de Química Orgánica e Inorgánica (IUQOEM) Facultad de Química, Universidad de Oviedo, 33071, Oviedo (Spain)  
E-mail: garciajoaquin@uniovi.es

[b] Dr. M. Uzelac, M. Fairley, Dr. C. T. O'Hara, Prof. E. Hevia  
WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry University of Strathclyde, Glasgow, G1 1XL (UK)  
E-mail: eva.hevia@strath.ac.uk

Supporting information and the ORCID identification number for the author of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/chem.201705577>.

for the chemoselective nucleophilic arylation/alkylation of non-activated imines.<sup>[6]</sup> The DESs' success has been attributed to the possible formation of kinetically activated mixed-ammonium ate salts by co-complexation of the polar reagents (RLi or RMgX) with choline chloride (ChCl). In parallel with these studies, Capriati and co-workers<sup>[7]</sup> have demonstrated that Grignard and organolithium reagents can smoothly undergo nucleophilic additions to  $\gamma$ -chloroketones or imines "on water",<sup>[8]</sup> competitively with protonolysis, under batch conditions at ambient temperature and in the presence of air.

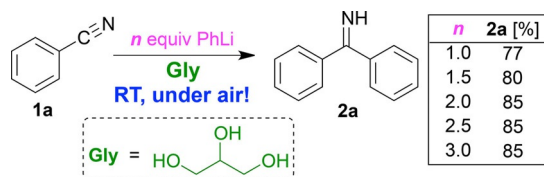
Biomass-derived solvents [e.g., 2-methyltetrahydrofuran (Me-THF), lactic acid,  $\gamma$ -valerolactone or glycerol] are also emerging as greener alternatives to volatile organic compounds (VOCs) in organic synthesis.<sup>[9]</sup> Obtained as a major by-product of the biodiesel industry,<sup>[10]</sup> glycerol (Gly) is a particularly appealing green solvent.<sup>[11]</sup> Thus, along with its exceptional physicochemical properties (i.e., high boiling point and polarity; low toxicity and flammability) and its ability to dissolve both inorganic or organic compounds,<sup>[11]</sup> recent reports have shown that using Gly as a solvent can improve the selectivity/efficiency of organic transformations.<sup>[12]</sup> Nevertheless, despite these key advantages, Gly has never been used as a solvent in organolithium chemistry, probably as a consequence of the common assumption that these polar reagents will rapidly decompose in this solvent through reaction with its acidic alcohol groups.

Taking an important step further on our journey to develop more sustainable polar organometallic chemistry, here we present a breakthrough in the addition of aryllithium reagents to aromatic nitriles to access a range of bis(aryl) ketones under air, at ambient temperature by introducing Gly as an environmentally benign solvent for these reaction classes. For comparison, the reactions have also been assessed by using water as a solvent.

## Results and Discussion

To begin, we selected as a model reaction the addition of phenyllithium (PhLi) to benzonitrile<sup>[13]</sup> (**1a**) at ambient temperature, in air and by using different stoichiometries in Gly as solvent (Scheme 2). Remarkably, the high yield (85%) and almost instantaneous (3 s) formation of benzophenone imine (**2a**) was observed when 2 equivalents of PhLi were used. It is important to note that firstly, using a larger excess of PhLi (2.5–3.0 equivalents) does not improve the yield of benzophenone imine (**2a**), but produces small amounts of biphenyl and phenol as by-products; and secondly, that formation of the tertiary carbamine (triphenylmethanamine) through double addition of PhLi to benzonitrile was not observed.<sup>[14]</sup> However, the most remarkable aspect of this reaction is that the use of inert-atmosphere Schlenk techniques or low temperatures, that is, standard reaction conditions for manipulating organolithium reagents, is not required.

One-pot acidic hydrolysis<sup>[15]</sup> of **2a** led to the formation of benzophenone (**3a**) in an 83% yield under standard bench conditions (Table 1, entry 1). Thus, we envisioned that a modular combination of the PhLi addition to nitriles in Gly with the in situ hydrolysis of the relevant imine should allow us to



**Scheme 2.** Study of the addition reaction of PhLi to benzonitrile (**1a**) by employing different stoichiometries in Gly as solvent (yields determined by GC analysis of reaction mixtures by using a calibration curve).

**Table 1.** Addition reaction of polar organometallic reagents (RM) to benzonitrile (**1a**) in different green solvents.<sup>[a]</sup>

Entry	RM <sup>[b]</sup>	Solvent	Ketone	Yield [%] <sup>[c]</sup>
1	PhLi	Gly	<b>3a</b>	83
2	PhLi	1 ChCl/2 Gly	<b>3a</b>	71
3	PhLi	H <sub>2</sub> O	<b>3a</b>	79
4	PhLi	ethylene glycol	<b>3a</b>	53
5	PhLi	MeOH	<b>3a</b>	8
6	PhLi	Gly (without stirring)	<b>3a</b>	51
7	PhLi	Me-THF	<b>3a</b>	47
8	<i>n</i> BuLi	Gly	<b>3b</b>	22
9	PhMgBr	Gly	<b>3a</b>	traces
10	PhMgBr	Me-THF	<b>3a</b>	3

[a] Reactions were performed under air, at ambient temperature and using 0.5 g of the solvent and 0.5 mmol of benzonitrile (**1a**) was utilised throughout. [b] Commercial solution of PhLi (1.9 M in dibutyl ether), *n*BuLi (1.6 M in hexanes) and PhMgBr (1.0 M in THF) were used. [c] Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

design a straightforward, one-pot method to prepare a library of structurally diverse ketones under mild, simple and environmentally friendly reaction conditions (see Table 1 and Table 2).

Ketone **3a** was obtained in comparable yields when using bulk Gly as a solvent and its chloride-based eutectic mixture 1ChCl/2Gly (83 and 71% yield, respectively, entries 1 and 2, Table 1). It should be noted that benzonitrile (**1a**) is sparingly soluble in both reaction media, and the reactions take place under heterogeneous conditions, when a completely immiscible ethereal solution of PhLi is added to a suspension of **1a** in Gly. A similar scenario has been reported by Capriati and co-workers when using organolithium and Grignard reagents in heterogeneous aqueous media,<sup>[7]</sup> with addition reactions taking place “on water” conditions,<sup>[8]</sup> rather than in the reaction medium, preferentially furnishing the relevant addition products instead of the hydrolysis of the organometallic reagent. “On water” reactions are thought to occur at the organic/liquid water interface with water insoluble reactants.<sup>[8c]</sup> To try to verify this “on glycerol” assumption, we ran in parallel three sets of reactions under the previously optimised reaction conditions (2 equiv of PhLi, ambient temperature and under air). Thus, first we replace glycerol by the another protic medium (water, entry 3) in which benzonitrile is insoluble.<sup>[7b]</sup> Under these “heterogeneous” conditions, the expected ketone **3a** could also be produced in good yields (79%, entry 3), without observing the expected protonation of PhLi as a competing process. Moreover and in the same line, we observed experimentally a direct relationship between the solubility of benzonitrile in other protic and alcoholic reaction media [ethylene glycol (EG) partially soluble; MeOH totally soluble] and reaction yield (53 and 8%, respectively, entries 4 and 5), which suggests a key role for the solubility of the reactant in promoting these addition reactions. The ability of these alcohols to engage in hydrogen bonding should also be considered, with

that of MeOH being significantly more limited than those reported for Gly or water,<sup>[16]</sup> which can also favour the competing hydrolysis of PhLi over the addition process. Thus, using Me-THF as a solvent, in which **1a** is completely soluble, under air and at ambient temperature, afforded **3a** in a 47% yield (entry 7).

Further support for “on Gly” reactivity was found when PhLi addition to **1a** was performed in Gly with no stirring. Previous reports have shown that the yields of “on water” reactions can be affected by stirring/agitation effects as they can influence the volume and surface area of the organic droplets.<sup>[8c]</sup> Under these conditions, the yield for **3a** dropped to 51% (entry 6).

The reactivity of **1a** with other polar organometallics (RLi or RMgX) under the optimised reaction conditions (2 equiv, ambient temperature, under air) was also investigated by using glycerol as solvent. In this sense, an aliphatic and more basic organolithium reagent (*n*BuLi, entry 8) yielded the expected butylated ketone **3b** in a modest 22% yield. Replacing Gly by water afforded **3b** in a slightly improved 37% yield. These findings contrast with recent work by Capriati and co-workers for additions of alkyl organolithiums (e.g., *n*BuLi) to nitriles under “on water” conditions, which in the presence of allyl Grignard reagents allows access to tertiary carbimines.<sup>[7b]</sup>

The less reactive Grignard reagent PhMgBr failed to produce **3a** under the optimised reaction conditions (entry 9), suggesting that the higher polarity of Li–C bonds in RLi reagents (versus C–Mg bonds) is crucial for success in the addition process.<sup>[17]</sup> This lack of reactivity was also observed when using Me-THF under air at ambient temperature (entry 10). Remarkably, the reaction of PhLi with PhCN can also be scaled-up to 5 mmol scale (using 5 g of Gly as a solvent), yielding ketone **3a** in a 87% yield (see Figure S12 in the Supporting Information for details).

Stimulated by these preliminary results, we next assessed the scope of this methodology by extending our studies to a range of nitriles (**1a–i**) when using Gly or water as solvents. As shown in Table 2 and regardless of the solvent employed, in most cases, the nitriles tested led to the efficient and almost instantaneous (3 s) addition reaction with high chemoselectivity, as only unreacted nitrile and the final ketone (**3a–j**) were observed in the reaction crudes. Comparing the yields observed when using water and Gly as a solvent an interesting trend emerges. For liquid aromatic nitriles (entries 1–8, Table 2) excellent and comparable yields are observed for both reaction media (76–86%). However, for solid nitriles (entries 9–16), greater ketone conversions are observed for water than for Gly. Thus, for example, using (*p*-OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN formed **3f** in a modest 32% yield in Gly versus 84% in water (entries 9 and 10). This difference could be attributed to the different solubilities that these solid nitriles may display in the different solvents employed. Nevertheless, the results summarised in Table 2 indicate an excellent substrate scope and functional group tolerance, without observing other competing side reactions taking place under the conditions investigated. Steric effects on the substitution of the nitrile do not seem to have a major role, observing comparable yields in both solvents when *ortho*-, *meta*- and *para*-tolunitrile were employed (entries 3–6

Table 2. Addition of PhLi to various nitriles (**1a–i**) on glycerol or water.<sup>[a]</sup>

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{RT, under air}]{2 \text{ PhLi, Gly or H}_2\text{O}} \text{R}-\text{C}(\text{NHPh}) \xrightarrow{\text{Hydrolysis}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$				
Entry	R-CN <sup>[b]</sup>	Product	Solvent	Yield [%] <sup>[c]</sup>
1	Ph	<b>3a</b>	Gly	83
2	Ph	<b>3a</b>	H <sub>2</sub> O	79
3	( <i>m</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	Gly	81
4	( <i>m</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b>	H <sub>2</sub> O	82
5	( <i>o</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	Gly	87
6	( <i>o</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	H <sub>2</sub> O	80
7	( <i>o</i> -F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	Gly	76
8	( <i>o</i> -F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	H <sub>2</sub> O	86
9	( <i>p</i> -OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3f</b>	Gly	32
10	( <i>p</i> -OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3f</b>	H <sub>2</sub> O	84
11	( <i>p</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3g</b>	Gly	63
12	( <i>p</i> -Me) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3g</b>	H <sub>2</sub> O	90
13	( <i>p</i> -Br) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3h</b>	Gly	24
14	( <i>p</i> -Br) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3h</b>	H <sub>2</sub> O	59
15	(2-CF <sub>3</sub> -4-F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>3i</b>	Gly	43
16	(2-CF <sub>3</sub> -4-F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>3i</b>	H <sub>2</sub> O	76
17	<i>n</i> -hexyl	<b>3j</b>	Gly	60
18	<i>n</i> -hexyl	<b>3j</b>	H <sub>2</sub> O	65

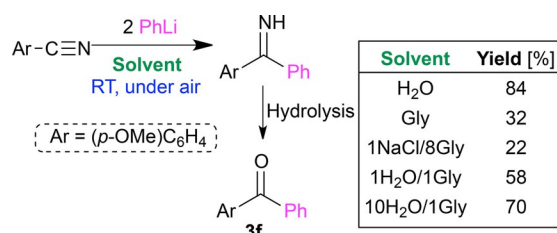
[a] Reactions were performed under air, at ambient temperature and using 0.5 g of the solvent. A commercial solution of PhLi (1.9 M in dibutyl ether) was added. [b] 0.5 mmol of the desired nitrile (**1a–i**) was utilised throughout. [c] Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

and 11 and 12). The addition of PhLi to a purely aliphatic nitrile (hexanenitrile) furnished the aryl-alkyl-substituted ketone (1-phenylhexan-1-one, **3j**) in either Gly (60%, entry 17) or water (65%, entry 18) whereas no addition product can be detected when acetonitrile is employed. This lack of reactivity is consistent with the high solubility of this nitrile in both solvents, precluding “on water” or “on Gly” conditions.<sup>[18]</sup> It should be noted that contrastingly, hexanenitrile does not dissolve in Gly.

Recent reports have revealed along with increasing yields, a considerable rate acceleration can be observed in “on water” reactions when water insoluble reagents are stirred vigorously for a short period of time in pure water.<sup>[7b,8]</sup> Although this “on water” catalysis is still to be fully understood, it has been proposed that trans-phase hydrogen bonding at water/organic interfaces, promoted by “dangling” OH groups can be responsible.<sup>[19]</sup> Later studies by Beattie and McElean and co-workers suggest an alternative explanation, attributing this “on water” effect to a proton transfer across the organic/water interphase.<sup>[20]</sup>

For Gly, studies using broadband vibrational sum frequency generation (VSFG) spectroscopy have shown that, unlike water, the surface of pure Gly is almost “flat” without the presence of “dangling” OH groups to protrude out into the vapour phase.<sup>[21]</sup> However, analysis of salty NaBr and NaI Gly solutions have revealed that bromide and iodide anions perturb the interfacial Gly organisation in a similar manner to that found in aqueous halide salt solutions, leading to an increase of the “dangling” OH groups at the interphase. This made us ponder whether if by using salty Gly solutions we could mimic the ketone conversions observed in water, focusing particularly on

the reaction of  $(p\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$  and  $\text{PhLi}$ , which works well in water but poorly in neat Gly (84% vs. 32% yields for ketone **3f**, Table 2, entries 9 and 10; Scheme 3). Interestingly, when using a 1:8 NaCl to Gly molar ratio solution<sup>[22]</sup> as a reaction



**Scheme 3.** Assessment of the formation of **3f** in NaCl/Gly and H<sub>2</sub>O/Gly mixtures. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

medium led to slightly lower conversions than when using neat Gly, affording **3f** in a modest 22% yield (see the Supporting Information for details), suggesting that perturbing the interfacial Gly organisation does not seem to affect the efficiency of the addition process (Scheme 3). Further support was found when performing the addition of  $\text{PhLi}$  to  $\text{PhCN}$  in this salty Gly solution, which gave ketone **3a** in a 76%, only slightly lower than when using neat Gly (83%, Table 2, entry 1).

For comparison, we also assessed this reaction by using H<sub>2</sub>O/Gly mixtures for the reaction of  $(p\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$  and  $\text{PhLi}$  to form ketone **3f**. As shown in Scheme 3, using a 1:1 mixture gave **3f** in an 58% yield, which is greater than that observed in neat Gly but lower than in neat water. Contrastingly, using a 10H<sub>2</sub>O/1Gly mixture led to the formation of **3f** in an improved 70% yield (see the Supporting Information for details). Although these differences could be related to the different dynamics of the complex hydrogen-bonding networks in these mixtures,<sup>[23]</sup> the different solubilities of the solid nitrile  $(p\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$  in these solvent systems may also be key.

Next, we extended this greener and air-tolerant protocol to other aryllithium reagents, containing both electron-donating [Me (entries 1 and 2); MeO (entries 5 and 6)] or electron-withdrawing [CF<sub>3</sub> (entries 7 and 8)] substituents (Table 3). Thus, benzonitrile (**1a**) was chosen as the benchmark reagent for this study working under the previously optimised reaction conditions (2 equiv of RLi, ambient temperature, under air) with Gly or water as the reaction media. As previously observed in Table 2, addition reactions took place instantaneously (3 s) to benzonitrile, furnishing the non-symmetric diarylketones **3c,k-m** in good yields (43–95%) and remarkable chemoselectivities, as no by-products were seen in the reaction crudes. In general, for these reactions, Gly appeared to be a superior solvent, with the most noticeable effect on the yield of **3l**, which decreases drastically from 93% when using Gly to 45% in water (entries 5 and 6, Table 3).

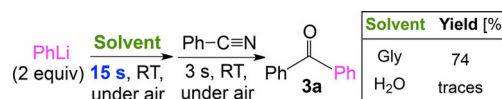
Despite these similar performances in water and Gly, a key difference between these solvents is the greater resistance towards hydrolysis of ArLi in the latter. This was evident when  $\text{PhLi}$  was added to the solvent and allowed to stir for 15 s before introducing nitrile **1a**. Astonishingly, although only

**Table 3.** Addition of different aryllithium (ArLi) reagents to benzonitrile (**1a**) “on” glycerol or water.<sup>[a]</sup>

Entry	ArLi <sup>[b]</sup>	Product	Solvent	Yield [%] <sup>[c]</sup>
1	$(m\text{-Me})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3c</b>	Gly	86
2	$(m\text{-Me})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3c</b>	H <sub>2</sub> O	79
3	$(m\text{-F})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3k</b>	Gly	59
4	$(m\text{-F})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3k</b>	H <sub>2</sub> O	69
5	$(o\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3l</b>	Gly	93
6	$(o\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4$	<b>3l</b>	H <sub>2</sub> O	43
7	$[3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2]\text{C}_6\text{H}_3$	<b>3m</b>	Gly	79
8	$[3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2]\text{C}_6\text{H}_3$	<b>3m</b>	H <sub>2</sub> O	77

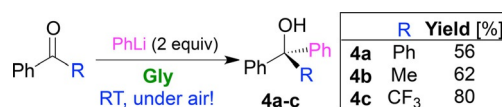
[a] Reactions were performed under air, at ambient temperature and using 0.5 g of the solvent and 0.5 mmol of benzonitrile (**1a**) was utilised throughout. [b] See the Experimental Section for the synthesis of ArLi. [c] Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

traces of **3a** were detected when water was employed, in Gly **3a** is formed in a 74% yield (Scheme 4), which is comparable to that observed when the order of addition is reversed (83%, Table 2, entry 1).



**Scheme 4.** Assessment of the formation of **3a** in water and Gly when the order of addition of reagents is reversed. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

Intrigued by these findings, we pondered whether Gly could also be used as a solvent for the addition of aryllithiums to ketones under air, a reactivity that we have previously reported by using water and Gly-based DESs.<sup>[5a]</sup> Pleasingly, tertiary alcohols **4a-c** were obtained in good yields (56–80%) as the result of the chemoselective arylation of benzophenone, acetophenone and trifluoromethyl acetophenone, respectively, when using  $\text{PhLi}$  (2 equiv) and bulk Gly as the reaction media (Scheme 5).



**Scheme 5.** Addition of  $\text{PhLi}$  to different ketones in Gly, at ambient temperature and in the presence of air. Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard.

## Conclusions

We have demonstrated that, like water, Gly can function as an environmentally friendly reaction medium for the ultrafast and chemoselective addition of aryllithium reagents to nitriles

under standard bench reaction conditions (ambient temperature and under air), which for almost a century have been out of bounds in polar organometallic chemistry. Notably, working under heterogeneous conditions (as the starting nitriles are insoluble in Gly or water) allowed the smooth nucleophilic addition of organolithium reagents to nitriles either “on glycerol” or “on water”, respectively. Moreover, the unprecedented use of Gly (a low-cost and renewable feedstock) in polar organometallic chemistry unlocks countless scenarios for developing more sustainable main-group-mediated organic syntheses.

## Experimental Section

### General procedure for the addition reactions of PhLi with nitriles in alternative solvents

Syntheses were performed under air and at room temperature. In a glass tube, the appropriate nitrile (0.5 mmol) was added to the corresponding alternative solvent (0.5 g) under air, followed by the addition of PhLi (1 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 2–3 s. The reaction was then stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt (sodium potassium tartrate tetrahydrate). The reaction mixture was transferred to a round-bottom flask, 2 M HCl (5 mL) was added and heated at 100 °C for 30 min. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was neutralised by addition of NaHCO<sub>3</sub> and the organic products were extracted with dichloromethane (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent removed under reduced pressure. Yields of the reaction crudes were determined by <sup>1</sup>H NMR methodology by using dibromomethane as an internal standard. The identity of obtained ketones **3a**,<sup>[24]</sup> **3b**,<sup>[25]</sup> **3c**,<sup>[24]</sup> **3d**,<sup>[24]</sup> **3e**,<sup>[24]</sup> **3f**,<sup>[24]</sup> **3g**,<sup>[24]</sup> **3h**,<sup>[24]</sup> **3j**,<sup>[26]</sup> **3k**,<sup>[27]</sup> **3l**<sup>[24]</sup> and **3m**<sup>[28]</sup> was assessed by comparison of their <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data with those reported in the literature. Compound **3i** was isolated and fully characterised, see the Supporting Information for details. All reactions were done in triplicate to ensure good reproducibility of the obtained yields.

### General procedure for the synthesis of aryllithium reagents

In addition to commercially available PhLi, other aryllithium reagents were tested as reagents that can undergo addition to benzonitrile. These were prepared under protective argon atmosphere by using standard Schleck techniques and solvent dried by heating to reflux over sodium benzophenone ketyl and then distilled under nitrogen prior to use. To a diethyl ether solution of the chosen aryl iodide (6 mmol in 2.2 mL of Et<sub>2</sub>O) at –78 °C, *n*-butyllithium (6 mmol, 1.6 M in hexanes) was added drop-wise. The reaction mixture was warmed up and stirred at room temperature for 2 h before it was used as a 1 M solution of aryllithium reagent for the addition reactions. The following additions were, as described above, performed under air in triplicate.

### General procedure for the addition reactions of PhLi with ketones in glycerol

Syntheses were performed under air and at room temperature. In a glass tube, the appropriate ketone (0.5 mmol) was dissolved in glycerol (0.5 g) under air, to which PhLi (1 mmol) was added at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 2–3 s. The reaction was then stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt (sodium potassium tartrate tetrahydrate) and

organic products were extracted with dichloromethane (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent removed under reduced pressure. Yields of the reaction crudes were determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy by using dibromomethane as an internal standard. The identity of obtained tertiary alcohols **4a**,<sup>[29]</sup> **4b**<sup>[30]</sup> and **4c**<sup>[31]</sup> was assessed by comparison of their <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data with those reported in the literature.

### Comparison of the stability of phenyllithium in glycerol and water

Phenyllithium (1 mmol, 0.53 mL, 1.9 M solution) was added to glycerol or water (0.5 g) and stirred under air. After 15 s, benzonitrile (0.5 mmol, 0.051 g) was added under air at room temperature and the reaction mixture was stirred for 2–3 s. The reaction was then stopped by addition of a saturated solution of the Rochelle salt and the product was hydrolysed, isolated, identified and quantified as previously described.

## Acknowledgements

We are indebted to the MINECO of Spain (Projects CTQ2014-51912-REDC and CTQ2016-75986-P), the Gobierno del Principado de Asturias (Project GRUPIN14-006) and the Fundación BBVA for the award of a “Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2017” to J.G.A.<sup>[32]</sup> We also thank the EPSRC (EP/N011384/1) and the Society of Spanish Researchers in the UK (SRUK) and the Fundación Santander (Emerging Talent Award to E.H.). The Scottish Funding Council are thanked for a PECRE award to M.F. to enable an exchange visit to Oviedo University. The dataset underlying this research can be located at <https://doi.org/10.15129/d260e1b4-64f2-4c6d-8076-cff2748fec2b>.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** glycerol · green chemistry · nitriles · organolithium reagents · water

- [1] For an insightful frontier article on the pivotal role of organolithium chemistry, see: V. Capriati, F. M. Perna, A. Salomone, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 14204.
- [2] a) *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, **2004**; b) J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**.
- [3] J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6779, and references therein.
- [4] For recent reviews on DESs, see: a) M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M. C. Kroon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3074; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3152; b) E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11060; c) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147; d) D. A. Alonso, A. Baeza, C. Chinchilla, R. G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612.
- [5] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5969; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 6079; b) L. Cicco, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. M. Perna, J. García-Álvarez, V. Capriati, *Green Chem.* **2017**, 19, 3069.

- [6] C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 16379.
- [7] a) L. Cicco, S. Sblendorio, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salome, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192; b) G. Dilauro, M. Dell'Aera, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10200; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10334–10337. c) For related studies using DESs, see also: V. Mallardo, R. Rizzi, F. C. Sassone, R. Mansueto, F. M. Perna, A. Salomone, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8655; d) F. C. Sassone, F. M. Perna, A. Salomone, S. Florio, V. Capriati, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9459.
- [8] a) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725; b) R. M. Butler, A. G. Coyne, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1809; c) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9945.
- [9] a) V. Pace, P. Hoyos, L. Castoldi, P. Domínguez de María, A. R. Alcántara, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369; b) J. Yang, J.-N. Tan, Y. Gu, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3304; c) D. M. Alonso, S. G. Wettstein, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2013**, *15*, 584.
- [10] The biodiesel industry produces a large excess of glycerol (ca. 100 kg of glycerol per ton of biodiesel): N. Rahmat, A. Z. Abdullah, A. R. Mohamed, *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2010**, *14*, 987.
- [11] a) Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127; b) A. E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6208; c) F. Chahdoura, I. Favier, M. Gómez, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10884.
- [12] a) J. Francos, V. Cadierno, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1552; b) C. Vidal, J. García-Álvarez, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3515; c) M. Rodríguez-Rodríguez, E. Gras, M. A. Pericàs, M. Gómez, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18706; d) M. Rodríguez-Rodríguez, P. Llanes, C. Pradel, M. A. Pericàs, M. Gómez, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18247.
- [13] Note that in conventional anaerobic organolithium chemistry this reaction produces iminolithium compounds with stacked ring structures, see: a) D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 79; b) D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, K. Wade, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 295; c) D. R. Armstrong, D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, K. Wade, D. Reed, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 1071.
- [14] In contrast, the double addition of RLi/RMgX reagents to nitriles has been recently reported “in water” and “on water” conditions (see ref. [7b]).
- [15] See the Supporting Information for experimental and spectroscopic details.
- [16] J. A. Padró, L. Saiz, E. Guàrdia, *J. Mol. Struct.* **1997**, *416*, 243.
- [17] A similar trend has been previously reported by us in the addition of RMgX to imines in different eutectic mixtures, ref. [6].
- [18] Although, in our hands, formation of acetophenone, as the result of addition PhLi to MeCN under the conditions of our study (H<sub>2</sub>O or Gly as solvent, room temperature, under air), could not be detected, it should be noted that Capriati and co-workers have reported the sequential addition of PhLi and allylMgCl in water to acetonitrile furnishing the relevant tertiary allyl amine in a remarkable 70% yield, see ref. [7b].
- [19] Y. Jung, R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492.
- [20] a) J. K. Beattie, C. S. P. McErlean, C. W. Phippen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8972; b) K. D. Beare, C. S. P. McErlean, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2452.
- [21] Z. Huang, W. Hua, D. Verreault, H. C. Allen, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 6346.
- [22] A. P. Abbott, C. D'Agostino, S. J. Davis, L. F. Gladden, M. D. Mantle, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 25528.
- [23] For a molecular dynamics simulation study on hydrogen bonding analysis of glycerol aqueous solutions, see: C. Chen, W. Z. Li, Y. C. Song, J. Yang, *J. Mol. Liq.* **2009**, *146*, 23.
- [24] M. Li, C. Wang, H. Ge, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2062.
- [25] J. A. Murphy, A. G. J. Commeureuc, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427.
- [26] J. Ruan, O. Saidi, J. A. Iggo, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10510.
- [27] A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955.
- [28] C. J. Rohbogner, C. R. Diène, T. J. Korn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1874; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1918.
- [29] T. Maekawa, H. Sekizawa, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7022; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7160.
- [30] M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
- [31] J. R. White, G. J. Price, P. K. Plucinski, C. G. Frost, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7365.
- [32] The Fundacion BBVA accepts no responsibility for the opinions, statements and contents included in the project and/or the results thereof, which are entirely the responsibility of the authors.

---

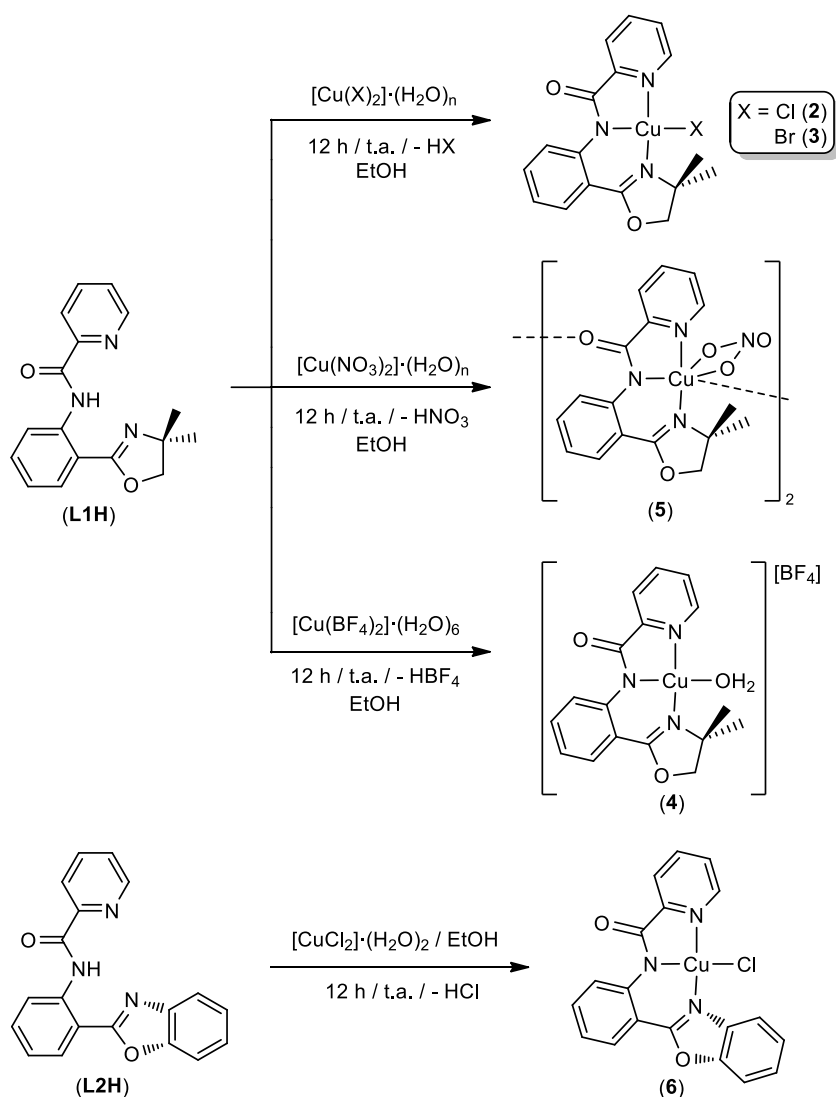
 Manuscript received: November 23, 2017

Accepted manuscript online: November 27, 2017

Version of record online: January 15, 2018

En esta segunda publicación (*Amido-pincer complexes of Cu(II): Synthesis, coordination chemistry and applications in catalysis*; Mahroo Taghvaei, María J. Rodríguez-Álvarez, Joaquín García-Álvarez, Ignacio del Río, Alan J. Lough, Robert A. Gossage, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 845, 107) se describe la síntesis y caracterización de cinco nuevos complejos de Cu(II) que incorporan un ligando amida tipo pincer derivado de la desprotonación de *N*-(2-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenil)picolinamida (**L1H**, ver Esquema 4.4) o del correspondiente análogo basado en un indanol quiral (**L2H**). Teniendo en cuenta nuestros estudios previos en el campo de la síntesis de complejos de Cu(I) con ligandos iminofosforano y el posterior estudio de su actividad catalítica en procesos de activación de alquinos terminales (tipo *CuAAC*),<sup>3</sup> decidimos comenzar una colaboración con el grupo del Prof. Robert A. Gossage (Ryerson University, Toronto, Canada). Así, los compuestos de Cu(II) deseados (**2-6**, Esquema 4.4) se pudieron obtener por tratamiento de disoluciones alcohólicas (EtOH) de los ligandos **L1H** o **L2H** con diferentes sales precursoras de Cu(II) [CuX<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>; X = Cl, Br, NO<sub>3</sub>, BF<sub>4</sub>]. Todos los compuestos de Cu(II) descritos (**2-6**) han sido caracterizados por difracción de rayos X de monocristal, permitiéndonos confirmar la coordinación tridentada  $\kappa^3-N,N',N''$  de los ligandos **L1** o **L2** en su forma aniónica tras la desprotonación del ligando y la formación de un nuevo enlace Cu-N. Los complejos de estequiometría [Cu(L1)X] (X = Cl (**2**), Br (**3**)) presentan entornos de coordinación de tipo plano cuadrado ligeramente distorsionados. Para el caso del compuesto catiónico [Cu(L1)(OH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> (**4**, que contiene un anión no-coordinante BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) se observa en estado sólido: *i*) la coordinación de una molécula de agua; y *ii*) la formación de un dímero gracias a una interacción intermolecular entre un átomo de Cu de una molécula y el grupo amida de una molécula adyacente con una distancia Cu-O = 2.5060(18) Å. Para el caso del compuesto de Cu(II) que contiene un anión NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (**5**), se observó de nuevo la formación de una especie dimérica que, en este caso, presenta un entorno de coordinación octaédrico distorsionado, gracias a la coordinación quelato  $\kappa^2-O,O$  del anión nitrato y la existencia de interacciones intermoleculares Cu-O ya observadas en **4**. Finalmente el derivado quiral [Cu(L2)Cl] (**6**) pudo ser: *i*) obtenido empleando protocolos sintéticos similares a los descritos anteriormente; y *ii*) totalmente caracterizado por difracción de Rayos X de monocristal.

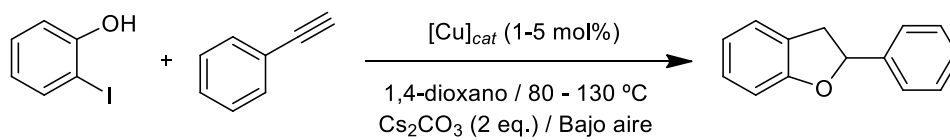
<sup>3</sup> (a) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, *Green Chem.*, **2010**, 12, 2127; (b) J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, F. J. Suárez, C. Vincent, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 5854.



Esquema 4.4: Síntesis de los complejos de Cu(II) **2-6** por coordinación tipo pincer  $\kappa^3\text{-N,N',N''}$  de los ligandos **L1H** y **L2H**.

Tras llevar a cabo la síntesis y caracterización de los compuestos de Cu(II) ya mencionados, estudiamos en un primer momento la actividad catalítica de los complejos **3-4** en procesos de formación de enlaces C-C, en particular en la reacción de Henry y polimerización de metil metacrilato. Sin embargo, en ambos casos no se observó prácticamente actividad catalítica. Posteriores estudios electroquímicos de estos complejos mostraron potenciales irreversibles de reducción de un electrón, lo que ayuda a explicar su baja actividad en procesos tipo *ATRP* (*Atom-Transfer-Radical-Polimerization*). Por el contrario, los compuestos **2-5** son catalizadores eficientes para la reacción de heteroanulación del 2-yodofenol con fenilacetileno, permitiéndonos llevar a cabo la síntesis del correspondiente 2-fenilbenzofurano en presencia de base (ver Esquema 4.5).





Esquema 4.5: Heteroanulación de 2-yodofenol con fenilacetileno en presencia de base y al aire catalizada por los compuestos de Cu(II) **2-6**.



# Amido-pincer complexes of Cu(II): Synthesis, coordination chemistry and applications in catalysis<sup>☆</sup>

Mahroo Taghvaei<sup>a</sup>, María J. Rodríguez-Álvarez<sup>b</sup>, Joaquín García-Álvarez<sup>b</sup>, Ignacio del Río<sup>c</sup>, Alan J. Lough<sup>d,1</sup>, Robert A. Gossage<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry & Biology, Ryerson University, 350 Victoria Street, Toronto M5B 2K3, ON, Canada

<sup>b</sup> Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada al CSIC), Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Departamento de Química Orgánica e Inorgánica (IUQOEM), Facultad de Química, Universidad de Oviedo, 33071 Oviedo, Spain

<sup>c</sup> Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, 33071, Oviedo, Spain

<sup>d</sup> Department of Chemistry, University of Toronto, 80 St. George Street, M5S 3H6, Toronto ON, Canada

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 November 2016

Received in revised form

6 March 2017

Accepted 9 March 2017

Available online 19 March 2017

### Keywords:

Pincer

Copper

Amido

Oxazoline

Heteroannulation catalyst

## ABSTRACT

The synthesis and characterisation of five novel copper (II) complexes incorporating an amido pincer ligand derived from the deprotonation of *N*-(2-{4,4-dimethyl-4,5-Dihydrooxazol-2-yl}phenyl)picolinamide (*i.e.*, **L1H**) or a chiral indanol-based congener (**L2H**) are described. These Cu materials are obtained from the treatment of EtOH solutions of **L1H** or **L2H** with CuX<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> species (X = Cl, Br, NO<sub>3</sub>, BF<sub>4</sub>). All of these compounds have been characterised by single crystal X-ray diffraction methods, which confirms a κ<sup>3</sup>-*N,N',N''*-binding mode of the formally anionic **L1** or **L2** displaying an amido N-Cu bond following H<sup>+</sup> loss. Complexes of stoichiometry Cu(**L1**)X (X = Cl [**1**], Br [**2**]) are shown to be slightly distorted square planar compounds with an N<sub>3</sub>X ligand binding set. For X = BF<sub>4</sub>, the Cu compound retains a coordinated H<sub>2</sub>O molecule and a non-coordinated BF<sub>4</sub> counteranion to form [Cu(**L1**)(OH<sub>2</sub>)]BF<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (**3**). This species demonstrates extended solid-state structure which is likewise detailed. In the case of X = NO<sub>3</sub>, the isolated species (**4**) is six-coordinate in nature with a κ<sup>2</sup>-*O,O'*-NO<sub>3</sub> ligand and a non-coordinated solvent of crystallisation (H<sub>2</sub>O). This latter species displays a bridged dimeric structure in the solid-state and can alternatively be produced, albeit in reduced yields, from **1** and AgNO<sub>3</sub> in wet THF mixtures. A chiral derivative, Cu(**L2**)Cl (*i.e.*, **5**), has also been produced by similar synthetic protocols and structurally elucidated; it displays a solid-state structure somewhat different to that of **1**. The catalytic activity of both **1** and **3** was investigated towards C-C bond forming chemistry, notably the Henry (*i.e.*, nitroaldol) reaction and methyl methacrylate polymerisation. Electrochemical investigations of these complexes display irreversible one-electron reduction potentials; a facet which helps to explain their negligible catalytic activity in (presumed) ATRP. However, both **1** and **3** are marginally active in promoting the nitroaldol reaction but the product profile is hampered by both low conversions and the formation of by-product alkenes. In contrast, **1**–**4** are very effective catalytic promoters of the heteroannulation reaction of 2-iodophenol and phenylacetylene to yield the corresponding 2-phenylbenzofuran in the presence of base.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Pincer ligands are typically classified as κ<sup>3</sup>-binding agents in

which one formally anionic centre, which can be either a C atom or other element, is linked to two other, typically neutral, electron donating groups [1–3]. These latter functionalities usually involve nucleophilic P, N, O, S and/or Se atoms or the presence of secondary C-centres such as carbene-based donor sites [4]. Since the first pincer complexes were reported in the 1970s, this class of materials has greatly expanded and now the ligand framework is often referred to as one of the “privileged” classes of metal binding agents [1–5]. This designation is largely due to the atypical properties associated with pincer complexes which includes aspects such as

<sup>☆</sup> This manuscript is dedicated to Prof. Dr. Gerard van Koten in recognition of his outstanding contributions to organometallic chemistry and on the occasion of his 75th birthday. Happy birthday Gerard!

\* Corresponding author.

E-mail address: [gossage@ryerson.ca](mailto:gossage@ryerson.ca) (R.A. Gossage).

<sup>1</sup> Concerning queries pertaining to the crystallographic studies. Email address: [alough@chem.utoronto.ca](mailto:alough@chem.utoronto.ca).

unusually high thermal stabilities [1–3], potent and selective catalytic activity [1–6], the ability to stabilise rare oxidation states (e.g.,  $\text{Rh}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{3+}$ ) [1–5] and unusual photochemical behaviour [7].

An important sub-class of the pincers are those containing a formal  $N,N',N''$ - or an  $N,N',N''$ -donor atom set in which the central  $N$ -atom is a formally anionic donor centre. These materials are classified as amido-pincers [8–11]. We, and others, have been investigating such ligands [10–13] and in particular those that incorporate an oxazoline (ox) group [14] as a flanking  $N$ -donor site(s). Some examples of these are shown in Scheme 1.

This study involves a coordination chemical study involving the use of **L1H** and **L2H** (Scheme 1) with  $\text{Cu}^{2+}$  metal centres. Related cupric pincer complexes have shown noteworthy structural aspects in addition to catalytic potency in a number of organic transformations [15]. Herein, we report the synthesis and full characterisation of five new formally  $\text{Cu(II)}$  complexes incorporating the formal anions derived from **L1H** and **L2H** (i.e. **L1**<sup>−</sup> and **L2**<sup>−</sup>). We also describe our preliminary investigations into the application of these materials in C–C bond forming reactions such as the nitroaldol reaction, methyl methacrylate [MMA] polymerisation and the heteroannulation of 2-iodophenol with phenylacetylene.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Synthesis of complexes 1–5

The synthesis of amides **L1H** and **L2H** was carried out as previously reported [11]. Complexes **1–4** (Scheme 2) were synthesised by a simple treatment of **L1H** with the appropriate cupric halide or pseudo-halide salt (i.e.,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , anhyd.  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , or  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ ) in a 1:1 M ratio with the reagents dissolved in 95% EtOH under ambient conditions (Scheme 2). Following overnight stirring and filtration, all volatile components of the mixtures were removed (*vacuo*). The resulting compounds were subsequently washed with excess  $\text{Et}_2\text{O}$  and dried in air. This procedure yielded the crude green-coloured air-stable products in excellent yields (**1**: 85%; **2**: 89%; **3**: 95%; **4**: 90%). The nitrate complex **4** can also be obtained from complex **1** via treatment of this material with  $\text{AgNO}_3$  in a wet THF mixture, followed by filtration and isolation as above; albeit in slightly lower yield (76%).

In a similar way, green-coloured (chiral) complex **5** was produced from **L2H** via treatment of this material with hydrated cupric

chloride (Scheme 3; yield: 82%).

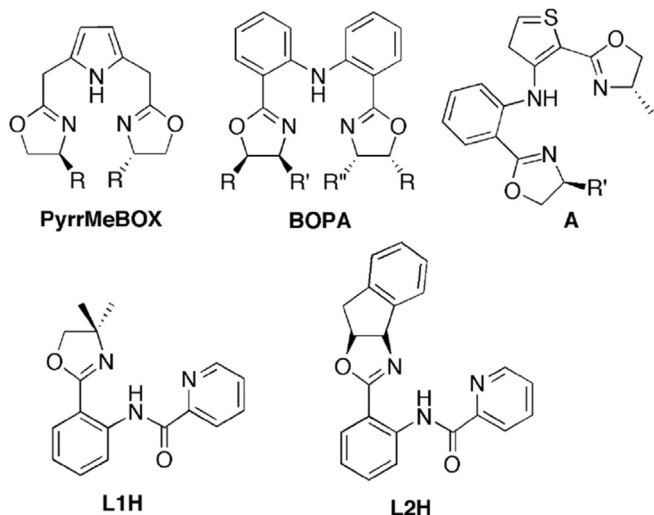
### 2.2. Structural characterisation and structural trends

Single crystal X-ray diffraction studies were carried out on compounds **1–5** to investigate further their precise structural nature and properties. Complex **1** and its bromide congener **2** are shown to be mononuclear species with very similar structural features (Scheme 4). The coordination environment around the metal centre is comprised of a single metal-bound halido which occupies a pseudo-*trans* position (*vide infra*) to the  $N$ -atom of the assumed deprotonated amide grouping. This formal amido-Cu interaction [16] is supplemented by coordination of both pyridine and oxazoline groups, via their  $N$ -atoms [10,11,13,17], forming five- and six-membered rings, respectfully and hence displaying a  $\kappa^3$ - $N,N',N''$  bonding mode. Both materials contain two unique molecules of the complex found within the unit cell.<sup>2</sup> However, the general structural features are not significantly variable and hence the coordination geometry around the Cu atom in all cases is best described as quite distorted square planar in nature with calculated  $\tau_4$  values of 0.348 and 0.389 for **1** (av. = 0.369) and 0.380 and 0.398 (**2**: av. = 0.389) [18].

In both **1** and **2**, bond lengths between the ligated Cu atom and the  $N_3X$  donor atom set are otherwise unsurprising<sup>2</sup> and can be compared to similar formally  $\text{Cu(II)}-E$  ( $E = N$  or halido) bond distances in related materials [20]. The organic framework is predictably slightly distorted from planarity and can be compared to the corresponding square planar materials incorporating a Group 10 metal centre [10,11,13]. The two structural forms of complex **1** found within the unit cell have some differences as noted; specifically within the vicinity of the metal centre. To explore this aspect from a different perspective, complex **1** was subject to analysis via a combined PM6(tm)/DFT [17d,21] treatment of a hypothetical gas phase species.<sup>2</sup> Preliminary geometric optimization of **1** was carried out using a semi-empirical PM6(tm) treatment and this structure was then applied for more detailed analysis using DFT at the 6-31G\*/LANL2DZ level of theory. This relatively basic level of theoretical calculation was found to be adequate in mimicking an ‘average’ of the two structural forms of **1** found in the solid. This suggests that the variation in the solid phase may simply be due to optimised packing effects. Further details on these aspects can be found in the ESI.<sup>2</sup>

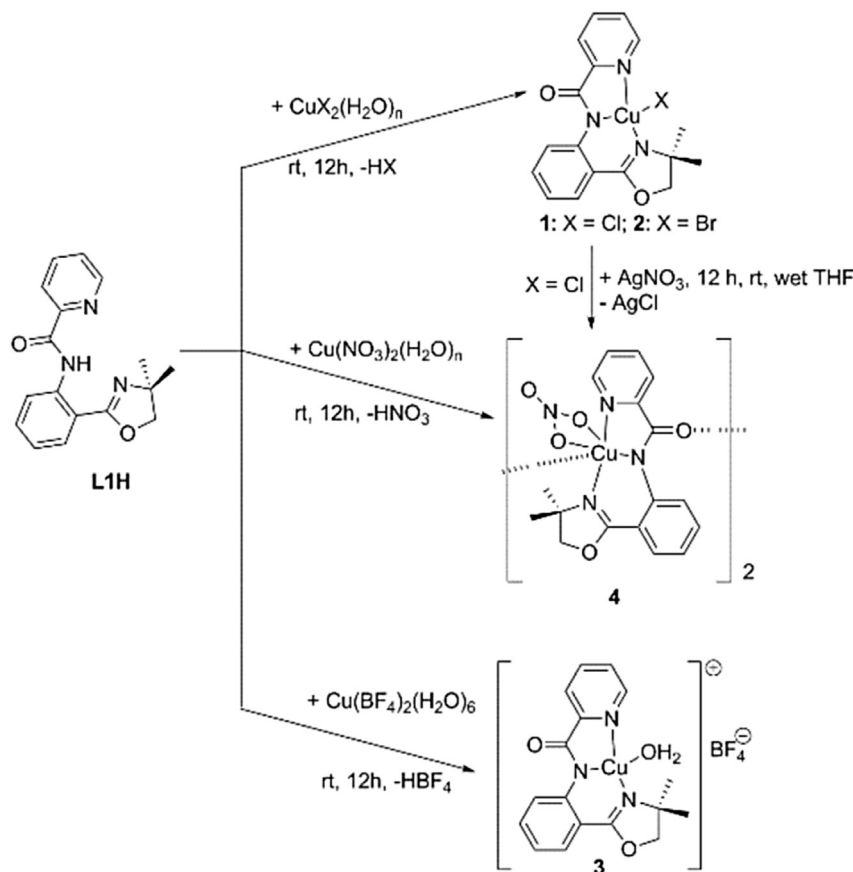
The solid-state structure of compound **3** features aspects not found in either of the halido materials **1** or **2**. In this case, the pseudo-halide counteranion (i.e.,  $\text{BF}_4^-$ ) is not metal-bound and instead a molecule of coordinated water remains attached to the Cu centre in the typical  $\kappa^1$ -O bonding motif (Fig. 1). In addition, secondary bonding interactions between the amido O-atom of a neighbouring Cu complex is noted within the unit cell. The intermolecular  $\text{C}=\text{O} \cdots \text{Cu}$  distance is certainly longer than typical Cu–O bond lengths (2.298(2)Å; cf. Cu–OH<sub>2</sub> bond length in **3**: 1.971(3)Å) but within the sum of the van der Waals radii. Hence, this interaction serves to complete a formal five-coordinate  $N_3O_2$  ligand binding set. In terms of a more accurate geometric descriptor, the calculated  $\tau_5$  value of 0.392 reveals what is best described as highly distorted square pyramidal arrangement around Cu [22].

Complex **4** likewise displays some unique structural features. As with **1** and **2**, all water molecules have been displaced by **L1** and a unsymmetrical  $\kappa^2$ - $O,O'$  bonded nitrate unit ( $d_{\text{Cu-O}} = 2.016(2)$ ; 2.528(3)Å) is also found [23]. Reminiscent of **3**, further

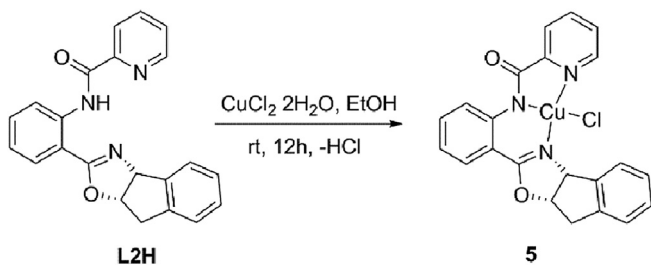


Scheme 1. Some examples of oxazoline containing amido-pincer precursors.

<sup>2</sup> Electronic Supplementary Information (ESI) available: checkcif files for CCDC #1491490–1491494, selected observed and calculated structural data, NMR data, mol2 file. See 10.1016/j.jorganchem.2017.03.021.



Scheme 2. Synthesis of Complexes 1–4.



Scheme 3. The synthesis of complex 5.

intermolecular interactions ( $d_{\text{C}=\text{O}\cdots\text{Cu}} = 2.827(3)\text{\AA}$ ) are also noted between a neighbouring amide C=O and Cu effectively forming an octahedral geometry around the metal centre. In this case however, this leads to the formation of a dimeric  $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{NO}_3)]_2$  species in the solid-state (Fig. 2).

As our interests lie in the broad areas of ligand design, structural studies and catalysis, we produced a chiral analogue of **1**, *i.e.*, **5**. This was undertaken to investigate whether the structural aspects of **1** are readily translated to a chiral relative. Interestingly, complex **5** appears to have a number of “hybrid” structural aspects as shown by the *trio* of **1**, **3** and **4**. Compound **5** crystallises on the  $P_{212121}$  space group and displays what can be described as an almost square planar arrangement of the  $\kappa^3\text{-N,N,N'}$ -bound **L1** and chlorido ligand (Fig. 3:  $\angle \text{N}_{\text{amido}}\text{-Cu-Cl} = 172.25(6)^\circ$ ;  $\angle \text{N}_{\text{py}}\text{-Cu-N}_{\text{ox}} = 171.26(9)^\circ$ ). As observed with complexes **3** and **4**, additional intermolecular interactions between the Cu centre and an adjacent amido-derived carbonyl group is noted with a  $\text{C}=\text{O}\cdots\text{Cu}$  distance of

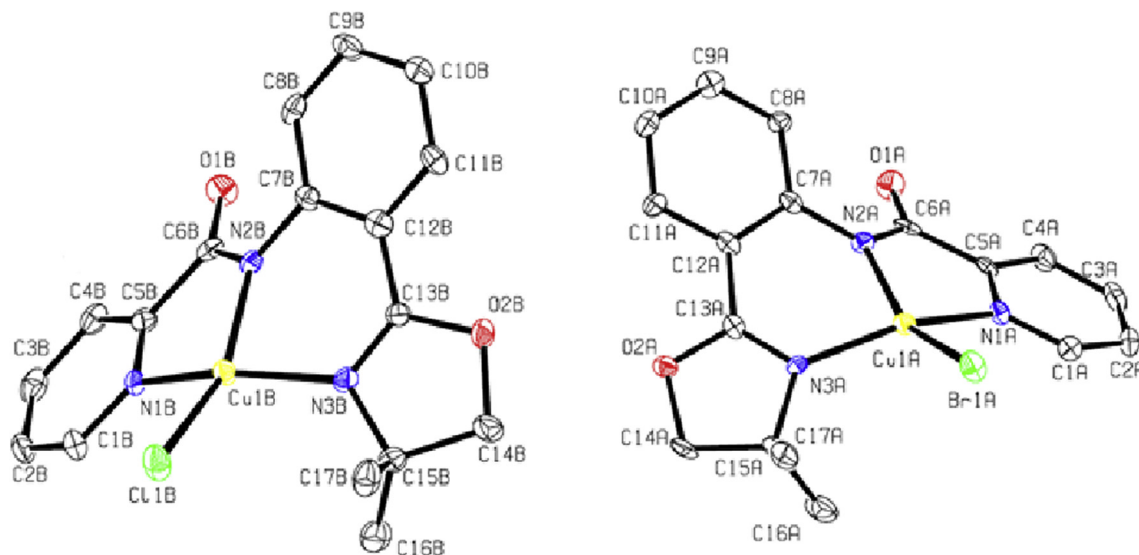
$2.5060(18)\text{\AA}$ . This results in a geometry around copper that is very close to idealised square pyramidal in nature ( $\tau_5 = 0.017$ ) [22], unlike **1–4** (Fig. 3). In further contrast to these latter materials, **5** also forms chains consisting of units of **5** facilitated by  $\mu$ -links through the amido C=O group (ESI<sup>2,3</sup>).

### 2.3. Electrochemistry and catalysis

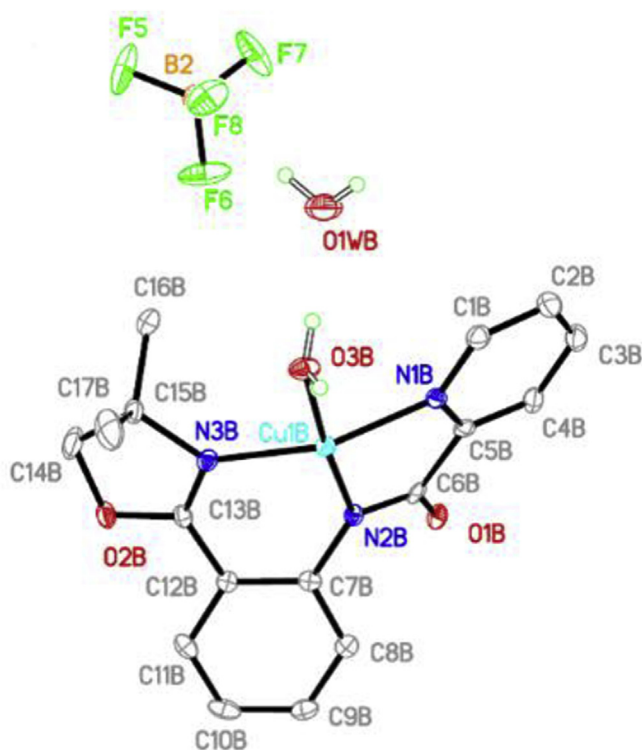
Complexes **1–5** were further investigated for their electrochemical behaviour using Cyclic Voltammetry (CV) [23]. In dichloromethane solution containing  $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$  as supporting electrolyte, complexes **1–5** showed only reduction responses at  $E_a = -0.34, -0.21, -0.39, -0.30, -0.31\text{V}$ , respectively, which can be attributed to irreversible  $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$  process [24]. There were also in some cases irreversible oxidation at higher potentials which is presumably due to ligand based oxidation. As reversible oxidation-reduction at Cu is known as a pre-requisite for activity in Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP) [25], it is hardly surprising that none of these complexes demonstrated any reactivity when tested in ATRP using methyl methacrylate as reactive monomer.<sup>4</sup> Thus, we felt that screening these materials in a benchmark Cu-catalysed process, namely the nitroaldol (Henry [26]) reaction, might lead to better activities. A vast array of Cu complexes have been found to be suitable catalysts for the Henry reaction [27] and this is an attractive C-C bond forming process as the product  $\beta$ -nitroalcohols are important intermediates in chemical synthesis.

<sup>3</sup> See Figure S1.

<sup>4</sup> M. Taghvaei and R. A. Gossage, unpublished results.



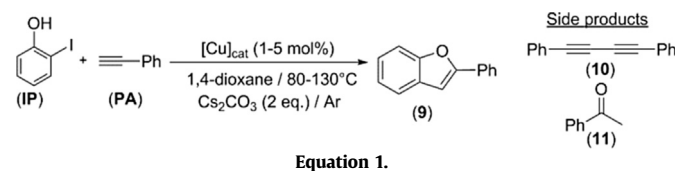
**Scheme 4.** ORTEP representations of one of the molecules in the unit cell of complex **1** (left) and **2** (right).<sup>[19]</sup> Hydrogen atoms have been omitted for clarity.<sup>1</sup>



**Fig. 1.** An ORTEP view of the cation/anion pair of complex **3** found within the unit cell with the associated unit cell contents.

Thus, the pincer complexes were tested as promoters for the addition of nitromethane (**6**) to benzaldehyde (**7**) to yield 2-nitro-1-phenylethanol (**8**). No activity was noted (RT; 24 h) using  $\text{CHCl}_3$  as reaction medium using **1** (10 mol%), **6** (5 mmol) and **7** (1 mmol). The application of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or toluene did show conversion of **7**, but only to form the by-product  $\beta$ -nitrostyrene as a result of the rapid dehydration of **8** [27]. Less than 5% conversion to **8** was noted using THF or 95% EtOH as solvent and this result was not improved with the application of heat. This situation was slightly improved by employing complex **3** as catalyst, presumably due to the potential

ability of the Cu-bound water molecule. Yields of **8** as high as 25% could be achieved, but modification of the reaction conditions (temp. variation, additional **6**, etc.) to attempt to increase this value were entirely unsuccessful.<sup>5</sup> As a result, further attempts to optimize these systems or investigate any potential enantio-selectivity with complex **5** was therefore abandoned. Despite these setbacks, the application of both **1** and **3** as heteroannulation catalysts for the formation of 2-phenylbenzofuran (**9**; Equation (1)) from *o*-iodophenol (**IP**) and phenylacetylene (**PA**) was thereafter realised. This latter investigation was inspired by the recent work by Moure et al. [28a] who have disclosed that pincer-type complexes of Cu(II) are effective promoters of such ring formation.



**Equation 1.**

We therefore investigated the use of **1** and **3** in this regard using similar conditions as those noted previously [28]. These results are summarised in Table 1 (*vide infra*).

The best results in terms of conversion of reactants to give 2-phenylbenzofuran (**9**) is detailed as entry 6 where a 90% yield of desired product was achieved using 1 mol% of **3**. By-product formation (Glaser coupling [29a] to give **10** or hydration of **PA** to give **11**) under these conditions is likewise minimised [28,29]. For completeness, we also studied the catalytic activity of the rest of the neutral achiral complexes (**2** and **4**) under the optimized reaction conditions (entries 10 and 11). As expected, the exchange of a chlorido (**1**) by other formally anionic ligands (*i.e.*, Br [**2**] or  $\text{NO}_3$  [**4**]) gave rise to similar catalytic results, both in terms of activity and selectivity. This suggests the possibility of a common reactive intermediate in these cases. These preliminary results will serve as a starting point for an expanded investigation into this catalytic system involving further optimisation studies and an elucidation of the mechanism of action of these catalysts in such chemistry. These results will be disclosed in due course.

<sup>5</sup> The use of *p*-nitrobenzaldehyde in lieu of **7** lead to slightly improved conversion (49%).

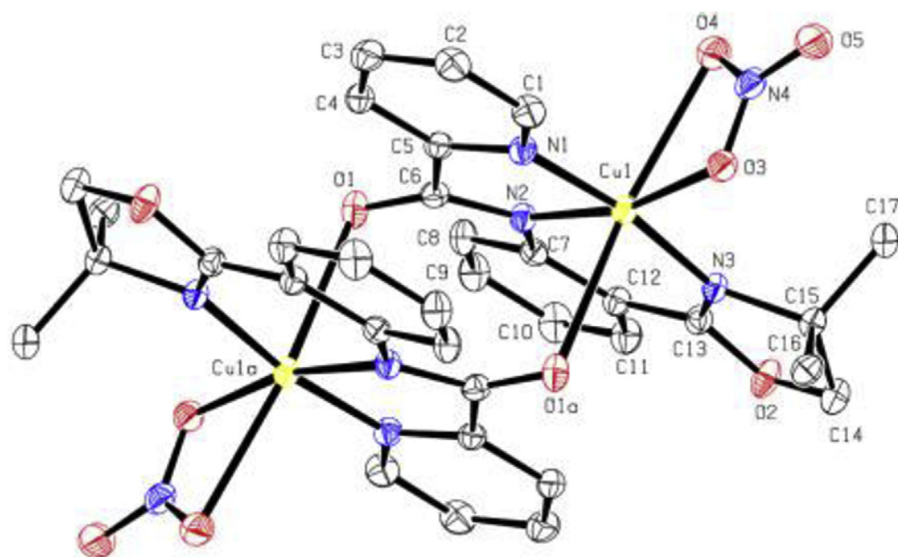


Fig. 2. ORTEP representation of a dimeric solid-state unit of **4** found within the unit cell.

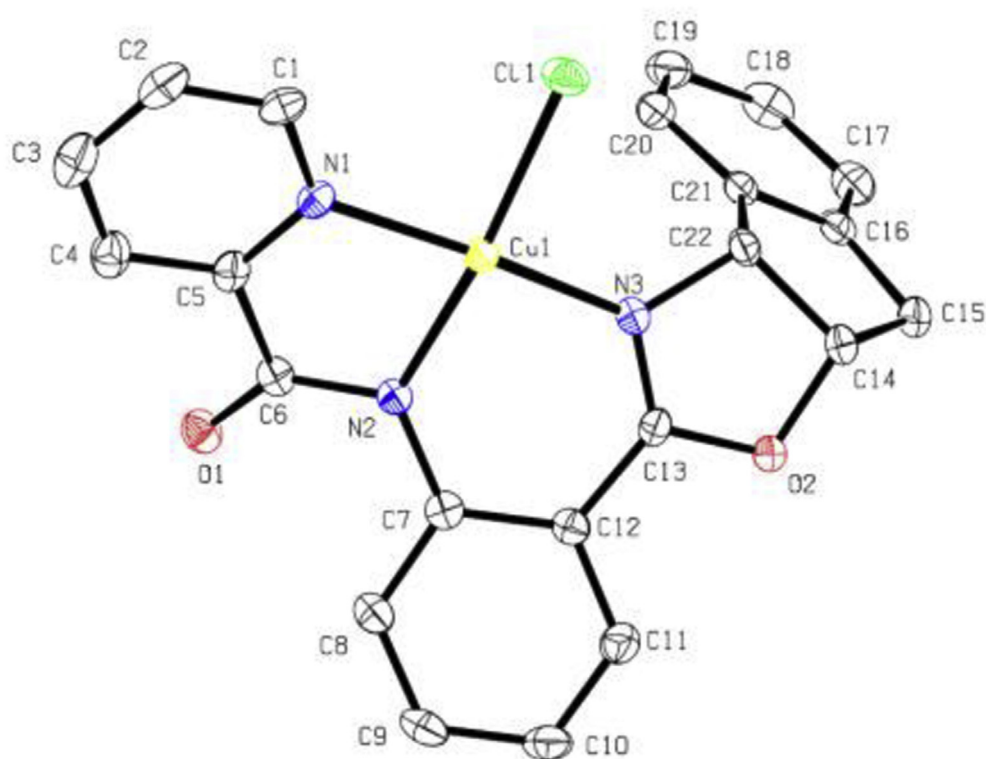


Fig. 3. An ORTEP view of a molecule of **5** found within the solid-state unit cell.

### 3. Conclusions

Five novel amido-based pincer complexes, differing primarily in the nature of a (pseudo-)halido or the amido-pincer ligand, have been synthesised and fully characterised. These materials show somewhat surprising structural variation in the solid-state with extended solid-state structure being noted in three of the five complexes. DFT calculations at the B3LYP 6-31G\*/LANL2DZ level of theory were found to be adequate in mirroring the general

structural features of **1** experimentally observed in the solid-state. One of these materials was tested for ATRP ability and found to be inactive, likely due to a poor electrochemical profile. Two of the complexes (**1**, **3**) were found to be moderately active as catalysts for the nitro-aldol (Henry) reaction but the usefulness of these compounds is hampered by a combination of low product yields and side-reaction (alkene) product formation. In contrast, compounds **1–4** were found to be quite active catalysts for heteroannulation chemistry. Good to excellent product profiles are noted for the

**Table 1**  
Heteroannulation-type reaction of 2-iodophenol (IP) with phenylacetylene (PA) in 1,4-dioxane solution catalyzed by complexes 1–4.

Entry <sup>a</sup>	Catalyst (mol %)	Equiv. of PA	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup> 9/10/11
1	1 (5)	1.2	130	48	60/21/9
2	3 (5)	1.2	130	48	73/15/5
3	1 (5)	1	130	7	86/8/0
4	3 (5)	1	130	7	83/9/4
5	1 (1)	1	130	24	82/6/4
6	3 (1)	1	130	24	90/4/2
7	1 (5)	1	80	24	13/1/0
8	3 (5)	1	80	24	25/1/0
9	none	1	130	7	0/0/0
10	2 (1)	1	130	24	87/6/2
11	4 (1)	1	130	24	83/7/2

<sup>a</sup> General conditions: Ar atmosphere; 0.5 mmol of IP in 2 mL 1,4-dioxane.

<sup>b</sup> Yields determined by GC.

conversion of a combination of 2-iodophenol and phenylacetylene to yield the heterocycle 2-phenylbenzofuran.

## 4. Experimental

### 4.1. General

All reactions were carried out using standard bench-top laboratory techniques using commercially available, reagent grade solvents some of which (e.g., THF) were further purified by a solvent purification system. Air-sensitive reactions were carried out under an atmosphere of dinitrogen gas using standard vacuum-line Schlenk techniques. Compounds **L1H** and **L2H** were synthesised as previously described [10,11]. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR were recorded from chloroform-d solutions (400 and 100.6 MHz, respectively) using a Bruker Avance spectrometer. UV-Vis measurements were carried out using a Perkin Elmer Lambda 20 spectrophotometer. IR spectra were obtained from KBr disks on a Perkin Elmer Spectrum 60 IR spectrophotometer. Melting point was determined using Fisher Scientific melting point apparatus up to a maximum temperature of 300 °C. CV measurements were carried out using equipment and techniques previously disclosed [24]. The X-ray crystal structure determinations were performed as previously described<sup>2</sup> [13b,30]. Elemental analysis data were supplied by Atlantic Microanalytical of Norcross GA (U.S.A.). DFT calculations (ESI<sup>2</sup>) were performed as detailed previously [30b,31] using the Spartan 10.0™ software package [32].

### 4.2. Syntheses

#### 4.2.1. Synthesis of compound 1

In a 100 mL round-bottomed flask containing 20 mL of ethanol (EtOH: 95%), was added **L1H** (1.52 mmol, 0.450 g), directly as a solid at room temperature (RT). The resulting solution was stirred until complete dissolution of the solid material. A sample of CuCl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O (0.26 g: 1.52 mmol) was then added to this mixture. The colour of the mixture immediately turned from a light yellow to a dark green. Reaction mixture was subsequently stirred for 24 h (RT). The mixture was then filtered by gravity filtration through filter paper and the collected green coloured powder was then washed with Et<sub>2</sub>O (3 × 5 mL). This product, in the form of a powder, was then dried on a rotary evaporator and thereafter isolated (yield: 0.51 g [85%]). Crystalline material, in the form of green coloured crystals suitable for X-ray diffraction study, were obtained by dissolving the product (0.2 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) and then layering this mixture with Et<sub>2</sub>O (5 mL); crystals were isolated from the loosely-sealed vial after slow evaporation of solvents over a period of approximately one week.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3074 (w), 2968 (m), 1618 (s), 1602 (s), 1488 (s), 1344 (s), 750 (s), 687 (s), 531 (m).

UV/Vis. (c = 1.0 × 10<sup>-4</sup> g/mL: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> = 342 nm (ε = 7792).

Elemental Analysis calc'd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClCu (%): C 51.91, H 4.10, N 10.68; found: C 51.73, H 4.09, N 10.53.

#### 4.2.2. Synthesis of compound 2

Compound **L1H** (1.00 mmol, 0.340 g) was dissolved in 20 ml of ethanol (95%) and transferred to a 100 mL round-bottomed flask at room temperature. To this stirred mixture then was added anhydrous CuBr<sub>2</sub> (0.22 g, 1.00 mmol) and stirring was continued for 24 h (RT). The dark green solution was then filtered by gravity filtration (filter paper) and isolated solid then washed with diethyl ether (3 × 5 mL). The isolated green coloured product was then dried *in vacuo* (Yield: 89%, 0.39 g).

Green-coloured crystals suitable for X-ray diffraction were grown by dissolving the 0.2 g of the crude powder in 2 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then layering this mixture with Et<sub>2</sub>O (5 mL) and covering the top of the vial. Green crystals formed after approximately 48 h.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3074 (w), 2969 (m), 1633 (s), 1615 (s), 1488 (s), 1346 (s), 749 (s), 686 (s), 531 (m).

UV/Vis. (c = 1.0 × 10<sup>-4</sup> g/mL: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> = 348 nm (ε = 8022).

Elemental Analysis calc'd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CuBr (%): C 46.64, H 3.68, N 9.60; found: C 46.39, H 3.70, N 9.37.

#### 4.2.3. Synthesis of compound 3

To a mixture of 20 mL ethanol (95%) and ligand **L1H** (0.300 g, 1.00 mmol) in a 100 mL round-bottomed flask at the room temperature, was then added Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (1.00 mmol, 0.36 g). The reaction mixture then stirred (RT) for 12 h. The reaction content was then filtered twice by a gravity filtration. The clear green liquid was left under the fume hood to evaporate the solvent. Green-coloured needle-shaped crystals were formed in the solution by the slow evaporation of volatile components. The isolated crystals were then washed with diethyl ether (2 × 2 mL) and dried in open atmosphere (Yield: 0.44 g; 95%).

IR (KBr cm<sup>-1</sup>): 3348 (m), 3070 (m), 1612 (s), 1543 (s), 1486 (s), 1382 (s), 1077 (s), 758 (s), 688 (s), 662 (w).

UV/Vis. (c = 1 × 10<sup>-4</sup> g/mL: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> = 344 nm, (ε = 6772).

Elemental Analysis calc'd. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cu•1.5H<sub>2</sub>O (%): C 41.69, H 4.32, N 8.58; found: C 41.40, H 4.13, N 8.48.

#### 4.2.4. Synthesis of compound 4

**4.2.4.1. Route (a).** Compound **1** (0.50 mmol, 0.196 g) was dissolved in 10 mL of THF in an open vessel and AgNO<sub>3</sub> (0.50 mmol, 0.085 g) was then added to this mixture; stirring was then initiated and continued at RT for 4 h. A white precipitate (presumably AgCl) was removed from the mixture by gravity filtration. The remaining

green mixture was left overnight in an open atmosphere allow for the evaporation of all volatile components. The resulting green coloured powder that was formed was thereafter isolated (Yield: 76%, 0.16 g). Green-coloured crystals suitable for X-ray diffraction were grown from a sealed vessel containing 0.1 g of the crude powder dissolved in 1 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  which had thereafter been layered with 3 mL ethyl acetate. Crystals formed within 72 h.

**4.2.4.2. Route (b).** Compound **L1H** (1.00 mmol, 0.3 g) was dissolved in 15 mL EtOH (95%). A sample of  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (1.00 mmol, 0.187 g) was then added to this mixture at RT; this combination was then stirred for 12 h. A green coloured precipitate, which formed during the reaction period, was isolated by a gravity filtration and dried on a rotary evaporator (Yield: 0.19 g; 90%).

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926 (m), 1626 (s), 1487 (s), 1338 (m), 1216 (m), 1126 (m), 1076 (m), 1013 (m), 755 (s), 687 (s), 538 (m), 458 (w).

UV/Vis. ( $c = 1 \times 10^{-4}$  g/mL;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 348$  nm ( $\epsilon = 15312$ ).

Elemental Analysis calc'd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cu}$  (%): C 48.36, H 3.84, N 13.34; found: C 48.35, H 3.86, N 13.16.

#### 4.2.5. Synthesis of complex 5

In a 100 mL round-bottomed flask containing 20 mL of 95% EtOH, was placed compound **L2H** (0.7 mmol, 0.25 g); stirring was then initiated until complete dissolution of all solids. The resulting colourless mixture was then treated with  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.17 g, 1.00 mmol) which was added at RT. Stirring was continued for a further 12 h (RT). The resulting green-coloured precipitate was isolated by gravity filtration, washed with diethyl ether ( $3 \times 5$  mL) and dried on a rotary evaporator (Yield: 82%, 0.37 g). The powdered product was crystallized from a sealed vial by dissolving 0.2 g of the powder in 2 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and then layering with  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) and leaving undisturbed for approximately 72 h.

IR (KBr:  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926 (m), 1626 (s), 1487 (s), 1338 (m), 1216 (m), 1126 (m), 1076 (m), 1013 (m), 755 (s), 687 (s), 538 (m), 458 (w).

UV/Vis. ( $c = 1 \times 10^{-4}$  g/mL;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}} = 349$  nm ( $\epsilon = 7656$ ).

Elemental Analysis calc'd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{ClCu}$  (%): C 58.28, H 3.56, N 9.27; found: C 58.04, H 3.71, N 9.06.

### 4.3. Catalysis

#### 4.3.1. Nitroaldol catalysis

The investigations of complexes **1** and **3** in promoting the Henry reaction was carried out as follows. A sample of nitromethane (5 mmol), benzaldehyde (1 mmol) and catalyst **1** or **3** (5 mol %) were placed in a round-bottomed flask with an appropriate solvent (20 mL: see text). Stirring was initiated for 24 h and then the contents of the flask were isolated via column chromatography.

#### 4.3.2. Heteroannulation catalysis (synthesis of 2-phenylbenzofuran)

Under an atmosphere of dry Ar gas, a sample of 2-iodophenol were heated and reacted under the conditions shown in Table 1. Products were analysed and identified by a combination of GC-MS, GC-FID and NMR spectroscopy [28, 29,  $\text{ESI}^2$ ].

### Acknowledgements

The authors are indebted to the Faculty of Science of Ryerson University and NSERC for support of this work. Further financial support from the MINECO of Spain (RYC-2011-08451, CTQ2013-40591-P, CTQ2014-51912-REDC, CTQ2016-75986-P and CTQ2013-40619-P) and the Gobierno del Principado de Asturias (project GRUPIN14-006) is gratefully acknowledged.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.03.021>.

### References

- [1] (a) M.E. van der Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1759; (b) M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 3750; (c) K.J. Szabó, O. Wendt (Eds.), *Pincer and Pincer-type Complexes: Applications in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley, Weinheim, 2014; (d) G. van Koten, D. Milstein, *Top. Organomet. Chem.* (2013) 40; (e) D. Morales-Morales, C.M. Jensen (Eds.), *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 2007; (f) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 1681; (g) S. Murugesan, K. Kirchner, *Dalton Trans.* 45 (2016) 416; (h) M. Font, X. Ribas, *Top. Organomet. Chem.* 54 (2016) 269; (i) M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 89 (2016) 269; (j) G. Bauer, X. Hu, *Inorg. Chem. Front.* 3 (2016) 741.
- [2] P.A. Chase, R.A. Gossage, G. van Koten, *Top. Organomet. Chem.* 54 (2016) 1.
- [3] G. van Koten, *Top. Organomet. Chem.* 40 (2013) 1.
- [4] K. Farrell, M. Albrecht, *Top. Organomet. Chem.* 54 (2016) 45.
- [5] (a) C.J. Moulton, B.L. Shaw, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1976) 1020; (b) G. van Koten, J.T.B.H. Jastrzebski, J.G. Noltes, A.L. Spek, J.C. Schoone, *J. Organomet. Chem.* 148 (1978) 233; (c) C.S. Ceaser, W.C. Kaska, *Inorg. Chim. Acta* 30 (1978) L325; (d) G. van Koten, K. Timmer, J.G. Noltes, A.L. Spek, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1978) 250.
- [6] (a) K.J. Szabó, *Top. Organomet. Chem.* 40 (2013) 203; (b) M. Albrecht, M.M. Linder, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8733.
- [7] G.R. Freeman, J.A.G. Williams, *Top. Organomet. Chem.* 40 (2013) 89.
- [8] (a) R.L. Melen, *Dalton Trans.* 42 (2013) 16449; (b) F.T. Edelmann, *Adv. Organomet. Chem.* 61 (2013) 55; (c) A.A. Mohamed, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 1918; (d) C. Jones, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 1273; (e) A.A. Trifonov, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 1327; (f) F.T. Edelmann, *Struct. Bond.* 137 (2010) 109; (g) M.P. Coles, *Chem. Commun.* (2009) 3659; (h) F.T. Edelmann, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 2253; (i) P.W. Roesky, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 632 (2006) 1918; (j) P.W. Roesky, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 629 (2003) 1881; (k) R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 468; (l) T.S. Li, J. Jenter, P.W. Roesky, *Struct. Bond.* 137 (2010) 165; (m) L.H. Gade, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 575; (n) R. Kempe, H. Noss, T. Irrgang, *J. Organomet. Chem.* 647 (2002) 12; (o) L.H. Gade, *Chem. Commun.* (2000) 173; (p) M.D. Fryzuk, V. Hoffman, J.E. Kickham, S.J. Rettig, S. Gambarotta, *Inorg. Chem.* 36 (1997) 3480; (q) J. Jenter, P.W. Roesky, *New J. Chem.* 34 (2010) 1541; (r) B. Luo, B.E. Kucera, W.L. Gladfelter, *Polyhedron* 25 (2006) 279; (s) B. Luo, B.E. Kucera, W.L. Gladfelter, *Polyhedron* 29 (2010) 2795; (t) M. Kahnes, H. Görls, M. Westerhausen, *Organometallics* 29 (2010) 3490; (u) J.L. Cryder, A.J. Killgore, C. Moore, J.A. Golen, A.L. Rheingold, C.J.A. Daley, *Dalton Trans.* 39 (2010) 10671.
- [9] (a) X. Gu, L. Zhang, X. Zhu, S. Wang, S. Zhou, Y. Wei, G. Zhang, X. Mu, Z. Huang, D. Hong, F. Zhang, *Organometallics* 34 (2015) 4553; (b) L. Yang, X. Zhang, P. Mao, Y. Xiao, H. Bian, J. Yuan, W. Mai, L. Qu, *RSC Adv.* 5 (2015) 25723; (c) J.J. Davidson, J.C. DeMott, C. Douvris, C.M. Fafard, N. Bhuvanesh, C.-H. Chen, D.E. Herbert, C. Lee, B.J. McCulloch, B.M. Foxman, O.V. Ozerov, *Inorg. Chem.* 54 (2015) 2916; (d) J.C. DeMott, N. Bhuvanesh, O.V. Ozerov, *Chem. Sci.* 4 (2013) 642; (e) A.A. Vasil'ev, V. Yu Aleksenko, D.V. Aleksanyan, V.A. Kozlov, *Mendeleev Commun.* 23 (2013) 344; (f) S. Venkat Ramani, M.E. Pascualini, I. Ghiviriga, K.A. Abboud, A.S. Veige, *Polyhedron* 64 (2013) 377; (g) S. Schneider, J. Meiners, B. Askevold, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012) 412; (h) T.D. Nixon, B.D. Ward, *Chem. Commun.* 48 (2012) 11790; (i) J.C. Peters, S.B. Harkins, S.D. Brown, M.W. Day, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 5083; (j) S.E. Durran, M.R.J. Elsegood, S.R. Hammond, M.B. Smith, *Dalton Trans.* 39 (2010) 7136; (k) P.M. Perez Garcia, T. Di Franco, A. Epenoy, R. Scopelliti, X. Hu, *ACS Catal.* 6 (2016) 258; (l) A. Ariafard, H. Ghari, Y. Khaledi, A. Hossein Bagi, T.S. Wierenga, M.G. Gardiner, A.J. Canty, *ACS Catal.* 6 (2016) 60; (m) T. Di Franco, M. Stojanovic, S.C. Keller, R. Scopelliti, X. Hu, *Helv. Chim. Acta* 99 (2016) 830.
- [10] P.N. Yadav, R.E. Beveridge, J. Bly, A.R. Boyd, M.W. Chojnacka, A. Decken, A.A. Deshpande, M.G. Gardiner, T.W. Hambley, M.J. Hughes, L. Jolly, J.A. Lavangie, T.D. MacInnis, S.A. McFarland, E.J. New, R.A. Gossage, *Med. Chem. Commun.* 2 (2011) 274.
- [11] A. Decken, R.A. Gossage, P.N. Yadav, *Can. J. Chem.* 83 (2005) 1185.
- [12] (a) G. Bauer, M.D. Wodrich, R. Scopelliti, X. Hu, *Organometallics* 34 (2015)



- 289;  
 (b) G. Bauer, C.W. Cheung, X. Hu, *Synthesis* 47 (2015) 1726;  
 (c) G.T. Venkanna, H.D. Arman, Z.J. Tonzetich, *ACS Catal.* 4 (2014) 2941;  
 (d) Q.-H. Deng, R.L. Melen, L.H. Gade, *Acc. Chem. Res.* 47 (2014) 3162;  
 (e) G.C. Hargaden, T.P. O'Sullivan, P.J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 562;  
 (f) H. Liu, J. He, Z. Liu, Z. Lin, G. Du, S. Zhang, X. Li, *Macromolecules* 46 (2013) 3257;  
 (g) Q.-H. Deng, C. Rettenmeier, H. Wadepohl, L.H. Gade, *Chem. Eur. J.* 20 (2014) 93;  
 (h) H. Nishiyama, *Chem. Chem. Industry* (2016) 69, 031;  
 (i) S.J. Malthus, S.A. Cameron, S. Brooker, *Coord. Chem. Rev.* 316 (2016) 125;  
 (j) S. Werkmeister, J. Neumann, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* 21 (2015) 12226;  
 (k) C. Yoo, M.J. Ajitha, Y. Jung, Y. Lee, *Organometallics* 34 (2015) 4305;  
 (l) C.A. Rettenmeier, J. Wenz, H. Wadepohl, L.H. Gade, *Inorg. Chem.* 55 (2016) 8214;  
 (m) Y.-Q. Zhong, H.-Q. Xiao, X.-Y. Yi, *Dalton Trans.* 45 (2016) 18113.
- [13] (a) R.A. Gossage, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8755;  
 (b) K. Herasymchuk, J. Huynh, A.J. Lough, L. Rocas Fernández, R.A. Gossage, *Synthesis* 48 (2016) 2121.
- [14] (a) A.I. Meyers, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 6137;  
 (b) A.I. Meyers, *J. Heterocycl. Chem.* 35 (1998) 991;  
 (c) A.I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 375;  
 (d) J.A. Frump, *Chem. Rev.* 71 (1971) 483;  
 (e) R.H. Wiley, L.L. Bennett Jr., *Chem. Rev.* 44 (1948) 447.
- [15] (a) R. Xifra, X. Ribas, A. Lobet, A. Poater, M. Duran, M. Solá, T.D.P. Stack, J. Benet-Buchholz, B. Donnadiu, J. Mahía, T. Parella, *Chem. Eur. J.* 11 (2005) 5146;  
 (b) D.-W. Tan, J.-B. Xie, Q. Li, H.-X. Li, J.-C. Li, H.-Y. Li, J.-P. Lang, *Dalton Trans.* 43 (2014) 14061;  
 (c) D.I. Bezuidenhout, G. Kleinhans, G. Guisado-Barríos, D.C. Liles, G. Ung, G. Bertrand, *Chem. Commun.* 50 (2014) 2431;  
 (d) P. Zabierowski, D. Matoga, W. Nitek, *RSC Adv.* 5 (2015) 25911;  
 (e) S.-Q. Bai, L. Lin Koh, T.S.A. Hor, *Inorg. Chem.* 48 (2009) 1207;  
 (f) D.C. Sauer, H. Wadepohl, *Polyhedron* 81 (2014) 180;  
 (g) M. Melník, M. Kabešová, M. Dunaj-Jurčo, C.E. Holloway, *J. Coord. Chem.* 41 (1997) 35.
- [16] (a) P. Sathyadevi, P. Krishnamoorthy, R.R. Butorac, A.H. Cowley, N. Dharmaraj, *Inorg. Chim. Acta* 409 (2014) 185;  
 (b) D. Wang, S.V. Lindeman, A.T. Fiedler, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2013) 4473;  
 (c) X. Hu, *Chem. Sci.* 2 (2011) 1867;  
 (d) I. Martí, A. Ferrer, J. Escorihuela, M.I. Burgette, S.V. Luis, *Dalton Trans.* 41 (2014) 6764.
- [17] (a) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.* 193–195 (1999) 769;  
 (b) R.A. Gossage, P.N. Yadav, T.D. MacInnis, J.W. Quail, A. Decken, *Can. J. Chem.* 87 (2009) 368;  
 (c) R.A. Gossage, H.A. Jenkins, P.N. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7689 (*corrigendum*: 2005, 46, 5243);  
 (d) F.J. Baerlocher, R. Bucur, A. Decken, C.R. Eisnor, R.A. Gossage, S.M. Jackson, L. Jolly, S.L. Wheaton, R.S. Wylie, *Aust. J. Chem.* 63 (2010) 47;  
 (e) P.N. Yadav, T.M. Barclay, R.A. Gossage, *J. Nepal Chem. Soc.* 28 (2011) 54;  
 (f) I. del Río, R.A. Gossage, *Acta Cryst. E65* (2009) m103.
- [18] L. Yang, D.R. Powell, R.P. Houser, *Dalton Trans.* (2007) 955.
- [19] (a) L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849;  
 (b) L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [20] (a) A.J. Hallett, T.M. O'Brien, E. Carter, B.M. Kariuki, D.M. Murphy, B.D. Ward, *Inorg. Chim. Acta* 441 (2016) 86;  
 (b) N.J. Hurley, J.J. Hayward, J.M. Rawson, M. Murrie, M. Pilkington, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 8610;  
 (c) W.-G. Jia, D.-D. Li, Y.-C. Dai, H. Zhang, L.-Q. Yan, E.-H. Sheng, Y. Wei, X.-L. Mu, K.-W. Huang, *Org. Biomol. Chem.* 12 (2014) 5509;  
 (d) X.-T. Yang, H. Wu, S.-J. Ma, J.-J. Hu, Y.-M. Wang, *Trans. Met. Chem.* 36 (2011) 403;  
 (e) J. Wang, B. Djukic, J. Cao, A. Alberola, F.S. Razavi, M. Pilkington, *Inorg. Chem.* 46 (2007) 8560;  
 (f) Y.-M. Zhang, L. Xian, T.-B. Wei, K.-B. Yu, *J. Chem. Res. (S)* (2003) 798;  
 (g) A.N. Vedernikov, P. Wu, J.C. Huffman, K.G. Caulton, *Inorg. Chim. Acta* 330 (2002) 103;  
 (h) G. Magesh, H.B. Singh, R.J. Butcher, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2001) 669;  
 (i) P. Segl'a, M. Koman, T.G. Gowiak, *J. Coord. Chem.* 50 (2000) 105;  
 (j) D.A. Evans, M.C. Kozlowski, J.A. Murray, C.S. Burgey, K.R. Campos, B.T. Connell, R.J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 669;  
 (k) R.W. Saalfrank, M. Decker, F. Hampel, K. Peters, H.G. von Schnering, *Chem. Ber./Recueil* 130 (1997) 1309.
- [21] (a) P. Comba, T.W. Hambley, B. Martin, *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, third ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2009;  
 (b) P. Comba, M. Kerscher, *Coord. Chem. Rev.* 253 (2009) 564;  
 (c) R.J. Deeth, A. Anastasi, C. Diedrich, K. Randell, *Coord. Chem. Rev.* 253 (2009) 795;  
 (d) D.C. Young, *Computational Chemistry – a Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, Wiley-Interscience, Toronto, 2001.
- [22] A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G.C. Verschoor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1984) 1349.
- [23] (a) Q.-X. Liu, Y. Bo, X.-J. Zhao, Z.-X. Zhao, J.-H. Wang, X.-G. Wang, *CrysEngComm* 16 (2014) 1950;  
 (b) X. Xu, Z. Xi, W. Chen, D. Wang, *J. Coord. Chem.* 60 (2007) 2297;  
 (c) P.-N. Wang, C.-W. Yeh, H.-A. Tsai, J.-C. Wang, M.-C. Suen, *Acta Cryst. E67* (2011) m881;  
 (d) K. Fujisawa, R. Kanda, Y. Miyashita, K. Okamoto, *Polyhedron* 27 (2008) 1432;  
 (e) I.V. Morozov, V.N. Serezhkin, S.I. Troyanov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 57 (2008) 439;  
 (f) I.V. Morozov, V.N. Serezhkin, S.I. Troyanov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 58 (2009) 2407;  
 (g) C.C. Addison, N. Logan, S.C. Wallwork, C.D. Garner, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 25 (1971) 289.
- [24] (a) C. Bonnier, D.D. Machin, O. Abdi, B.D. Koivisto, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 3756;  
 (b) C. Bonnier, D.D. Machin, O.K. Abdi, K.C.D. Robson, B.D. Koivisto, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 7011.
- [25] K. Matyjaszewski, in: K. Matyjaszewski (Ed.), *Controlled Radical Polymerization*, American Chemical Society, 1998. Chapters 1 and 16.
- [26] L. Henry, *Compt. Rendus* 120 (1895) 1265.
- [27] (a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 2561;  
 (b) S.E. Milner, T.S. Moody, A.R. Maguire, *Eur. J. Org. Chem.* (2012) 3059;  
 (c) L. Mei, Y. Hao, Z.J. Hai, H.K. Liang, P.W. Min, *Res. Chem. Intermed.* 35 (2009) 123;  
 (d) S. O'Reilly, P.J. Guiry, *Synthesis* 46 (2014) 722;  
 (e) A.P. Luzzio, *Tetrahedron* 57 (2001) 915;  
 (f) A.P. Thankachan, S. Asha, K.S. Sindhu, G. Anilkumar, *RSC Adv.* 5 (2015) 62179;  
 (g) D. Ran, T. Shen, X. Zhou, J. Li, F. Cui, C. Ma, Q. Song, *Russ. J. Org. Chem.* 49 (2013) 849;  
 (h) G. Desimoni, G. Faita, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* 106 (2006) 3561;  
 (i) V.A. Pavlov, T.N. Pavlova, *Russ. Chem. Rev.* 79 (2010) 881.
- [28] (a) M.J. Moure, R. SanMartin, E. Domínguez, *Adv. Synth. Catal.* 356 (2014) 2070;  
 (b) D.-D. Qin, W. Chen, X. Tang, W. Yu, A.-A. Wu, Y. Liao, H.-B. Chen, *Asian J. Org. Chem.* 5 (2016) 1345;  
 (c) P. Saejueng, C.G. Bates, D. Venkataraman, *Synthesis* (2005) 1706;  
 (d) C.G. Bates, P. Saejueng, J.M. Murphy, D. Venkataraman, *Org. Lett.* 4 (2002) 4727;  
 (e) E.A. Jaseer, D.J.C. Prasad, G. Sekar, *Tetrahedron* 66 (2010) 2077;  
 (f) R. Wang, S. Mo, Y. Li, Z. Shen, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 713;  
 (g) A. Arcadi, F. Blesi, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, F. Marinelli, *Tetrahedron* 69 (2013) 1857;  
 (h) A. Arcadi, F. Blesi, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 5149;  
 (i) S. Indu, P. Subramanian, K.P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 7193;  
 (j) C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* (2010) 4368;  
 (k) M. Wu, J. Mao, J. Guo, S. Ji, *Eur. J. Org. Chem.* (2008) 4050;  
 (l) J.-H. Li, J.-L. Li, D.-P. Wang, S.-F. Pi, Y.-Z. Xie, M.-B. Zhang, X.-C. Hu, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 2053;  
 (m) K. Okura, M. Furuue, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 4716;  
 (n) G.J.S. Doad, J.A. Barltrop, C.M. Petty, T.C. Owen, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1597;  
 (o) C.E. Castro, E.J. Gaughan, D.C. Owsley, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 4071.
- [29] (a) K.S. Sindhu, G. Anilkumar, *RSC Adv.* 4 (2014) 27867;  
 (b) H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 6954;  
 (c) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 6954;  
 (d) J. Liu, F. Dai, Z. Yang, S. Wang, K. Xie, A. Wang, X. Chen, Z. Tan, *Tetrahedron* 68 (2012) 5678.
- [30] (a) A. Khan, A.J. Lough, R.A. Gossage, D.A. Foucher, *Dalton Trans.* 42 (2013) 2469;  
 (b) M.W. Chojnacka, A.J. Lough, R.S. Wylie, R.A. Gossage, *J. Molec. Struct.* 991 (2011) 158;  
 (c) A. Petrov, R.C. Jones, D.G. Vaughan, A.J. Lough, R.A. Gossage, *Crystals* 1 (2011) 229.
- [31] (a) R.C. Jones, K. Herasymchuk, T. Mahdi, A. Petrov, S. Resanović, D.G. Vaughan, A.J. Lough, J.W. Quail, B.D. Koivisto, R.S. Wylie, R.A. Gossage, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 3484;  
 (b) J.W. Quail, R.A. Gossage, *Proc. Nova Scotian Inst. Sci.* 46 (2011) 175.
- [32] Spartan 10.0, Wavefunction Inc., Irvine CA (U.S.A.).

## Conclusiones Generales

En la presente *Tesis Doctoral* se ha descrito el empleo de: *i*) diferentes metales de transición (Au, Pd y Ru); *ii*) compuestos organometálicos polares del bloque *s* (RLi/RMgX); o *iii*) enzimas (cetoreductasas), en diversos medios de reacción sostenibles [mezclas eutécticas (*DESs*) basadas en cloruro de colina (*ChCl*), medios acuosos o glicerol], para promover distintas reacciones de síntesis orgánica, tratando de diseñar procesos que maximicen los *Principios de la Química Sostenible*. Así:

1. En la primera parte del *Capítulo 1* se ha descrito el uso de nuevos complejos iminofosforano de Au(I) como catalizadores eficientes y selectivos en procesos de cicloisomerización de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en mezclas eutécticas profundas (*DESs*) basadas en cloruro de colina (*ChCl*), permitiéndonos llevar a cabo la síntesis de enol-lactonas cíclicas de cinco miembros altamente funcionalizadas a temperatura ambiente y con bajas cargas de catalizador. Además, la reacción tiene lugar sin necesidad de emplear bases, aditivos o atmósfera protectora. Finalmente, es importante destacar que el empleo de la mezcla eutéctica 1*ChCl*/2*Urea* nos ha permitido reciclar el sistema catalítico en un número máximo de 4 ciclos consecutivos.
2. En la segunda parte del *Capítulo 1* se ha estudiado la síntesis y caracterización de nuevos complejos mono- y dinucleares de oro(I) con ligandos mixtos tipo iminofosforano-fosfina, junto con su aplicación en la cicloisomerización selectiva y eficiente de alquinil amidas, permitiéndonos obtener una familia variada de alquiliden lactamas heterocíclicas de cinco miembros. Se ha observado que el catalizador soporta el uso de agua o disolventes eutécticos (*DESs*) como medios de reacción sostenibles, pudiendo llevarse a cabo esta reacción de cicloisomerización, a temperatura ambiente, sin emplear atmósfera protectora y sin añadir al medio de reacción sales de plata (para producir la disociación del cloruro y formar así la especie catalíticamente activa) o bases. Por último, es importante mencionar que éste es el primer ejemplo bibliográfico donde se describe la posibilidad de reciclar el sistema catalítico en la cicloisomerización de alquinil amidas.
3. En el segundo *Capítulo* de la presente *Memoria*, se ha descrito el diseño de nuevas reacciones quimioenzimáticas (en medio acuoso y sin necesidad de utilizar atmósfera protectora) para llevar a cabo la síntesis *one-pot* de alcoholes secundarios enantiopuros funcionalizados. Así, en un primer paso de reacción, hemos estudiado procesos de cicloisomerización/solvólisis de alquinos terminales con sustituyentes nucleófilos heteroatómicos (alquinoles/ácidos  $\gamma$ -alquinoicos/alquinil amidas) y catalizados por metales de transición (Pd y Au) para generar de forma cuantitativa cetonas proquirales. Posteriormente, y usando directamente el crudo de reacción proveniente

del proceso catalizado por metales en medio acuoso, hemos convertido las cetonas proquirales obtenidas de forma transitoria en los correspondientes alcoholes secundarios enantiopuros empleando cetoreductasas como biocatalizadores. Un minucioso y concienzudo estudio de las condiciones de reacción requeridas para cada tipo de proceso catalítico nos ha permitido llevar a cabo de forma exitosa la combinación de los catalizadores metálicos y enzimáticos empleados, sin necesidad de utilizar ningún proceso de aislamiento o purificación de intermedios, estando por tanto de nuevo en consonancia con los *Principios de la Química Sostenible*.

4. En el tercer *Capítulo* de esta *Tesis Doctoral* hemos estudiado la reacción de isomerización de alcoholes alílicos en cetonas saturadas catalizada por un complejo bis(alilo)-acetato de Ru(IV) en diferentes medios eutécticos (*DESS*) basados en cloruro de colina (*ChCl*). Teniendo en cuenta que este proceso de isomerización permite obtener de nuevo cetonas proquirales en rendimientos cuantitativos y bajo condiciones de reacción muy suaves, decidimos combinar este proceso de isomerización de mezclas racémicas de alcoholes alílicos catalizado por rutenio en *DESS* con: *i*) la bio-reducción de cetonas en alcoholes secundarios enantiopuros promovida por cetoreductasas; o *ii*) la adición quimioselectiva y ultrarrápida de reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a cetonas para generar alcoholes terciarios altamente funcionalizados. De nuevo, el uso de la mezcla eutéctica *1ChCl/2Gli* permite que ambos procesos puedan amalgamarse sin necesidad de realizar ningún proceso intermedio de aislamiento o purificación.
5. Finalmente, en el *Capítulo 4* se encuentran descritos dos trabajos realizados en colaboraciones internacionales con los grupos de la Prof. Eva Hevia (Glasgow, Reino Unido) y del Prof. Robert A. Gossage (Toronto, Canadá) en los que se describe, respectivamente: *i*) la adición de reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a nitrilos en glicerol (como disolvente sostenible), a temperatura ambiente y en ausencia de atmósfera protectora; y *ii*) la síntesis y caracterización de nuevos complejos de Cu(II) con ligandos pincer tridentados  $\kappa^3\text{-N,N',N''}$  con esqueleto tipo pinacolina, y el estudio de su actividad catalítica en procesos de heteroanulación de 2-yodofenol con fenilacetileno.